



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**“Estudio de la Eficacia y Seguridad de Pregabalina en
Pacientes con Neuropatía Diabética Dolorosa en el
Hospital General “B” ISSSTE Pachuca”**

Tesis que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

Presenta:

L.F. AURORA MAYELA VAQUERO BÁEZ

Directora de Tesis

DRA. MINARDA DE LA O ARCINIEGA

San Agustín Tlaxiaca Hgo. Marzo de 2012





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

Of. No MCBS/2012/13
Asunto: Asignación de Jurado de examen

L.F. Aurora Mayela Vaquero Báez
Candidata a Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud

Por este conducto le comunico el jurado que le fue asignado a su Tesis titulada "Estudio de la eficacia y seguridad de pregabalina en pacientes con neuropatía diabética dolorosa en el Hospital General "B" ISSSTE Pachuca", con el cual obtendrá el **Grado de Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud** y que después de revisarlo han decidido autorizar la impresión de la misma, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTA	DRA. MINARDA DE LA O ARCINIEGA
PRIMER VOCAL	MSP. JOSEFINA REYNOSO VÁZQUEZ
SECRETARIO	M. en C. ALEJANDRO CHEHUE ROMERO
SUPLENTE	MSP. GRACIELA NAVA CHAPA
SUPLENTE	DRA. CLAUDIA VELÁZQUEZ GONZÁLEZ

Sin otro asunto en particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente

"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 7 de marzo de 2012

M.C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLAREAL
DIRECTOR

M.C. ESP. MARICELA GUEVARA CABRERA
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO ICSA

DR. JUAN ELIEZER ZAMARRIPA CALDERÓN
COORDINADOR DEL PROGRAMA

Laboratorio de Materiales Dentales /Clínica de Odontología Ciudad del Conocimiento carretera Pachuca Tulancingo Km. 4.5
Mineral de la Reforma Hgo. C.P. 42184 Tel: (771) 7172000 ext. 6991 correo electrónico mtria_bio_sal@uaeh.edu.mx



Durante el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo económico de una beca para estudios de posgrado otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAyT), número de beca 248717. Además se realizó una estancia internacional en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de la Nieves, Granada, España.

La parte experimental de esta tesis se realizó en el Hospital General "B" ISSSTE Pachuca, bajo la dirección de la Dra. Minarda De la O Arciniega, tutora la M.S.P. Josefina Reynoso Vázquez, con el apoyo de los integrantes del Comité Tutorial: M. en C. Alejandro Chehue Romero, M.S.P. Graciela Nava Chapa, Dra. Claudia Velázquez González.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios, porque en los años más oscuros me dio fuerza; por permitirme ir conquistando metas.

A Aurora Mayela Miranda Vaquero, mi hija, gracias por acompañarme a mis clases, por ayudarme con la tarea, por apoyarme en mi estancia a España, pero sobre todo por ser la razón de seguir día a día. iiiiiTE AMO MUCHO MI REGALO DE DIOS!!!!

A José Tereso, mi papi, por tu apoyarme siempre y ser parte importante imprescindible de mi.

A Carmen Mayela, mi mami, por tu infinito apoyo, por compartir mis alegrías y por ser imprescindible.

A José Tereso, Dalia Yael, Carlos Alberto, Lupita, mis hermanos, por su apoyo incondicional y a los que se resisten, por hacerme más fuerte.

A Alejandro, mi cielo, por todo tu apoyo en las buenas, en las malas y en la desesperanza, por tus buenas vibras y maravillosos deseos; y, sobre todo por estar conmigo aún en la distancia...

Al Ing. Dante, Sra. Lety, Dany y Dante, gracias por todo su apoyo, son parte de mi familia.

A la Dra. Minarda, por su infinito apoyo en todo, por compartir sus conocimientos y por adentrarse en el proyecto.

A Josefina por tu gran apoyo y por compartir tus conocimientos conmigo.

Al Dr. Raúl Camacho Gómez y al Dr. José Luis Hernández Pérez por todo su apoyo, este trabajo también es de ustedes.

Al Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández y a todo el personal del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por todo el apoyo, por permitirme trabajar codo a codo con ustedes y hacerme sentir parte del equipo.

A César, gracias infinitamente por todo tu apoyo y por esos días de juego en el patio, de hacer tarea y de descubrir el cambio de horario

A ti, seguirás estando en mi corazón hoy y siempre... iiiiiiTE AMO MUCHO!!!!!!

Nadie está libre de decir estupideces, lo malo es decir las con énfasis.

Michel Eyquem de Montaigne.

Un poco de ciencia aleja de Dios, pero mucha ciencia devuelve a él.

Louis Pasteur.

No podemos modelar a nuestros hijos según nuestros deseos, debemos estar con ellos y amarlos como Dios nos los ha entregado.

Johann Wolfgang Goethe.

ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras	ix
Índice de tablas	x
Abreviaturas	xi
Resumen	xii
Abstract.....	xiii
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes	4
2.1. Generalidades sobre diabetes mellitus.....	4
2.2. Neuropatía diabética	7
2.3. Dolor neuropático.....	12
2.4. Neuropatía diabética dolorosa	16
2.5. Tratamiento farmacológico en la neuropatía diabética Dolorosa	19
2.6. Monografía de pregabalina.....	21
2.7. Seguimiento farmacoterapéutico	27
2.8. Marco teórico	42
2.8.1. Estudios clínicos sobre la farmacoterapia de la neuropatía diabética a nivel mundial	42
2.8.2. Farmacoterapia de la neuropatía diabética en México	46
2.8.3. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes diabéticos	47

III. Justificación	49
IV. Hipótesis	51
V. Objetivos	52
5.1. Objetivo general.....	52
5.2. Objetivos específicos.....	52
VI. Metodología	53
6.1. Tipo de estudio	53
6.2. Diseño del estudio	53
6.3. Seguimiento farmacoterapéutico	55
6.4. Análisis estadístico	57
VII. Resultados.....	59
VIII. Discusión de resultados.....	67
IX. Conclusiones	73
X. Recomendaciones	74
XI. Bibliografía.....	75
XII. Anexos	85
Anexo 1. Consentimiento informado	85
Anexo 2. Formato de recolección de datos.....	86
Anexo 3. Cuestionario para la valoración de dolor.....	88
XIII. Glosario de términos.....	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Mecanismo fisiopatológico del dolor neuropático.	17
Figura 2.	Estructura molecular 3D de la pregabalina. Ácido-S-3-aminometil-5-metilhexanoico.	22
Figura 3.	Mecanismo de acción de la pregabalina.	25
Figura 4.	Género de los pacientes que participaron en el estudio.	59
Figura 5.	Patologías concomitantes de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa.	61
Figura 6.	Escala promedio de dolor.	62
Figura 7.	Tabla de adherencia al tratamiento.	64
Figura 8.	Errores de medicación.	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de la diabetes mellitus.	5
Tabla 2.	Clasificación de la neuropatía diabética.	9
Tabla 3.	Términos utilizados para describir síntomas del dolor neuropático.	13
Tabla 4.	Lesiones anatomopatológicas de la neuropatía diabética dolorosa.	17
Tabla 5.	Fármacos empleados para el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética dolorosa.	20
Tabla 6.	Ajuste de dosis de pregabalina en pacientes con insuficiencia renal.	23
Tabla 7.	Regresión lineal, años de diabetes y de neuropatía diabética.	60
Tabla 8.	Medicación concomitante.	63
Tabla 9.	Reacciones adversas de la pregabalina.	65

ABREVIATURAS

CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10
DM	Diabetes Mellitus
ENEC	Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas
ENSA II	Encuesta Nacional de Salud II
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GRD	Ganglio de la Raíz Dorsal
IASP	Por sus siglas en inglés, Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
ND	Neuropatía Diabética
NDD	Neuropatía Diabética Dolorosa
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos
RNM	Resultados Negativos asociados a la Medicación
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

Introducción: Las repercusiones de la hiperglucemia crónica sobre el organismo son múltiples; los principales daños son la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética. La neuropatía diabética dolorosa es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus que afecta aproximadamente al 25% de los pacientes diabéticos. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del anticonvulsivante pregabalina realizando un seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. **Metodología:** Estudio clínico de cohorte, abierto, prospectivo, longitudinal, durante un periodo de seis meses, siguiendo el método de Dáder modificado. Se incluyeron pacientes de la consulta externa del Hospital General "B" ISSSTE Pachuca. **Resultados:** Ingresaron un total de 40 pacientes, el sexo predominante fue el femenino (56%). Se proporcionaron en total 240 consultas farmacéuticas a los pacientes durante todo el estudio sobre su enfermedad y su tratamiento. Se realizó conteo de tabletas en cada sesión, al inicio solo el 65% de los pacientes tenían un conteo correcto y al final del estudio se obtuvo un 97.5%. Se detectaron 1.5% de errores de medicación de omisión y todos fueron resueltos. Las dosis de pregabalina utilizadas fueron de 150-600 mg/día, el 72.5% de los pacientes presentaron mejoría en la escala de dolor a dosis de 150 mg/día. El 52.5% de los pacientes presentaron una reacción adversa, siendo las más frecuentes la somnolencia y el mareo. **Conclusiones:** En este estudio los resultados indican que la pregabalina resultó ser un medicamento eficaz y seguro en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. La consulta farmacéutica, así como el seguimiento farmacoterapéutico, contribuyó a incrementar el apego del paciente a su tratamiento farmacológico, en el 97.5% de los casos, y se resolvieron los resultados negativos a la medicación.

ABSTRACT

Introduction: The consequences of chronic hyperglycemia in the organism are multiple; the main injuries are diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Painful diabetic neuropathy is one of the most common complications of diabetes, affecting about 25% of diabetic patients. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of pregabalin, an anticonvulsant, carrying out a pharmacotherapy follow up in patients with painful diabetic neuropathy. **Material and methods:** A longitudinal, prospective, open cohort study was performed during six months, including outpatient with painful diabetic neuropathy in the Hospital General "B" ISSSTE Pachuca, following the Dader method with modifications. **Results:** 40 patients were studied, of which 56% are female. The pharmacist got ahead 240 interview to the patients, in order to provide them information and advice about their medication and disease. The medication was counted in each interview, at the beginning of the study only the 65% of the patients had the medication count correctly, and at the end of the study 97.5% of patients showed adherence to treatment. Medication errors were detected in 1.5% of patients, there were of omission and all of them were resolved. The doses of pregabalin used in this study were 150 to 600 mg/day. 72.5% of the patients had an improvement of their condition with less pain at dose of 150 mg/day. 52.5% of the patients presented an adverse drug reaction, the drowsiness and dizziness were the mean reactions. **Conclusions:** In this study the results show that pregabalin could be effective and safety for therapy of painful diabetic neuropathy. The pharmacist's consultation, as well as pharmacotherapy follow up, could be increase the treatment adherence, 97.5% in this study, which is reflected in a proper disease control.

I. INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus (DM) se define como la enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas¹. Las repercusiones de la hiperglucemia crónica sobre el organismo son múltiples, pero las más graves probablemente son: el daño renal, retiniano y a nivel de sistema nervioso, que dan lugar a la disfunción de estos tejidos².

La diabetes mellitus afecta aproximadamente a 246 millones de personas a nivel mundial y se estima que de esta población, 20 a 30 millones son afectadas por neuropatía diabética (ND), que es una alteración de la función o cambio patológico en los nervios. Los tipos principales de neuropatía diabética son sensitivo-motora y autonómica². La sintomatología suele ser incapacitante porque se producen ciertos cambios neuropáticos en el nervio periférico, dando como resultando una alta morbilidad y por lo tanto, una consecuente reducción en la calidad de vida del paciente, sobre todo por la presencia de dolor de tipo neuropático

conocida como neuropatía diabética dolorosa. Las manifestaciones clínicas sensitivas de la neuropatía diabética consisten principalmente en dolor de tipo quemante, lancinante, ardoroso con sensación de quemadura, parestesias y disestesias, sobre todo en extremidades inferiores. Para aliviar el dolor neuropático periférico se emplean principalmente antidepresivos, anticonvulsivantes y analgésicos opioides³.

Sin embargo, el tratamiento del dolor neuropático del diabético, constituye uno de los problemas más importantes de la neuropatía diabética^{3, 4}. En ocasiones la valoración del dolor es muy difícil, debido a que el paciente simultáneamente presenta depresión y el control de ésta es fundamental en el contexto terapéutico global⁴.

El seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes es un concepto relativamente moderno que ha surgido como una evolución de la farmacia, como una práctica profesional orientada al paciente, el cual se sitúa en el centro de la actividad asistencial desarrollada. El farmacéutico se involucra en una relación terapéutica con el paciente en la que no sólo aporta sus conocimientos como experto del medicamento, sino que además, colabora con el resto de profesionales sanitarios para conseguir la optimización de la farmacoterapia y mejora de calidad de vida del paciente⁵.

En el presente estudio clínico se evaluó la eficacia y seguridad del anticonvulsivante pregabalina, realizando un seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con neuropatía diabética dolorosa en tratamiento con este medicamento, con la finalidad determinar su utilidad en este tipo de dolor neuropático en la población mexicana.

II. ANTECEDENTES.

2.1. Generalidades sobre diabetes mellitus.

Existen diferentes definiciones para la diabetes mellitus, según la Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes, se define como¹: “la enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas”.

