



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTE
CON TROMBOEMBÓLICA VENOSA RECURRENTE Y DIABETES
MELLITUS TIPO II AUTOMEDICADO CON PARACETAMOL

VEGA MOROCHO DAMARIS GISLAYNE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN
PACIENTE CON TROMBOEMBÓLICA VENOSA RECURRENTE Y
DIABETES MELLITUS TIPO II AUTOMEDICADO CON
PARACETAMOL

VEGA MOROCHO DAMARIS GISLAYNE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ANÁLISIS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTE CON
TROMBOEMBÓLICA VENOSA RECURRENTE Y DIABETES MELLITUS TIPO II
AUTOMEDICADO CON PARACETAMOL

VEGA MOROCHO DAMARIS GISLAYNE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

CUESTA RUBIO OSMANY

MACHALA, 26 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
26 de agosto de 2022

Análisis de interacciones medicamentosas en paciente con tromboembólica venosa recurrente y diabetes mellitus tipo II automedicado con paracetamol

por Damaris Gislayne Vega Morocho

Fecha de entrega: 10-ago-2022 04:21p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1881120567

Nombre del archivo: VEGA_MOROCHO_DAMARIS_GISLAYNE_PT-280322_EC.docx (42.78K)

Total de palabras: 3405

Total de caracteres: 20748

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, VEGA MOROCHO DAMARIS GISLAYNE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Análisis de interacciones medicamentosas en paciente con tromboembólica venosa recurrente y diabetes mellitus tipo II automedicado con paracetamol, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.


La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de agosto de 2022



VEGA MOROCHO DAMARIS GISLAYNE
0705675726

DEDICATORIA

A mi madre, por ser mi pilar fundamental brindándome su apoyo y palabras de aliento, por su tacita de café a media noche de interminables trabajos, por no dejarme rendir cuando todo se dificulta, por siempre estar para mí.

AGRADECIMIENTO

A Dios por mantenerme con vida y salud, a mis padres y hermanos por siempre apoyarme, y a los docentes que inculcaron sus conocimientos siendo guías en estos cinco años de carrera.

RESUMEN

Las interacciones medicamentosas son los efectos que se originan en el organismo entre dos o más medicamentos, o entre un medicamento y otra sustancia proveniente de alimentos, bebidas, etc. Se pueden clasificar en interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, pueden causar tanto una pérdida como un aumento de efectividad de los medicamentos, con el riesgo de efectos adversos.

En este trabajo se considera el caso de un paciente diabético, con tromboembolia venosa recurrente y automedicado con paracetamol. Por tal motivo, se plantea como objetivo general analizar la medicación indicada a un paciente diabético, con tromboembolia venosa recurrente y automedicado con paracetamol, mediante la revisión de bibliografía científica actualizada para la identificación de posibles interacciones medicamentosas.

Se empleó el método deductivo basados en artículos científicos, libros, guías de alto impacto procedentes de diversas editoriales y bases de datos.

Se logró determinar que el fenofibrato y paracetamol, al administrarse en conjunto con el anticoagulante, producen interacciones farmacodinámicas de tipo fármaco-fármaco, causando complicaciones como hematomas y sangrado nasal, por la potenciación del efecto anticoagulante.

Palabras claves: Interacciones medicamentosas, Tromboembolia venosa, Anticoagulantes, Fenofibrato, Paracetamol.

ABSTRACT

Drug interactions are the effects that originate in the body between two or more drugs, or between a drug and another substance from food, drink, etc. They can be classified into pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions, they can cause both a loss and an increase in drug effectiveness, with the risk of adverse effects.

The case of a diabetic patient, with recurrent venous thromboembolism and self-medicated with paracetamol, is disclosed, for which the objective is to analyze the medication indicated for a diabetic patient, with recurrent venous thromboembolism and self-medicated with paracetamol, through the literature review. scientific update for the identification of possible drug interactions.

