

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“NIVELES DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS
CON USO CRÓNICO DE METFORMINA”**

Estudio descriptivo, transversal realizado en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Cleberson Emmanuel Cuc Chó
César Estuardo Bautista Quattrini
Estuardo Manuel Eduardo Duran Figueroa
Erik Eduardo Coro Palacios
Eimy Lucía Tribouillier Espinoza
Stephany Luckrecia Lémus Castillo
Luis Eduardo Estrada Vásquez
Jorge Luis López Méndez**

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2018

El infrascrito Decano y el Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. Cleberson Emmanuel Cuc Chó	200910335	1935662571601
2. César Estuardo Bautista Quattrini	200910643	2073080980101
3. Estuardo Manuel Eduardo Duran Figueroa	200917786	2295686450101
4. Erik Eduardo Coro Palacios	201021713	2157921810101
5. Eimy Lucía Tribouillier Espinoza	201110149	2375151210108
6. Stephany Luckrecia Lémus Castillo	201210160	2445206820101
7. Luis Eduardo Estrada Vásquez	201210308	2489234470101
8. Jorge Luis López Méndez	201210486	2668157580101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"NIVELES DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS
CON USO CRÓNICO DE METFORMINA"**

Estudio descriptivo, transversal realizado en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt

Trabajo asesorado por el Dr. Arnoldo Vinicio Granados Fuentes, co-asesorado por el Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay, Dra. Lissette Carmely Torres Salazar y revisado por la Dra. Claudia Regina Calvillo Paz de García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del dos mil dieciocho

DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO



DR. C. CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA
COORDINADOR



CÉSAR O. GARCÍA G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. Cleberson Emmanuel Cuc Chó	200910335	1935662571601
2. César Estuardo Bautista Quattrini	200910643	2073080980101
3. Estuardo Manuel Eduardo Duran Figueroa	200917786	2295686450101
4. Erik Eduardo Coro Palacios	201021713	2157921810101
5. Eimy Lucía Tribouillier Espinoza	201110149	2375151210108
6. Stephany Luckrecia Lémus Castillo	201210160	2445206820101
7. Luis Eduardo Estrada Vásquez	201210308	2489234470101
8. Jorge Luis López Méndez	201210486	2668157580101

Presentaron trabajo de graduación titulado:

**"NIVELES DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS
CON USO CRÓNICO DE METFORMINA"**

Estudio descriptivo, transversal realizado en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt

El cual ha sido revisado por la Dra. Ana Liss Perdomo Mendizabal, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los ocho días de octubre del año dos mil dieciocho.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950



Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



Facultad de Ciencias Médicas
Trabajos de Graduación
COORDINADOR

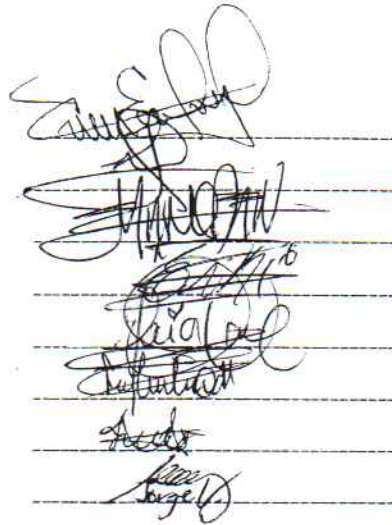
Guatemala, 8 de octubre del 2018

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. Cleberson Emmanuel Cuc Chó
2. César Estuardo Bautista Quattrini
3. Estuardo Manuel Eduardo Duran Figueroa
4. Erik Eduardo Coro Palacios
5. Eimy Lucía Tribouillier Espinoza
6. Stephany Luckrecia Lémus Castillo
7. Luis Eduardo Estrada Vásquez
8. Jorge Luis López Méndez



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

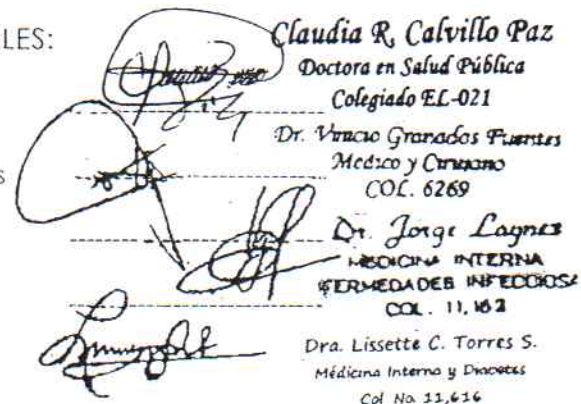
**"NIVELES DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS
CON USO CRÓNICO DE METFORMINA"**

Estudio descriptivo transversal realizado en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt

Del cual el asesor, co-asesores y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES:

Revisora: Dra. Claudia Regina Calvillo Paz
Reg. de personal 2010047
Asesor: Dr. Arnoldo Vinicio Granados Fuentes
Co-asesores: Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay
Dra. Lissette Carmely Torres Salazar



Claudia R. Calvillo Paz
Doctora en Salud Pública
Colegiado EL-021
Dr. Vinicio Granados Fuentes
Médico y Cirujano
COL. 6269
Dr. Jorge Laynez
MEDICINA INTERNA
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
COL. 11,162
Dra. Lissette C. Torres S.
Medicina Interna y Diabetes
Col No 11,616

AGRADECIMIENTOS

A Dios, quién ha forjado mi camino, me ha dado salud, sabiduría e inteligencia, sin Él nada sería posible.

A mi madre, Carmen Chó, mi mayor ejemplo de vida, el motor que impulsó a dar lo mejor de mí, por dedicar su vida entera con mucho sacrificio para formar a la persona en la que me he convertido. Lo logramos Madre.

A mi padre, Manuel Cuc, me ha demostrado que a pesar de los errores que se cometen en la vida, nunca es tarde para corregirlos, me ha enseñado el deseo de superación, muy orgulloso de él.

A mis hermanas, Jaqueline y Lindsley, por todo su amor y comprensión, por compartir tantos momentos especiales, que con su apoyo me hicieron mucho más fuerte ante las adversidades, a pesar de la distancia nunca me abandonaron. Jaqui y Luloy las quiero mucho.

A mis amigos mi segunda familia, que siempre me brindaron el apoyo necesario cuando más lo necesitaba.

Cleberson Emmanuel Cuc Chó

A Dios, por la vida y el haberme guiado en el camino que me ha llevado al día de hoy

A mis padres, Evelyn y César por su apoyo siempre desde que era un niño y haberme dado los elementos necesarios para poder cumplir con mis metas; por confiar en mí aun cuando yo flaqueaba y por ser siempre mi ejemplo a seguir.

A mis abuelos, César y Olivia, Carlos y Rosa, y aunque algunos ya no están aquí pero estoy seguro que desde el cielo me ven, por su cariño, por su constancia, por esos consejos, por sus oraciones y por todo su apoyo.

A mis hermanas, Sofía y Dominique por su ayuda, su paciencia, su cariño. Espero que esto sea un ejemplo para ellas y sigan esforzándose para obtener sus metas.

A mi familia y amigos, que no puedo mencionarlos a todos porque la lista sería interminable,, quiero que sepan que siempre estaré allí para ustedes.

A mis centros de estudio Colegio Salesiano Don Bosco y USAC a quienes llevo en el corazón y son parte de mí.

A mis padrinos y maestros por su ejemplo y enseñanzas.

César Estuardo Bautista Quattrini

A Dios, porque tiene un plan para todos nosotros, permitiéndome nacer en mi núcleo familiar, en donde siempre me brindaron mucho amor, el cual me fortaleció para poder sobrellevar mi vida día a día.

A mi bebé, Ian Gabriel, quien vino a iluminar mi vida, enfocando mis ojos a un lugar que era desconocido para mí, permitiéndome experimentar un amor que nunca había sentido y dándome un propósito en esta vida.

A mis padres, por darme la vida y transmitirme todo lo que ellos son, mi papá Amílcar, quien siempre se esforzó al límite, para que nunca le faltara nada, mi mamá Gloria, quien nunca dejó de creer en mí y siempre me inspiró para seguir adelante.

A mis hermanos, quienes estuvieron dándome ese mismo amor que nos inculcaron nuestros padres.

A mi madrina, Evelyn, a quien considero como mi segunda madre, ya que ha jugado siempre el rol de consejera y guía durante un gran periodo de mi vida, viéndome siempre como un hijo.

Estuardo Manuel Eduardo Duran Figueroa

Dios, Padre, Hijo y Espíritu Santo, por guiarme y cuidarme durante este recorrido, son muchas las metas las que he logrado alcanzar con fe y esperanza, siempre será mi luz y apoyo.

A mis padres, Eugenio Coro por su esfuerzo y apoyo, por enseñarme el valor de la responsabilidad que me ayudaron a enfrentar retos y lograr mis metas. A mi madre Norma Palacios quien es mi ejemplo de nobleza y vocación. Gracias por su amor incomparable y su paciencia inagotable por siempre tener las palabras que me ayudaron en mis momentos de flaqueza, los amo.

A mis madres, Guadalupe Palacios y Paula Sequen quienes siempre creyeron en que lograría mis metas. Por su sabiduría que me inculcaron durante sus momentos de vida.

A mis hermanos y familia, Grisel Palacios y a Clarivel Aguilar por su ayuda y apoyo incondicional. A mis demás hermanos, familia y amigos porque siempre me alentaron a seguir adelante y me acompañaron en mis horas de desvelo.

A mis padrinos, Edgar Recinos y Lidia Tabarini por haber aceptado compartir conmigo este momento especial.

A mis pacientes, Me han ayudado a reafirmar todos los días mi compromiso hacia ellos y que le dan un profundo sentido a mi profesión.

Erik Eduardo Coro Palacios

A Dios, por brindarme la oportunidad de la vida, por ser mi fiel apoyo cuando más lo he necesitado y porque siempre que todo va mal sé que su ayuda estará para mí.

A mi madre, Siomara Tribouillier, por sus enseñanzas, cuidados y ser un ejemplo constante de perseverancia y responsabilidad, el cual cada día me motiva a ser mejor.

A mis hermanos, Banny y Fernanda, por sus cuidados, por cada uno de los momentos de alegría, así como los momentos difíciles que juntos fueron más fáciles de sobrellevar.

A las personas especiales, Jorge Luis Contreras, ser humano que me enseñó a encontrarle el verdadero sentido a la vida, a luchar por mis sueños y tratar de ser mejor cada día. Luis Eduardo, quien además de su amistad, me brindó la oportunidad de sentirme como en casa en su compañía y la de su familia. María, Paola, Deby, May, Cinthya y Lucky, por su amistad, por siempre confiar en mí y motivarme a seguir adelante.

A mis maestros, Lissette Torres y Vinicio Granados, quienes siempre con una sonrisa, amabilidad y cariño han estado para mí cuando más los necesite.

A mis compañeros de tesis, quienes estuvieron durante el último tramo del camino, y que de una u otra manera comparten conmigo la emoción de culminar esta etapa.

Eimy Lucía Tribouillier Espinoza

A Dios por la vida, las personas y situaciones que ha puesto en mi camino.

A mis padres, por su apoyo y enseñarme cada día con su ejemplo a esforzarme para alcanzar mis metas y por trabajar para que nada me falte.

A mis hermanos, Erika y Damaris por los sacrificios que han hecho para que sea feliz y a mi hermano Joshy por estar conmigo y ayudarme en cada paso de mi vida y por motivarme a ser un buen ejemplo para ti.

A mis abuelitos, por compartir conmigo su sabiduría y formar la persona que soy. No me alcanzaría la vida para agradecer todo lo que han hecho por mí.

A mis amigos, Luis y Eimy por su amistad, apoyo y por todos los momentos vividos. Gracias Johann por apoyarme a lo largo de mi carrera.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala por darme las herramientas para alcanzar mis objetivos. De manera especial agradezco al Dr. Vinicio Granados por sus enseñanzas, apoyo y por ser un ejemplo para mí.

Agradezco a todos mis pacientes pues de ellos aprendí las lecciones más importantes de mi vida.

Stephany Luckrecia Lémus Castillo

A Dios, por darme la vida, así como la sabiduría, inteligencia y fortaleza necesarias para cumplir mis metas profesionales a lo largo de la carrera.

A mi mamá, Maria Concepción Vásquez de Estrada por estar siempre pendiente de mí apoyándome incondicionalmente en todas las situaciones difíciles.

A mi papá, Francisco Javier Estrada Estrada que, a pesar de la distancia, nunca dejo de apoyarme y estar conmigo en mis logros y necesidades sin dudarlo.

A mi familia, mis hermanos Javier, Andrea y Gabriela quienes siempre estuvieron para mí y nunca me fallaron cuando más lo necesite sin pedir algo a cambio, y a mis tías Sandra y Magaly por brindarme un hogar fuera de mi casa y estar pendientes de mí.

A mis amigos, compañeros, y catedráticos que de alguna manera me apoyaron y me permitieron aprender algo de ellos. En especial Lucky y Eimy quienes me otorgaron su amistad sincera e incondicional, me enseñaron muchas cosas e influyeron de forma positiva en mi vida.

A personas muy especiales, la Dra. Carmely Torres y el Dr. Vinicio Granados, por ser ejemplos para seguir y contribuir enormemente a mi formación como profesional.

Luis Eduardo Estrada Vásquez

A Dios, por guiarme y cuidarme durante este recorrido.

A mis padres, en especial a mi madre Sandra por apoyarme siempre y llenarme de confianza para seguir adelante. Los valores que me inculcaron me han ayudado para enfrentar los retos que se me presentaron hasta cumplirlos y ser un ejemplo de vida para mí

A mis hermanos, por ser una mano amiga, por estar en las buena y malas conmigo. Sepan que este logro no es mío sino nuestro. ¡Lo logramos!

A mis amigos, por ayudarme en los momentos más extenuantes de la carrera y sacarme una risa en los más difíciles.

A mis pacientes, que me ayudaron en mi desarrollo como profesional. Son mi motivación a nunca dejar de aprender.

A la gloriosa Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Médicas por formarme y capacitarme como profesional egresado de esta tricentenaria casa de estudios.

Jorge Luis López Méndez

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

Al Dr. Vinicio Granados, por darnos su apoyo incondicional y ser un pilar fundamental en el desarrollo de la tesis.

A la Dra. Carmely Torres, por ser fuente de inspiración para la elección del tema de tesis y ser un modelo de la relación médico-paciente.

Al Dr. Jorge Laynez, por asesorarnos y resolvernos dudas durante el desarrollo de la tesis y por siempre estar cuando lo necesitamos.

Al Dr. Paul Chinchilla, por siempre estar dispuesto a corregirnos y a ayudarnos en el análisis estadístico.

Al personal de Laboratorio de Medicina Nuclear, por ayudarnos en el análisis y procesamiento de las muestras de laboratorio.

Al Hospital General San Juan de Dios y Hospital Roosevelt, por ser el lugar que nos acogió en el inicio de nuestras carreras como médicos y además permitirnos desarrollar esta investigación.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Médicas, por ser el pilar de nuestra formación.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 con uso crónico de metformina en dosis mayores o iguales a 1,000 mg/día que acudan a la Clínica de Diabetes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala durante los meses de julio a septiembre de 2018. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio cuantitativo, descriptivo, transversal, que incluyó 216 pacientes mayores de 18 años; se obtuvo la información a través de un instrumento de recolección de datos y la toma de muestra sanguínea para medir los niveles de vitamina B12 cuantificados en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala. **RESULTADOS:** Dentro de las características sociodemográficas el sexo que más prevaleció fue el femenino en un 82.9% (179), los pacientes tuvieron una edad media de 57.1 ± 10.9 años, 80.1% (173) se identificó como no indígena, 51% (111) tenía una escolaridad primaria y, 66.7% (144) procedía del departamento de Guatemala. La mediana de tiempo de uso con dosis mayor o igual a 1,000 mg y dosis de metformina es de 24 meses (Q_{25} : 16 – Q_{75} : 60) y 1,700 mg/día (Q_{25} : 1,000 – Q_{75} : 2,000) respectivamente. **CONCLUSIONES:** Uno de cada 10 pacientes diabéticos con uso crónico de metformina tiene valores disminuidos de vitamina B12.