La diabetes mellitus se encuentra entre las enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) versión 10 (ICD-10, por sus siglas en inglés: *International Classification of Diseases*) de la Organización Mundial de la Salud y se clasifica en diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus asociada con desnutrición y otros tipos de diabetes mellitus específicos y no específicos⁶. Por otro lado, con fines de diagnóstico y tratamiento, se emplea la siguiente clasificación: diabetes mellitus tipo I,

diabetes mellitus tipo II, diabetes gestacional y otros tipos específicos, cuyas características se describen en la Tabla 1¹.

Tabla 1. Clasificación de la diabetes mellitus

TIPO	Características
Diabetes mellitus tipo I	Tipo de diabetes en la que existe destrucción de células beta del páncreas, generalmente con deficiencia absoluta de insulina. Los pacientes pueden ser de cualquier edad, casi siempre delgados y suelen presentar un comienzo abrupto de signos y síntomas con insulinopenia antes de los 30 años de edad.
Diabetes mellitus tipo II	Es la forma más común de diabetes en la que se presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción, puede ser absoluta o relativa. Los pacientes suelen ser mayores de 30 años cuando se hace el diagnóstico.
Diabetes gestacional	Es la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono que se detecta por primera vez durante el embarazo, ésta traduce una insuficiente adaptación a la insulinoresistencia que se produce en la gestante.
Otros tipos específicos	Puede ser por defectos genéticos en la función de las células beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas, endocrinopatías, diabetes inducida químicamente o por infecciones, diabetes poco común mediada inmunitariamente y por otros síndromes genéticos.

Las complicaciones crónicas de la diabetes constituyen dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social una de las primeras causas de invalidez, muerte y altos costos en la atención médica. Dentro de estas complicaciones se encuentran: la retinopatía, el daño renal, y la neuropatía. A esta última se le considera como una complicación silenciosa, pero cuando se presentan síntomas éstos suelen ser incapacitantes porque traducen daño extenso y avanzado, si bien, algunas

series indican que desde el primer año de evolución ya existen ciertos cambios neuropáticos en el nervio periférico⁷.

En el mundo existen alrededor de 246 millones de personas que padecen DM y se estima que llegarán a 370 millones en el año 2030. Más del 50% de ellos vive en países en desarrollo y cerca del 80% de los años de vida que pierde la población que es afectada por las discapacidades ocasionadas por la DM, ocurre en los países pobres. En el año 2000, se calculó que el número de diabéticos en América era de 35 millones, cifra que se incrementará a 64 millones en 2025; el 52% de los diabéticos se encuentran en América Latina y el Caribe, y esa proporción crecerá a 62% en 2025².

La situación en México es parecida al resto del mundo, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) reportó prevalencia general de 8.2 y 21% en personas de 60 a 69 años de edad. En la Encuesta Nacional de Salud II (ENSA-II 1994) la prevalencia fue de 9% para la población mayor de 60 años y se ubicó entre los principales problemas de salud reportados².

En la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA) se registró una prevalencia general de 7.5% en la población mayor de 20 años como

causa de morbilidad; la DM tipo 2 produjo 287,180 casos nuevos, ocupando el décimo lugar dentro de las veinte principales causas de enfermedad en el país². En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) se reportó una prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional de 7%, en el grupo de 50 a 59 años la proporción llegó a 13.5%, en el grupo de 60 a 69 años fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres⁸.

En México, esta enfermedad es la primera causa de muerte desde el año 2000. Un estudio realizado sobre la mortalidad por DM reportó que la expectativa que tiene un paciente con esta patología, que se encuentre entre los 61 y 70 años, oscila en torno a 10 años².

2.2. Neuropatía diabética.

Una de las complicaciones que se presenta comúnmente en la DM es la neuropatía diabética, ésta puede definirse como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de las partes somáticas o autonómicas del sistema nervioso periférico en personas con diabetes⁴. En la Norma Oficial Mexicana se describe a la ND, como neuropatía somática a la que afecta los nervios sensitivos y motores voluntarios y puede corresponder a un daño difuso (polineuropatía) o localizado en un nervio

(mononeuropatía) y la neuropatía autonómica (visceral) es la que se manifiesta por diarrea, gastroparesia, vejiga neurogénica, disfunción eréctil e hipotensión ortostática, entre otras complicaciones. Asimismo se indica que debe de valorarse a los 5 años del diagnóstico en diabetes tipo 1 y al momento del diagnóstico en la diabetes tipo 2. El subdiagnóstico permite la evolución de las alteraciones hasta extremos peligrosos para la función del pie o mano dañada e incluso la vida¹.

Su prevalencia es difícil de estimar debido a los diferentes criterios de diagnóstico. Sin embargo, varios estudios realizados en hospitales, mediante cohortes, sobre la polineuropatía sensorial reporta una prevalencia muy cercana al 45%⁹. Es de esperar que las cifras aumentaran con la incorporación de técnicas más sensibles al equipo de diagnóstico clínico del médico, como la neuroconducción sensorial y motora y los potenciales evocados⁷.

Debido a la gran diversidad de manifestaciones clínicas, ha resultado difícil adoptar una sola clasificación para la neuropatía diabética. En la Tabla 2 se describen algunos tipos y subtipos de estas neuropatías.

Tabla 2.¹⁰ Clasificación de la neuropatía diabética

TIPO	SUBTIPO
Neuropatía autonómica	<ul style="list-style-type: none">○ Hipotensión postural○ Arritmia○ Isquemia asintomática○ Retención de orina○ Disfunción eréctil○ Gastroparesis○ Estreñimiento○ Diarrea
Pinzamiento Nervioso	<ul style="list-style-type: none">○ Nervios craneales○ Séptimo nervio: parálisis facial y riesgo de úlcera de córnea○ Tercer nervio: ojo cerrado○ Sexto nervio: pupila dirigida a la nariz○ Túnel carpiano
Mononeuropatía	<ul style="list-style-type: none">○ Amiotrofia○ Radiculopatía
Neuropatía periférica – motriz y sensorial	<ul style="list-style-type: none">○ Forma más frecuente de neuropatía○ Afecta aproximadamente al 50% tras 15 años○ Afecta primero a los nervios largos (pies y piernas).○ Distribución en forma de guante y calcetín.○ Bilateral.○ Síntomas similares

La ND es el resultado de complicaciones metabólicas, vasculares, deficiencia de factores de desarrollo nervioso y probablemente factores genéticos, inmunitarios o combinados que dan lugar a cambios funcionales y estructurales producidos en gran medida por estados de hiperglucemia. Los cambios metabólicos pueden originar disfunción nerviosa aguda. Las diferencias de susceptibilidad del paciente ante los diversos tipos de neuropatías diabéticas podrían estar relacionadas con el control de la glucemia, la duración de la enfermedad, la contribución de algunos factores que funcionan como neurotoxinas y mecanismos desconocidos

facilitadores o inhibidores, aún no bien conocidos. Las ND más comunes son la difusa, simétrica sensorial y autonómica³.

La exposición crónica a la hiperglucemia es al parecer el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la ND, por desgracia, el control de la glucemia no siempre controla el dolor neuropático. Sin embargo, lo que si ocurre es que el control estricto de la diabetes impide que la neuropatía empeore. Los tratamientos de uso reciente en la clínica son³:

- Suplementos de mioinositol. Existen varios estudios que sugieren que estos suplementos pueden mejorar la neuropatía, sin embargo, el tratamiento debe ser prolongado, al menos durante seis meses para que alcance un efecto significativo.
- Inhibidores de la aldosa reductasa. Inhiben la conversión de glucosa a sorbitol a través de la vía de los polioles. Ejercen su función evitando la deficiencia de mioinositol neuronal y aumentando la actividad de la bomba de adenosintrifosfato de sodio-potasio, evitando así o disminuyendo el daño nervioso estructural y el deterioro en la velocidad de conducción causado por la actividad excesiva de esta vía.

- Aminoguanidina. Inhiben la glucosilación, está implicada en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes. Este medicamento inhibe *in vitro* la formación de productos de glucosilación avanzada en el colágeno y su administración a ratas diabéticas también inhibe la acumulación de productos de glucosilación avanzada y el entrecruzamiento en el tejido conectivo de la pared arterial.
- Gangliósidos. Son sialoglicolípidos encontrados en las membranas de las células nerviosas.
- Aceite de malvarrosa. Los pacientes diabéticos tienen deficiencia en la capacidad de generar ácido araquidónico de los fosfolípidos de su membrana, y por lo tanto, una deficiencia en el sustrato para la síntesis de ciertas prostaglandinas y sus derivados.
- Ácido tióctico (ácido alfa lipoico). Reduce los síntomas de la neuropatía diabética periférica, que suelen manifestarse en las extremidades mediante dolor, ardor o entumecimiento. También puede prevenir la disfunción nerviosa general e incrementar la irrigación sanguínea hacia los nervios e incluso ayudar a su regeneración. De hecho, en la Norma Oficial Mexicana se indica que este ácido alfa lipoico de alta liberación a dosis de 600 mg dos o tres veces al día, ha demostrado ser el único tratamiento etiopatogénico de leve a moderado¹.

Toda la sintomatología provoca una pérdida en la calidad de vida, tanto de los pacientes como de sus familiares, así como en su comunidad y entorno laboral. La ND está asociada a depresión, ansiedad y problemas con la calidad del sueño. Muchos pacientes con neuropatía no son diagnosticados apropiadamente, por lo tanto, no reciben el tratamiento adecuado o reciben el tratamiento correcto pero a dosis bajas¹¹. Por lo cual, el profesional farmacéutico debe colaborar en el tratamiento integral del paciente diabético con ND.

2.3. Dolor neuropático.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define al dolor como una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a daño tisular potencial o actual, o descrita en términos de dicho daño. La inhabilidad para comunicarse de ninguna manera niega la posibilidad que un individuo manifieste dolor y necesite un tratamiento apropiado que lo alivie^{12, 13}.

Existen diferentes clasificaciones para el dolor, éstas puede ser en base al tiempo de duración, a la intensidad del dolor o al mecanismo fisiopatológico.

De acuerdo al tiempo de duración de dolor, existe la clasificación de dolor agudo, con una evolución menor a 6 meses, y dolor crónico, evolución mayor a 6 meses. El primero, es considerado un dolor útil dado que nos avisa de la existencia de un daño, en cambio el dolor crónico no tiene esa utilidad ya que da lugar a una fijación del dolor¹³.

Desde el punto de vista de su mecanismo neurofisiológico, el dolor ha sido clasificado en las siguientes categorías: dolor fisiológico o nociceptivo, inflamatorio y neuropático¹⁴.

El dolor neuropático es aquel iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso, que se manifiesta por presencia de sensaciones dolorosa referidas como alodinia e hiperalgesia. En la Tabla 3 se describen algunos términos empleados para definir los síntomas en este tipo de dolor¹².

El dolor neuropático se genera como resultado de cambios que ocurren en la transmisión normal del impulso doloroso. Estas alteraciones han sido detectadas en las terminaciones nerviosas periféricas, en el ganglio de la raíz dorsal (GRD), en el asta posterior de la espina dorsal y en la corteza somatosensorial. Además de cambios en las neuronas

afectadas, se observan modificaciones en las propiedades eléctricas de las neuronas normales remanentes¹⁵.

Tabla 3. Términos utilizados para describir síntomas del dolor neuropático

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Hiperpatía	Aumento de la respuesta a un estímulo doloroso.
Disestesias	Sensación dolorosa anormal en ausencia de estímulo (quemante, cuchillada, ardor)
Hiperalgesia	Aumento de la percepción en la intensidad de un impulso doloroso.
Hipoestesia	Reducción de la sensibilidad al tacto.
Alodinia	Dolor inducido por un estímulo no doloroso (contacto con la ropa).

Las manifestaciones clínicas del dolor neuropático son¹⁰:

- Adormecimiento.
- Quemazón.
- Sensación de alfileres o agujas.
- Dolor insoportable.

La etiología del dolor neuropático es muy variada. Existen diferentes síndromes asociados a este tipo de dolor, como por ejemplo casos debidos a infección de VIH asociados a neuralgia o neuralgia postherpética; alteraciones metabólicas como neuropatía diabética, déficit nutricional, hipotiroidismo, amiloidosis, insulinoma; medicamentos como isoniacida, nitrofurantoína, cisplatino, vincristina; hereditario como la porfiria;

síndrome de dolor regional complejo; síndrome de dolor post-accidente isquémico cerebrovascular, traumatismo del tronco nervioso; trauma del nervio periférico o atrapamiento como neuralgia del trigémino o dolor del miembro fantasma; algunos tipos de dolor relacionados con las neoplasias; alteraciones de la médula espinal como la esclerosis múltiple⁴.