The deductive method was used based on scientific articles, books, high-impact guides from various publishers and databases.

It was possible to determine that fenofibrate and paracetamol, when administered together with the anticoagulant, produce pharmacodynamic drug-drug interactions, causing complications such as bruising and nosebleeds, due to the potentiation of the anticoagulant effect.

Key words: Drug interactions, Venous thromboembolism, Anticoagulants, Fenofibrate, Paracetamol.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. DESARROLLO	8
2.1. Tromboembólica Venosa	8
2.2. Diabetes mellitus tipo II	8
2.3. Interacciones medicamentosas	8
2.4. Tratamiento farmacológico del paciente	9
2.5. Metodología	11
2.6. Resolución del caso clínico	11
3. CONCLUSIÓN	15
4. BIBLIOGRAFÍA	16

Listas de ilustraciones y tablas

Tabla 1 Intervención a la medicación recomendada	12
Tabla 2 Tratamiento no Farmacológico	14

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

INR: razón normalizada internacional

DM2: diabetes mellitus tipo II

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

DPP4: dipeptidil peptidasa-4

GIP: péptido insulínico dependiente de la glucosa

GLP-1: péptido 1 similar al glucagón

PPAR α : proliferador de peroxisoma alfa

LPL: lipoproteína de baja densidad

HDL: lipoproteínas de alta densidad

VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

1. INTRODUCCIÓN

Las interacciones medicamentosas se originan por errores de medicación y ocasionan algún daño en el organismo del individuo. Pueden causar una pérdida o un aumento de la efectividad del medicamento, con el riesgo de efectos adversos deplorables para el paciente. Por lo tanto, estas interacciones deben ser identificadas mediante la validación de la prescripción y ser rectificadas por el profesional responsable del paciente ¹⁻³.

Se presenta el caso de un paciente varón de 50 años, peso 102 Kg y estatura de 1,68 metros, con terapia farmacológica única de Sintrom 2 mg/día por enfermedad tromboembólica venosa recurrente; es diagnosticado con Diabetes Mellitus tipo II, por lo cual se implementó metformina 850 mg /vildagliptina 50 mg dos veces/día y fenofibrato 160 mg/día; al cabo de unos días se automedica paracetamol 500 mg/6h por un dolor muscular. Comienza a presentar hematomas y sangrado nasal que no cesa fácilmente. Es llevado a cita médica al hospital donde se realiza el control de INR (razón normalizada internacional) que da un valor de 7,3, muy por encima de los controles anteriores, considerando riesgo de hemorragias. Por ello se propuso las siguientes interrogantes.

¿Se habrán presentado interacciones medicamentosas (de qué tipo) o se trata nada más de la reacción adversa típica de alguno de los fármacos utilizados?

¿Qué intervención a la medicación recomendaría para solucionar el problema?

¿Qué medidas no farmacológicas recomendaría al paciente para lograr un mejor tratamiento farmacológico?

Por consiguiente la investigación plantea como objetivo “Analizar la medicación indicada a un paciente diabético, con tromboembólica venosa recurrente y automedicado con paracetamol, mediante la revisión de bibliografía científica actualizada para la identificación de posibles interacciones medicamentosas”.

2. DESARROLLO

2.1. Tromboembólica Venosa

Enfermedad multigénica que consiste en la aparición de un trombo formado por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo, que puede crecer y fragmentarse ^{4,5}. En su tratamiento se emplean anticoagulantes y se monitorea por el control de INR. Esta prueba mide los tiempos de protrombina y permite deducir el riesgo de acontecimientos embólicos y hemorrágicos. Los valores terapéuticos normales son de 2-3 y si son mayores a 4 la anticoagulación está en rango supratrapéutico ^{6,7}.