Palabras clave: Vitamina B 12, metformina, Diabetes Mellitus.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO DE REFERENCIA	3
2.1 Marco de antecedentes	3
2.2 Marco referencial	6
2.3 Marco teórico	17
2.4 Marco conceptual	20
2.5 Marco geográfico	22
2.6 Marco institucional	23
2.7 Marco legal	24
3. OBJETIVOS	25
3.1 General	25
3.2 Específicos	25
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	27
4.1 Tipo y diseño de la investigación	27
4.2 Unidad de análisis e información	27
4.3 Población y muestra	27
4.4 Selección de los sujetos a estudio	29
4.5 Definición y operacionalización de variables	31
4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos:	33
4.7 Procesamiento y análisis de datos	38
4.8 Alcances y límites de la investigación:	39
4.9 Aspectos éticos de la investigación	40
4.10 Recursos:	41
5. RESULTADOS	43
6. DISCUSIÓN	45
7. CONCLUSIONES	49
8. RECOMENDACIONES	51
9. APORTES	53
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
11. ANEXOS	63

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica que comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de hiperglicemia, más del 90% de estos pacientes son diabéticos tipo 2, los cuales se caracterizan por el fenómeno común de resistencia a insulina. Para el año 2017 a nivel mundial se estimó que existían alrededor de 425 millones de diabéticos y se proyecta que para el año 2045 existirán 693 millones. Un aproximado de 4 millones de las muertes es a causa de diabetes, lo que la sitúa entre las 10 principales causas de muerte a nivel mundial.^{1,2}

Se han establecido múltiples tratamientos farmacológicos para la DM, según las guías internacionales recientes el tratamiento farmacológico de primera línea para los pacientes con DM2 es la metformina debido a su gran eficacia y a los beneficios cardiovasculares y metabólicos que brinda, así como la capacidad de poder prescribirse en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina. La metformina provoca pocos efectos adversos severos, sin embargo, se ha descrito que el uso crónico de la misma por más de 12 meses está relacionado con malabsorción de vitamina B12; ésta es una vitamina esencial en el crecimiento celular y en casos de deficiencia, los tejidos con mayor recambio muestran afecciones notorias, como el sistema hematopoyético y en algunos casos muy severos el sistema nervioso, las cuales pueden afectar seriamente la calidad de vida del paciente.^{3,4}

En Guatemala se cuenta con escasos registros acerca de la epidemiología de la DM2 y no hay registro alguno de la asociación del uso crónico de metformina y niveles disminuidos de vitamina B12 en la población diabética.⁵

Posterior a la revisión de la bibliografía disponible al momento de la redacción de este trabajo de investigación y considerando la alta prevalencia global de DM2 tratada con metformina surgió la interrogante ¿Cuáles son los niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina en dosis mayores o iguales a 1,000 mg/día?.

El presente estudio determinó los niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina en dosis mayores o iguales a 1,000 mg/ día que acudieron a la Clínica de Diabetes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala durante los

meses de julio a septiembre del 2018, para lo que se estableció el tiempo de uso y dosis de metformina y posteriormente se procedió a tomar una muestra sanguínea periférica la cual se analizó para cuantificar los niveles de vitamina B12.

Los pacientes diabéticos que acudieron al Hospital General San Juan de Dios y al Hospital Roosevelt en el periodo previamente mencionado, se vieron beneficiados pues además de la extracción de una muestra sanguínea sin costo para la medición de niveles de vitamina B12, se adjuntó una copia del resultado obtenido en cada uno de los expedientes médicos, así como la interpretación correspondiente. Por último, se recomendó a los médicos tratantes de dichos hospitales la elaboración de un protocolo de detección y manejo en este tipo de pacientes, tal como se incluye en guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicadas en el 2018 del manejo de DM2, además de crear un precedente como base de datos para futuras investigaciones, llenando el vacío de conocimiento, estableciendo datos estadísticos y epidemiológicos sobre este tema, por lo cual se decidió la realización de dicho estudio.⁵⁻⁹

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes: Diabetes Mellitus tipo 2, uso de metformina y niveles de vitamina B12.

La diabetes se reconoció por primera vez alrededor de 1500 años antes de Cristo por los antiguos egipcios, quienes lo consideraron una rara condición caracterizada por poliuria y pérdida de peso. El término Diabetes Mellitus, que refleja el hecho de que la orina de los afectados tenía un sabor dulce, fue utilizado por primera vez por el médico griego Aretaeus, sin embargo, no fue hasta 1776 que Matthew Dobson midió la concentración de glucosa en la orina de tales pacientes e identificó que se encontraba elevada. Este fue el caso hasta principios del siglo XX cuando se inició la administración de la insulina ya que previamente la diabetes resultaba uniformemente fatal en semanas o meses después de su diagnóstico debido a la gran cantidad de complicaciones relacionadas al estado de hiperglicemia.^{1,10}

Desde épocas medievales se han utilizado diversos tratamientos para la DM2, algunas plantas como la Galega Offininalis fueron utilizadas durante mucho tiempo. Fue hasta el año de 1957 en Europa y en 1995 en Estados Unidos que se estableció el uso del antidiabético metformina, actualmente fármaco de primera línea para el tratamiento de la DM2 y que luego de la realización del mayor estudio de intervención en pacientes con DM2, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKDPS), en el año de 1998, cuyo objetivo prioritario era comprobar si el tratamiento intensificado o control glicémico estricto producía a largo plazo mejores resultados que el tratamiento convencional, cobró mucho más prestigio y confianza farmacológica a nivel mundial y permitió convertir a la metformina en la base del tratamiento de la DM2, tal como lo dictan las guías clínicas de manejo de DM2 más recientes.¹¹

El Programa de Prevención de Diabetes demostró el potencial de la metformina en la prevención de la diabetes también. Su eficacia, seguridad, múltiples beneficios cardiovasculares y metabólicos así como la capacidad de poder prescribirse en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina, han convertido a la metformina en el fármaco oral de primera línea para el tratamiento de los pacientes con DM2. No obstante, al margen de sus conocidos efectos secundarios gastrointestinales tiene un defecto indeseable al inducir la malabsorción de la vitamina B12 y a la vez puede incrementar las concentraciones de homocisteína.^{11,12}

En 1969 Berchtold llevó a cabo un estudio, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de deficiencia de vitamina B12 con el uso de metformina en el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP)/ DPP Outcomes Study (DPPOS), el cual reportó evidencia de malabsorción de vitamina B12 en pacientes que habían sido tratados con metformina por tan solo 3 meses. Luego, en 1971 Tomkin recomendó que todos los pacientes tratados con metformina a largo plazo tuvieran pruebas anuales de vitamina B12 en suero. Desde entonces, otros estudios observacionales transversales, retrospectivos y longitudinales, así como los informes de casos, han sugerido una asociación clínica entre el uso de metformina a largo plazo y los niveles disminuidos de vitamina B12.⁹

En Estados Unidos a finales de 1999 se realizó un estudio en el cual los autores describieron la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en una población diabética y al mismo tiempo investigaron los posibles factores causales. Se empleó un diseño de estudio comparativo usando dos grupos (metformina y control) con un total de 21 pacientes con DM2 quienes recibieron terapia con sulfonilureas; 14 de estos fueron cambiados a metformina. Mensualmente se realizaron mediciones de vitamina B12 y holotranscobalamina (holoTCII) (B12-TCII), teniendo como hallazgo el hecho que los pacientes que recibieron metformina disminuyeron la absorción de vitamina B12 teniendo bajos niveles totales, atribuyendo los resultados a una membrana ileal dependiente de calcio, un efecto que se revierte con suplemento de éste.¹³

A principios del año 2016, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism realizó un análisis para evaluar el riesgo de deficiencia de vitamina B12 con el uso de metformina en el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) donde los participantes fueron asignados al grupo de placebo o al grupo de metformina durante tres años; teniendo como resultado que los años de uso de metformina se asocian con un mayor riesgo de desarrollar niveles disminuidos de vitamina B12.⁹

Ese mismo año en Sudáfrica se realizó un estudio transversal, donde se consultó a pacientes tratados con metformina que asistían a clínicas de diabetes de dos hospitales públicos. Entre los 121 participantes, la prevalencia de niveles disminuidos de vitamina B12 fue del 28,1%.¹⁴

En Portugal se realizó un estudio retrospectivo, observacional en el que se registraron los datos clínicos y de laboratorio de pacientes con DM2 con dosis de vitamina B12 en la última década (2005 - 2016). Se excluyeron pacientes sometidos a cirugía bariátrica y con síndromes de mala absorción conocidos. Se estudiaron 1,007 pacientes con una edad media de $66,4 \pm 12,2$ años y $11 \pm 10,4$ años de evolución de la diabetes, concluyendo que los niveles disminuidos de vitamina B12 eran más frecuentes en la población diabética, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, con más años de evolución de la diabetes, con hipotiroidismo y bajo tratamiento con mayores dosis de metformina. Los niveles disminuidos de vitamina B12, puede tener una presentación sutil del punto de vista clínico y de laboratorio, por lo que el seguimiento con la determinación de los niveles de vitamina B12 u otros marcadores, es la única forma de detectarlo y corregirlo.¹³

En el año 2017, "The Journal of the American Geriatrics Society", publicó un artículo con el objetivo de examinar si el tratamiento crónico con metformina tiene alguna influencia en los niveles de vitamina B12, realizando un estudio retrospectivo con veteranos de 50 años o más con DM2 y terapia a largo plazo con metformina, concluyendo que la terapia a largo plazo con metformina se asocia significativamente con una concentración sérica más baja de vitamina B12, sin embargo, los que están en riesgo a menudo no son monitoreados para la deficiencia de vitamina B12.⁶

A nivel nacional se cuenta con un único estudio monocéntrico retrospectivo publicado en el año 2008 por la revista de la Universidad del Valle, realizado en la Facultad de Nutrición para determinar la incidencia de anemia megaloblástica en pacientes bajo tratamiento con metformina. Este se realizó en el Patronato del Diabético, donde se revisaron 1522 expedientes, se obtuvo 156 expedientes aptos para el estudio, de los cuales 50 fueron escogidos al azar para realizarse las pruebas de niveles de vitamina B12, así como frote periférico. De este estudio se concluyó que la anemia megaloblástica se encontraba presente en el 14% de los participantes del estudio. Recomendando suplementar con calcio a cada paciente con tratamiento de metformina, así como asegurar una ingesta adecuada de alimentos que cumplan con los requerimientos diarios.⁷

2.2 Marco referencial

2.2.1 Diabetes Mellitus

La DM2 es una enfermedad crónica que comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de hiperglicemia, resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales, los factores que contribuyen a la hiperglicemia pueden ser deficiencia en la secreción de insulina, reducción de la respuesta a la insulina endógena o exógena, aumento de la producción de glucosa o disminución de la utilización de ésta y anomalías en el metabolismo de grasas y proteínas.^{1,3}

La hiperglicemia crónica y el trastorno de regulación metabólica que acompañan a la DM provocan alteraciones fisiopatológicas que se asocian a daño secundario en múltiples sistemas y órganos como riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos, por su complejidad esta enfermedad supone una pesada carga para el individuo y sistema sanitario ya que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales más allá del control glicémico.^{1,15}

2.2.1.1 Epidemiología

La DM2 es una enfermedad de carga creciente para la salud pública, según la Federación Internacional de Diabetes se estimó que en el 2016 había 415 millones personas diabéticas y para el año 2017, 425 millones de diabéticos; un aumento de 10 millones de diabéticos en 1 año. Se proyecta que para el año 2045 existirán 693 millones de diabéticos. Se estima que 1 de cada 11 adultos tiene diabetes, además 1 de cada 2 adultos con diabetes aún se encuentra no diagnosticado.³

En los países con ingresos altos se calcula que entre el 87% al 91% del total de personas con diabetes tiene DM2, del 7% al 12% tiene diabetes tipo 1, y del 1% al 3% tiene otros tipos de diabetes. En gran parte de los países de altos ingresos, la mayoría de los niños y adolescentes que desarrollan DM tiene Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). En los países de ingresos bajos como Guatemala no se ha estudiado en detalle los porcentajes relativos a la DM1 y DM2.³

En el año 2017 hay más personas con diabetes en entornos urbanos (279,2 millones) que en rurales (145,7 millones), así mismo la prevalencia es mayor en las zonas urbanas (10.2%) que en las rurales (6,9%) en edades comprendidas entre 20 y 79 años. Se estima que el número de personas que viven con diabetes en zonas urbanas ascenderá a 472,6 millones para 2045, principalmente debido a la urbanización mundial.³

Además de la alta prevalencia, se relacionaba con una variedad de complicaciones que afectan seriamente la calidad de vida de los pacientes, con desenlaces mortales, se encuentra entre las 10 principales causas de muerte a nivel mundial; en el año 2017 se estimó que un aproximado de 4 millones de las muertes a nivel mundial son a causa de diabetes.³

a. Sexo

Se estima que la prevalencia de diabetes en mujeres a nivel mundial de 20 a 79 años es del 8,4% (203.9 millones de mujeres) ligeramente inferior comparada con la prevalencia en hombres 9.1% (221.0 millones); existen alrededor de 17.1 millones más hombres con DM. Se espera que la prevalencia de diabetes aumente al 9.7% en mujeres y al 10.1% en hombres.³

b. Edad

Existen 326.5 millones de personas en edad laboral (20 a 64 años) con DM. Se prevé que el número de personas en este grupo aumentará a 438.2 millones para el año 2045. El grupo de edad de 65 a 79 años muestra la mayor prevalencia de diabetes, tanto en mujeres como en varones.³

c. Etnia

Según los CDC se estima que la prevalencia de DM2 está aumentada en caucásicos no hispanos, asiáticos americanos, hispanos, e individuos de raza negra no hispanos.¹

d. Epidemiología en Guatemala

Guatemala es un país en transición epidemiológica, al igual que en países vecinos de Centroamérica, los registros acerca de los casos de DM son escasos y poco confiables.³

En el Hospital General San Juan de Dios, para el año 2009 el 26% de los pacientes atendidos corresponde a pacientes de primer ingreso a la Clínica de Diabetes, de estos el 70% corresponde a pacientes de sexo femenino, y el 30% al sexo masculino.⁸

El mismo año el Patronato de Pacientes Diabéticos, una organización no gubernamental dedicada a la atención de pacientes diabéticos indicó que, de un total de 120 mil personas al año, 8.4% de los pacientes atendidos son diabéticos, de estos un 56% corresponde a hombres y 39% a mujeres.⁸

Según la encuesta Central American Diabetes Initiative (CAMDI) la prevalencia de DM en Guatemala es mayor que en otros países de Centroamérica, a pesar de que Guatemala alberga una población más joven, presenta una prevalencia de DM similar a la notificada en Estados Unidos.⁸

Datos del ministerio de salud pública de Guatemala reportan que la DM se incluye en las primeras 15 causas de muerte por grupo de edad en el año 2012, se presenta a partir de los 15 años, a partir de los 50 años esta mortalidad se incrementa y de todos los grupos de edad el grupo de mayor o igual a 70 años presenta el mayor riesgo de toda la población. La tasa estimada de prevalencia de DM es de 583 por cada 100,000 habitantes para el año 2013.⁸