Mecanismo fisiopatológico del dolor neuropático. A diferencia del dolor nociceptivo o fisiológico, el dolor neuropático es sostenido por un proceso aberrante o sensibilización anormal en el sistema nervioso central o periférico, es desproporcionado a la estimulación del nociceptor, el dolor es patológico, asociado al daño del nervio y no tiene una función protectora como en el dolor de tipo fisiológico^{16, 17}. Se han propuesto varios mecanismos periféricos y centrales que participan en el inicio, desarrollo y permanencia del dolor neuropático. Las neuronas sensitivas lesionadas pueden desarrollar un cambio en su excitabilidad, generando potenciales de acción aberrantes o cambios de potenciales de acción espontáneamente, conocida como actividad o excitabilidad ectópica. Esto se debe a que los canales de sodio se encuentran aumentados y los canales de potasio que se encuentran disminuidos. Esta actividad ectópica es la responsable de las sensaciones espontáneas como parestesia, disestesia y dolor quemante. El tratamiento potencial dirigido a la actividad ectópica serían los bloqueadores de los canales de sodio y

abridores de canales de potasio^{14, 18}. La subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, también se encuentra regulada a la alta después de la lesión del nervio, esto puede contribuir a la acción analgésica de los gabapentinoides en este tipo de dolor. El dolor neuropático también se puede generar por una pérdida del sistema inhibitorio, sensibilización periférica, activación de la facilitación descendente, también existe regulación a la alta de dinorfina espinal y cambios en la conectividad sináptica, entre otros^{15, 16}.

2.4. Neuropatía diabética dolorosa.

La neuropatía diabética dolorosa (NDD) se define como la presencia de signos y síntomas por disfunción de nervios periféricos en pacientes diabéticos. En la DM, la NDD es la complicación con mayor impacto en el área física, psicológica y económica, su prevalencia es de 8% en pacientes recién diagnosticados y más de 50% en pacientes con larga evolución¹⁹. Dentro de la NDD, la más común es la sensitiva-motora simétrica distal, la cual se manifiesta con dolor, alteraciones de la sensibilidad (guante o calcetín), alteraciones motoras y de los reflejos tendinosos y síntomas autonómicos; cabe señalar que es la principal causa de amputaciones no traumáticas de las extremidades. El dolor asociado con NDD es frecuentemente descrito como: ardoroso, tipo pinchazo con aguja, descarga eléctrica, hormigueo, entumecimiento, parestesias, hiperestesia,

dolor profundo que típicamente se incrementa por la noche. En la figura 1 se representa el mecanismo fisiopatológico²⁰.

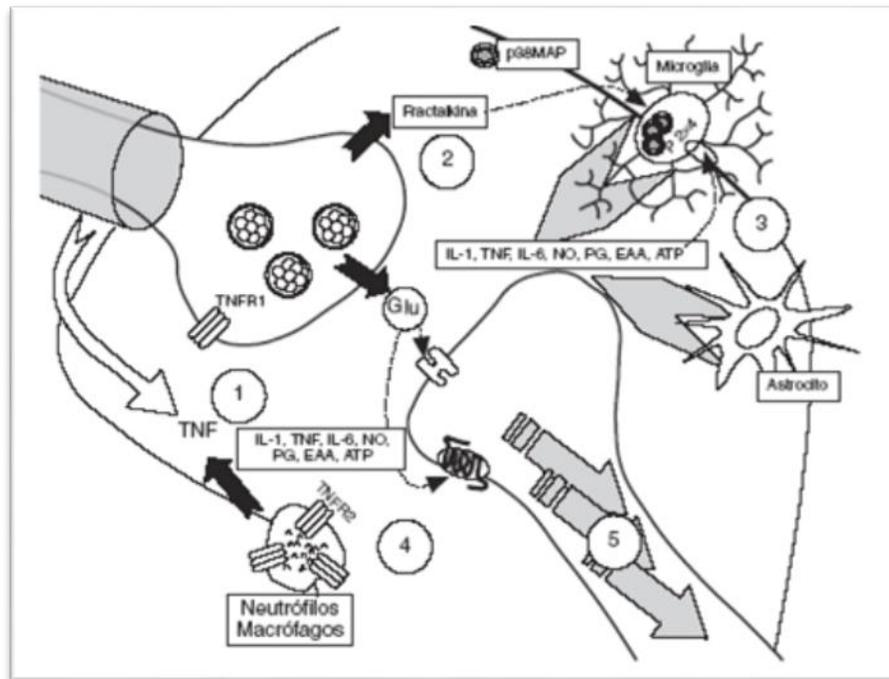


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico del dolor neuropático

Las principales lesiones anatomopatológicas de la neuropatía diabética dolorosa se indican en la Tabla 4²¹.

Tabla 4. Lesiones anatomopatológicas de la neuropatía diabética dolorosa

- Lesión mixta, simétrica y distal, de predominio sensitivo
- Lesión uniforme de las fibras nerviosas pequeñas (A- δ y C)
- Con el paso del tiempo se lesionan las fibras nerviosas gruesas (A- β)
- Acumulación de productos glicosilados y alcoholes como el sorbitol, sobre las fibras nerviosas
- Al inicio no hay alteración de las fibras vegetativas

El examen clínico periódico de los pacientes diabéticos es esencial para detectar síntomas y signos de neuropatía temprana. En la DM tipo 1, en el 11.6% de los pacientes la presentación es tardía pero dolorosa. En la DM tipo 2, es de inicio más temprano y con presencia de dolor en un 32.1%, de los cuales entre el 10 y 20% padecen dolor severo¹⁹.

La NDD es una condición progresiva que afecta a diversos aspectos de la vida del paciente como el humor, autoestima, relaciones interpersonales, movilidad, independencia y capacidad para trabajar, ocasionando trastornos en el sueño, depresión, y ansiedad que se reflejan en la disminución de las funciones físicas y emocionales y cognitivas. Diversos estudios han reportado, que los pacientes con dolor crónico son portadores de diversas comorbilidades, 50 al 70% padecen trastornos del sueño, más del 20% depresión, y alto índice de ansiedad. De igual forma se ha descrito la existencia de una relación directa, entre la intensidad del dolor y baja calidad del sueño, caracterizada por insomnio, despertares nocturnos y sueño no reparador, lo cual interfieren con sus actividades y conduce a una progresiva discapacidad²⁰.

La historia natural de la neuropatía diabética dolorosa es variable y su curso clínico, impredecible. En algunos pacientes, el dolor puede mejorar después de meses o años, mientras que en otros persiste y empeora²¹.

2.5. Tratamiento farmacológico en la neuropatía diabética dolorosa.

El tratamiento más común para el manejo del dolor neuropático incluye a los antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina), anconvulsivantes (valproato, carbamazepina, gabapentina, pregabalina), opiodes y otros analgésicos, parches de lidocaina tópica y capsaicina tópica²². También existen diferentes opciones terapéuticas útiles en el control del dolor de la neuropatía diabética³. Siendo dos pautas imprescindibles para el control de este tipo de dolor, la dosis y la duración del tratamiento. En la Tabla 5, se indican los fármacos más empleados en la terapia de la neuropatía diabética dolorosa.

La introducción de los nuevos anticonvulsivantes ha modificado la perspectiva del tratamiento del dolor neuropático, por lo cual es importante analizar la evidencia sobre la efectividad de estos

medicamentos en el alivio del dolor⁵. La gabapentina tiene indicaciones en cualquier tipo de dolor neuropático habiendo demostrado su eficacia y una aceptable relación beneficio/riesgo²³. Los medicamentos dependientes de voltaje de calcio, son los que han demostrado ser más eficaces para el tratamiento de la neuropatía diabética, como ziconotida, gabapentina y pregabalina²⁴.

Tabla 5. Fármacos empleados en el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética dolorosa

Grupos de Fármacos	Prototipos de Fármacos
Anticonvulsivantes ^{12, 24,25}	Gabapentina, pregabalina, carbamazepina, lamotrigina, clonazepan, valproato, y fenitoína
Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptura de serotonina ^{22, 26}	Amitriptilina, maprotilina, nortriptilina desipramina, imipramina, clomipramina, citalopram, duloxetina, paroxetina y venlafaxina
Opioides ^{27, 28}	Morfina, oxicodona, metadona, fentanil y tramadol
Antagonistas NMDA ^{29, 30, 31}	Memantina, dextrometorfano, ketamina
Neurolépticos ³	Flufenazina y metotrimeprazina.
Agentes tópicos ^{4, 22, 32, 33}	Capsaicina y lidocaína
Otros ³	Agentes vasoactivos y agentes reológicos

Los antidepresivos han sido hasta ahora los medicamentos de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático, pero en algunos casos muestran una limitada eficacia y efectos secundarios²³. Los

recaptadores de serotonina y norepinefrina, tienen efecto en la modulación de los mecanismos de analgesia endógena a través de la inhibición de las vías del dolor en el cerebro y médula espinal²².

La pregabalina es un anticonvulsivante que es eficaz para muchos síndromes de dolor neuropático, reduce el desarrollo y el mantenimiento de los síntomas del dolor neuropático³³.

2.6. Monografía de pregabalina.

La pregabalina es un análogo lipofílico del ácido gamma-aminobutírico (GABA), es el enantiomero S farmacológicamente activo del ácido-3-aminometil-5-metilhexanoico (Figura 2), también conocido como el S-3-isobutilgaba, que presenta actividad anticonvulsivante, ansiolítica, analgésica y con propiedades para modular el ciclo del sueño³⁴. Ha demostrado ser eficaz en varios modelos de dolor neuropático, daño quirúrgico y daño inflamatorio³⁵.

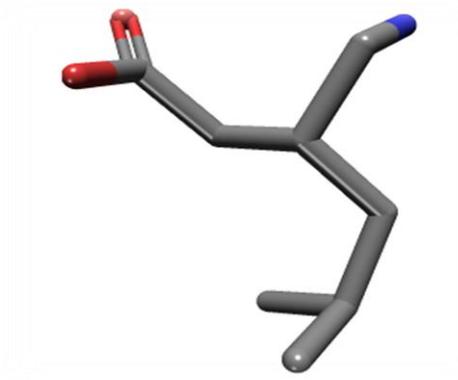


Figura 2. Estructura molecular 3D de la pregabalina. Ácido-S-3-aminometil-5-metilhexanoico

Indicaciones³⁶.

- Epilepsia en adultos: tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Trastorno de ansiedad generalizada en adultos.
- Tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Se administra por vía oral, con o sin alimentos. Bajo el siguiente régimen posológico:

- *Dolor neuropático y epilepsia:* dosis inicial 150 mg/día. De acuerdo a la respuesta y tolerancia del paciente se puede aumentar a 300 mg/día en un intervalo de 3 a 7 días, hasta una dosis máxima de 600 mg/día.
- *Ansiedad generalizada:* dosis inicial 150 mg/día. Dada la respuesta y tolerancia del paciente se puede incrementar a 300 mg/día con un

intervalo de una semana y a 450 mg/día al mismo intervalo. Dosis de mantenimiento: 150-600 mg/día cada 12 u 8 horas. Dosis máxima: 600 mg/día.

Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, de acuerdo a la depuración de creatinina como se indica en la Tabla 6³⁶:

Tabla 6. Ajuste de dosis de pregabalina en pacientes con insuficiencia renal

Cl_{Cr} (ml/min)	Dosis inicial	Dosis máxima
Mayor a 60	150 mg/día en 2-3 tomas	600 mg/día
30-60	75 mg/día en 2-3 tomas	300 mg/día
15-30	25-50 mg/día en 1-2 tomas	150 mg/día
Menor a 15	25 mg una vez al día	75 mg/día

La suspensión del medicamento se debe hacer de forma gradual a intervalos de una semana.

Farmacocinética³⁶.

- *Absorción*: la biodisponibilidad es del 90%. Se absorbe en el colón proximal y es pobre en el colón distal. Los alimentos solo disminuyen la velocidad de absorción.
- *Distribución*: No se une a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central y periférico. En animales atraviesa la barrera hematoencefálica y placenta.
- *Metabolismo*: hepático, insignificante.
- *Eliminación*: del 90 al 99% de la dosis se excreta inalterada en orina vía renal. La depuración de pregabalina es casi comparable a la depuración de creatinina, dado que se elimina casi total por vía renal. El derivado N-metilado, es el principal metabolito detectado en orina, representa menos del 1% de la dosis. En heces fecales menos del 0.1% de la dosis. La vida media es de 5-6.5 horas en pacientes con función renal normal.
 - Es dializable, la concentración de pregabalina disminuye aproximadamente del 50% después de una sesión de 4 horas de hemodiálisis. En ancianos puede ser necesario reducir la dosis solo si la depuración renal está disminuida.

Mecanismo de acción.

La pregabalina se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ presináptica de los canales de calcio (dependientes de voltaje), por lo que reduce la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas. Disminuyendo así la liberación de neurotransmisores excitadores (como glutamato, norepinefrina, serotonina, dopamina y sustancia P). También inactiva los receptores GABA_B y GABA_A, no se convierte metabólicamente a GABA y no altera su recaptura o su degradación³⁵. (Figura 3.).

