



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS M É D I C A S
ESCUELA DE MEDICINA
TEMA:**

**COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA,
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**ESTUDIO REALIZADO EN EL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES TEODORO MALDONADO CARBO
PERIODO: ENERO 2017 A DICIEMBRE DEL 2019**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PARA
OPTAR POR EL GRADO DE MÉDICO**

AUTORAS:

**MALDONADO GUEVARA PRISCILA ALEXANDRA
NOGALES BRAVO LISSETH EUGENIA**

TUTOR:

DR. TAMA VITERI FRANCISCO

GUAYAQUIL – ECUADOR

AÑO:

2020

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Guayaquil 6 de Octubre del 2020

Habiendo sido nombrado **DR. TAMA VITERI FRANCISCO** , tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por MALDONADO GUEVARA PRISCILA ALEXANDRA y NOGALES BRAVO LISSETH EUGENIA, con C.I. No. 0930495924 y con C.I. No. 1718668781 con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de MEDICO.

Se informa que el trabajo de titulación: **COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio (URKUND) quedando el 4% de coincidencia.



Document Information

Analyzed document	TESIS DRS. MALDONADO -NOGALES.docx (D80786874)
Submitted	10/5/2020 11:05:00 PM
Submitted by	Marlene
Submitter email	marlene.hernandezn@ug.edu.ec
Similarity	4%
Analysis address	marlene.hernandezn.ug@analysis.arkund.com



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	MALDONADO GUEVARA PRISCILA ALEXANDRA NOGALES BRAVO LISSETH EUGENIA		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Tutor: Dr. Tama Viteri Francisco Revisor: Dra. Asqui Cueva Ivonne		
INSTITUCIÓN:	Universidad De Guayaquil		
UNIDAD/FACULTAD:	Facultad De Ciencias Medicas		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	Medicina		
GRADO OBTENIDO:	Medico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Octubre 2020	No. De Páginas:	92
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Interna- Endocrinología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Diabetes Mellitus, metformina, acidosis láctica, vitamina B12		

RESUMEN/ABSTRACT: Introducción: La Metformina es el antidiabético, que con mayor frecuencia es utilizado para el tratamiento, por su costoefectividad. Se ha demostrado que la metformina, además, causa malabsorción de la vitamina B12 y, por tanto, provoca su deficiencia. La metformina influye en diferente grado en la probabilidad de causar hepatotoxicidad .Y que una de las complicaciones con mayor mortalidad, es la acidosis láctica. **Objetivo:** Definir las diferentes complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina en pacientes con DM2, encontrados en el área de endocrinología, en el periodo de estudio en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. **Metodología:** Se realiza un trabajo con enfoque cuantitativo, no experimental, de corte transversal, observacional y analítico en el “hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo” **Resultados:** Nuestro estudio determinó que, existe una mayor prevalencia del uso terapéutico de metformina en el género masculino (51.67%) 1.5:1 sobre el género femenino (48.33%). También se evidencia en el presente según el grupo

etario hay una mayor incidencia en paciente de 61 años (41.67%). Existieron pacientes que presentaban niveles de creatinina mayores a 1, 2 g/dl (16%) Notando tambien que se encontró a pacientes con niveles de LDH >200 mg/dl (1.67%) Destacando en el estudio, la falta de realización de fosfatasa alcalina en los pacientes analizados (80%). Analizando los perfiles hepáticos, notamos de importancia que se registraron pacientes con niveles de AST mayores a 41 U/L (13%) y de ALT mayores a 40 U/L (26.67).

Metformin is the antidiabetic drug that is most frequently used for treatment due to its cost-effectiveness. Metformin has also been shown to cause malabsorption of vitamin B12 and therefore cause its deficiency. Metformin influences the probability of causing hepatotoxicity to different degrees. And that one of the complications with the highest mortality is lactic acidosis.

Objective: To define the different complications of long-term treatment with metformin in patients with DM2, found in the endocrinology area, during the study period at the Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital.

Methodology: A work with a quantitative, non-experimental, cross-sectional, observational and analytical approach is carried out in the “Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital” **Results:** Our study determined that there is a higher prevalence of the therapeutic use of metformin in the male gender (51.67%) 1.5:1 about the female gender (48.33%)

It is also evident in the present according to the age group there is a higher incidence in a 61-year-old patient (41.67%).