La tasa de mortalidad por DM es de 19% para el año 2013, se incrementó un 31% del periodo del 2008 al 2013, siendo más significativa en el departamento de Sacatepéquez (69%), Huehuetenango (68%), Quiché (56%), Peten (53%), Guatemala (53%), Alta Verapaz (53%) y Quetzaltenango (53%). En los departamentos de Santa Rosa (30%), El Progreso (22%) y Jalapa (13%) hubo decremento en estas cifras.⁸

Para el año 2014 la distribución de tasas por grupos de edad y sexo demuestra que el sexo más afectado es el femenino y que además presenta mayor riesgo estimado por tasas y se vuelve alto a partir de los 40 años, además, la razón entre mujeres y hombres es de 3:1.⁸

Según la Federación Internacional de Diabetes, el 75% de los diabéticos viven en países de ingresos medios y bajos como Guatemala, se estima que para el año 2017 existe un aproximado de 752,700 casos de DM, con una prevalencia de diabetes de 8.5% y se prevé que aumente hasta 10.5% para el año 2045.³

2.2.1.2 Clasificación

Actualmente la DM se clasifica con base al proceso patógeno que culmina en hiperglicemia; las dos categorías amplias de DM incluyen la DM1 y DM2, ambos tipos están precedidos de una fase de metabolismo anormal de glucosa conforme evolucionan los procesos patógenos.¹ (Ver tabla 11.1 en Anexo 11.1)

2.2.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de DM se hace tomando en cuenta diversos criterios: el nivel de glucosa plasmática en ayuno, glucosa plasmática dos horas después de una dosis oral de 75 gramos de glucosa o prueba de tolerancia oral a glucosa, síntomas de diabetes más concentración de glucosa al azar y criterio de hemoglobina glicosilada.^{1,16} (Ver tabla 11.2 en Anexo 11.1)

2.2.1.4 Tratamiento

Las múltiples alteraciones fisiopatológicas presentes en la DM establecen que sean necesarios múltiples agentes antidiabéticos utilizados en combinación con la finalidad de mantener la normoglicemia, mejorar la sensibilidad a la insulina, o en algunos casos el uso de insulina exógena y así poder prevenir o revertir las diversas complicaciones microvasculares de esta enfermedad. El tratamiento debe ser efectivo, seguro y mejorar la calidad de vida.^{17,18} (Ver tabla 11.3 en Anexo 11.1)

2.2.1.5 Objetivos terapéuticos

Las metas y regímenes glicémicos deben ser individualizados y basados en consideraciones propias de cada paciente, el tiempo de duración de la diabetes, edad, expectativa de vida, enfermedades relacionadas y riesgo de hipoglicemia.¹⁹ (Ver tabla 11.4, en Anexo 11.1)

2.2.2 Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2 es el tipo más frecuente de DM, caracterizada por insuficiencia progresiva de las células beta del páncreas, resistencia a insulina y alteración en la secreción de insulina, además

existen al menos otras seis anomalías fisiopatológicas que contribuyen a la desregulación del metabolismo de la glucosa. Los pacientes con este tipo de DM conservan una cierta capacidad de secreción de insulina endógena, sin embargo, su concentración es baja con relación a las concentraciones sanguíneas de glucosa y la magnitud de resistencia a insulina. La mayoría de los casos se diagnostican después de los 45 años, aunque recientemente se ha encontrado en niños, adolescentes y adultos jóvenes, siendo un problema de salud en expansión; los factores genéticos y los factores ambientales como obesidad, dieta no saludable e inactividad física contribuyen a las múltiples alteraciones fisiopatológicas responsables de la alteración de la homeostasis de glucosa en la DM2.^{17,20}

2.2.2.1 Fisiopatología

La DM2 se caracteriza por menor secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa hepática y metabolismo anormal de grasa. La interacción entre factores genéticos que predisponen a dicha enfermedad con factores ambientales como obesidad central, sedentarismo o dieta hipercalórica provoca en etapas iniciales de la enfermedad resistencia a insulina, sin embargo, la tolerancia a la glucosa sigue siendo normal, debido a que las células beta del páncreas logran compensar la resistencia produciendo mayor cantidad de insulina, esto se conoce como hiperinsulinismo. Al evolucionar la resistencia a insulina y surgir hiperinsulinemia compensatoria sostenida, en un determinado momento las células beta del páncreas no pueden mantener el estado de hiperinsulinismo, lo que se manifiesta con la ingesta de alimentos y se caracteriza por incrementos en la glicemia postprandial. Finalmente, si esto persiste, la disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por otros mecanismos culminan en insuficiencia de las células beta y diabetes franca.^{1,20}

La fisiopatología de la diabetes es muy compleja, con el paso de los años se han descubierto moléculas y mecanismos mediadores implicados en el denominador común de esta enfermedad, la hiperglicemia. Existe un modelo que intenta explicar la fisiopatología de la diabetes centrándose en la función de las células beta del páncreas. La mayoría de estas vías están interrelacionadas, y todas conllevan a un fenómeno común que es la hiperglicemia.²¹ (Ver tabla 11.5 en Anexo 11.1)

2.2.2.2 Manifestaciones clínicas

Existen diversas manifestaciones clínicas de DM2, los síntomas pueden ser leves y fáciles de confundir con las señales del envejecimiento. Los síntomas de la DM2 pueden parecerse a los de otras condiciones o problemas médicos, los más comunes son polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso, visión borrosa, náusea, vómito, cansancio, debilidad, irritabilidad, cambios en el estado de ánimo, parestesias o entumecimiento en las manos o los pies, infecciones recurrentes de la piel, encías o vejiga.^{1,22}

2.2.2.3 Factores de riesgo

El antecedente familiar DM2, prediabetes, diabetes gestacional, obesidad central, acantosis nigricans, inactividad física o sedentarismo, etnicidad negra, hispano estadounidense, americano nativo y ascendencia asiática, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular o dislipidemia y síndrome de ovario poliquístico son factores de riesgo para el desarrollo de DM2.^{1,22}

2.2.3 Metformina

La metformina es el único miembro de la clase de biguanidas de los fármacos hipoglucemiantes disponibles para su uso, es el tratamiento de primera línea para la DM2 al momento del diagnóstico si no está contraindicado y es tolerado, es un medicamento seguro con bajo riesgo de hipoglicemia, de fácil acceso y bajo costo, tiene múltiples beneficios y se asocia con disminución del riesgo cardiovascular y muerte.^{3,8}

2.2.3.1 Historia y descubrimiento

La metformina inicialmente fue utilizada como un antiguo remedio en el siglo XVII a base de hierbas derivado de la “Lila Francesa” se describió que tenía propiedades adecuadas para tratar síntomas clásicos de DM. El compuesto específico de la metformina (dimetil biguanida) fue sintetizado por primera vez en 1922, sin embargo, fue opacado por la producción de insulina sintética alrededor del mismo tiempo.^{10,23}

En la década de 1950 el científico francés Jean Sterne publicó las propiedades de la metformina y le llamó al compuesto “glucófago” o devorador de glucosa, a partir de 1957 se publicaron los primeros ensayos clínicos que respaldaban su uso en pacientes, desde entonces se utilizó para el tratamiento de la diabetes, por sus pocos efectos adversos, fácil accesibilidad, múltiples beneficios y efectos adversos mínimos. La única preocupación de este medicamento era el riesgo severo de presentar acidosis láctica, sin embargo, se estimó que la tasa de esta complicación era de 9 por cada 100 000 pacientes.^{3,23}

La metformina se aprobó para su uso en Estados Unidos en el año 1994, tras demostrar mejoría en la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con DM2 en el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS).²³

Actualmente la metformina sigue en uso y se recomienda como el tratamiento oral de primera línea para la DM2 según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) desde 2009.^{7,24}

2.2.3.2 Estructura química

Dos moléculas de la guanida ensambladas juntas se conocen como biguanidas. Químicamente es el clorhidrato dimetil-biguanida 1,1 poseen colas hidrofóbicas. Esta molécula es soluble en agua y alcohol al 95%; y prácticamente insoluble en éter o cloroformo.^{25,26}

2.2.3.3 Metabolismo, absorción, distribución y eliminación

La metformina tiene una semivida aproximada de 2 horas, se absorbe principalmente en el intestino delgado, es estable y no se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios a nivel renal. El transporte de metformina en las células es mediado por el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT 1), el cual transporta el fármaco hacia el interior de las células como hepatocitos y miocitos donde ejerce su actividad farmacológica. El transportador OCT 2 se encarga de transportar la metformina hacia los túbulos renales para su excreción.³

2.2.3.4 Mecanismo de acción

La metformina incrementa la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), esta proteína es activada por fosforilación cuando se reducen las reservas de energía celular, es decir cuando hay reducción en las concentraciones de ATP y de fosfocreatina.³

La AMPK activada estimula la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y el metabolismo no oxidativo, reduce la lipogénesis y la gluconeogénesis, dando como resultado neto el incremento del almacenamiento de glucógeno en el músculo estriado y menores tasas de producción hepática de glucosa y aumento de la sensibilidad a la insulina. También se ha demostrado que la metformina inhibe la respiración celular por acciones en el complejo I mitocondrial. Aún no se conocen los mecanismos moleculares específicos, pero parece ser un efecto indirecto por la reducción de las reservas de energía intracelular.³

2.2.3.5 Dosis

La metformina es eficaz como monoterapia y es posible combinarla con cualquier otro medicamento para la DM2. La ADA recomienda que debe continuarse cuando se usa en combinación con otros agentes incluida la insulina, si no están contraindicados y si es tolerado por el paciente.⁸

La metformina se puede usar de forma segura en pacientes con tasa de filtrado glomerular (eGFR) de hasta 30 ml/min $1.73m^2$. La dosis recomendada es de 500 mg a 1000 mg cada 12 horas, con una dosis máxima de 2550 mg. Sin embargo, la ADA y la EASD recomiendan una dosis máxima de eficacia con 2000 mg al día. El consumo diario de 2000mg o más de metformina se asocia con niveles de vitamina B12 disminuidos. El OR de déficit de vitamina B12 asociado a la dosis de metformina es de 0.54 para 850 mg/día, 0.85 para dosis entre 850 y 2549 mg/día y de 1.34 para dosis ≥ 2550 mg/día o más.^{3,8,24}

2.2.3.6 Uso crónico de metformina

Se establece que el uso de metformina por más de 1 año tiene cierta influencia con disminuir los niveles de vitamina B12, el OR de deficiencia de B12 es de 1.13 por cada año de uso de metformina.⁹

2.2.3.7 Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son de origen gastrointestinal, casi el 10 -25% de los pacientes reportan náusea, indigestión, dolor abdominal tipo cólico, distensión, diarrea o alguna combinación de estos. La mayor parte de estos efectos adversos gastrointestinales cede con el uso del fármaco a través del tiempo y pueden tolerarse mejor iniciando con dosis bajas del medicamento.^{3,8}

También se ha relacionado con acidosis láctica, los casos de sobredosis de metformina con concentraciones circulantes muy elevadas de este fármaco se asocian con concentraciones plasmáticas elevadas de lactato y acidemia. Sin embargo, los casos reportados de acidosis láctica fueron reportados en pacientes con enfermedades que pueden causar hipoperfusión de tejidos; como septicemia, infarto miocárdico e insuficiencia cardíaca congestiva.^{3,8}

El uso de metformina está asociado con niveles disminuidos de vitamina B12, las concentraciones de esta vitamina se reducen de un 20% - 30% por mecanismos de mala absorción. El receptor cubilina se encuentra ubicado en las membranas de las microvellosidades intestinales y facilita el transporte del complejo factor intrínseco – cobalamina, la unión con este receptor es mediada por la presencia de iones de calcio, la cola hidrofóbica de las biguanidas como la metformina tienen un efecto sobre el núcleo de carbono de las membranas celulares de las células del íleo, el grupo biguanida protonado da una carga positiva a la superficie de la membrana de las células intestinales, desplazando los cationes divalentes como el calcio, interfiriendo con la absorción de vitamina B12.^{3,25}

La ADA recomienda según la detección periódica de niveles de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina por más de 12 meses, especialmente en los que presenten anemia o neuropatía periférica.⁸

2.2.4 Vitamina B12

Llamada cobalamina debido a que tiene cobalto en su estructura, es una vitamina hidrosoluble perteneciente al grupo de compuestos que contienen cobalto (corrinoídes). Interviene en el reciclado de folatos, en la síntesis de metionina y es esencial para múltiples vías metabólicas del organismo, principalmente en el recambio y crecimiento celular.²⁷

El nivel sérico normal de referencia esperado de vitamina B12 es de 187 – 883 pg/mL o 138 – 652 pmol/L.²⁸

2.2.4.1 Estructura química

La estructura resulta de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos que forman un núcleo de corrina en torno a un átomo central de cobalto. Este átomo de cobalto posee 6 valencias, cuatro de ellas están unidas por un enlace covalente con los átomos de nitrógeno de los anillos pirrólicos, la quinta valencia se encuentra perpendicular al núcleo unida a un grupo, el 5,6 dimetilbencimidazol. La sexta valencia se une a diferentes radicales y es de esta forma que se originan la variedad de derivados de cobalamina.^{29,30,31}

2.2.4.2. Absorción, transporte y metabolismo

a. Absorción

Ocurre por medio de dos mecanismos: uno pasivo y uno activo. El proceso pasivo es independiente del factor intrínseco y ocurre a través de la mucosa bucal, duodenal e ileal con una absorción del 1% de una dosis oral.⁴

El mecanismo fisiológico es el activo, esta forma es dependiente de factor intrínseco. Inicia con la separación de la cobalamina y los complejos proteínicos por medio de enzimas en el estómago, duodeno y yeyuno. Una vez libre en el estómago, la cobalamina se combina con una glucoproteína secretada en la saliva llamada haptocorrina (HC). Este complejo cobalofina-vitamina B se descompone en el duodeno por acción de proteasas pancreáticas y es allí donde la cobalamina ahora libre se une al factor intrínseco. El complejo B12-factor intrínseco es endocitado en la membrana de la microvellosidad de los enterocitos del íleon, principalmente en su porción terminal, ya que en ellos se expresan receptores específicos (cubilina). Este proceso se lleva a cabo en un medio con pH entre 6.4 y 8.4 y requiere la presencia de cationes divalentes, especialmente calcio.²⁹

Dentro de las células la cobalamina se libera por acción lisosomal. Los receptores regresan a las microvellosidades para ser recicladas y captar nuevos complejos vitamina B12-factor intrínseco, el factor intrínseco se destruye y la vitamina libre en el citosol del enterocito se

une a la transcobalamina II, la cual se encarga de transportarla para ser distribuida a los tejidos y hematíes por medio del sistema portal. La circulación enterohepática es importante ya que a través de ella se logra un importante ahorro de vitamina B12, útil para retrasar la deficiencia en situaciones cuando hay carencia por insuficiencia dietética.³²

b. Transporte

En el plasma humano hay dos proteínas principales que transportan cobalamina: La transcobalamina (TC) I y II. La TCI se deriva de gránulos específicos en los neutrófilos y generalmente el 66% de ella se encuentra saturada con cobalamina, no estimula la penetración de cobalamina en los tejidos, pero es importante para el transporte de los análogos de cobalamina hacia el hígado para su excreción hepática por la bilis. La TCII transporta la cobalamina del plasma hacia la médula, placenta y otros tejidos donde penetra por medio de endocitosis.⁴

c. Metabolismo

La vitamina B12 participa en dos reacciones químicas vitales para el ser humano, una de ella consiste en la síntesis aminoácido metionina, esencial para la formación de ADN y la segunda es la intervención en un paso del catabolismo del propionato, la conversión del metilmalonil CoA a succinil CoA.^{4,32}