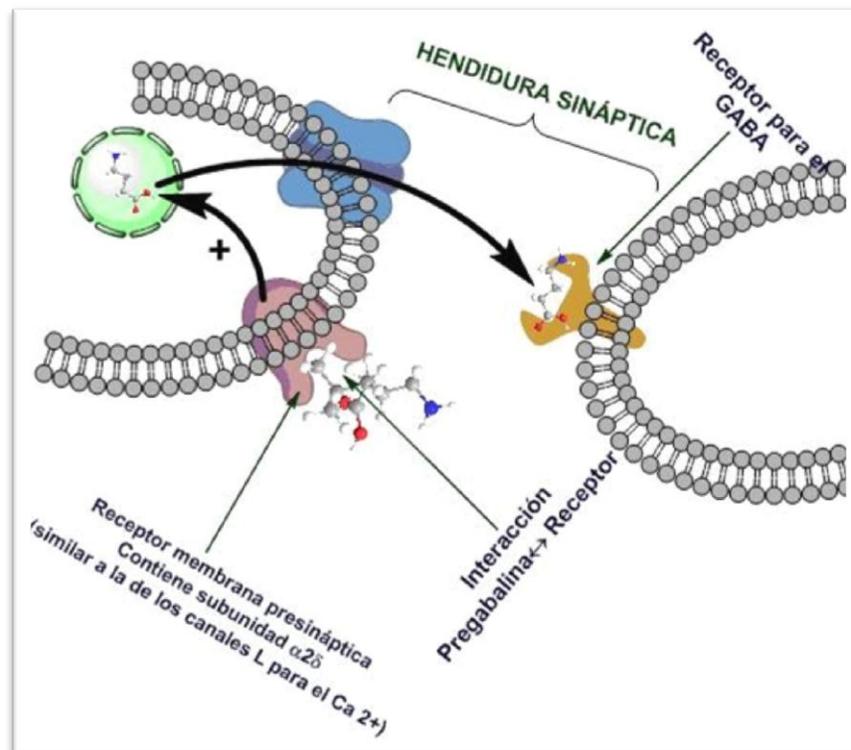


Figura 3. Mecanismo de acción de la pregabalina.

Reacciones adversas³⁶:

- Sistema Nervioso Central: mareos (frecuente), somnolencia (frecuente), vértigo, ataxia, cefalea, temblor, confusión, irritabilidad, amnesia, astenia, ataxia, problemas al hablar, incoordinación, mioclonus, movimientos tipo Parkinson.
- Psiquiátricas: disturbios en el pensamiento, euforia, ideas suicidas.
- Oculares: visión borrosa, diplopía.
- Cardiovasculares: edema periférico, prolongación del intervalo PR.
- Dermatológico: rash.
- Endocrinológicas: aumento del apetito, ganancia de peso.
- Gastrointestinales: xerostomia, constipación, vómito, flatulencias.
- Hematológicas: disminución en la producción de plaquetas.
- Hepáticas: aumento de las enzimas hepáticas, ictericia.
- Sexuales: retardo en la eyaculación.
- Musculo-esqueléticas: artralgia, aumento de los niveles de la enzima creatincinasa, espasmos musculoesqueléticos.
- Otras: angioedema, fatiga, enfermedades infecciosas, síntomas y signos del síndrome de abstinencia.

Contraindicaciones relativas³⁶:

- Conducción y manejo de maquinaria pesada: solo si la somnolencia es persistente

- Diabetes mellitus: si hay aumento en el apetito puede requerir ajuste de dosis de los hipoglucemiantes.
- Síndrome de abstinencia tras la suspensión abrupta del medicamento.
- Embarazo: categoría C en la clasificación del uso en el embarazo de la FDA en todos los semestres.
- Lactancia: se desconoce si se excreta en la leche materna. Se recomienda evitar la lactancia o el medicamento.
- Pediatría: no se aconseja su uso en menores de 12 años porque no se ha establecido su seguridad y eficacia.

Contraindicaciones absolutas³⁶:

- Alergia a la pregabalina.

Precauciones³⁶:

- La suspensión repentina de pregabalina aumenta el riesgo de aumentar la frecuencia de las crisis convulsivas.

2.7. Seguimiento farmacoterapéutico.

La esperanza y calidad de vida ha aumentado de manera espectacular en los últimos años, esto se debe a varios factores, entre el

que se encuentra la existencia de una gran cantidad de medicamentos disponibles³⁷.

Los avances que de forma espectacular se están produciendo en el tratamiento del dolor, junto con la complejidad de algunos enfermos y tratamientos instaurados, hacen necesaria la integración en los equipos multidisciplinarios de tratamiento del dolor de un especialista del medicamento: el farmacéutico hospitalario³⁸.

El profesional farmacéutico es productor de medicamentos, un co-responsable del tratamiento medicamentoso y promotor del uso racional de medicamentos, quien puede brindar una adecuada atención farmacéutica, adquiriendo mayor importancia en su papel³⁹.

Se define atención farmacéutica como la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente⁴⁰.

La atención farmacéutica es un modelo nuevo¹ de práctica profesional, en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades

del paciente relacionadas con la farmacoterapia y, el seguimiento farmacoterapéutico permite optimizar el manejo de los medicamentos, con la detección, prevención y resolución de los resultados negativos de la medicación, mediante las intervenciones farmacéuticas apropiadas para mejorar el estado de salud del paciente⁴¹.

El seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes es un concepto relativamente moderno que ha surgido como una evolución de la farmacia, como una práctica profesional orientada al paciente, el cual se sitúa en el centro de la actividad asistencial desarrollada. El farmacéutico se implica en una relación terapéutica con el paciente en la que no solo aporta sus conocimientos como experto del medicamento, sino que además, colabora con el resto de profesionales sanitarios para conseguir la optimización de la farmacoterapia y mejora de calidad de vida del paciente⁴². Por lo que se define como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y

con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente³⁷.

La polimedición se puede definir como el estado de tener prescrito o estar tomando más medicamentos de los clínicamente apropiados, puede producir diversidad de resultados negativos tanto para los pacientes como para los centros sanitarios⁴³.

La prestación farmacéutica comprende los medicamentos y productos sanitarios y el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado y al menor costo posible⁴⁴.

Los problemas relacionados con los medicamentos son aquellas que en el proceso de uso de medicamento causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. Se especifica que para un suceso sea calificado como PRM, deben existir al menos dos condiciones de las siguientes³⁷:

- El paciente debe estar experimentando o debe ser posible que experimente una enfermedad o sintomatología.

- Esta patología debe tener una relación identificable o con sospecha con la terapia farmacológica

Existe un listado de PRM que no es ni exhaustivo ni excluyente³⁷:

- Administración errónea del medicamento.
- Características personales.
- Conservación inadecuada.
- Contraindicación.
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada.
- Duplicidad.
- Errores en la dispensación.
- Errores en la prescripción.
- Incumplimiento.
- Interacciones.
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento.
- Probabilidad de efectos adversos.
- Problema de salud insuficientemente tratado.
- Otros.

Los resultados negativos a la medicación se definen como los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y

asociados al uso o fallo en el uso de los medicamentos⁴⁴. Se clasifican en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado, que sea necesario, efectivo y seguro³⁷:

- De Necesidad:
 - Problema de salud no tratado: el paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita.
 - Efecto de medicamento innecesario: el paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
- De efectividad:
 - Inefectividad no cuantitativa: el paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
 - Inefectividad cuantitativa: el paciente sobre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
- De seguridad:
 - Inseguridad no cuantitativa: el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

- Inseguridad cuantitativa: el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Los PRM son elementos de proceso que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de tener un RNM.

Un RNM o varios pueden provocar un fracaso terapéutico o provocar nuevos problemas médicos, que pueden resultar iguales o más negativos que la enfermedad inicial. Existen diversos estudios que dicen que la frecuencia de aparición de los efectos adversos debido a medicamentos se encuentra entre el 2.6 y 50% y, aproximadamente, el 16.6% de los ingresos hospitalarios son causados por ellos. En cuanto a la mortalidad, en Estados Unidos (EU), la iatrogénica derivada a medicamentos se ubicó entre la cuarta y sexta causa, estimándose que entre 43,000 y 98,000 pacientes mueren al año como resultado de un problema de medicación⁴⁵. Entre un 0.86 a 38.2% de las urgencias en los hospitales están motivadas por un RNM; de los ingresos hospitalarios se considera que un 66 a 77.7% son evitables⁴⁶.

La diversidad de patologías concomitantes en pacientes mayores de 65 años, hace necesario el uso de diversos fármacos, por lo cual existe

polifarmacia, esto resulta muy difícil de manejar y susceptible de numerosos errores y problemas relacionados con los medicamentos. Se puede afirmar que el riesgo de sufrir una reacción adversa a la medicación es del 5% cuando se consume un medicamento, proporción que se eleva prácticamente al 100% cuando se toman 10 o más medicamentos⁴⁷.

De manera que los RNM, son una variable de resultado clínico, un fallo de la farmacoterapia que conduce a la aparición de un problema de salud, mal control de la enfermedad o efecto no deseado.

El cumplimiento terapéutico se puede definir como el grado de coincidencia entre las orientaciones médico-sanitarias, no limitándose a las indicaciones terapéuticas, por lo que incluye acudir a las citas programadas, que participe en los programas de salud (si corresponde), autocuidado y modificación del estilo de vida⁴⁸.

No existe un método que permita, por sí sólo, valorar el cumplimiento en su totalidad. Estos métodos se pueden dividir en directos e indirectos, el primero consiste en determinar la cantidad de fármaco o sus metabolitos en los fluidos del enfermo, al cuantificarse podemos saber si el paciente ha tomado o no su medicación. La forma indirecta es más cómoda y económica, pero tienen el inconveniente de no ser objetivos por

la información que proporciona el paciente o sus familiares, pero existen estrategias para limitar ese sesgo, como recuento de comprimidos⁴⁸.

Una mala adherencia al tratamiento está relacionada con un empeoramiento de la enfermedad, un aumento en la mortalidad y en el costo sanitario. En EU, del total de ingresos hospitalarios relacionados con la medicación, de un 33 a 66% se deben a la mala adherencia del paciente al tratamiento y se asocia a un costo de 100 billones de dólares por año⁴⁹.

Dado lo anterior, la implementación de programas de mejora de la calidad de la farmacoterapia y seguridad de los pacientes, así como la participación del farmacéutico como miembro del equipo asistencial interdisciplinario, con el fin de identificar, prevenir y resolver PRM, representan oportunidades para la optimización farmacoterapéutica en los pacientes. El valor del farmacéutico se evidencia en términos de reducción significativa de las complicaciones clínicas derivadas de los PRM, la estancia hospitalaria y el costo de la medicación, según diversos estudios publicados⁵⁰.

El seguimiento farmacoterapéutico, la prescripción racional de medicamentos, la informatización de su indicación mediante sistemas

expertos, la formación del equipo asistencial y la revisión de toda la medicación antes de una nueva prescripción, son herramientas útiles para reducir la aparición de un RNM⁴⁶.

La intervención farmacéutica denomina a todas las actuaciones en las que el farmacéutico participa activamente en la toma de decisiones, en la terapia de los pacientes y también en la evaluación de los resultados⁵¹.

Existen diferentes metodologías para realizar seguimiento farmacoterapéutico, entre las que se encuentran la metodología Iaser, Programa HUPAF, metodología Dáder.

La metodología Dáder presenta el siguiente proceso⁴⁰:

1. Oferta del Servicio. Es el inicio del proceso, el momento idóneo es cuando el farmacéutico sospeche de que puedan existir problemas relacionados con los medicamentos, sin que se pueda decir que exista algún PRM hasta que se realice la fase de evaluación. El farmacéutico informa al paciente de la existencia del servicio de SFT, aclarando que el farmacéutico no va a sustituir a ningún otro profesional de la salud en su función, sino que trabajará en equipo,

y que no puede iniciar o suspender tratamiento alguno, ni hacer modificaciones a las pautas que haya prescrito el médico.

2. Primera Entrevista. Una vez que el paciente acepta el servicio, se programa una cita. Él deberá llevar todos sus medicamentos que tenga en su casa, sobre todos aquellos que esta consumiendo. Al igual que todos sus documentos sobre su estado de salud. Durante la cita se debe evitar distracciones, se debe evitar estar uno frente al otro. Existen tres partes durante esta primera entrevista:

2.1 Fase de preocupaciones y problemas de salud. Se debe lograr que el paciente exprese sus problemas de salud que más le preocupan, por lo que se recomienda realizar una pregunta abierta. El farmacéutico no debe intervenir en esta fase para no quitarle la fluidez al paciente.

2.2 Medicamentos que usa el paciente. Aquí se debe lograr tener una idea sobre el grado de conocimiento que tiene el paciente sobre sus medicamentos y del cumplimiento terapéutico. Se realizan preguntas abiertas sobre la medicación del paciente, incluyendo para que lo toma, quien lo prescribió, desde cuando lo toma, etcétera.

2.3 Fase de repaso. La entrevista ya ha terminado y se realiza un repaso de la información para corroborarla. El farmacéutico

puede completar o complementar alguna información de su interés, poder obtener más información sobre algún otro problema de salud, ya que el repaso se hace en orden de la cabeza a los pies. Aquí se le demuestra al paciente que el farmacéutico presenta interés durante toda la conversación. En esta fase se realizan preguntas cerradas. La entrevista se cierra preguntándole al paciente sus datos generales, como dirección, número de teléfono, entre otros.

Se debe documentar y registrar la información recibida por el paciente, para esto se debe utilizar una historia farmacoterapéutica del paciente, pero se debe evitar llenar este formato en presencia del paciente para evitar distracciones.

3. Estado de Situación. Es la relación de los problemas de salud del paciente y los medicamentos. Se hace una lista de los problemas de salud que presenta y se resaltan los que no están controlados y el grado de preocupación que le causa al paciente. Los medicamentos que está tomando, se anota la fecha de inicio y sus indicaciones, la posología y el grado de conocimiento y cumplimiento que tiene el paciente (bueno, regular o mal).