2.2. Diabetes mellitus tipo II

La diabetes mellitus tipo II (DM2) es un estado persistente de hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, ocurre cuando el cuerpo no puede responder completamente a la insulina ⁸. Puede ser hereditario, estar asociada a la obesidad y envejecimiento ^{9,10}. Por su alto nivel de azúcar en la sangre trae complicaciones como ceguera, nefropatía, neuropatía, amputación o pie de Charcot, alteraciones odontológicas, neuropatía autonómica, enfermedades del corazón y vasos sanguíneos ^{9,10}.

2.3. Interacciones medicamentosas

Son alteraciones que surgen por los efectos de un medicamento administrado en conjunto a otra sustancia como fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-planta medicinal ^{2,11}. Se pueden clasificar en:

- **Interacciones farmacodinámicas:** Los fármacos prescritos interactúan hacia el otro interfiriendo su actividad en el mismo lugar de acción, provocando un efecto antagónico o sinérgico ^{2,11}.
- **Interacciones farmacocinéticas:** El fármaco altera los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de otro fármaco ^{2,11}.

2.4. Tratamiento farmacológico del paciente

Sintrom. Anticoagulante oral de la familia cumarina empleado en la prevención y tratamiento de los procesos tromboembólicos ¹². En su **mecanismo de acción**; actúa como antagonista de la vitamina K, inhibe el complejo enzimático vitamina K oxidoreductasa (VKORC1) y disminuye la gamma carboxilación de los grupos glutamatos de factores de coagulación como el factor II, VII, IX, X, Proteína C y S ^{6,13}.

Tienen **reacciones adversas** como hemorragia, defectos de nacimiento, necrosis de la piel, entre otras ¹⁴. Las **interacciones medicamentosas** que destacan son las que acentúan el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia, las más peligrosas de estas interacciones son las farmacocinéticas; se aprecian en medicamentos como amiodarona, fenilbutazona, metronidazol, cotrimoxazol, cimetidina, omeprazol y retardan el metabolismo. El fenobarbital, carbamazepina, rifampicina y griseofulvina aceleran el metabolismo. Otros fármacos con interacción farmacodinámica son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que potencian su efecto anticoagulante ^{15,16}.

Metformina/Vildagliptina. Medicamentos empleados para el tratamiento de la diabetes tipo II, la metformina; biguanida que disminuye la glucosa tanto en ayunas como en el estado postprandial ¹⁷. Y la vildagliptina; inhibidor selectivo de la Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) ¹⁸.

El **mecanismo de acción** de la metformina actúa primero en tejido hepático, reduce la producción de glucosa por el hígado, por medio de activación de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK). Entre sus mecanismos menores se hallan: disminución de la gluconeogénesis por el riñón, lentificación de la absorción de glucosa en el tubo digestivo, mayor extracción de glucosa desde la sangre y disminución de las concentraciones de glucagón en plasma ^{16,19}. En la vildagliptina su mecanismo de acción aumenta los niveles de hormonas incretinas; péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), estimula al incremento de secreción de insulina y disminución de los niveles de glucagón ^{14,18}.

Las **reacciones adversas** de la metformina incluyen: sabor metálico, anorexia, náuseas, dolor abdominal, diarrea ¹⁸. Mientras que en la vildagliptina los efectos indeseables se desconocen ²⁰.

La metformina muestra **interacciones medicamentosas** con los medicamentos catiónicos que son eliminados por la secreción tubular renal, estos interactúan al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes ¹⁴. En la vildagliptina no ocurren interacciones de importancia, ni en la absorción por fármacos o alimentos, su interacción con el sistema citocromo P-450 no es significativa clínicamente ²¹.

Fenofibrato. Agonista de los receptores alfa de la activación de peroxisomas, utilizado en la dislipemia diabética ²². En su **mecanismo de acción**, los efectos lipídicos del fenofibrato se expresan por su acción sobre el proliferador de peroxisoma alfa (PPAR α), a través de sus mecanismos de transcripción; incrementando la lipoproteína de baja densidad (LPL) que fortalece la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, y las apolipoproteínas A-I y A-II que aumentan los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que la apolipoproteína C-III reducen la acción de PPAR α ya que sirven de inhibidor de la lipólisis y la eliminación mediada por receptor que fortalece la eliminación de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) ^{14,23}.