2.2.4.3. Fuentes

La única fuente de la vitamina B12 para el ser humano son los alimentos de origen animal como carnes (vísceras, hígado, riñón, corazón de ovinos y bovinos, almejas, pescados y mariscos) y lácteos (leche desnatada y quesos cremosos). Las frutas y verduras carecen de cobalamina a menos que estén contaminadas con bacterias o levaduras.⁴

2.2.4.4. Ingesta diaria recomendada

La dieta regular y equilibrada proporciona entre 5 y 30 µg/día de cobalamina y la eliminación diaria es entre 1 y 3 µg/día y las necesidades diarias son las mismas 1 a 3 µg/día ya que el organismo no tiene capacidad para degradar la cobalamina.⁴

2.2.4.5. Causas de deficiencia

- Aporte exógeno bajo: Veganismo estricto y bajo consumo de alimentos de origen animal.
- Malabsorción: Anemia perniciosa, atrofia gástrica, enfermedad ileal, pancreatitis crónica, enfermedad celíaca, diarrea crónica, infecciones como parasitosis intestinal, *H. Pylori*, VIH, alcoholismo crónico, síndrome de Zollinger Ellison y fármacos como metformina, inhibidores de la bomba de protones, trimetoprim, metrotexato, fenitoína y fenobarbital.
- Mala digestión: Gastritis atrófica, aclorhidria, gastrectomía y cirugía bariátrica
- Incremento de los requerimientos: Enfermedad neoplásica, hipertiroidismo, anemias hemolíticas, síndrome de intestino corto, embarazo y trastornos inflamatorios.
- Pérdidas excesivas: Insuficiencia cardíaca congestiva y diálisis prolongada.^{33,34}

2.2.4.5. Tratamiento

Es necesario repletar los depósitos del organismo con la administración intramuscular de 1,000 microgramos de hidroxycobalamina cada 3 a 7 días hasta llegar a niveles normales de vitamina B12; posteriormente se da tratamiento de mantenimiento con hidroxycobalamina a la misma dosis intramuscular cada 3 meses o bien sea cianocobalamina a dosis de 1,000 microgramos mensualmente.⁴

2.3 Marco teórico

2.3.1 Modelo de Bradford-Hill

El modelo de Austin Bradford-Hill (1965), más conocido como criterios de Bradford Hill, se establece para el estudio de relaciones causales de las enfermedades no infecciosas. En medicina, uno de los objetivos centrales de estudio es la identificación de los factores o agentes que causan las enfermedades, con el propósito de establecer tratamientos y aplicar medidas preventivas.^{35,36}

Una causa se define como un evento que inicia o permite por sí mismo, o en conjunto con otra secuencia de eventos que resultan en un efecto. También puede ser lo que se considera como fundamento, origen, motivo, factor o razón de algo que es posible o conveniente alterar para producir, modificar o prevenir un efecto.³⁶

Las evaluaciones “causa – efecto” son difíciles de realizar en epidemiología clínica. Por muchos años fueron realizadas sin la utilización formal de datos, pero actualmente se cuenta con herramientas estadísticas acerca de los atributos cuantitativos de la evidencia y con decisiones científicas acerca de su calidad. El razonamiento básico para establecer una relación causal es la secuencia de eventos, esto es, la causa precede al efecto. Debe tenerse cuidado, sin embargo, para evitar la falacia circular, es decir, si ocurre después de, luego es su causa. Una característica de la investigación científica es el uso de maniobras comparativas. De manera más específica, para concluir que dos o más factores tienen relación causa-efecto es necesario demostrar que la relación entre ellos es válida y causal.³⁶

Las variables que se establecen según el modelo de Austin Bradford – Hill son las siguientes.³⁶

- Fuerza de relación: la cual es determinada por la estrecha relación entre la causa y el efecto adverso a la salud. La fuerza de relación depende de la frecuencia relativa de otras causas. Se puede utilizar el riesgo relativo RR o razón de oportunidades OR.
- Consistencia. La relación causa-efecto ha sido demostrada por diferentes estudios de investigación, en poblaciones diferentes y bajo circunstancias distintas.
- Especificidad: Una causa origina un efecto en particular.
- Temporalidad: Una causa debe preceder a su efecto, el comienzo de la enfermedad comprende un largo período de latencia entre la exposición y la ocurrencia del efecto.
- Gradiente biológico (Relación dosis-respuesta): La frecuencia de la enfermedad aumenta con la dosis o el nivel de exposición.
- Plausibilidad biológica: El contexto biológico existente debe explicar lógicamente, la etiología por la cual una causa produce un efecto a la salud.
- Coherencia: Implica el entendimiento entre los hallazgos de la relación causal con los de la historia natural de la enfermedad y otros aspectos relacionados con la ocurrencia de esta.
- Evidencia experimental: Es un criterio deseable de alta validez, pero rara vez se encuentra disponible en poblaciones humanas.
- Analogía: Se fundamenta en relaciones de causa-efecto establecidas, con base a las cuales, si un factor de riesgo produce un efecto a la salud, otro con características similares pudiera producir el mismo impacto a la salud.
- Otros criterios adicionales que considerarse: Similar tamaño y distribución de la población o muestra, variación notoria del efecto en las poblaciones, reversibilidad y juicio crítico sobre las evidencias, con base estricta en el conocimiento científico.³⁶

En el caso de este estudio, se propone como causa que el uso por más de 12 meses de metformina en pacientes con DM2 resulta o contribuye al efecto de deficiencia en los niveles de vitamina B12.^{3,8}

Aplicando los criterios de Bradford Hill:

1. Fuerza de relación: En el programa de prevención de diabetes y resultados de estudio publicado en el año 2016 por “The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” se determinó que el Odds Ratio (OR) fue de 1.11 en los participantes con uso crónico de metformina y deficiencia de vitamina B12. Otro estudio publicado en Chile en el 2014 respalda esto, un OR de 1.9 para dosis altas de metformina y deficiencia de B12.^{9,37}
2. Consistencia: Se ha demostrado en múltiples estudios publicados en América, África, y Sudamérica que el uso crónico y dosis alta de metformina en pacientes con DM2 está asociado con deficiencia bioquímica de vitamina B12.^{6,9,14,37}
3. Especificidad: El uso crónico de metformina se asocia con malabsorción de vitamina B12 y una reducción del 20 a 30% en las concentraciones sanguíneas de vitamina B12, en casos de deficiencia de dicha vitamina, los tejidos con mayor recambio celular muestran cambios notorios, como el sistema hematopoyético y en algunos casos muy severos el sistema nervioso.⁴
4. Temporalidad: Los años de uso de metformina se asociaron con un mayor riesgo de deficiencia de vitamina B12, los adultos mayores son más susceptibles a presentar esta deficiencia y sus complicaciones relacionadas.^{6,9}
5. Gradiente biológico (Relación dosis-respuesta). A mayor dosis de metformina, hay mayor deficiencia de vitamina B12. Con dosis baja de metformina niveles de vitamina B12 tienden a ser más altos. El uso de dosis mayores a las terapéuticas también se asocia con mayor deficiencia de vitamina B12.^{6,37}
6. Plausibilidad biológica. La metformina tiene una cola hidrofóbica la cual altera el núcleo de carbono de las membranas celulares de las células del íleo, desplazando los cationes divalentes como el calcio. Esto afecta el receptor cubilina dependiente de calcio encargado

del transporte del complejo factor intrínseco – cobalamina, causando malabsorción de vitamina B12. La deficiencia de esta vitamina provoca un defecto en la síntesis de ADN, alterando fácilmente las células que están dividiéndose, afectando principalmente el sistema hematopoyético y nervioso.^{4,25}

7. Coherencia. Se ha descrito que el uso crónico de metformina se asocia con deficiencia de vitamina B12, el mecanismo de malabsorción fue descrito por primera vez en el año 2000 por Bauman, donde se determinó que es debido a un antagonismo de la membrana ileal dependiente de calcio. Con el paso de los años se han descrito complicaciones relacionadas atribuibles a la deficiencia de vitamina B12, actualmente múltiples estudios y guías internacionales recomiendan la detección periódica de niveles de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina.^{8,25,37}
8. Evidencia experimental. Se han realizado múltiples estudios de casos y control en los cuales se comparan los niveles de vitamina B12 en pacientes con uso crónico de metformina comparado con placebo. De estos estudios se concluyó que el nivel sérico de vitamina B12 fue menor en los pacientes con uso crónico de metformina comparado con placebo.^{9,37}
9. Analogía. Existen otros mecanismos similares al de la metformina que causan malabsorción y deficiencia de vitamina B12, los que tienen características similares a la metformina son fármacos antifúngicos como cicloserina, isoniacida y ácido aminosalicílico, colchicina, antibióticos como neomicina, fármacos para gastritis como antagonistas de los receptores de histamina 2 (H2) e inhibidores de la bomba de protones.³⁸

2.4 Marco conceptual

2.4.1 Diabetes Mellitus (DM)

Síndrome crónico consistente en una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas debido a una secreción insuficiente de insulina o a una resistencia de los tejidos efectores a la misma. Aparece en dos formas principales: DM1 y DM2.³⁹

2.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Uno de los tipos principales de DM, caracterizado por una edad típica de comienzo entre los 50 y 60 años, factores genéticos, sedentarismo, inicio gradual con escasos síntomas de

alteración metabólica y ausencia de necesidad de insulina exógena; el control dietético con o sin hipoglucemiantes orales habitualmente es eficaz.³⁹

2.4.3 Dosis

Cantidad que se administra cada vez, como la cantidad especificada de un medicamento.³⁹

2.4.4 Edad

Duración de la existencia individual medida en unidades de tiempo.³⁹

2.4.5 Escolaridad

Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.³⁹

2.4.6 Etnia

Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas y culturales.³⁹

2.4.7 Deficiencia de vitamina B12

Nivel sérico de vitamina B12 menor a 187 pg/mL.²⁸

2.4.8 Metformina

Hipoglicemiante biguanídico; potencia los efectos de la insulina y se utiliza en el tratamiento de la DM2, administrada por vía oral.³⁹

2.4.9 Procedencia

Origen, principio de donde nace o se deriva algo.³⁹

2.4.10 Reactivo

Sustancia empleada para producir una reacción química con el fin de descubrir, medir, producir, etc. otras sustancias.³⁹

2.4.11 Sexo

Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.⁴⁰

2.4.12 Tiempo de uso crónico de metformina

Duración, medida en meses y años, desde que el paciente cumple criterios para considerarse con uso crónico de metformina hasta el momento en que se incluye en el estudio.³⁹

2.4.13 Uso crónico de metformina

Uso de metformina como tratamiento para DM2 durante 12 meses o más, a una dosis mayor o igual a 1000 miligramos al día.⁶

2.4.14 Vitamina

Cualquiera de las sustancias orgánicas, no relacionadas, que se encuentran en muchos alimentos, en cantidades pequeñas, y que son necesarias en cantidades mínimas para el funcionamiento metabólico normal del organismo. Pueden ser hidrosolubles o liposolubles.³⁹

2.4.15 Vitamina B12 o cobalamina

Vitamina hidrosoluble hematopoyética presente en las carnes y productos animales, que para ser absorbida en el intestino tiene que combinarse con el factor intrínseco y cuyo metabolismo está relacionado con el del ácido fólico; necesaria para el crecimiento, replicación celular, adecuado funcionamiento del sistema nervioso y la síntesis de purinas y pirimidinas.³⁹

2.5 Marco geográfico

2.5.1 Departamento de Guatemala

El departamento de Guatemala se encuentra situado en la región metropolitana del país, su cabecera departamental es el municipio de Guatemala; en este se encuentra la Ciudad Capital que a su vez se encuentra integrada por 500 000 viviendas, 203 colonias, 102 asentamientos, 67 áreas residenciales, 5 barrios y 25 zonas y cuenta con una población de 980 160 habitantes.⁴¹

De esta población según los datos más recientes del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social se estima una tasa de prevalencia de DM2 en la población del departamento de Guatemala en 2612 casos por cada 100 000 habitantes. Esto se compara desfavorablemente con el resto del país, ya que en este mismo informe se reporta una tasa a nivel nacional de 166 casos por cada 100 000 habitantes.⁴²

Dentro del área del departamento de Guatemala, se encuentran dos de los más grandes hospitales encargados de proporcionar los servicios de salud a gran parte de la población, estos son el Hospital General San Juan de Dios y el Hospital Roosevelt.⁴³

2.6 Marco institucional

2.6.1 Hospital Roosevelt

Es un centro asistencial público perteneciente a la red de servicios del tercer nivel del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Inaugurado en el año 1955, se ubica en la calzada Roosevelt y 5a calle de la zona 11 de la Ciudad de Guatemala.⁴³

2.6.1.1. Consulta Externa de Endocrinología del Hospital Roosevelt:

El jefe actual de esta unidad es el Dr. Juan Pablo Moreira y en este consultorio se atiende principalmente a pacientes diabéticos y a pacientes con enfermedades de la tiroides; de lunes a viernes de 7:00 a 13:00 horas y en él se cuenta con el apoyo de los recursos que el hospital proporciona para un manejo integral, incluyendo a dos auxiliares de enfermería. En el 2017 según datos obtenidos en el departamento de registros médicos se atendió a 171 pacientes con DM1 y a 1658 pacientes con DM2.⁴⁵

2.6.2 Hospital General San Juan de Dios

El Hospital General San Juan de Dios fue inaugurado en octubre del 1778 y está ubicado desde el año 1981 en la 1ra. Avenida 10-50 zona 1 de la Ciudad Capital. Es un hospital nacional docente asistencial del tercer nivel del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.⁴⁴

2.6.2.2 Clínica de Diabetes de la Consulta Externa del HGSJDD

Esta clínica se encuentra a cargo de la Dra. Lissette Carmely Torres y en ella se brinda de forma integral, evaluación, tratamiento y seguimiento a pacientes diabéticos de lunes a viernes de 8:00 a 13:00 horas, se brinda consulta dividiéndose en dos grandes grupos, los pacientes con expediente clínico y el otro son pacientes que únicamente asisten para monitoreo de esquemas de insulina establecidos previamente. En el año 2017 se atendieron 1680 pacientes con DM2, esto según datos brindados por el área de registros médicos del hospital.⁴³

2.7 Marco legal

En la constitución de la república de Guatemala, en su sección séptima, en el artículo 93, derecho a la salud, especifica "...Con gran amplitud la Constitución reconoce el derecho a la salud y a la protección de la salud, por el que todo ser humano pueda disfrutar de un equilibrio biológico y social que constituya un estado de bienestar en relación con el medio que lo rodea..." También dicta: "...El Estado debe tomar medidas adecuadas para la protección de la salud individual y colectiva...". Anteriormente en su sección segunda, en el artículo 63 indica "El Estado garantiza la libre expresión creadora, apoya y estimula al científico, al intelectual y al artista nacional, promoviendo su formación y superación profesional..." Luego en su sección cuarta, en el artículo 80, "El Estado reconoce y promueve la ciencia y la tecnología como bases fundamentales del desarrollo nacional" En su sección séptima en el artículo 95 cita "La salud de los habitantes de la Nación es un bien público. Todas las personas e instituciones están obligadas a velar por su conservación y restablecimiento..."⁴⁶

Se dicta en el código de salud del congreso de la república de Guatemala, en el capítulo I, artículo número. 1, "Los habitantes de la República tienen derecho a la prevención, promoción, recuperación y rehabilitación de su salud...". Se cita también en el artículo No. 3 "Los habitantes de la República están obligados a velar, mejorar y conservar su salud personal, familiar y comunitaria..." lo cual engloba el estudio que se desea realizar para identificar a los pacientes que presenten niveles disminuidos de vitamina B12 secundaria al uso de metformina y de esta manera poder prevenir y resolver cualquier tipo de complicación.⁴⁶

Otro de los fundamentos que impulsan la realización de este estudio se cita en el capítulo VII, en el artículo 34, "El Ministerio de Salud promoverá e impulsará el desarrollo de políticas de investigación en salud y el desarrollo tecnológico..."⁴⁶

3. OBJETIVOS

3.1 General

Determinar los niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina en dosis mayores o iguales a 1,000 mg/ día que acudan a la Clínica de Diabetes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala durante los meses de julio a septiembre del 2018.