4. Fase de Estudio. Se obtiene la información necesaria de los problemas de salud y los medicamentos. Se debe hacer una investigación amplia de estos dos temas.

5. Fase de Evaluación. Aquí se deben establecer las sospechas de PRM que el paciente pueda estar presentando, a partir de la información obtenida en la fase previa. Se debe tener una idea en conjunto de los temas, es decir, realizar una evaluación global. El farmacéutico debe de hacerse tres preguntas: ¿necesita el paciente el/los medicamentos?, ¿está siendo efectivo? y ¿es seguro? También debe de detectarse si existe algún problema de salud que no esté siendo tratado. Es frecuente que un PRM pueda ser imputado a diferentes medicamentos. El farmacéutico debe tener en cuenta que los PRM no se deben clasificar por la solución sino por el efecto que tienen sobre la salud del paciente.

6. Fase de Intervención. El farmacéutico debe elaborar un plan de actuación de acuerdo con el paciente, y desarrollar las intervenciones necesarias para resolver los PRM. Se debe tener en cuenta que la prioridad en la solución de estos problemas son los que le representen mayor preocupación al paciente; sin embargo puede “negociarse” con el paciente cuando se detecten problemas

de salud graves y que no sean la prioridad del paciente. Las intervenciones se realizarán: farmacéutico-paciente o farmacéutico-paciente-médico. En el segundo caso siempre se deberá realizar por escrito incluyendo presentación del paciente, motivo de derivación, juicio farmacéutico y despedida.

7. Resultado de las Intervenciones. Los resultados de las intervenciones pueden ser:

- Intervención aceptada, problema de salud resuelto.
- Intervención aceptada, problema de salud no resuelto.
- Intervención no aceptada, problema de salud resuelto.
- Intervención no aceptada, problema de salud no resuelto.

Se considera intervención aceptada cuando el paciente o el médico, modifican el uso de medicamentos para tratar el problema a consecuencia de la intervención del farmacéutico. El problema de salud está resuelto cuando a consecuencia de la intervención del farmacéutico desaparece el motivo de la misma.

8. Nuevo Estado de Situación. Se actualizan los problemas de salud del paciente y medicamentos, que haya habido tras la intervención. Se debe seguir la medicación para detectar futuros problemas de salud.

9. Entrevistas sucesivas. Se deben continuar con el seguimiento al paciente para poder seguir resolviendo PRN pendientes o futuros.

Los farmacéuticos, los médicos, las enfermeras y el resto del equipo de salud deben trabajar en conjunto para elaborar estrategias y protocolos que mejoren el uso de los medicamentos y disminuyan los costos de tratamiento⁵². Las intervenciones farmacéuticas dirigidas a reducir los incidentes negativos relacionados con la farmacoterapia, a nivel de prescripción, administración, adherencia, efectos secundarios, entre otros, han demostrado que logran reducir los porcentajes elevados de RNM^{53, 54}.

En la consulta farmacéutica se tiene el objetivo de asesorar al paciente para conseguir la máxima efectividad de la farmacoterapia, evitando en lo posible sus riesgos, por ningún motivo debe confundirse con la consulta médica cuyo objetivo es diagnosticar la enfermedad y establecer su tratamiento más idóneo⁵⁵.

2.8. Marco teórico.

2.8.1. Estudios clínicos sobre la farmacoterapia de la neuropatía diabética a nivel mundial.

En un artículo de revisión sobre estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego del uso de pregabalina para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa periférica, se evidenció que dosis de pregabalina de 300 a 600 mg/día administrada cada 8 horas, demostró ser más eficaz que el placebo para disminuir el dolor y los problemas de sueño, la disminución de las escalas de dolor ocurrió desde la primera semana. Pregabalina fue bien tolerada en estos pacientes con NDD, las reacciones adversas que se reportaron fueron moderadas como vértigo, somnolencia y edema periférico³⁴.

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, durante 6 semanas, se evaluó la eficacia de pregabalina en la neuropatía diabética dolorosa. Los pacientes recibieron tratamiento con pregabalina a dosis de 150 y 600 mg/día, vía oral o placebo. El grupo de pacientes con pregabalina 600 mg/día tuvo una reducción significativa de la escala de dolor (a 4.3 puntos) contra placebo (a 5.6 puntos, $p=0.0002$), pregabalina también mejoró significativamente la interrupción del sueño.

La dosis de pregabalina a 150 mg/día no tuvo diferencias significativas con respecto al grupo placebo. La reacción adversa más frecuente, fue mareos. Este estudio demostró que pregabalina 600 mg/día, es segura y efectiva para reducir el dolor y otros síntomas asociados a la neuropatía diabética dolorosa⁵⁶.

En otro artículo de revisión publicado en 2007, se describen los resultados de 4 ensayos clínicos donde se estudió a la pregabalina para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, entre otras indicaciones. A dosis de 300 a 600 mg/día pregabalina mostró importantes reducciones del dolor contra placebo ($p \leq 0.01$). Las principales reacciones adversas reportadas en todos los estudios fueron a nivel de Sistema Nervioso Central como somnolencia ($\leq 50\%$), mareos ($\leq 49\%$) y cefalea ($\leq 29\%$)⁵⁷.

El efecto de pregabalina se describe en otro artículo de revisión publicado 2009, administrada a diferentes dosis (150 a 600 mg/día) para del dolor agudo y crónico en pacientes con la neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa, neuropatía central dolorosa y fibromialgia. No hubo evidencias del efecto de pregabalina en el dolor agudo postoperatorio. Dosis de 150mg no fueron eficaces en la mayoría de los casos. El 50% de los casos mostraron mejoría a dosis de 600 mg/día contra placebo, con reducción de 5 puntos en la escala en la neuropatía

diabética dolorosa. Con la dosis de 600 mg/día, algunos los pacientes presentaron somnolencia (15-25%) o mareo (27-46 %) ⁵⁸.

Un estudio de fase III fue publicado en 2010, donde se estudió la eficacia y tolerabilidad de la pregabalina contra placebo para el tratamiento de la neuropatía periférica en pacientes coreanos durante 10 semanas. La pregabalina redujo en más de 50% la escala de dolor contra placebo que la disminuyó en 14.3%. Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareo (21%), somnolencia (13.6%), edema facial (6.2%), edema periférico (6.2%) y aumento de peso (5.6%) ⁵⁹.

En 2010 se publicó un metaanálisis sobre la seguridad de la pregabalina en pacientes ancianos con dolor neuropático y postherpético, se analizaron datos de 2516 pacientes, en el grupo de pregabalina fueron 1595. En todos los grupos de pregabalina hubo una reducción significativa del dolor contra todos los grupos de placebo ($p \leq 0.0009$), excepto en el grupo de la dosis más baja de pregabalina (150 mg/día) en el grupo de edad más joven. La disminución del dolor fue $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ en todos los grupos. Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia fueron vértigo, somnolencia, edema periférico, astenia, boca seca, aumento de peso e infecciones, siendo más frecuentes en el grupo de pregabalina, también se mostró que el riesgo de presentar reacciones

adversas aumentaba con la dosis de pregabalina pero no se encontró relación con la edad del paciente⁶⁰.

En otro estudio multicéntrico, se administró a los pacientes pregabalina durante 8 semanas a dosis de 150 a 600 mg/día, el cual reportó una reducción en la escala de dolor y una mejoría del patrón del sueño ($p < 0.0001$). El 5.1% de los pacientes presentaron alguna reacción adversa y el 76.4% de los pacientes continuaron el tratamiento una vez terminado el estudio⁶¹.

Un estudio doble ciego, aleatorizado 2:1, con una dosificación flexible de pregabalina de 150 a 600 mg/día, durante 8 semanas para el tratamiento de neuralgia postherpética y neuropatía diabética dolorosa, demostró la eficacia de pregabalina contra placebo, reduciendo la escala de dolor ($p = 0.04$) también mejoró el sueño ($p = 0.012$), las reacciones adversas se presentaron en el 50% de los pacientes para el grupo de pregabalina y del 40.2% para el grupo placebo ($p = 0.105$), el más frecuente fue el mareo⁶².

En otro estudio clínico realizado en 2011, se estudió la pregabalina para dolor neuropático en general. Se formaron tres grupos, pregabalina en monoterapia, pregabalina adicionada a otro tratamiento para dolor y el

grupo sin pregabalina. La reducción del dolor fue mayor en los grupos que tenían pregabalina ($p < 0.001$), aunque también el costo del tratamiento fue más alto en estos grupos ($p < 0.001$)¹¹.

Se publicó un estudio para tratar la neuropatía diabética en 2011, con duloxetina, pregabalina y duloxetina con gabapentina. El grupo de la duloxetina mostró una reducción en la escala de dolor de 2.6 contra el grupo de pregabalina que fue de 2.1. Reacciones adversas como náuseas, insomnio, hiperhidrosis y anorexia, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de la duloxetina que pregabalina; el edema periférico, fue más frecuente para el grupo de pregabalina que para duloxetina, mientras que el insomnio fue más frecuente para duloxetina que para el grupo de duloxetina más gabapentina; las náuseas, hiperhidrosis, disminución del apetito y vómito, fue más frecuente en el grupo de duloxetina más gabapentina que para pregabalina⁶³.

2.8.2. Farmacoterapia de la neuropatía diabética en México

Un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social sobre las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (2006) reportó una muestra de 252 pacientes, la edad media fue de 59.3 años y un rango de 30 a 87, se detectaron 106 casos de neuropatía global de 42.6%,

siendo para un tiempo de evolución menor o igual a diez años 34.4%, de 10 a 20 años 52.9% y más de 20 años de 62.5% y en promedio fue de 10.5 años. El pie diabético fue encontrado en 27 casos (10.8%), alcanzando 16.7% de prevalencia en el grupo de más de 20 años de evolución de la enfermedad; el periodo promedio de latencia fue de 13 años⁷.

2.8.3. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes diabéticos.

En 2003, en el Hospital Infantil Municipal de Córdoba, Argentina, se realizó un estudio piloto de seguimiento farmacoterapéutico en 21 pacientes. Se reportó que el 71.4% de los pacientes presentaron al menos un PRM y el 51.9% fue de efectividad, 37% de seguridad y el 11.1% de necesidad. Se resolvieron el 55.6% de los problemas de salud. Concluyeron que es evidente la necesidad de la participación del farmacéutico en el equipo de salud a fin de mejorar la calidad de la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados⁶⁴.

En el año 2004, se realizó un estudio de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con diabetes, en farmacias comunitarias de Sevilla, España, aplicando el Programa Dáder El 69% de los pacientes

tenía hipertensión arterial asociada, se detectaron 66 problemas relacionados con los medicamentos (26 de necesidad, 25 de efectividad y 15 de seguridad). La intervención se hizo directamente con el paciente en un 32% y 57% fueron resueltas, el resto se realizaron con el médico y el 48% fueron resueltas. El programa de seguimiento farmacoterapéutico consiguió identificar y resolver un elevado número de problemas relacionados con los medicamentos⁴².

III. JUSTIFICACIÓN.

Los costos derivados para la atención de los pacientes diabéticos en los ámbitos ambulatorio y hospitalario junto con la pérdida de productividad de la población afectada, coloca a la DM dentro de las enfermedades de mayor costo social y carga financiera para las instituciones de salud. En México, se estima que el costo de su atención puede ser entre 5 y 14 % de los gastos dedicados a la asistencia médica, y los costos directos e indirectos de la atención de la diabetes pueden ascender a 2618 millones de dólares anualmente².

El pronóstico funcional del paciente diabético depende en gran medida del control estricto de la glucemia, desde el diagnóstico mismo de la enfermedad, la detección hasta el tratamiento oportuno de las complicaciones tardías². Siendo la neuropatía la complicación de la DM que más afecta la calidad de vida de los pacientes, la mayoría de ellos la desarrolla tarde o temprano, aunque su frecuencia es mayor conforme la enfermedad avanza. De las neuropatías que se desarrollan en la DM, la NDD es la complicación con mayor impacto en el área física, psicológica y económica⁷.

La NDD requiere tratamiento farmacológico para quitar el dolor quemante, la parestesia incapacitante, el entumecimiento matutino molesto y el ardor que impide que el paciente siquiera roce los calcetines o las sábanas durante la noche³. Dado lo anterior, utilizar medicamentos eficaces y seguros debe ser un tema prioritario para mejorar la calidad de vida del paciente con neuropatía diabética dolorosa, para que pueda continuar con sus actividades normales, evitando faltas en su trabajo, generando gastos innecesarios y prologados.

La pregabalina es un medicamento que ha demostrado su eficacia para el tratamiento de esta complicación, sin embargo, la información sobre su seguridad y eficacia en población mexicana es limitada. Por lo tanto, resulta fundamental realizar estudios de seguimiento farmacoterapéutico (eficacia, seguridad, educación al paciente, adherencia al tratamiento) concepto nuevo en nuestro país, sobre los tratamientos para el control de dolor en la neuropatía diabética.

IV. HIPÓTESIS.

La pregabalina ha demostrado tener un efecto terapéutico adecuado para el control del dolor en la neuropatía diabética dolorosa en diversas poblaciones, se espera que este mismo efecto se presente en la población mexicana. Asimismo, el seguimiento farmacoterapéutico puede ser útil para lograr que el paciente mejore su adherencia al tratamiento.