Sus **reacciones adversas** causan dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas y los menos frecuentes cefalea, colelitiasis, pancreatitis, mialgias y miositis ²⁴. Dentro de las **interacciones medicamentosas** el fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y en pacientes que lo ingieren puede ocasionar síndrome de miopatía en combinaciones altas con gemfibrozilo y estatinas ^{14,23}.

Paracetamol. Analgésico, antipirético utilizado para el alivio del dolor y la fiebre ²⁵. En su **mecanismo de acción**; inhibe la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico, de esta manera actúa como analgésico, además de actuar en el centro hipotalámico regulando la temperatura corporal ²⁶. Tiene **reacciones adversas** gastrointestinales, renales y vasculares ²⁶. Sus **interacciones medicamentosas** con anticonvulsivantes reducen la biodisponibilidad del paracetamol y potencian la hepatotoxicidad. El uso prolongado de paracetamol potencia el efecto de los anticoagulantes ²⁷.

2.5. Metodología

Para la resolución del caso clínico de un paciente diabético, con tromboembolia venosa recurrente automedicado con paracetamol, se empleó el método deductivo, mediante revisión y análisis de artículos científicos, libros, guías de alto impacto procedentes de diversas editoriales y bases de datos.

2.6. Resolución del caso clínico

¿Se habrán presentado interacciones medicamentosas (de qué tipo) o se trata nada más de la reacción adversa típica de alguno de los fármacos utilizados?

Los resultados del control de INR del paciente indicaron valores por encima del rango establecido, lo que justifica la hemorragia observada, siendo esta la principal reacción adversa de los anticoagulantes. En el tratamiento con anticoagulantes, como el sintrom, existe una elevada variabilidad por su estrecho margen terapéutico, cualquier cambio con la medicación podría alterar el resultado del INR ²⁸⁻³⁰.

En la medicación del paciente se implementó fenofibrato, lo que provocó una interacción con el sintrom potenciando el efecto anticoagulante. Así mismo, la automedicación con paracetamol generó el aumento del efecto anticoagulante, aunque siendo una alternativa terapéutica recomendada de los salicilatos ^{15,29,30}. Mencionado lo anterior, la situación del paciente se relaciona con la administración de medicamentos, ya que se producen interacciones farmacodinámicas del tipo fármaco-fármaco. Esta situación produjo hematomas y sangrado nasal.

¿Qué intervención a la medicación recomendaría para solucionar el problema?

En la tabla 1 se muestra la intervención recomendada a la medicación

Tabla 1: Intervención a la medicación recomendada

Tratamiento farmacológico		
Medicamento / posología	Intervención	Justificación
Sintrom 2 mg/día	Suspender el tratamiento temporalmente.	Se pueden restablecer las concentraciones adecuadas de factores de coagulación, al suspender el anticoagulante y administrando complejo protrombínico con vitamina K1, 10 mg por infusión intravenosa lenta ^{14,31} .
Metformina 850 mg, Vildagliptina 50 mg dos veces/día	Mantener en el tratamiento	La combinación fija de vildagliptina con metformina en pacientes con DM2 conlleva a una disminución de la respuesta postprandial de TG, mejor control de la glucosa, las incretinas mejoran el metabolismo glucídico y el estado lipémico postprandial ¹⁷ .