3.2 Específicos

3.2.1 Describir las características sociodemográficas de la población a estudio.

3.2.2 Establecer el tiempo de uso y dosis de metformina.

3.3.3 Cuantificar los niveles de vitamina B12.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la investigación

4.1.1 Tipo: Cuantitativo

4.1.2 Diseño: Descriptivo transversal

4.2 Unidad de análisis e información

4.2.1 Unidad de análisis

Datos socio demográficos y de laboratorio registrados en el instrumento diseñado para el efecto (ver Anexo 11.3) y niveles de vitamina B12.

4.2.2 Unidad de información

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM2, con uso crónico de metformina, que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y que asistieron a la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa De Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt durante los meses de julio a septiembre del año 2018.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población

Población diana: pacientes mayores de 18 años con DM2 con uso crónico de metformina.

Población de estudio: pacientes mayores de 18 años que cumplieron con los criterios de selección (inclusión y exclusión)

Muestra: el número de sujetos establecidos por el cálculo de la muestra.

4.3.2 Muestra

Pacientes con diagnóstico previo de DM2 y uso crónico de metformina que acudieron a la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt.

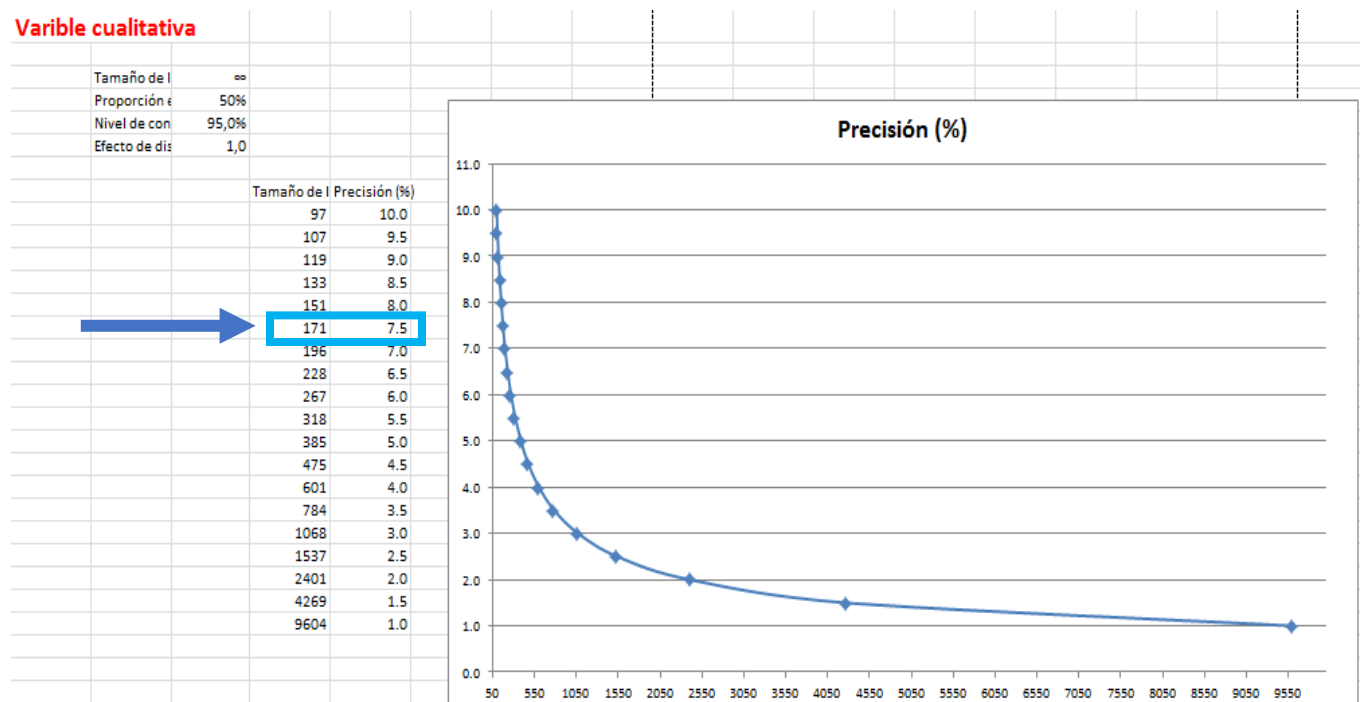
4.3.2.1 Marco muestral

Los sujetos de estudio fueron los pacientes con diagnóstico previo de diabetes DM2 y uso crónico de metformina que acudieron a la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt.

4.3.2.2 Tipo y técnica de muestreo

Se realizó un muestreo de tipo probabilístico aleatorio simple sin marco de muestra, ya que las unidades se eligieron al azar. La muestra se calculó mediante el uso del programa Epidat 4.1 a distintos valores de error con lo que se decidió utilizar el 7% debido a limitaciones de presupuesto. Para garantizar que cada uno de los pacientes que acudió a la consulta externa tuviera la misma probabilidad de participar, se utilizó una técnica que consistió en la utilización de una urna en la cual se introdujeron siete pelotas; cinco eran de color blanco y dos de color negro. Los individuos que cumplieron los criterios de inclusión del estudio extrajeron las pelotas al azar. Por cada siete individuos seleccionados en cada uno de los hospitales, se excluyeron dos asignados con el color negro. Lo anterior se basó en el hecho que mensualmente se atiende aproximadamente un total de 278 pacientes en ambas Consultas Externas, para atender en dos meses un total de 556 pacientes.

4.3.2.3 Cálculo del tamaño de la muestra



Debido al alto costo de las pruebas a realizar en el estudio se decidió utilizar un error del 7%, disminuir el error representa un aumento de la muestra, lo cual se traduce en aumento de los costos para el trabajo de campo, ya que cada paciente representa aproximadamente Q30.00, esto tomando en cuenta únicamente el reactivo y tubos de ensayo a utilizar. El aumento del error al 7% permite tener una muestra significativa para el periodo en el cual se llevó a cabo el trabajo de campo (8 semanas). Además, no se pretendió comparar el presente estudio con otros similares, hecho que respalda el utilizar dicho error del 7%. Por lo anteriormente detallado se estableció una muestra n igual a 196 pacientes.

Pérdidas = 10% de $n = 20$

Muestra total = $n +$ pérdidas = 216 pacientes

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años, hombres y mujeres, con diagnóstico de DM2 y uso de metformina durante al menos 12 meses, ya sea en monoterapia o combinado con otro hipoglicemiante, que asistieron a la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt, durante los meses de julio a septiembre del año 2018.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado para participar en la presente investigación.
- Pacientes cuya dosis de metformina haya sido mayor o igual a 1000 mg diarios.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Uso de metformina sea menor a 12 meses.
- Pacientes con antecedente de gastrectomía total o parcial, bypass de estómago o cirugía intestinal, atrofia gástrica, enfermedad ileal, pancreatitis crónica, enfermedad celiaca, síndrome de Zollinger Ellison, diarrea crónica, anemia perniciosa y/o síndrome de mala absorción, anemia hemolítica, síndrome de intestino corto, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca y/o diálisis prolongada.
- Pacientes embarazadas.

- Infecciones como parasitosis intestinal, H. pylori, VIH, alcoholismo crónico con diagnóstico confirmado, anotado en el expediente clínico.
- Pacientes con deterioro neurológico y cognitivo significativo que les impida proveer información.
- Pacientes con una dieta vegetariana estricta, bajo consumo de alimentos de origen animal.
- Pacientes a quienes no fue posible la extracción de la muestra en el sitio de punción por dispositivo endovenoso o por presencia de dispositivo de inmovilización.
- Pacientes que hayan utilizado suplementos de vitamina B12 en los últimos 3 meses.
- Pacientes cuya dosis de metformina sea menor a 1000 mg diarios.
- Pacientes que consumen inhibidores de bomba de protones, trimetoprim sulfametoxazol, metotrexate, fenitoina o fenobarbital.

4.5 Definición y operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, del ser humano, animales y plantas. ⁴⁰	Información sobre su propio sexo, referida por el paciente.	Categórica Dicotómica	Nominal	-Femenino -Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o animal desde su nacimiento hasta un momento determinado. ⁴⁰	Dato de la edad en años referido por el paciente.	Numérica discreta	Razón	-Años
Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales, etcétera. ⁴⁰	Instrumento de recolección de datos. Auto-denominación por respuesta oral a la pregunta ¿Se considera usted indígena o no indígena?	Categórica Dicotómica	Nominal	-Indígena -No indígena
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente. ⁴⁰	Último nivel de educación formal obtenido Referido en la boleta de recolección de datos.	Categórica Policotómica	Ordinal	-Primaria -Básica -Diversificada -Universitaria -Ninguna

Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo. ⁴⁰	Dato obtenido según refiera el paciente respecto a su lugar de vivienda.	Categórica Dicotómica	Nominal	-Departamento de Guatemala -Interior del país
Tiempo de uso de metformina	Cantidad cuantificable de tiempo desde que se inició tratamiento con metformina. ^{3,6}	Dato obtenido sobre el tiempo de uso, referida por cada paciente.	Numérica Discreta	Razón	-Meses
Dosis de metformina	Medicamento euglicemiante, primera elección en el tratamiento de la DM2. La dosis día es de 1000mg a 2550 mg. ^{3,6}	Dato obtenido sobre la dosis de metformina, referida por cada paciente	Numérica Discreta	Razón	-Miligramos/día
Niveles séricos de vitamina B12	Vitamina que desempeña un papel clave como coenzima en la síntesis de ADN, maduración celular y síntesis de lípidos neuronales; y que debe ser obtenida de la dieta. ⁴	Datos obtenidos al análisis de la muestra sanguínea, obtenida el día de la consulta, por parte del laboratorio	Numérica Discreta	Razón	-pg/mL

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos

4.6.1 Técnicas

Se brindó una hoja de información y una de consentimiento informado a cada uno de los pacientes con diagnóstico de DM2 y uso crónico de metformina que aceptaron participar voluntariamente en el estudio y que asistieron a la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa De Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt, durante los meses de julio a septiembre del año 2018. Luego se realizó una encuesta. Se formuló una serie de preguntas que se utilizaron para caracterizar epidemiológicamente a los pacientes y para describir el tiempo de uso y dosis de metformina. Para garantizar la privacidad de los participantes, las encuestas y la posterior extracción sanguínea se realizaron en el interior de ambas clínicas en las cuales únicamente estaban el paciente, la enfermera, el médico tratante y el investigador. Dichas encuestas no incluyeron los nombres de los pacientes sino sólo sus iniciales y un número de correlativo que se utilizó para elaborar la base de datos y el análisis estadístico de la información. (Anexo 11.2 y 11.3). Al finalizar el proyecto de investigación las encuestas fueron destruidas.

Posteriormente se rotularon los tubos de química con el correlativo asignado previamente en el momento en que se llenó el consentimiento informado, se procedió a la extracción de 3 cc de muestra de sangre. (Anexo 11.4). Las muestras sanguíneas recolectadas en el Hospital Roosevelt fueron llevadas al Laboratorio de Medicina Nuclear -Endocrinología-. Las obtenidas en el Hospital General San Juan de Dios se almacenaron en gradillas y fueron transportadas diariamente en una hielera hacia el Hospital Roosevelt, se aseguró la confiabilidad del procesamiento de las muestras por el personal técnico del Laboratorio de Medicina Nuclear -Endocrinología- de dicho hospital que además avaló el control de calidad de las muestras y capacitó a los investigadores.

Para el procesamiento de las muestras, éstas se transfirieron y centrifugaron al menos a 10,000 revoluciones por minuto durante 10 minutos antes de comprobar si contenían fibrina, glóbulos rojos u otras partículas o estaban congelados y descongelados. Se transfirió únicamente la muestra clarificada sin material lipídico. Se transfirió el suero a un tubo secundario para su procesamiento. La muestra fue procesada mediante el ensayo ARCHITECT B12, un ensayo de dos pasos con una muestra automatizada pretratada para determinar la presencia de vitamina B12 en suero humano y plasma, utilizando tecnología de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente, conocido como Chemiflex, como descrito a continuación:

Ensayo ARCHITECT B12

Es un ensayo de dos pasos basado en una muestra automatizada pretratada para determinar la presencia de B12 en suero humano y plasma, utilizando tecnología de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente, conocido como Chemiflex.

Bases técnicas de la prueba

Reactivo

ARCHITECT B12

Integridad de los reactivos

- Los reactivos se almacenan adentro o afuera del ARCHITECT iSystem, a una temperatura entre 2 – 8 ° C (con los septos y los tapones para los reactivos en posición vertical manteniéndose estables hasta la fecha de caducidad)
- Estabilidad y el uso de los reactivos se determinan si el valor de un control se encuentra dentro de los límites esperados

Condiciones de la muestra

- Toma de muestra mediante procedimientos habituales (Anexo 11.3)
- Tipos de especímenes que se pueden usar son suero o plasma humano (contenedores con separador de suero pueden disminuir la concentración de prueba estudiada)
- No utilizar especímenes inactivados con calor, mezclados, intensamente hemolizados (>500mg/dL) o contaminación microbiana evidente.
- Si la prueba no se realiza el mismo día de la recolección de la muestra, el suero debe separarse del sedimento, y almacenarse durante 3 días a temperatura ambiente, durante un máximo de 7 días a temperatura de 2 – 8 ° C y para un tiempo mayor a 7 días o menor a 3 meses, debe congelarse a -20° C.
- El volumen mínimo de muestra necesaria para análisis de vitamina B12 es 150 µL

Principio del ensayo

Es un ensayo de dos pasos:

Paso 1

- Se combinan la muestra, el reactivo de pretratamiento 1, reactivo de pretratamiento 2 y reactivo de pretratamiento 3.
- Una alícuota de la muestra pretratada se aspira y se transfiere a un nuevo recipiente de reacción.
- La muestra pretratada, el diluyente de ensayo y el factor intrínseco recubierto con micropartículas paramagnéticas se combinan.
- La B12 presente en la muestra se une al factor intrínseco revestido de micropartículas.

Paso 2

- Después del lavado, se agrega la B12 marcada con acridinio conjugado.
- Se agregan a la mezcla de reacción soluciones pre desencadenantes y desencadenantes.
- La reacción quimioluminiscente resultante se mide como unidades de luz relativa (RLU).
- Existe una relación inversa entre la cantidad de B12 en la muestra y las unidades de luz relativa detectadas por el sistema óptico de ARCHITECT.

El sistema ARCHITECT realiza la siguiente función:

- Mover la muestra al punto de aspiración.
- Cargar a un recipiente de reacción (RV) en la trayectoria del proceso.
- Aspirar y transferir la muestra a la RV.
- Avanzar la posición de una RV y transfiere micropartículas y conjugado.
- Mezclar, incubar y lavar la mezcla de reacción.
- Agregar soluciones pre disparo y desencadenador.
- Medidas de emisión quimio luminiscente para determinar la cantidad de vitamina B12 en la muestra.
- Aspirar el contenido de RV a residuos líquidos y descarga RV a solidos residuos.
- Calcular el resultado.

Nota importante: La unidad de resultado predeterminada para el ensayo ARCHITECT B12 es pg/ml. La unidad alternativa de resultados, pmol/L, el factor de conversión utilizado por el sistema es 0.7378.