V. OBJETIVOS.

5.1. Objetivo general.

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con pregabalina en pacientes con neuropatía diabética dolorosa mediante un seguimiento farmacoterapéutico.

5.2. Objetivos específicos.

- Caracterizar a la población en estudio.
- Determinar la eficacia del tratamiento con pregabalina.
- Detectar resultados negativos a la medicación.

VI. METODOLOGÍA.

6.1. Tipo de Estudio.

Se realizó un estudio clínico de cohorte, abierto, prospectivo, longitudinal, en un periodo de seis meses, del 1 julio al dos de diciembre de 2010. El seguimiento farmacoterapéutico se llevó a cabo siguiendo la metodología Dáder, adaptada a las condiciones específicas de esta investigación⁶⁵.

6.2. Diseño del estudio.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes que tiene derechohabencia al ISSSTE.
- Paciente que estuvo inscrito en la clínica del diabético del Hospital General "B" ISSSTE Pachuca.
- Paciente con diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que tuvieron tratamiento previo con pregabalina.

Criterios de Eliminación.

- Pacientes que se retiraron del estudio por decisión propia.

Muestreo

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, por lo tanto el muestreo fue no probabilístico.

Medicamentos.

El medicamento fue prescrito por el médico tratante y otorgados por el Hospital General "B" ISSSTE Pachuca a través de su farmacia.

Pregabalina a dosis iniciales de 75mg c/12hrs.

Aspectos Éticos

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General "B" ISSSTE Pachuca. De acuerdo a la Ley General de Salud, en su Título Quinto, Capítulo Único, Artículo 96, este proyecto de investigación que atiende a la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población. En relación al Artículo 98, este

proyecto se someterá a la revisión del Comité de Ética del hospital y de acuerdo al Artículo 100, se brindará a la población de estudio un consentimiento informado y será un estudio con riesgo de mayor a mínimo⁶⁶ (Anexo 1).

Caracterización de la población en estudio.

En la primera entrevista se tomaron los datos del paciente como nombre, edad, peso, tiempo de evolución de la diabetes, tiempo de evaluación de la neuropatía diabética dolorosa, tratamiento previo, tratamiento actual, entre otros (Anexo 2).

6.3. Seguimiento farmacoterapéutico

Determinación de la eficacia del tratamiento con pregabalina.

Se realizó el seguimiento del tratamiento a todos los pacientes que recibieron pregabalina durante seis meses. La evaluación de dolor se llevó a cabo con la revisión del médico tratante y con la aplicación de un cuestionario de dolor (Anexo 3). Se realizó el cuestionario en la primera entrevista, estos datos se tomaron como datos basales. En las siguientes consultas se volvió a realizar la exploración física y se reaplicó el

cuestionario de dolor. Además se realizó una medición con escala numérica análoga.

Detección de resultados negativos a la medicación y medición de la adherencia terapéutica.

El Licenciado en Farmacia se entrevistó con los pacientes, posterior a su consulta médica, donde se les ofreció el servicio de educación, así mismo se obtuvieron todos los datos sobre su patología y tratamiento. En la primera entrevista, se abordaron las preocupaciones o dudas relacionadas con su tratamiento farmacológico y problemas de salud que presentaba, tratamiento actual del paciente. Al finalizar la entrevista se documentó y registró la información recibida por el paciente (Anexo 2), antes de realizar el estudio el formato se validó al aplicarlo a un grupo de 10 pacientes. La entrevista se desarrolló en cuatro partes:

- Problemas de salud.
- Medicamentos.
- Evaluación.
- Intervención Farmacéutica.

Para medir la adherencia al tratamiento se pidieron las cajas de todos los medicamentos que estaba tomando para verificar si el paciente cumplió con la toma de sus medicamentos.

Cuando se detectó un resultado negativo a la medicación y después de haber hecho la evaluación correspondiente, se realizó la intervención farmacéutica, pudiéndose resolver de las siguientes formas:

- Verbal, farmacéutico-paciente.
- Escrito, farmacéutico-paciente.
- Verbal, farmacéutico-médico-paciente.
- Escrito, farmacéutico-médico-paciente.

6.4. Análisis estadístico.

Se realizó el análisis descriptivo para describir a la población en estudio, para las variables continuas se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables discretas se calcularon la desviación estándar. Además los intervalos de confianza se calcularon al 95%.

Definición de variables.

- Variable independiente: seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico con pregabalina.
- Variables dependientes:
 - Adherencia al tratamiento.
 - Intervenciones farmacéuticas.
 - Resultados negativos de la medicación.
 - Disminución de dolor.

VII. RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 40 pacientes, de los cuales el 56% pertenece al género femenino (Figura 4). El rango de edad fue de 48 a 71 años siendo la media 59.7 años (± 10.1 años), el tiempo de evolución de diagnóstico de la diabetes fueron 9.4 años (± 8.91 años), mientras que el de la neuropatía diabética fue de 5.1 años (± 5.68 años). Esto indica que en esta población por cada 0.6 años de tiempo de evolución de la diabetes, existe un mayor riesgo de padecer neuropatía diabética ($p=0.000$) (Tabla 7).

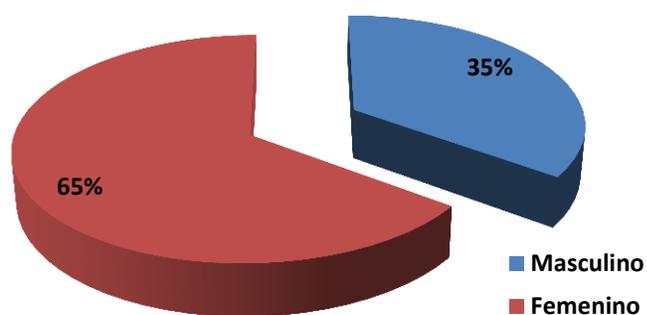


Figura 4. Género de los pacientes que participaron en el estudio.

La gráfica indica el porcentaje en un total de 40 pacientes.

Tabla 7. Regresión lineal, años de diabetes y de neuropatía diabética.

	Coeficientes				
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
Tiempo con diagnóstico de diabetes	.603	.045	.954	13.455	.000
(Constante)	-1.133	.533		-2.124	.048

El tratamiento farmacológico previo para el grupo de pacientes con diabetes fue principalmente con biguanidas, sulfonilureas o insulina; para el tratamiento de la neuropatía en estos pacientes se habían usado medicamentos como los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, tales como: ketorolaco, ibuprofeno, ketoprofeno, entre otros, o con el anticonvulsivante carbamazepina, principalmente.

Los pacientes diabéticos, la mayoría de las veces pueden presentar patologías concomitantes, en este estudio además de la neuropatía diabética dolorosa tenían hipertensión (90%), hipercolesterolemia (85%), y gastritis medicamentosa (60%), entre otras (Figura 5).

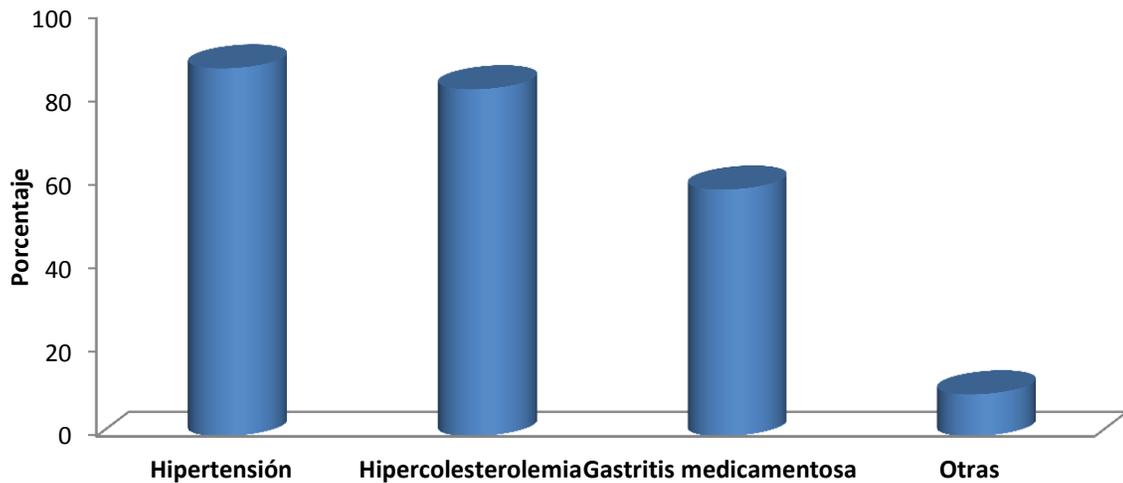


Figura 5. Patologías concomitantes de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Las barras indican el porcentaje de patologías presentadas en un total de 40 pacientes.

La dosis de pregabalina utilizada al inicio del estudio fue de 75 mg cada 12hrs, durante el seguimiento se detectó que el 27.5% de los pacientes requirieron un aumento de dosis, utilizando 225 mg/día, 300 mg/día y 600 mg/día; de este porcentaje el 9% utilizó la dosis máxima. Este aumento se realizó después de observar que a la semana 8 o 12 de tratamiento no había mejoría, es decir no disminuía el dolor en la escala analgésica.

En los seis meses del estudio el 97.5% de los pacientes mostraron una reducción en la escala de dolor de 6 puntos (± 2.3 puntos) (Figura 6).

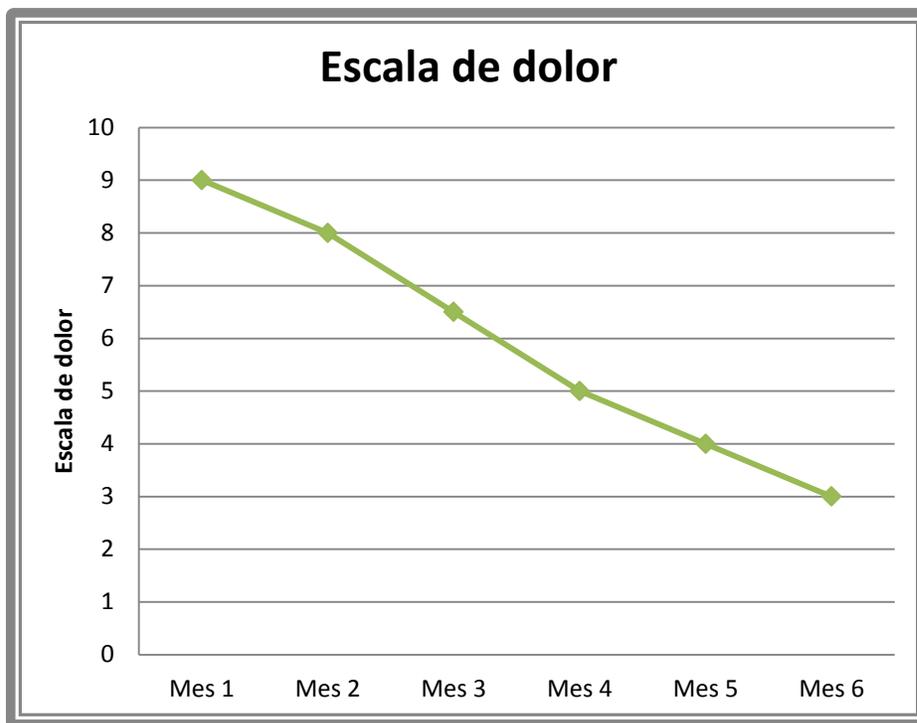


Figura 6. Escala de dolor promedio.Reducción del dolor en pacientes durante tratamiento con pregabalina por 6 meses. Los datos representan la media \pm 2.3 DE de $n=40^*$.

Se otorgó una consulta farmacéutica a cada paciente cada mes durante seis meses, en total se impartieron 240 consultas. En la primera sesión farmacéutica se abordó el tema de la medicación y su importancia, el principal problema que se detectó fue que los pacientes no sabían la indicación de su medicación, lo cual se resolvió. En la adherencia al tratamiento, el conteo de tabletas se encontró que el 65% de los pacientes tenían medicación sobrante o faltante por lo que se les proporcionó al 100% de los pacientes un mapa horario, dichos horarios se sugirieron en base a las actividades del paciente. Todos los pacientes recibieron la terapia hipoglucemiante correspondiente, así como, el

tratamiento para neuropatía diabética dolorosa, además, cada paciente tenía un tratamiento específico de acuerdo a sus patologías concomitantes (Tabla 8). Los medicamentos más representativos en este estudio son los antihipertensivos, antihiperlipidemicos, analgésicos, entre otros.

Tabla 8. Medicación concomitante.

Hipoglucemiantes orales
Antihipertensivos
Inhibidores de la bomba de protones
Antihiperlipidemicos
Antiinflamatorios no esteroideos

En las consultas posteriores se reforzó la información sobre las indicaciones de los medicamentos prescritos, la importancia de tomarlos en tiempo y forma, de no combinarlos con los tratamientos no farmacológicos. En el último mes del estudio la adherencia fue del 97.5% de los pacientes (Figura 7).