Fenofibrato 160 mg/día	Suspender el tratamiento.	A pesar de ser el fármaco de mayor ventaja en pacientes con DM2 y en aquellos con obesidad abdominal, su efecto adverso potencia el anticoagulante, por ello se disminuye la dosis del anticoagulante y se va monitoreando el tiempo de protrombina para iniciar el tratamiento con fenofibrato e ir ajustando la dosis ^{14,23,32} .
Paracetamol 500 mg/6h	En caso de seguir presentando dolor muscular, ingerir el medicamento en dosis menores de 2 g/día ³³ .	A pesar de su interacción teórica, es el de menor probabilidad de sangrados, aunque su seguridad no es establecida es el más recomendado ya que sus alternativas resultan ser aún más perjudiciales ³⁴⁻³⁶ .

¿Qué medidas no farmacológicas recomendaría al paciente para lograr un mejor tratamiento farmacológico?

En la tabla 2 se muestra el tratamiento no farmacológico recomendado

Tabla 2: Tratamiento no Farmacológico

Tratamiento no Farmacológico	Fundamento
Dieta	<p>En pacientes con tromboembólica venosa y DM2 la dieta es fundamental. En diabéticos se consigue el descenso de los niveles de glucemia, equilibrio de la ingesta con la medicación y prevención de complicaciones tempranas o tardías de la diabetes.</p> <p>La dieta debe ser pobre en grasas saturadas y el consumo de vegetales de hoja verde no debe ser excesivo, ya que contienen vitamina K que podría alterar los valores de coagulación en sangre ^{37,38}.</p>
Actividad física	<p>La actividad física en el paciente es esencial puesto que reduce factores de riesgo cardiovascular, contribuye en la pérdida de peso y a un estilo de vida más sano. Se recomiendan ejercicios aeróbicos, ejercicios de resistencia o mixtos, con una duración de 30-60 min por un mínimo de 5 veces a la semana ^{37,39,40}.</p>
Pérdida de peso	<p>La pérdida de peso es beneficiosa sobre la glucosa sérica, la dislipidemia y la hipertensión en diabéticos ³⁹.</p>

3. CONCLUSIÓN

El análisis del tratamiento farmacológico del paciente diabético, con enfermedad tromboembólica venosa recurrente automedicado con paracetamol, permitió relacionar los hematomas y el sangrado nasal con la administración conjunta de sintrom, fenofibrato y paracetamol; debido a interacciones farmacodinámicas de tipo fármaco-fármaco.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Zhou, D.; Miao, L.; He, Y. Position-Aware Deep Multi-Task Learning for Drug-Drug Interaction Extraction. *Artif. Intell. Med.* **2018**, *87*, 1-8.
- (2) Garduño Hernández, J. L. Interacciones farmacológicas potenciales en pacientes ambulatorios en expedientes de queja médica de la CONAMED. *Rev CONAMED* **2020**, *25* (3), 115-122.
- (3) Girona Brumós, L.; Juárez Giménez, J. C.; Lalueza Broto, P. Interacciones farmacológicas: un reto profesional. *Farm. Hosp.* **2014**, *38* (3), 151-153.
- (4) Botella, F. G.; Gabriel Botella, F. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *An. Med. Interna* **2003**, *20* (9). <https://doi.org/10.4321/s0212-71992003000900001>.
- (5) Martínez Murillo, C.; Aguilar Arteaga, M. L.; Velasco Ortega, E.; Romo Jiménez, Á. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* **2011**.
- (6) Rubio Armendáriz, C.; Alberto Armas, D.; Plasín Rodríguez, M. G.; Padrón Fuentes, C. C.; Casanova Herrera, N. R.; González González, M. Y. Acenocumarol: uso, adherencia y conocimiento del usuario. Oportunidades para la Atención Farmacéutica. *JONNPR* **2021**, *6*(12), 1427-1445.
- (7) Panizo Morgado, E.; Páramo Fernández, J. A. Interpretación de las pruebas de coagulación. *Pediatr Integral* **2021**.
- (8) Ma, C.-X.; Ma, X.-N.; Guan, C.-H.; Li, Y.-D.; Mauricio, D.; Fu, S.-B. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Progress toward Personalized Management. *Cardiovasc. Diabetol.* **2022**, *21* (1), 74.
- (9) Anchundia, W. J. V.; Moreira, A. C. V.; Veloz, J. S. L.; Vera, K. M. G. Prevención de la enfermedad cardiovascular en adultos con diabetes mellitus tipo 2. *RECIMUNDO* **2022**, *6* (2), 432-441.
- (10) Vintimilla Enderica, V. E.; Giler Mendoza, Y. O.; Motoche Apolo, K. E.; Ortega Flores, J. J. Diabetes Mellitus Tipo 2 Incidencias, Complicaciones y Tratamientos Actuales. *RECIMUNDO* **2019**, *3*(1), 26-37.
- (11) Martínez Celdran, L. M.; Guevara, J. F.; Moreno Royo, L. ¿Conocemos todas las interacciones farmacológicas? El transportador OATP1B1. *Farm. comunitarios* **2018**, *10*(4), :29-32.