4.6.2 Procedimientos

Para la recopilación de los datos se realizaron los siguientes pasos:

1. Se solicitó autorización por medio de cartas oficiales a las autoridades de la Consulta Externa De Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt, así como a los comités de ética e investigación.
2. Se aprobó el protocolo de graduación por la coordinación de trabajos de graduación (COTRAG).
3. Luego de la aprobación del protocolo, se captaron pacientes de lunes a viernes, en horario de 08:00 a 12:00 en la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt durante los meses de julio a septiembre del año 2018, para lo cual se evaluó que los pacientes hayan cumplido con los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.
4. Para asegurar que los pacientes cumplieron con los criterios de exclusión estos se les preguntaron verbalmente uno por uno a los mismos y se revisaron en el expediente clínico de cada paciente que no se haya hecho diagnóstico previo de alguno de estos criterios de exclusión; y de cumplir alguno de estos, los pacientes fueron excluidos del estudio. Posteriormente se procedió a llenar un consentimiento informado, el cual fue realizado en base a los estatutos establecidos por COTRAG, con el cual se aseguró la confiabilidad de la información ya que el mismo cuenta con el nombre y firma de cada paciente (En caso de no poder firmar se colocó la huella digital del dedo índice), y luego de esto se tomó una muestra de sangre de las venas mediana o basílica del pliegue del codo y la muestra fue depositada en un tubo para recolección de sangre sin anticoagulante con gel separador, dicha muestra fue procesada en el Laboratorio de Medicina Nuclear -Endocrinología- del Hospital Roosevelt (ver Anexo 11.4).

5. Las muestras obtenidas en el Hospital Roosevelt fueron llevadas al Laboratorio de Medicina Nuclear -Endocrinología-, luego de su extracción; las obtenidas en el Hospital General San Juan de Dios fueron almacenadas en gradillas y transportadas diariamente en una hielera hacia el Hospital Roosevelt para su debido procesamiento.
6. Para lo anterior, se dividió a los investigadores en dos grupos, un grupo en el Hospital General San Juan de Dios y otro en el Hospital Roosevelt, de la siguiente manera:

ESTUDIANTE	HOSPITAL
Cleberson Emmanuel Cuc Cho	Hospital Roosevelt
César Estuardo Bautista Quattrini	Hospital Roosevelt
Estuardo Manuel Eduardo Duran Figueroa	Hospital Roosevelt
Erik Eduardo Coro Palacios	Hospital Roosevelt
Eimy Lucía Tribouillier Espinoza	Hospital General San Juan de Dios
Stephany Luckrecia Lémus Castillo	Hospital General San Juan de Dios
Luis Eduardo Estrada Vásquez	Hospital General San Juan de Dios
Jorge Luis López Méndez	Hospital General San Juan de Dios

7. Cada investigador asistió al Hospital asignado durante un periodo de 8 semanas.
8. Los datos recolectados fueron ingresados diariamente a la base de datos establecida.

4.6.3 Instrumentos

Para la obtención de la información se utilizó una boleta de recolección de datos compuesta por una entrevista dirigida de tipo descriptiva. La encuesta estaba conformada por tres secciones.

- Sección I: En esta sección se plantearon seis preguntas para responder a las interrogantes siguientes: Hospital, sexo, edad, etnia, escolaridad y procedencia.
- Sección II: En esta sección se realizaron tres preguntas para responder a las interrogantes siguientes: Tiempo de uso de metformina, tiempo de uso mayor de 1000 mg de metformina y dosis de metformina.
- Sección III: En esta sección se incluyó el número obtenido correspondiente a los niveles séricos de vitamina B12.

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Procesamiento de datos

Luego de la recolección de los datos involucrados en el instrumento de medición, se realizó su procesamiento. Se ordenaron las encuestas por correlativo de menor a mayor, luego se creó una base de datos en Microsoft Office Excel versión 2016.

El ingreso de datos en Excel fue doble con el objetivo de identificar errores sistemáticos, incongruencias y valores contradictorios. Una vez completos los cuestionarios fueron depurados y posteriormente se procedió a su análisis, como se menciona anteriormente.

Se realizó recuento y análisis de cada pregunta para verificar respuestas faltantes y de igual forma se buscaron datos incongruentes, como datos inesperados, valores muy elevados o demasiado bajos, entre otros.

4.7.2 Análisis de datos

El propósito del análisis fue encaminado a obtener respuestas para las interrogantes planteadas en los objetivos del estudio. Se procedió de la siguiente forma:

- Estadísticas descriptivas
 - Frecuencias o recuentos simples de las principales variables, tanto cualitativas como cuantitativas.
 - Para las variables cualitativas (sexo, etnia, escolaridad y procedencia) frecuencias y porcentajes.
 - Para las variables cuantitativas (edad, niveles de vitamina B12, tiempo de uso de metformina y dosis de metformina) se realizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (varianza y desviación estándar).

Para el procesamiento de los objetivos específicos se realizó de la siguiente forma:

- Primer objetivo:
 - Describir las características sociodemográficas de la población a estudio:
Se utilizó frecuencias y porcentajes.

- Segundo objetivo:
 - Establecer el tiempo de uso y dosis de metformina: Se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda).
- Tercer objetivo:
 - Cuantificar los niveles de vitamina B12: Se tomaron las variables en su origen natural y posteriormente se clasificaron en tres categorías:

Deficiencia: ≤ 186 pg/mL

Normal: 187 – 883 pg/mL

Elevado: ≥ 884 pg/mL

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Obstáculos

Dentro de los obstáculos que se encontraron durante la realización del estudio fue el costo que representó cada una de las pruebas a realizar, por lo cual se disminuyó el total de participantes que se incluyeron dentro del estudio, además durante el periodo de realización del trabajo de campo, hubo días en los cuales ambas consultas externas estuvieron cerradas por acuerdo de los médicos. Así mismo el desconocimiento por parte de los pacientes del nombre y dosis de los fármacos que estaban consumiendo no permitió la participación de algunos pacientes.

4.8.2 Alcances

Con esta investigación se logró determinar los niveles de vitamina B12 en pacientes con uso crónico de metformina, datos epidemiológicos sobre dicho tema e identificar la dosis, tiempo de uso y niveles disminuidos de vitamina B12. Además, se brindaron cifras estadísticas, mismas que pueden servir como precedente para valorar la realización rutinaria de niveles de vitamina B12 en pacientes que asisten a las consultas externas del tercer nivel de salud y que mantienen uso crónico de metformina.

Así mismo al finalizar el estudio y determinarse que el uso crónico de metformina aumentó la frecuencia de niveles disminuidos de vitamina b12 en pacientes diabéticos tipo 2, se extendió una carta dirigida a cada una de las autoridades de las consultas externas donde se llevó a cabo el trabajo de campo, recomendando lo siguiente:

1. Valoración rutinaria de los niveles de vitamina B12 (tal y como se menciona en las guías publicadas por la Asociación Americana de Diabetes en el año 2018).
 2. Se propuso un esquema de tratamiento para aquellos pacientes que presentaron niveles disminuidos de vitamina B12 comprobados, de la siguiente manera:
- Tratamiento inicial de la deficiencia de la vitamina B12
 - Pacientes sin deficiencia grave: 1 a 2 mg al día por vía oral.
 - Deficiencia grave o afección neurológica: 1 mg al día por 7 días; después 1 mg semanal durante 1 mes, por vía intramuscular.
 - Tratamiento de mantenimiento
 - Respuesta adecuada al tratamiento: 1 mg al día por vía oral.
 - Respuesta insuficiente al tratamiento: 1mg al día intramuscular durante 1 a 3 meses.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

4.9.1 Principios éticos de la investigación

Cada paciente que participó en el estudio fue informado del objetivo del mismo por medio de un consentimiento informado, cumpliendo el principio bioético de autonomía del paciente. Los datos brindados por el paciente, así como la extracción sanguínea fueron utilizados únicamente para fines académicos, los datos personales de cada paciente fueron conocidos únicamente por los investigadores, esto para garantizar la confidencialidad del mismo. Los pacientes se consideraron aptos para el estudio sin discriminación de etnia, creencias religiosas o políticas; cumpliendo de esta manera el principio bioético de justicia distributiva.⁵²

Este estudio representó un mínimo riesgo para los pacientes, el único procedimiento invasivo consistió en la extracción de una muestra de sangre periférica cumpliendo de esta manera el principio ético primordial en la medicina, reflejado en las palabras plasmadas por Hipócrates: “Primum non nocere”.⁵²

Se cumplió el principio bioético de beneficencia ya que se midieron los niveles séricos de vitamina B12, puesto que con la medición y suplementación oportuna de los mismos se intenta evitar que los pacientes lleguen a presentar complicaciones a largo plazo de la deficiencia de vitamina B12, por ejemplo: anemia megaloblástica, neuropatía periférica, deterioro cognitivo, depresión, manía e irritabilidad. Luego de su medición se interpretaron los resultados, de los cuales se adjuntaron dos copias en los expedientes (una para el médico tratante y otra para ser otorgada al paciente en su próxima cita) y en aquellos en que se determinó un nivel disminuido de vitamina B12, se realizó la notificación directa al médico tratante para extender una receta médica con el tratamiento a recibir según lo indicado en las guías internacionales de manejo, tal y como se detalló en el anexo 6 del presente documento.

4.9.2 Categoría de riesgo

Categoría II: debido a que se realizó extracción de sangre venosa periférica para una prueba diagnóstica con posibles complicaciones como dolor en el sitio de punción, infección, sangrado y hematoma.

4.10 Recursos

4.10.1 Humanos

1 asesor, 2 co-asesores, 2 revisores, químicos biólogos del Hospital Roosevelt y 8 estudiantes pertenecientes a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

4.10.2 Físicos

El estudio se llevó a cabo en la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios, Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt y Laboratorio de Medicina Nuclear -Endocrinología- del Hospital Roosevelt.

4.10.3 Materiales

Se utilizó útiles de oficina como hojas, lapiceros, tablas para colocar las hojas, tinta de impresora, impresora, computadoras, tubos de química con gel separador, agujas, jeringas, algodón, guantes, liga hipodérmica, gasolina para traslado de estudiantes, encuadernado, centrífuga Architect y kit para medición sérica de vitamina B12 marca Abbott.

5. RESULTADOS

El presente estudio determinó los niveles de vitamina B12 en 216 pacientes diabéticos con uso crónico de metformina con dosis igual o mayor a 1000 mg/día que asistieron a la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan De Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt de julio a septiembre de 2018. Se investigaron las características sociodemográficas, el tiempo de uso y dosis de metformina y se cuantificaron los niveles de vitamina B12 en la población antes descrita.

Tabla 5.1. Características sociodemográficas n=216

Características sociodemográficas	f	%
Sexo		
Masculino	37	17.1
Femenino	179	82.9
Edad		
$\bar{x}$: 57.1 $\pm$ 10.9 DE años		
Etnia		
Indígena	43	19.9
No indígena	173	80.1
Escolaridad		
Ninguna	39	18
Primaria	111	51
Básica	19	9
Diversificada	37	17
Universitaria	10	5
Procedencia		
Departamento de Guatemala	144	66.7
Interior del país	72	33.3
Hospital		
Hospital General San Juan de Dios	100	46.3
Hospital Roosevelt	116	53.7

Tabla 5.2. Tiempo de uso y dosis de metformina

n=216

Variable	<i>f</i>	%
Tiempo de uso de uso de metformina		
con dosis mayor o igual a 1000 mg/día*		
(Me: 24 (Q₂₅: 16 – Q₇₅: 60))		
12 – 71	173	80.1
72 – 131	28	12.9
132 – 191	9	4.2
192 – 251	6	2.8
Dosis de metformina utilizada**		
(Me:1700 (Q₂₅: 1,000 – Q₇₅: 2,000))		
1000	94	43.5
1001 – 1999	62	28.7
≥2000	60	27.8

*Meses, **mg/día

Tabla 5.3. Niveles de vitamina B12

n=216

Niveles de vitamina B12*	<i>f</i>	%
(Me: 370 (Q₂₅: 235 – Q₇₅: 523))		
Deficiencia (≤186)	26	12
Normal (187 – 883)	152	70
Elevado (≥884)	38	18

*pg/mL

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinaron los niveles de vitamina B12 en 216 pacientes diabéticos con uso crónico de metformina en dosis iguales o mayores a 1,000 mg/ día, de los cuales 100 (46.3%) acudieron a la Clínica de Diabetes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios y, 116 (53.7%) a la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt durante los meses de julio a septiembre del año 2018. Los niveles fueron obtenidos por medio de una extracción de muestra sanguínea que luego fue procesada en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt. (ver tabla 5.1)

Los resultados de las variables sociodemográficas evidenciaron que, del total de pacientes estudiados, 82.9% (179) fueron de sexo femenino y, 17.1% (37) de sexo masculino (ver tabla 5.1). Esto es compatible con datos previamente reportados en otros estudios, donde se evidencia que los pacientes que acuden más a la Consulta Externa de estos hospitales son de predominio de sexo femenino.⁵

La edad media de los participantes fue de 57.1 ± 10.9 años, encontrándose la mayoría de sujetos en el grupo de 48 a 57 años (33.8%), seguido del grupo de los 58 a 67 años (31.5%) (ver tabla 5.1), lo cual representa datos similares a los reportados por el Center for Disease Control and Prevention (CDC) en el año 2017, donde el porcentaje de adultos con diabetes aumentó con la edad y alcanzó un punto máximo de 25.2 % entre aquellos de 65 años o más, lo cual concuerda con otras poblaciones, como el estudio “Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias” publicada en la Revista Española de Cardiología, donde la prevalencia es mayor en pacientes de 65 años, esto debido a que los estilos de vida no saludables y la obesidad incrementan el riesgo de DM2 con los años.^{48,49}

Se determinó que la mayor parte de los pacientes se autodenominaron de etnia no indígena, esto puede deberse a que el 60% de la población guatemalteca es no indígena y la que corresponde a la población indígena, se encuentra en su mayoría en el interior del país.^{41,50} (ver tabla 5.1). La escolaridad de la muestra estudiada en su mayoría evidencia que el 51% (111) de los pacientes reportaron tener educación primaria, el 18% (39) ninguna y solo el 5% (10) alcanzo la educación universitaria. (ver tabla 5.1) Los resultados obtenidos fueron compatibles con los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística de Guatemala (INE), donde un 40.7% (2,438,107) de la Población Económicamente Activa (PEA) tiene educación primaria, un 19.4% (1,162,144) ninguna y únicamente un 7.3% (437,301) alcanza el nivel universitario.^{41,50}

Respecto a la procedencia de los pacientes participantes, el 66.7% (144) fueron procedentes del departamento de Guatemala y el resto, 33.3% (72) del interior del país, (ver tabla 5.1). Lo anterior se explica pues el estudio fue realizado en los dos Hospitales de referencia a nivel nacional, encontrándose ambos en la Ciudad de Guatemala, por lo cual la distribución es esperada.^{43,45}

Luego de obtener las características sociodemográficas de la muestra estudiada, se estableció el tiempo de uso de metformina con dosis mayor o igual a 1,000 mg/día y la dosis actual de metformina. En relación con los pacientes con tiempo de uso de metformina en dosis mayor o igual a 1,000 mg/día, se evidenció que el 93% (201) utilizó el medicamento en un periodo de 12 a 131 meses (11 años) con una mediana de 24 meses. (Ver tabla 5.2); esto se explica puesto que en conjunto con cambios en el estilo de vida la metformina es la primera elección para el tratamiento de la DM2, debido a su eficacia, seguridad, beneficios cardiovasculares y metabólicos, así como la capacidad de poder prescribirse en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina.^{10,11}

En el estudio “Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study” publicado por The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism en el año 2016 se evaluó el riesgo de deficiencia de vitamina B12 con el uso de metformina en el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) / DPP Outcomes Study (DPPOS), en el cual el tiempo de uso de metformina medio fue de 114 meses $\pm$ 52.8 meses (9.5 años), datos similares a los encontrados en la muestra del presente estudio.⁹