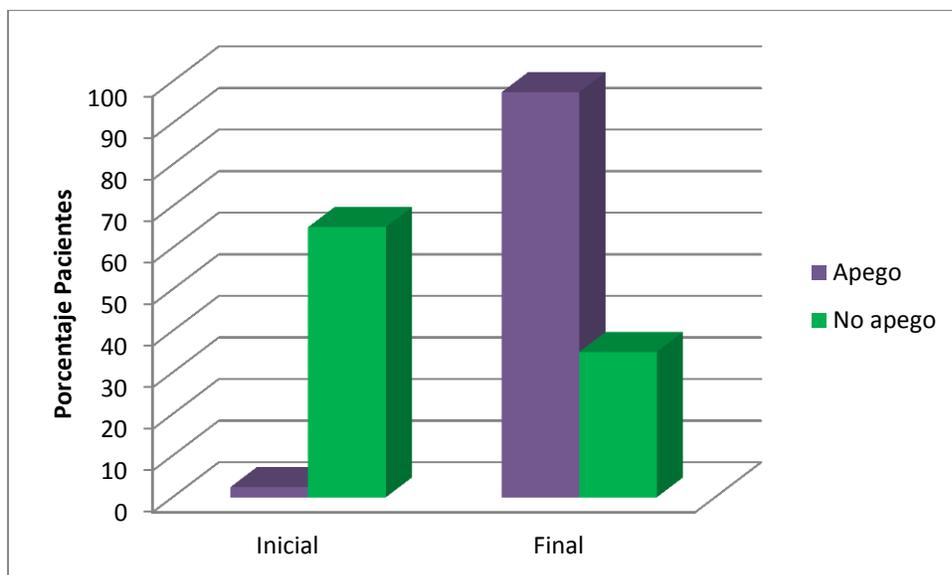


Figura 7. Tabla de adherencia al tratamiento. Se muestra el grado de adherencia de los pacientes al inicio y final del estudio.

El tiempo de la consulta farmacéutica fue muy variado durante el estudio, en la primera sesión fue hasta de 50 minutos y en la última de 15 minutos en promedio.

El 45% de los pacientes utilizaron algún tratamiento no farmacológico (remedio) para tratar su enfermedad. De estos remedios, el más utilizado fueron los licuados o comidas a base de nopal (44.4%) como hipoglucemiante, seguido con ingerir pulque en ayunas para la misma indicación (16.6%). Se recomendó no tomar al mismo tiempo la medicación con el tratamiento no farmacológico. La recomendación de no tomar pulque no fue aceptada en ninguna de las sesiones, por lo que se

recomendó tomar la medicación 2 horas después de tomarlo, esta recomendación fue aceptada por los pacientes.

Con respecto a la seguridad, durante el estudio se detectaron errores de medicación de omisión, lo que representó el 12.5% (Figura 8), los cuales se resolvieron en un 100%, por lo que se previnieron RNM´s de problema de salud no tratado. Sin embargo, se detectó que el 52.5% de la población en estudio tuvo un RNM de inseguridad no cuantitativa, siendo la principal reacción adversa somnolencia (Tabla 9). De estos pacientes, todos refirieron mejoría en su patrón del sueño. La segunda reacción adversa más frecuente fue mareo (vértigo).

TABLA 9. Reacciones adversas.

REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA (%)
Somnolencia	11
Mareo	6
Náuseas	3
Cefalea	1

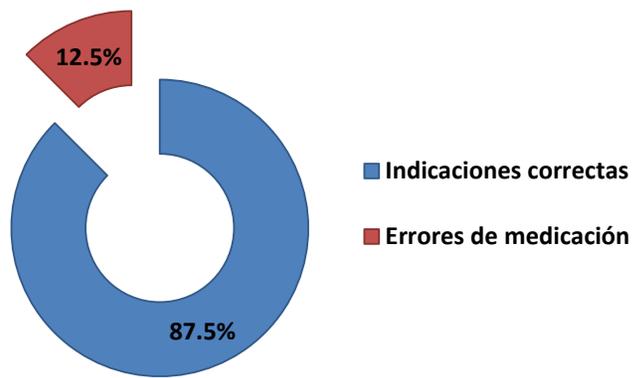


Figura 8. Errores de medicación. Se muestra la frecuencia con la que se presentaron los errores de medicación durante el estudio.

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En este estudio la prevalencia del sexo de los pacientes fue mayor en el femenino, al igual que en algunos estudios previos^{11, 42, 59}, sin embargo existen otros estudios donde la prevalencia del sexo masculino fue mayor⁶⁰. La edad promedio fue de 59.7 años, una edad muy próxima a la reportada en algunos estudios^{11, 60}. Sin embargo es muy preocupante que la neuropatía diabética dolorosa se pueda presentar en la población más joven, ya que a temprana edad se va deteriorando su calidad de vida; debido a que en comparación con otros estudios⁵⁹, la población de este estudio fue 10 años más joven. Como se puede observar la neuropatía no está relacionada con el sexo ni la edad de los pacientes diabéticos.

El tiempo transcurrido para que los pacientes que ingresaron a este estudio fueran diagnosticados como diabéticos fue de 9.4 años, lo que sugiere que es necesario realizar campañas de prevención o en su defecto campañas médicas para el diagnóstico oportuno de esta enfermedad ya que la exposición prolongada a altas cifras de glucosa sérica aumentan el riesgo de padecer complicaciones de la diabetes crónicas en un plazo más corto, como son la retinopatía, la nefropatía y/o la neuropatía⁶⁷. El paciente con varios años de hiperglucemia va desencadenando procesos

bioquímicos y físicoquímicos en los tejidos, los que finalmente se manifiestan como los signos y síntomas clásicos de las complicaciones.

La neuropatía diabética dolorosa es una de las complicaciones a largo plazo que tiene mayor incidencia, como lo reporta otro estudio como Sabag-Ruiz y colaboradores⁷, entre otros estudios, en su artículo sobre las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus en población mexicana, por lo tanto ofrecer al paciente diabético y neurópata un tratamiento eficaz y seguro es una meta para todo el equipo de salud. En el presente estudio el tiempo de diagnóstico de la neuropatía diabética fue de 5.1 años, un periodo de tiempo corto para la aparición de esta complicación.

La eficacia de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático se ha evaluado en diversos estudios, controlados o abiertos comparada con placebo^{34, 57, 58, 60, 62} o sin el^{11, 61, 63}, en pacientes con neuralgia postherpética o neuropatía diabética. Sin embargo, la variabilidad interracial debe ser tomada en cuenta, por lo que no se deben extrapolar los resultados obtenidos a todas las poblaciones. En este estudio la pregabalina también resultó ser eficaz para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, ya que redujo la escala de dolor en seis puntos. La mayoría de los pacientes (72.5%) presentó mejoría a dosis bajas (150 mg/día), la cual se mantuvo durante todo el estudio; a

diferencia de otros estudios donde fue necesario un incremento de dosis (300-600 mg/día) para obtener mejoría en la escala del dolor y en los que dosis de 150 mg/día fue ineficaz^{56, 57, 58, 60} aunque hay estudios que no hacen diferencia en la mejoría del dolor y la posología^{11, 59, 61, 62, 63}. Estos resultados indican que para la población mexicana una dosis de 150 mg/día de pregabalina puede ser suficiente para disminuir el dolor en comparación con poblaciones de otros países.

Contar con tratamientos seguros, en especial para las enfermedades crónicas, es sumamente importante ya que disminuyen riesgos innecesarios para el paciente, de la misma manera se evitan costos para el tratamiento de reacciones adversas que así lo requieran^{59, 60}. La pregabalina ha mostrado una incidencia de reacciones adversas de 52.5% en este estudio, aunque se trata de la mayoría de los pacientes, la reacción adversa que más se presentó tuvo en efecto benéfico en los pacientes ya que ayudó a regularizar los ciclos de sueño, por lo que en este sentido se puede decir que pregabalina puede ser segura. La intervención del farmacéutico resulta imprescindible para evaluar las reacciones adversas que presente el paciente y así, ayudar al médico a decidir cuando es necesario realizar modificaciones al tratamiento antes de que la reacción adversa sea de tipo moderada-grave. En este caso se le brindó educación al paciente sobre el horario de administración para

evitar problemas de somnolencia durante el día, mejorando con esto el sueño por las noches.

En patologías crónicas, los pacientes son sujetos a varios tratamientos concomitantes por lo que es importante combinar los horarios de administración de los medicamentos con otros medicamentos e incluso con alimentos para optimizar los horarios; dado que la absorción de pregabalina no es saturable, ya que aumenta conforme la dosis aumenta por lo que sigue una farmacocinética lineal³⁵; se puede recomendar al paciente que ingiera el medicamento con alimentos para disminuir la probabilidad de las reacciones adversas a nivel gastrointestinal.

La asistencia al paciente es un proceso complejo e interdisciplinario orientado a resolver sus problemas de salud y mejorar su calidad de vida⁵⁰, es la piedra angular el tratamiento farmacológico, sin olvidar que existen países que tienen muy arraigado el uso de medicina alternativa. En este estudio se mostró que los pacientes combinan medicamentos con remedios a base de nopal para ayudar a disminuir la hiperglucemia, por lo que resulta fundamental que la anamnesis farmacológica incluya también el tratamiento no farmacológico ya que el uso concomitante de estos tratamientos puede ocasionar interacciones tanto de tipo benéfico como

dañino para el paciente. Sobre todo cuando estos remedios son alimentos con contenido etílico, como el pulque, ya que la administración concomitante puede provocar depresión severa en el Sistema Nervioso Central, poniendo en riesgo la vida del paciente.

A pesar de los enormes avances para el diagnóstico y para el tratamiento de las últimas décadas, los problemas relacionados con el cumplimiento farmacoterapéutico persisten⁶⁸, lo que conlleva un fracaso del tratamiento no atribuible a la terapia sino al paciente, teniendo también consecuencias socioeconómicas. El paciente decide tomar o no el medicamento, cómo y cuando lo hará⁶⁸, pero resulta fundamental proporcionarle una amplia asesoría sobre la patología, su autocuidado e información sencilla y clara sobre el uso correcto y la administración de su medicación; dado que el perfil de acción del farmacéutico son los medicamentos, resulta importante brindarle al paciente una consulta farmacéutica para favorecer la adherencia terapéutica o, en su defecto, que el farmacéutico diagnostique el incumplimiento terapéutico de forma temprana para así, redirigir la consulta.

La importancia de lo anterior, se debe a que es bien sabido que el incumplimiento terapéutico es más frecuente en los pacientes con enfermedades crónicas, ya que cuando el paciente se encuentra bien

controlado y puede creer que está curado⁴⁸ decide dejar el tratamiento. Las consultas farmacéuticas que se brindaron durante el presente estudio, mostraron que la adherencia al tratamiento fue aumentando del 65% al 97.5%, por lo cual, resulta importante la atención farmacéutica, ya que mejora el apego al tratamiento o adherencia terapéutica.

Dado que la pregabalina es un medicamento anticonvulsivante, de 3 a 10 veces más potente que la gabapentina y con 2 a 4 veces más potencia analgésica^{35, 69}, de un costo menor y además resulta ser eficaz y seguro, podría ser considerado el tratamiento de elección de esta familia de fármacos para controlar la neuropatía diabética dolorosa.

IX. CONCLUSIONES

- La pregabalina demostró ser eficaz, dado que el 97.5% de los pacientes mostraron disminución significativa en la escala del dolor, 6 puntos.
- La pregabalina demostró ser un medicamento seguro, ya que tiene una baja incidencia de reacciones adversas, entre ellas somnolencia, con la cual se mejoro la calidad del sueño en estos pacientes.
- La consulta farmacéutica complementa la educación sanitaria brindada al paciente, por lo tanto, contribuye al aumento de la adherencia terapéutica y así aumenta el control de la enfermedad, disminuyendo gastos innecesarios debido a la medicación.
- La participación activa del farmacéutico aumenta la seguridad en los tratamientos farmacológicos al prevenir o corregir errores de medicación y detectar de manera oportuna las sospechas de reacciones adversas.

X. RECOMENDACIONES

- Dado que la información que se otorga al paciente por parte del farmacéutico es una herramienta para mejorar la adherencia al tratamiento de los pacientes se debe tener una continuidad debido al elevado número de cambios de tratamiento que sufren estos pacientes, por lo que resulta necesario implementar el servicio de consulta farmacéutica para brindarle a los pacientes atención farmacéutica y proporcionarles los beneficios que tiene, al aumentar la adherencia terapéutica y evitar las repercusiones de los errores de medicación.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Diario Oficial de la Federación, 23 de noviembre de 2010. México D.F.
2. Vázquez-Martínez, Gómez-Dantés y Fernández-Cantón. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Rev Med IMSS 2006; 44 (1): 13-26
3. Aguilar F. Neuropatía diabética. Aspectos prácticos, diagnósticos, terapéuticos y medidas profilácticas. México. Editorial Alfil; 2008.
4. Vidal MA, Martínez-Fernández, Martínez-Vázquez de Castr y Torres LM. Neuropatía diabética. Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. Rev. Soc. Esp. Dolor 2004; 11: 490-504
5. Tafur, V.E. y García, J.E. Aproximación del rol de farmacéutico en la calidad de vida relacionada con la salud. Pharmacy Practice. 2006; 4(1): 18-23
6. ICD-10. International Classification of Diseases. Fecha de consulta: 15 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
7. Sabag-Ruiz, Álvarez-Félix, Celiz-Zepeda y Gómez-Akalá. Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus. Prevalencia en una unidad de medicina familiar. Rev Med IMSS 2006; 44 (5): 415-421.
8. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Ultima consulta 14 de marzo de 2011 Disponible en <http://www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf>

9. Rull JA, Aguilar-Salinas, Rojas R, Ríos-Torres, Gómez-Pérez y Olaiz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. Arch Med Research 2005; 36: 188-196.
10. Federación Internacional de Diabetes. Presentación Neuropatía diabética. Sección 5. Última consulta 20 de marzo de 2011. Disponible en <http://www.idf.org/international-diabetes-federation>
11. Navarro A, Saldaña MT, Pérez C, Torrades S and Rejas J. A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of peripheral neuropathic pain in routine medical practice in primary care settings. BMC Neurology. 2011; 11: 7-18
12. Prada-Gavira. Anticonvulsivantes en dolor neuropático. Acta Neurol Colom 2003; 19 (4): 209-213.
13. Rodríguez MJ, Camba A, Barutell C y González-Escaleda. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2006; 8: 525-532.
14. Scholz J y Woolf CJ. Can we conquer the pain? Nat Neurosc Supplement 2002; 5: 1062-1067.
15. Nieto MJ y Cruciani RA. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. Rev Soc Esp Dolor. 2006; 5: 312-327
16. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. Life Sciences 2004; 74: 2605-2610.

17. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92
18. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 57-77.
19. Huizinga MM, Peltier A, Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review. *Clinical Diabetes* 2007; 25 (1): 6-15.
20. Espín-Paredes E, Guevara-López U, Arias-Rosa JC, Pérez-Carranco ML. Factores de riesgo asociados a neuropatía diabética dolorosa. *Rev. Mex. Anestesiología* 2010; 33 (2): 10-22.
21. Bernal S, Tabasco M, Riera H, Pedrola S. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17 (6): 286-296.
22. Sultan A, Gaskell H, Serry S y Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurology* 2008; 8:29-37.
23. Vidal MA y Torres LM. Gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático del diabético. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9 (I): 16-38.
24. Pexton T, Moeller-Bertram T, Schilling JM y Wallace MS. Targeting voltage-gated calcium channels for the treatment of neuropathic pain: a review of drug development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011. Sep 20 (9): 1277-84. Última consulta 30 de diciembre de 2011 Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=pregabalin%20neuropathic%20pain>

25. LaRoche SM and Helmers SL. The new antiepileptic drugs. *JAMA*. 2004. 291 (5): 605-614.
26. Mico JA, Ardid D, Berrocoso E and Eschalier A. Antidepressants and pain. *Pharmacological Sciences*. 2006. 27 (7): 348-354.
27. Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs*. 2003; 63: 17-32.
28. Eisenberg E, McNicol ED and Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonist in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*. 2006; 667-676.
29. Chizh BA, Greenspan JD, Casey KL, Nemenov MI and Treede RD. Identifying biological markers of activity in human nociceptive pathways to facilitate analgesic drug development. *Pain*. 2008; 140: 249-253.
30. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005; 118 (3): 289-305.
31. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS and et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132: 237-251.
32. Gilron I. Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench to bed side perspective. *Can J Anesth*. 2006; 53 (6): 562-571.
33. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful

- neuropathy in patients with diabetes mellitus. JAMA. 1998; 280 (21): 1831-1836.
34. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. Drugs. 2004. 64 (24): 2813-2820.
35. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P and Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2011 Jul-Sep; 27 (3): 307-314. Última consulta 25 de noviembre de 2011 Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161452/?tool=pubmed>
36. Micromedex, primer cuatrimestre 2012. Última consulta 20 de febrero de 2012.
37. Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). Tercer consenso de Granada 2007. Última consulta 7 de febrero de 2012. Disponible http://crfrj.org.br/crf/arquivos/file/AtencaoFarmaceutica/III_Consenso_Granada.pdf
38. Mínguez A y De Andrés J. El farmacéutico de hospital en las Unidades de Dolor. Rev Soc Esp Dolor 2001; 8(2): 56-60.
39. Pires CF, Costa MM, Angonesi D y Borges FP. Demanda del servicio de atención farmacéutica en una farmacia comunitaria privada. Pharmacy Care 2006; 4(1): 34-37.
40. Flores A, Segura C, Quesada MA y Hall V. Seguimiento Farmacoterapéutico con el Método Dáder en un grupo de pacientes con hipertensión arterial. Seguimiento Farmacoterapéutico. 2005; 3 (3): 154-157.

41. Lores D, Lazo Y, Bermúdez I y Zúñiga A. Impacto de un servicio de seguimiento farmacoterapéutico desarrollado a 30 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2011. 42 (2)
42. Pérez-Ballester, González-Pérez, Rius-Chávez y Martín-Calero. Incidencia del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes diabéticos. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2004; 2 (4): 228-234.
43. Chumney EC y Robinson LC. Efectos de las intervenciones del farmacéutico en pacientes polimedicados. *Pharmacy Practice*. 2006; 4(3): 103-109.
44. Calderón HB. Detección de resultados negativos a la medicación de pacientes de la unidad de observación del área de urgencias. Tesis doctoral. Universidad de Granada, España. 2007.
45. Pérez-Menéndez-Conde, Bermejo-Vicedo, Delgado-Siveira y Carretero-Accame. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2011; 35 (5): 236-243
46. Ramos-Linares, Díaz-Ruiz, Mesa-Fumero, Núñez-Díaz, Suárez-González, Callejón-Callejón, Tévar-Alfonso, Plasencia-García, Martín-Conde, Hardisson-De la Torre A y Aguirre-Jaime. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp*. 2010; 34 (6): 271-278
47. Galán-Retamal, Garrido-Fernández, Fernández-Espínola y Padilla-Marín. Seguimiento del paciente anciano polimedicado en un área de salud. *Farm Hosp*. 2010; 34 (6): 265-270

48. García-Pérez, Leiva-Fernández, Martos-Crespo, García-Ruiz, Prados-Torres, Sánchez de la Cuesta y Alarcón J. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Medicina de Familia*. 2000. 1: 13-19.
49. Sáez-De la Fuente, Granja-Berná, Lechuga-Vázquez, Otero-Perpiña, Herreros de Tejada López-Coterilla y Medina-Asensio. Eficacia de la información al alta en la adherencia del paciente polimedcado. *Farm Hosp*. 2011;35 (3): 128-134
50. López-Montenegro, Climente-Martí y Jiménez-Torres. Aceptación de recomendaciones en el paciente con oportunidades de mejora farmacoterapéutica. *Farm Hosp*. 2011; 35 (2): 51-57
51. Clopés A. Intervención farmacéutica. En: *Farmacia Hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. 2002. 113-144.
52. Nahata MC. Pharmacist's role in health care. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 527-529.
53. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist Participation on Physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999; 282 (3): 267-270.
54. Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). *Pharmacotherapy follow-up: The Dader method (3rd revision: 2005)*. *Pharmacy Practice*. 2006; 4 (1): 44-53.
55. Bonal J, Alerany C, Bassons T y Gascón P. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. En: *Farmacia Hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. 2002. 275-293

56. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H and Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalina: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*. 2005; 6 (4): 253-260
57. Tassone DM, Boyce E, Guyer J and Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007; 29 (1): 26-48.
58. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S and McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3) última consulta 4 de abril de 2011. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588419>
59. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, Kim HK, Lee YW, Kim C and Lee PB. Efficacy and tolerability of pregabalina using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther*. 2010; 32 (14): 2370-2385
60. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R and Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice*. 2010; 11: 85-97
61. Anastassiou E, Iatrou CA, Vlaikidis N, Vafiadou M, Stamatiou G, Plesia E, Lyras L and Vadalouca A. Impact of pregabalin treatment on pain, pain-related sleep interference and general well-being in patients with neuropathic pain: a non-interventional, multicentre, post-marketing study. *Clin Drug Investig*. 2011; 31 (6): 417-26.

62. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Whag Y, Zhao Z, Hong Z, Zhou D, Pan X, Chen S, Martin A, Tang H and Cui L. Efficacy of pregabalina for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther.* 2011; Feb 33 (2): 159-166.
63. Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, Ahl J, Robinson MJ, Skljarevski V and Malcolm SK. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin Proc.* 2011. Jul; 86 (7): 615-626.
64. Fontana R y Solá U. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes pediátricos hospitalizados: adaptación de la metodología Dáder. *Farm Hosp.* 2003; 27 (2): 78-83.
65. Manchuca M, Fernández-Llimós, Faus-Dáder MJ. Método Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. La Gráfica S. C. and. Granada. 2003: 5-47.
66. DOF 27 de abril de 2010. Ley General Salud. Título quinto. pp 37-38.
67. Sereday M, Diamano M y Lapertosa. Complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55 (2): 64-68.
68. Basterra GM. El cumplimiento terapéutico. *Pharma Care Esp.* 1999; 1: 97-106.
69. Waszkielewicz AM, Gunia A, Stoczynska K and Marona H. Evaluation of Anticonvulsants for Possible Use in Neuropathic Pain. *Curr Med*

Chem. 2011. Última consulta 18 de septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861814>

70. Briggs GG, Freeman RK and Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 5ta ed. CW and W. 1998.

71. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, 2002, 27 de noviembre. México D.F. Última consulta 22 de marzo de 2012 Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>

XII. ANEXOS.

Anexo 1. Consentimiento informado

El estudio consiste en proporcionar tratamiento a los pacientes adultos con el diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa. El tratamiento será con pregabalina (sustancia con acción anticonvulsivante se cree que disminuye el cuadro de dolor agudo y por lo tanto ayuda a aumentar la calidad de vida), recibirá tratamiento farmacológico, médico y asesoría farmacéutica. Toda la información recolectada será estrictamente confidencial. Como en cualquier otro tratamiento, se pueden presentar reacciones adversas como somnolencia, mareos, cambios de humor, visión borrosa, diplopía, aumento de apetito, ganancia de peso, resequedad de boca, problemas para caminar, temblor, fatiga, taquicardia, diarrea, vómito, disminución de peso, hipertensión, aumento de peso, entre otras, aunque puede no presentarlas.

Considerando que en caso de presentarse alguna eventualidad que no pueda ser controlada yo será retirado inmediatamente del estudio o me puedo retirar del estudio en cualquier momento si así lo decido, por lo que recibiré tratamientos convencionales para el manejo de mi padecimiento, sin que esto demerite la calidad de atención.

Yo _____
acepto participar en el estudio "Estudio sobre Eficacia y Seguridad Del Tratamiento con Pregabalina en Pacientes con Neuropatía Diabética Dolorosa en el Hospital General "B" ISSSTE Pachuca".

Se me ha explicado la utilidad que un futuro representará los resultados obtenidos de la misma, así mismo se me informó sobre los riesgos que probablemente se pudieran presentar durante el tratamiento.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Anexo 2. Formato de recolección de datos.

Nombre del paciente: _____
 Sexo: _____ Edad: _____ Peso: _____ kg
 Fecha de ingreso al estudio: _____

Tiempo de diagnóstico de diabetes: _____.
 Tiempo de diagnóstico de neuropatía diabética: _____.

Diagnóstico (s): _____

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Medicamento	Marca	Dosis	Intervalo (hr)	Fecha inicio	Fecha termino
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					

Fecha	Niveles séricos de glucosa.	Hemoglobina glucosilada
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		

Evaluación de dolor:

Fecha	Escala de dolor
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Conteo de Tabletas

Fecha	Conteo de Tabletas
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Intervenciones Farmacéuticas:

Fecha	Resultados Negativos de la Medicación	Intervención Farmacéutica.	Resolución

Observaciones: _____



Anexo 3. Cuestionario para valoración de dolor.

Cuestionario DN4		
Por favor complete este cuestionario marcando una respuesta para cada número en las 4 preguntas:		
ENTREVISTA		
Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?		
	SÍ	NO
1- Quemazón		
2- Frío doloroso		
3- Calambres eléctricos		
Pregunta 2: ¿Está asociado el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?		
	SÍ	NO
4- Hormigueo		
5- Alfileres y agujas		
6- Entumecimiento		
7- Picazón		
EXAMEN FÍSICO		
Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?		
	SÍ	NO
8- Hipoestesia al tacto		
9- Hipoestesia a los pinchazos		
Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor es causado o incrementado por:		
	SÍ	NO
10- Cepillado suave de la piel		
<p>Por cada respuesta positiva asigne un punto, por cada respuesta negativa asigne un valor de 0 (cero). Sume los puntos; si es mayor o igual a 4 se considera que hay dolor neuropático.</p> <p style="text-align: right;">Puntuación del paciente: /10</p>		
<small><i>Bouhassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 114(2005) 29-36.</i></small>		

Fuente: Comité de redacción de la RID. 2007

XIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS.

Clasificación C en el embarazo. Existen estudios en animales donde se ha demostrado que el fármaco provoca un efecto adverso en el feto, pero no existen estudios controlados en animales ni en mujeres embarazadas⁷⁰.

Efecto adverso. A cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica q quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento⁷¹.

Reacción adversa. A cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función biológica⁷¹.

Reacción adversa leve. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento⁷¹.

Reacción adversa moderada. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa⁷¹.

Reacción adversa grave. Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que: pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa, es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido, la letal contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente⁷¹.