- (12) Esteban Terradillos, S.; Erdozain Castiella, J. G.; Goiri Aparicio, J. M.; Ratón Nieto, J. A.; Fernández Larrinoa Santamaria, A.; Monte Armenteros, J. Vasculitis IgA inducida por acenocumarol. *Reumatología Clínica* **2020**, *16* (5, Part 1), 362-363.
- (13) Manso González, V. Aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos de grupos terapéuticos: anticoagulantes orales, Universidad Complutense, 2017.
- (14) Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B. C. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica-13*; Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B. C., Eds.; McGraw hill, 2018.
- (15) Trejo, C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de cirugía* **2018**, *18(1)*, 83-90.
- (16) Bertram, K. G. *Farmacología Básica y clínica 12a. edición*; Masters, S. B., Trevor, A. J., Eds.; McGraw-Hill, 2012.
- (17) Vergel Yaruro, M. A.; Salas Paredes, A.; Buela, L.; Valeri, L.; Arata-Bellabarba, G.; Velázquez Maldonado, E. M. Efecto de la combinación fija de vildagliptina/metformina o sitagliptina/metformina sobre la lipemia postprandial en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Venez Endocrinol Metab* **2012**, *10(3)*, 162-169.
- (18) Colorado Valdes, M. Eficacia clínica del tratamiento con insulina a basal, glibenclamida y metformina vs insulina basal con metformina y vildagliptina, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, del hospital general Tercer Milenio SSA. Especialista en medicina integrada del adulto, Universidad Autónoma de Aguascalientes, 2013.
- (19) Perel, C.; Grosembacher, L. Metformina y sus efectos cardiovasculares. *Insufic. card.* **2021**, *16(2)*, 60-70.
- (20) Reyes Sanamé, F. A.; Pérez Álvarez, M. L.; Mirtha, F. E. A. R.; Jiménez Rizo, Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *CCH. Correo cient. Holguín* **2016**, *20 (1)*, 98-121.
- (21) Girolamo, G. D.; Tamez Peña, A. L.; Tamez Pérez, H. E. Inhibidores de la dipeptidil-4: farmacodinámica, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex* **2008**, *24(2)*, 142-147.
- (22) Simó, R.; Hernández, C. Fenofibrato en el tratamiento de la retinopatía diabética. *Med. Clin.* **2008**, *131 (1)*, 16-17.
- (23) Jover Fernández, A.; Hernández Mijares, A. Fibratos: efectos farmacológicos. *Clin. Investig. Arterioscler.* **2012**, *24*, 19-23.