En cuanto a la dosis de metformina utilizada se encontró que el 43.5% (94) tomó 1,000 mg/día, 28.7% (62) utilizó de 1,001 a 1,999 mg/día y el 27.8% (60) consumió dosis de metformina igual o mayor a 2,000 mg/día, con una mediana de 1,700 mg/día. (ver tabla 5.2). Lo anteriormente descrito evidencia que la dosis de metformina que más usaron los pacientes fue la de 1,000 mg/día, lo cual difiere con el estudio “Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos” publicado en el año 2014 por la revista de Nutrición Hospitalaria de Madrid, donde la dosis promedio de metformina fue de $1.954,3 \pm 1.063,2$ mg/día y otros estudios como el “Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study” donde se utilizó una dosis pre establecida de 1,700 mg/día, razón por la cual los resultados de niveles de vitamina B12 pueden variar al comparar el presente estudio, con los anteriormente mencionados.^{9, 37}

El uso de metformina está asociado con niveles disminuidos de vitamina B12, la concentración de esta vitamina se reduce hasta un 30% por mecanismos de mala absorción, el receptor de cubilina encargado del transporte de cobalamina, y la unión con este receptor es mediada por iones de calcio, los cuales son desplazados por el grupo biguanida de la metformina interfiriendo con la absorción de dicha vitamina, por lo tanto, se hizo la medición de niveles de vitamina B12 a dichos pacientes.^{3,25,26,38}

En cuanto a los niveles de vitamina B12, estos se clasificaron según lo indicado en el Manual Architect System B12 de la compañía Abbott®, el cual se toma de referencia en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt, lugar donde fueron procesadas cada una de las muestras séricas de los pacientes participantes en el estudio. En este manual se indica que un nivel disminuido se determina por una concentración de vitamina B12 menor o igual a 186 pg/mL, nivel normal con un rango de 187 – 883 pg/mL y un nivel elevado con una concentración mayor o igual a 884 pg/mL.²⁸

Utilizando esta escala se encontró que el 12% (26) presentó niveles disminuidos, el 70% (152) evidenció niveles dentro del rango normal y 18% (38) tuvo niveles aumentados, con una mediana de 370 pg/mL. (ver tabla 5.3)

En el estudio antes mencionada publicado por The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism en el año 2016, se obtuvo resultados similares a los obtenidos en los pacientes incluidos dentro del presente estudio. Los valores de referencia para los niveles de vitamina B12 fueron diferentes a los utilizados para el análisis de los resultados del presente estudio. Se definió

como deficiencia a un valor menor o igual a 204, y límite inferior a un valor entre 205 - 298 pg/mL, y mayor o igual a 298 pg/dL como normal, sin definir niveles elevados. En el mismo estudio al presentar los resultados, se realizó la unión del grupo con deficiencia y límite inferior, obteniendo valores por debajo de normal en el 20.3% de la población estudiada. Sí en el presente estudio se realizara la unión de los pacientes con deficiencia y límite inferior, se encontrarían valores bajos en el 31.5% (68) de los participantes en el estudio.⁹ (Anexo 11.6 tabla 11.6)

Entre las fortalezas del presente trabajo, es que fue avalado por el comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, el del Hospital General San Juan de Dios y el comité de ética e investigación del Hospital Roosevelt, además aporta datos para el conocimiento sobre este tema en nuestra población y más importante aún es que se logró determinar que el 31.5% de los pacientes presentaron valores de vitamina B12 en valores de deficiencia o límites bajos. Dichos resultados se entregaron y se sugirió el esquema necesario para suplementación.

Una debilidad del trabajo fue la imposibilidad de comprobar objetivamente el aporte exógeno de vitamina B12 por automedicación, encontrándose algunos de los resultados mayor a 2000 pg/mL a pesar de haber hecho un interrogatorio exhaustivo en búsqueda de automedicación con distintas presentaciones comerciales de vitamina B12.

7. CONCLUSIONES

- 7.1** Dentro de las características sociodemográficas se observa que más de la mitad de los pacientes son de sexo femenino, una edad media de 57 años, no indígena, con escolaridad primaria y procedentes del departamento de Guatemala.
- 7.2** La mediana de tiempo de uso con dosis mayor o igual a 1,000 mg y dosis de metformina es de 24 meses (Q_{25} : 16 – Q_{75} : 60) y 1,700 mg/día (Q_{25} : 1,000 – Q_{75} : 2,000) respectivamente.
- 7.3** La mediana del valor cuantificado de vitamina B12 en pacientes con uso crónico de metformina es de 370 pg/ml (Q_{25} : 235 – Q_{75} : 523); 12% presenta valores disminuidos, 70% normales y 18% aumentados, determinando que uno de cada 10 pacientes tiene valores disminuidos.

8. RECOMENDACIONES

8.1 A los médicos tratantes de la Clínica de Diabetes de la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala:

- Realizar la medición rutinaria de niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina.
- Suplementar a los pacientes con deficiencia de vitamina B12 para así evitar futuras complicaciones.
- Crear un protocolo de diagnóstico y suplementación de vitamina B12 en este tipo de pacientes

9. APORTES

En esta investigación se determinaron los niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina por un periodo de 12 meses a dosis mayor o igual a 1000 mg/día, con estos datos se crea un precedente para valorar la realización rutinaria de niveles de vitamina B12 en pacientes que asisten a las consultas externas del tercer nivel de salud y que mantienen uso crónico de metformina.

Por medio de una hoja de información se dio a conocer a los pacientes y médicos tratantes de las consultas externas donde se llevó a cabo el estudio, el resultado e interpretación de los niveles de vitamina B12 encontrados.

Se recomendó la creación de un protocolo de diagnóstico, suplementación y la propuesta de un esquema de tratamiento para aquellos pacientes que presentaron niveles disminuidos de vitamina B12 comprobados y se recomendó la medición rutinaria de los niveles de vitamina B12.

10. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS

1. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison principios de medicina interna. 18 ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana; 2012. p. 2968-3002
2. International Diabetes Federation. Across the globe [en línea]. Bélgica: IDF; 2017 [citado 1 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
3. Powers A, D'Alessio D. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglicemia. En: Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 1237-1273.
4. Hoffbrand V. Anemias megaloblásticas. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison principios de medicina interna. 18 ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana; 2012. p. 862-870
5. Rosales Lemus E. Epidemiología de la diabetes mellitus en Guatemala. Revista Medicina Interna (Guatemala) [en línea]. 2015 Abr [citado 8 Mar 2018]; 19(1): 19-31. Disponible en: <http://asomigua.org/wp-content/uploads/2015/03/ARTICULO-2.pdf>
6. Vijanya K, John E, Birju P, Holland W, Johnson T, et al. Long-term metformin therapy and monitoring for vitamin b12 deficiency among older veterans. J Am Geriatr Soc. [en línea]. 2017 Feb [citado 24 Feb 2018]; 65(5): 1061-1066. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.14761>
7. Marin Posadas ME. Determinación de la incidencia de anemia megaloblástica en adultos diabéticos que se encuentran bajo tratamiento con Metformina. Revista de la Universidad del Valle de Guatemala [en línea]. 2008 Nov [citado 24 Feb 2018]; 18: 144-149. Disponible en: http://uvg.edu.gt/publicaciones/revista/volumenes/numero-18/REVISTA_18_UVG_pags_144-149.pdf

8. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes. *Diabetes* [en línea]. 2018 Jan [citado 8 Mar 2018]; 41(1): S73–S85. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>

9. Vanita R, Aroda L, Edelstein RB, Goldberg WC, Knowler SM, et al. Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2016 Apr [citado 24 Feb 2018]; 101(4): 1754–1761. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>

10. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* [en línea]. 2012 Oct [citado 7 Mar 2018]; 367(14): 1332-1340. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1110560>

11. Ekabe CJ, Kehbila J, Abanda MH, Kadia BM, Sama CB, et al. Vitamin b12 deficiency neuropathy; a rare diagnosis in young adults: a case report. *BMC Res Notes* [en línea]. 2017 Jan [citado 11 Mar 2018]; 10(72): 1-4. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2393-3>

12. Castro Martínez MG, Castillo Anaya V, Ochoa Aguilar A, Godínez Gutiérrez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Int Méx* [en línea]. 2014 Oct [citado 8 Mar 2018]; 30(5): 562-564. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145i.pdf>

13. Bello CT, Capita RM, Duarte JS, Azinheira J, Vasconcelos C. Vitamin b12 deficiency in type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Port* [en línea]. 2017 Oct [citado 1 Mar 2018]; 30(10): 719-726. doi: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.8860>

14. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin b12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol* [en línea]. 2016 Oct [citado 28 Feb 2018]; 17(44): 1-10. doi: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs40360-016-0088-3>

15. American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes. *Diabetes* [en línea]. 2018 Jan [citado 8 Mar 2018]; 41(1): S1-S2. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>

16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes* [en línea]. 2018 Jan [citado 8 Mar 2018]; 41(1): S13-S27. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
17. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* [en línea]. 2015 Jul [citado 8 Mar 2018]; 1(19): 1-22. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
18. Aylwin CG. Nuevos fármacos en diabetes mellitus. *Revista médica clínica las condes* [en línea]. 2016 Mar [citado 8 Mar 2018]; 27(2): 235-256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.013>
19. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes. *Diabetes* [en línea]. 2018 Jan [citado 5 Abr 2018]; 41(1): S55–S64. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-S006>
20. Inzucchi SE, Sherwin RS. Diabetes Mellitus tipo 2. En: Goldman L, Ausiello D. *Cecil tratado de medicina interna*. 23 ed. Barcelona: Elsevier; 2009. vol.1. p. 1748-1757.
21. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Struan FA, Grant JR, Aguilar J. The time is right for a new classification system for diabetes. *Diabetes* [en línea]. 2016 Feb [citado 8 Mar 2018]; 39(2): 179-186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
22. Ramirez FJ, Aguilar RF. Diabetes mellitus y sus complicaciones. *Plast Rest Neurol*. [en línea]. 2006 Jul [citado 8 Mar 2018]; 5(2): 139-151. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2006/prn062e.pdf>
23. Inas T, Brigid G. Metformin; a review of its history and future. *Pediatr Diabetes* [en línea]. 2017 Jan [citado 8 Mar 2018]; 18(1): 10-16. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12473>
24. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrenanai E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes a patient-centred approach. *Diabetologia* [en línea]. 2015 Jan [citado 6 Abr 2018]; 58(3): 429-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3460-0>

25. Bauman W, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* [en línea]. 2000 Sep [citado 7 Mar 2018]; 23 (9): 1227-1231. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1227>
26. Meštrović T. Química de metformin: Estructura del metformin y de otros biguanides [en línea]. Inglaterra, UK: News Medical Life Science; 2015 [citado 30 Ago 2018]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Metformin-Chemistry-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Metformin-Chemistry-(Spanish).aspx)
27. Murray R, Bender D, Botham K, Kennely P, Rodwell V, Weil P. Micronutrientes: vitaminas y minerales. En: Brunton L, Chabner B, Knollmann B. *Harper bioquímica ilustrada*. 28 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2013: p. 490-491.
28. Architect system b12 [en línea]. Irlanda: Abbot Laboratorios; 2010 [citado 18 Abr 2018]. Disponible en: http://www.illexmedical.com/files/PDF/B12_ARC.pdf
29. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier DG. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [en línea]. 1999 Mayo [citado 24 Feb 2018]; 15(3): 159–74. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol15_3_99/hih01399.htm
30. Dominiczak M, Broom J. Vitaminas y minerales. En: Baynes J, Dominiczak M. *Bioquímica médica*. 4 ed. España: Elsevier; 2015: p. 126-141.
31. Condado Arenas B. Interrelación entre vitamina b12 y ácido fólico. *Avances* [en línea]. 2011 Ago [citado 24 Feb 2018]; 25(8): 10–15. Disponible en: http://www.cmzh.com.mx/media/108949/rev_25_interrelaci_n_entre_vitamina_b12_y_ci do_f_lico.pdf
32. Shane B. Folate and vitamin b12 metabolism: Overview and Interaction with riboflavin, vitamin b6 and polymorphisms. *Food Nutr Bull* [en línea]. 2008 [citado 7 Mar 2018]; 29 (2): S8-11. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15648265080292S103>

33. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, et al. Folatos y vitamina b12 en la salud humana. Rev. méd. Chil [en línea]. 2012 Nov [citado 6 Abr 2018]; 140(11): 1464-1475. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001100014>
34. Smith P. Vitamin b12 deficiency: causes, evaluation and treatment. Trin Stud Med Jour [en línea]. 2008 Apr [citado 6 Abr 2018]; 9: 36-38. Disponible en: <https://www.tcd.ie/tsmj/archives/2008/vitaminb12.pdf>
35. Universidad de Costa Rica. Centro Centroamericano de Población. Introducción a la relación causa efecto [en línea]. Costa Rica: UCR; 2003. [citado 17 Abr 2018]. Disponible en: http://ccp.ucr.ac.cr/cursos/epidistancia/contenido/4_epidemiologia.htm?PHPSESSID=43ff805d122cb37bdfa176aed9e888ef
36. Álvarez Martínez H, Pérez Campos E. Causalidad en medicina. Gac Med Mex [en línea]. 2004 Ago [citado 17 Abr 2018]; 140(4): 467-472. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v140n4/v140n4a18.pdf>
37. Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, et al. Déficit de vitamina b12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. Nutr. Hosp [en línea]. 2014 Jun [citado 5 Mar 18]; 29(6): 1394-1400. Doi: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.29.6.7405>
38. Hesdorffer C, Longo D. Drug induced megaloblastic anemia. N Engl J Med [en línea]. 2015 Oct [citado 24 Feb 2018]; 373(17): 1649–1657 doi: 10.1056/NEJMr1508861
39. Anderson D, Andreoli T, Behrman R, Bhattacharya B, Haddad L, Henry J. Dorland diccionario enciclopédico ilustrado de medicina: Más de 100 años de historia. 30ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
40. Real Academia de la Lengua Española [en línea]. Madrid, España: RAE; 2014 [citado 7 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.rae.es/>

41. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Departamento de Informática. Proyección para la población de Guatemala [en línea]. Guatemala; INE; 2014. [citado 12 Mar 2018]. Disponible en: <http://mides.gob.gt/ine-actualizaproyecciones-de-poblacion-2015>
42. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia social. Departamento de Epidemiología. Situación de enfermedades no transmisibles junio 2016. [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2016 [citado 9 Mayo 2018]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Salas%20Situacionales/Situaci%C3%B3n%20de%20Enfermedades%20no%20Transmisibles%20junio%202016.pdf>
43. Hospital Roosevelt de Guatemala. Información del Hospital Roosevelt [en línea]. Guatemala: HR; 2015 [citado 18 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.hospitalroosevelt.com/>
44. Hospital San Juan de Dios Guatemala. Consulta Externa de Adultos [en línea]. Guatemala: HGSJDD; 2015 [citado 18 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.hospitalsanjuandediosguatemala.com/pages/consulta-externa/consulta-externa-de-adultos.php#.WtgMpojwblW>
45. Jo Woc S. Ampliación y remodelación de la consulta externa de adultos del hospital Roosevelt. [tesis Arquitectura en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Arquitectura; 2005 [citado 18 Abr 2018]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/02/02_1337.pdf
46. Guatemala. Congreso de la República de Guatemala. Código de Salud, Decreto número 90-97 [en línea]. Guatemala: Congreso de la República; 1998. [citado 1 Mar 2018]. Disponible en: http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/legislations/PDF/GT/decreto_congracional_90-97.pdf
47. Universidad Autónoma de México. Facultad de Medicina. Seminario el ejercicio actual de la medicina: El significado actual de “Primum non nocere” [en línea]. México: UNAM; 2002 [citado 18 de Abr 2018]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2002/ponencia_jul_2k2.html

48. Centro Nacional de Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud. Informe nacional de estadísticas de la diabetes: Reporte anual, 2017 [en línea]. Georgia: CDC; 2017 [citado 2 Sept 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report-spanish.pdf>
49. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Compendio de estadísticas de educación 2013 [en línea]. Guatemala: INE; 2015 [citado 2 Sept 2018]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/09/17/jO6xllGSskMn2WpcHQfga47xBoriOVcC.pdf>
50. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol [en línea]. 2002 [citado 12 Sept 2018]; 55(6): 657-70. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/epidemiologia-diabetes-sus-complicaciones-no/articulo/13032546/>

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1

Tablas del marco referencial

Tabla 11.1 Clasificación de la Diabetes Mellitus

Diabetes tipo 1 - Debida a destrucción autoinmune de las células β del páncreas, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina.
Diabetes tipo 2 - Resistencia a la insulina asociado a pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células β .
Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) - Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin antecedente de DM.
Tipos específicos de diabetes debido a otras causas - Síndromes de diabetes monogénica (diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística y pancreatitis), y diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (uso de glucocorticoides en el tratamiento de VIH / SIDA, o después de un transplante de órgano).