- (24) Mijares, A. H. Asociación de pravastatina y fenofibrato (Pravafenix®). Estudios de seguridad. *Clin. Investig. Arterioscler.* **2014**, *26*, 25-30.
- (25) Núñez Guzmán, N. A. Estudio de bioequivalencia y evaluación farmacocinética de tabletas de Paracetamol Vs. Paracetamol más Cafeína en voluntarios sanos mexicanos. MAESTRA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA, Centro de investigación y asistencia en tecnología y Diseño del estado de jalisco, a.c. Forma de administración, 2017.
- (26) Freo, U.; Ruocco, C.; Valerio, A.; Scagnol, I.; Nisoli, E. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J. Clin. Med. Res.* **2021**, *10* (15). <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>.
- (27) Farmacodivulgación. Paracetamol solución oral (acetaminofén). *Revista Cubana de Farmacia* **2015**, *49*(3), 597-599.
- (28) Narváez, Á. V.; Benavides, A. B.; del Mar Domínguez Salgado, M.; Medina, M. P. C.; Granados, D. E. F.; Luque, C. A. Q.; García, A.; Lin, C. Z.; Pereira, K. A.; González, T. B.; Castro, M. F. Perfil de uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas identificadas. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **2020**, *49* (1). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n1.87030>.
- (29) de Luca, B. L.; Sancho, A. M.; Zamora, A. P.; Arjona, O. S.; Massa, M. R.; Pujol, M. M. Acenocumarol: estudio de sus interacciones en pacientes hospitalizados. *Offarm: farmacia y sociedad* **2006**, *25*(5), 90-95.
- (30) Araujo, P. J. El paciente anticoagulado. Guía básica con recomendaciones en relación al tratamiento con anticoagulantes orales. *Biblioteca Lascasas* **2018**.
- (31) Rodríguez Padial, L.; Arias, M. A.; Pachón, M.; Flores Hernán, M.; Suárez Fernández, C. Hemorragia grave en el paciente anticoagulado. *Medicina* **2018**, *150*, 30-37.
- (32) Pedro-Botet, J.; Millán, J.; Pintó, X. ¿Debe modificarse el tratamiento de la dislipidemia diabética después del estudio ACCORD? *Avances en Diabetología* **2010**, *26*(4), 220-221.
- (33) Spain, V. V. *Paracetamol*. Vademecum. <https://www.vademecum.es/principios-activos-paracetamol-n02be01> (accessed 2022-08-04).
- (34) Erasan; Mendy; Clivio; Loudet. Seguridad del paracetamol en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales. *Tercera Época* **2016**.

- (35) Resano, F. J. B.; Resano, R. B.; Resano, T. B.; Cabrera, R. R. *Interacciones farmacológicas en pacientes anticoagulados*. Microsoft PowerPoint - poster-Sintrom2014.ppt. https://www.researchgate.net/profile/Rafael-Bartolome/publication/271766946_INTERACCIONES_FARMACOLOGICAS_EN_PACIENTES_ANTICOAGULADOS/links/54d117120cf28370d0e00b22/INTERACCIONES-FARMACOLOGICAS-EN-PACIENTES-ANTICOAGULADOS.pdf (accessed 2022-07-28).
- (36) Farmaceutico, E. *¿Está bien informado el paciente anticoagulado?*. El farmaceutico. https://www.elfarmaceutico.es/tendencias/te-interesa/esta-bien-informado-el-paciente-anticoagulado_107637_102.html.
- (37) Naranjo Blanco, E. G.; Chavarría Campos, G. F.; Garita Fallas, Y. M. Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2: beneficios en el manejo crónico. *Rev. Medica Sinerg.* **2021**, *6(2)*, 1-10.
- (38) Sotos, M. C. S.; Huete, F. Y.; Mancebo, M. H. Efectividad de una intervención enfermera en pacientes anticoagulados con acenocumarol. *Revista Enfermería CyL* **2020**, *12(1)*, 31-42.
- (39) Brajkovich, I.; Izquierdo, M.; Nieto, R.; Cordero, M. Tratamiento no farmacológico: aspectos nutricionales, estilo de vida y actividad física. Cirugía bariátrica. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* **2012**, *10*, 47-57.
- (40) Gimero Creus, E. La alimentación de las personas diabéticas. *Offarm: farmacia y sociedad* **2002**, *21(6)*, 88-95.