Fuente: American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. Diabetes. [en línea]. 2018 Jan [citado 8 Mar 2018]; 41(1). [14p] Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>

Tabla 11.2 Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus

Glucosa sérica en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL (7.0 mmol/L).
Glucosa sérica mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/dL), después de prueba de tolerancia oral con glucosa anhidra.
Glucosa sérica al azar mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica.
HbA1C mayor o igual 6.5% (48 mmol/mol).

Fuente: American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. Diabetes. [en línea]. 2018 Jan [citado 8 Mar 2018]; 41(1). [14p] Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>

Nota importante: Se define como ayuno, la ausencia de ingestión calórica por al menos 8 horas. La prueba de tolerancia oral a glucosa debe realizarse según esta descrita por la OMS, con una carga de glucosa, que contenga en equivalencia 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua. Se define como al azar la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento, los síntomas clásicos de hiperglicemia como polidipsia, polifagia, poliuria,

pérdida de peso, las crisis hiperglicémicas incluyen cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar. La prueba de A1C debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo con los estándares A1C del Diabetes Control and Complications Trial. Un criterio es suficiente para confirmar el diagnóstico de DM. En ausencia de hiperglicemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deben confirmarse estos criterios repitiendo estos estudios un día distinto.¹⁶

Tabla 11.3 Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus

Medicamento	Mecanismo de acción	Ventajas	Efectos Adversos	Costos
Biguanidas • Metformina	Incrementa la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), disminuyendo la producción hepática de glucosa.	Alta eficacia, sin riesgo de hipoglicemia, neutral en ganancia de peso.	Diarrea, náusea frecuente y riesgo de deficiencia de vitamina B12.	Bajo costo
Sulfonilureas • Glimepirida • Glipizida • Glibenclamida	Se une al receptor SUR en los conductos de potasio sensible a ATP (KATP) en la célula beta del páncreas, aumentando la secreción de insulina	Alta eficacia en control glicémico.	Hipoglicemia frecuente y ganancia de peso.	Bajo costo
Tiazolidinedionas • Rosiglitazona • Pioglitazona	Se une al receptor nuclear activador de la proliferación del peroxisoma gamma (PPAR γ), aumentando la sensibilidad periférica a la insulina.	Alta eficacia en control glicémico.	Riesgo cardiovascular elevado, aumento de fracturas y ganancia de peso	Bajo costo
Inhibidores de DPP4 • Sitagliptina • Saxagliptina • Linagliptina • Alogliptina	Inactivan la enzima dipeptidil peptidasa 4, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón.	Eficacia intermedia, neutral en el peso.	Náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal frecuente y riesgo de pancreatitis.	Alto costo
Análogos de GLP1 • Exenatida • Lixisenatide • Liraglutide • Abiglutide • Dulaglutide	Mimetizan la función de los péptidos gastrointestinales endógenos, aumentando la secreción de insulina, disminuyendo la secreción de	Alta eficacia, disminución de apetito y pérdida de peso.	Náusea, vómitos, diarreas frecuentes, y riesgo de pancreatitis	Alto costo

	glucagón y retrasando el vaciado gástrico.			
Inhibidores de SGLT2 • Canagliflozina • Dapagliflozina • Empagliflozina	Inhiben reversiblemente de forma competitiva al cotransportador sodio - glucosa tipo 2 (SGLT2) ubicado en el tubo contorneado proximal del riñón, disminuyendo la reabsorción renal de glucosa e incrementando la glucosuria.	Eficacia intermedia en control glicémico, disminución presión arterial.	Hipoglicemia, hipotensión e infecciones urinarias a repetición.	Alto costo
Insulina Humana • Cristalina o regular • Ispohana (NPH)	Mimetiza la función de la insulina endógena, aumenta la captación periférica de glucosa, disminuye la producción hepática de glucosa y suprime la cetogénesis.	Mayor eficacia en el control glicémico.	Hipoglicemia frecuente y ganancia de peso.	Bajo Costo
Análogos de insulina • Lispro • Aspart • Glulisina • Detemir • Glargina • Degludec	Mimetiza la insulina endógena con moléculas más estables, aumentando la captación de glucosa, disminuye la producción hepática de glucosa y suprime la cetogénesis.	Mayor eficacia con menos riesgo de hipoglicemia comparado con insulina humana.	Hipoglicemia y ganancia de peso.	Alto costo

Fuente: American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes. Diabetes. [en línea]. 2018 Jan [citado 8 Mar 2018]; 41(1). [S73–S85] Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>

Tabla 11.4 Objetivos terapéuticos de la Diabetes Mellitus para no embarazadas

A1C < 7.0 % (53mmol/mol)
Glucosa preprandial capilar en rango de 80 – 130 mg/dL (4.4 – 7.2 mmol/L)
Pico postprandial capilar < 180 mg/dL (10.0 mmol/L)

Fuente: American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes. Diabetes. [en línea]. 2018 Jan [citado 5 Abr 2018]; 41(1). [S55–S64] Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-S006>

Nota importante: Se recomienda A1C <6.5% en pacientes con diabetes de corta duración, DM2 en monoterapia con metformina y estilos de vida, sin riesgo de hipoglicemia significativa, expectativa de vida larga o sin enfermedad cardiovascular relacionada. A1C <8.0% para pacientes con riesgo de hipoglicemia, con terapia múltiple y difícil control de glicemia, expectativa de vida limitada o enfermedades relacionadas. La glicemia o pico postprandial debe ser medida 1 – 2 horas después del inicio de la comida.¹⁹

Tabla 11.5 Alteraciones fisiopatológicas en la Diabetes Mellitus que conllevan a hiperglicemia

Disminución de la función y masa de las células beta que conlleva a disminución en la secreción de insulina y otros efectos asociados.
Defecto en las células alfa del páncreas aumentando la secreción de glucagón, aumentando la producción hepática de glucosa.
Incremento de lipólisis en tejido adiposo, niveles de ácidos grasos libres elevados, resistencia a insulina y disminución de la captación de glucosa a nivel del musculo esquelético y tejidos periféricos.
Pérdida parcial o total del efecto incretina, el cual consiste en que substancialmente la secreción de insulina aumenta con la administración oral de glucosa, por la liberación de péptidos intestinales como el péptido parecido a glucagón (GLP1)
Alteración de la microbiota intestinal a nivel del colon existe, asociado también a la disminución de la secreción de péptidos gastrointestinales.
Perdida del efecto saciógeno de los alimentos a nivel del cerebro, aumento en el apetito y activación del tono simpático.
Niveles de amilina están disminuidos y el vaciamiento gástrico esta aumentado.
Absorción intestinal y renal de glucosa por medio de los transportadores SGLT (SGLT1 a nivel intestinal y SGLT2 principalmente a nivel renal) esta aumentada.
Alteración del sistema inmunológico, llevando a un estado proinflamatorio que exacerba la resistencia a la insulina

Fuente: Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Struan FA, Grant JR, Aguilar J. The time is right for a new classification system for diabetes. Diabetes. [en línea]. 2016 Feb [citado 8 Mar 2018]; 39(2): 179-186. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>

11.2 Anexo 2



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS



Correlativo: _____ Iniciales del Paciente: _____ Fecha: _____

Hoja de información a pacientes o individuos

Nosotros somos estudiantes del séptimo año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Estamos investigando los niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 que han tomado metformina por más de 12 meses. Le vamos a dar información e invitarlo a participar en nuestro estudio. No tiene que decidir en este momento, antes de decidir puede hablar con alguien con quien se sienta cómodo sobre la investigación. Si acepta participar en nuestra investigación por favor realice todas las preguntas que considere necesarias y de no quedar claro algo puede solicitar que se le oriente.

La deficiencia de vitamina B12 es frecuente en pacientes diabéticos con uso de metformina por más de 12 meses, se ha asociado a disminución en la absorción por el cuerpo de la vitamina B12. Esta vitamina sirve para la formación de células de la sangre y también para mantener bien el sistema nervioso. En los casos en que hay vitamina B12 disminuida se puede encontrar un tipo de anemia, llamada anemia megaloblástica y en otras ocasiones, molestias en piernas y brazos, llamadas neuropatía.

Estamos invitando para este estudio a pacientes diabéticos mayores de 18 años que utilicen metformina por más de 12 meses y que asistan a la Consulta Externa de Diabetes en el Hospital General San Juan de Dios y a la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Roosevelt, esto para detectar tempranamente este padecimiento y así disminuir los efectos que esta enfermedad provoca con un tratamiento adecuado. Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo, tanto si elige participar como si no, continuarán todos los servicios que reciba en esta institución y nada variará. Usted puede cambiar de idea y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Procedimientos y descripción del proceso:

1. Se realizará una entrevista la cual consta de 7 preguntas
2. Se extraerá una muestra de sangre venosa, la cual se realizará con material totalmente descartable y desinfectado. **Puede provocar complicaciones como dolor, infección, sangrado o hematoma en el sitio de punción.** Con estas pruebas se llevarán a cabo la medición de vitamina B12, las cuales se procesarán en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Roosevelt, lo que avala la calidad de las mismas.
3. Los resultados del nivel de vitamina B12 con su respectiva interpretación serán entregados a su médico tratante y se adjuntará una copia para su persona. Además de esto, si el resultado demuestra que tiene niveles de vitamina B12 baja, el médico tratante valorará brindar una receta que detallará las medicinas que debería comprar para su tratamiento.



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS



Correlativo: _____ Iniciales del Paciente: _____ Fecha: _____

Consentimiento Informado

He sido invitado (a) a participar en la investigación "Niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 con uso crónico de metformina". Entiendo que se me extraerán 5 centímetros cúbicos de sangre en una sola oportunidad, **puede provocarme dolor, infección, sangrado o hematoma en el sitio de punción**. Sé que los beneficios para mi persona serán: 1) Recibir una copia de mi resultado en mi próxima cita programada con mi médico tratante. 2) Si el resultado de mis niveles de vitamina B12 es "disminuido", se me otorgará una receta médica que detallará las medicinas que debería comprar para mi tratamiento y las cuales me serán de utilidad para evitar que esta condición se complique. Se me ha proporcionado el nombre y número de teléfono de un investigador que puede ser fácilmente contactado.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido mi oportunidad de plantear mis dudas sobre ella, y se me ha contestado satisfactoriamente. Consiento voluntariamente participar en esta investigación, y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que me afecte de ninguna manera a mi atención médica dentro del establecimiento.

Nombre del paciente _____

Firma o huella del paciente _____

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador _____

Firma del investigador _____

Fecha _____

Ha sido proporcionado al participante una copia de este documento de consentimiento informado.

11.3 Anexo 3



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS



Correlativo: _____ Iniciales del Paciente: _____ Fecha: _____

Instrumento de recolección de datos

SECCION I: Datos Generales				
1. Hospital				
☐ General San Juan de Dios		☐ Roosevelt		
2. Sexo	3. Edad	4. Etnia	5. Escolaridad	6. Procedencia
☐ Masculino ☐ Femenino	_____ Años	☐ Indígena ☐ No indígena	☐ Ninguna ☐ Primaria ☐ Básica ☐ Diversificada ☐ Universitaria	☐ Departamento de Guatemala ☐ Interior del país
SECCION II				
7. Tiempo de uso de metformina		8. Tiempo de uso con dosis mayor de 1,000 mg		9. Dosis de metformina utilizada
Meses		Meses		mg/día
SECCION III: Vitamina B12				
Resultado _____ pg/mL				

11.4 Anexo 4

Procedimiento de extracción de muestras de sangre

1. Etiquetar el tubo de ensayo recolector con nombre completo del paciente y número de registro.
2. Preparar el material para la extracción sanguínea.
3. Realizar lavado de manos clínico.
4. Colocación de guantes descartables.
5. Informar al paciente en relación al procedimiento.
6. Acomodar al paciente en una posición que sea confortable para la extracción.
7. Colocar torniquete.
8. Seleccionar la vena a puncionar mediante palpación.
9. Realizar asepsia con alcohol etílico al 70%.
10. Fijar la vena sin entrar en contacto con la zona preparada (colocar el dedo pulgar junto a la vena tirar hacia abajo, luego con el dedo índice sobre el área tirar hacia arriba, con cuidado de no contaminar).
11. Antes de puncionar observar que el bisel este hacia arriba; en ángulo entre 10 y 30 grados para atravesar la piel y luego disminuir el ángulo para no atravesar la vena.
12. Al observar el retorno venoso, soltar la fijación, aflojar el torniquete y jalar el émbolo hasta tener la cantidad de sangre necesaria.
13. Remover la aguja del brazo con movimiento suave, al terminar de coleccionar la sangre sin apretar el área de la punción con el algodón.
14. Presionar el algodón sobre el sitio de punción, aplicando una presión adecuada no excesiva para evitar la formación de hematoma.
15. Llenar el tubo con 3cc de muestra recolectada.
16. Descartar la jeringa y la aguja en un contenedor apropiado.

11.5 Anexo 5

Interpretación de los resultados

El nivel sérico normal de referencia esperado de vitamina B12 es:

DEFICIENCIA	Menos de 186 pg/mL
NORMAL	De 187 a 883 pg/mL
ELEVADO	Más de 884 pg/mL

Niveles séricos de vitamina B12 disminuidas:

La deficiencia de vitamina B12 puede provocar complicaciones biológicas, sociales y económicas, las cuales se describen a continuación:

Complicaciones biológicas:

- Anemia Megaloblástica (Trastorno de los glóbulos rojos en la sangre)
- Neuropatía Periférica (Dolor o piquetazos en los pies y piernas)
- Deterioro Cognitivo (Pensamiento dificultoso y lento)
- Alteraciones conductuales (depresión e irritabilidad).

Complicaciones sociales:

- Afecta el desempeño y puede provocar incapacidad laboral.

Complicaciones económicas:

- Aumentan los costos de mantenerse a sí mismo.

Niveles séricos de vitamina B12 normales:

- No se presentan complicaciones.

Niveles séricos de vitamina B12 elevados:

La vitamina B12 suele ser no tóxica, incluso en grandes dosis. Sin embargo, hay personas que han sufrido sus efectos secundarios, aunque estos son extremadamente raros. A veces se observan asociados a diabetes, insuficiencia cardíaca, obesidad y enfermedades del hígado.

11.6 Anexo 6

Tabla de resultados

Tabla 11.6. Niveles de vitamina B12 con valor de referencia del Diabetes

Prevention Program Outcomes Study			n=216
Niveles de vitamina B12*	<i>f</i>	%	
Deficiencia y límite inferior (≤ 298)	68	31	
Normal (>298)	148	69	

*pg/día