There were patients with creatinine levels greater than 1.2 g / dl (16%)

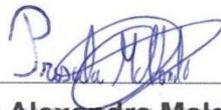
Also noting that patients were found with LDH levels > 200 mg / dl (1.67%)

Highlighting in the study, the lack of performance of alkaline phosphatase in the patients analyzed (80%). Analyzing the liver profiles, we note of importance that patients were registered with AST levels greater than 41 U / L (13%) and ALT greater than 40 U / L (26.67)

ADJUNTO PDF:		
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0980984177 0982703923	E-mail: Priscila1996z@gmail.com Lissnogales94@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	
	Teléfono: 042288126	
	E-mail: www.ug.edu.ec	

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL
USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

Nosotros **MALDONADO GUEVARA PRISCILA ALEXANDRA** y **NOGALES BRAVO LISSETH EUGENIA** con C.I. **0930495924** y **1718668781** respectivamente certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es : **COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**, son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente



Priscila Alexandra Maldonado Guevara

CI: 0930495924



Lisseth Eugenia Nogales Bravo

CI: 1718668781

*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN

(Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.



Universidad de Guayaquil

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA/CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

Guayaquil, 29/09/2020

SR. DR.
BYRON LOPEZ SILVA
DIRECTOR (A) DE CARRERA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2** de los estudiantes **MALDONADO GUEVARA PRISCILA ALEXANDRA Y NOGALES BRAVO LISSETH EUGENIA**, indicando han cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el (los) estudiante (s) está (n) apto (s) para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

DR. TAMA VITERI FRANCISCO ALFONSO

Tutor Docente
CI: 0905787446

CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL DOCENTE REVISOR



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA/CARRERA DE MEDICINA

UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil, 29 de Septiembre del 2020

Sr. BYRON LOPEZ SILVA
DIRECTOR (A) DE LA CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
Ciudad.-

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la REVISIÓN FINAL del Trabajo de Titulación **COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2** de los estudiantes **MALDONADO GUEVARA PRISCILA ALEXANDRA** y **NOGALES BRAVO LISSETH EUGENIA**. Las gestiones realizadas me permiten indicar que el trabajo fue revisado considerando todos los parámetros establecidos en las normativas vigentes, en el cumplimiento de los siguientes aspectos:

Cumplimiento de requisitos de forma:

- El título tiene un máximo de 15 palabras.
- La memoria escrita se ajusta a la estructura establecida.
- El documento se ajusta a las normas de escritura científica seleccionadas por la Facultad.
- La investigación es pertinente con la línea y sublíneas de investigación de la carrera.
- Los soportes teóricos son de máximo 5 años.
- La propuesta presentada es pertinente.

Cumplimiento con el Reglamento de Régimen Académico:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se indica que fue revisado, el certificado de porcentaje de similitud, la valoración del tutor, así como de las páginas preliminares solicitadas, lo cual indica que el trabajo de investigación cumple con los requisitos exigidos.

Una vez concluida esta revisión, considero que los estudiantes **Maldonado Guevara Priscila Alexandra** y **Nogales Bravo Lisseth Eugenia** están aptos para continuar el proceso de titulación. Particular que comunicamos a usted para los fines pertinentes.

Atentamente,

TUTORA: DR^A. ASQUI CUEVA IVONNE YÁDIRA

C.I.: 0917356065

DEDICATORIA

Dedico el presente proyecto a quienes me llenaron de cariño, apoyo, y sabiduría a lo largo de la carrera, siendo principalmente a Dios quien me abrió siempre puertas, a mis padres Carmen Guevara y José Maldonado, a mis hermanos, Nathalie y Andrés Maldonado Guevara quienes siempre manifestaron su apoyo y me enseñaron que a pesar de las adversidades siempre hay una solución.

A toda mi familia, a mi abuelita, mi sobrino, tías, tíos, primos, primas y cuñado siendo su presencia siempre constante y reconfortante. Y no olvido de mencionar a mis amigos, habiéndolos conocidos antes o durante la carrera, su apoyo y compañía siempre llenaron de alegría mi corazón. Y a mí mascota Luna, quien por noches enteras me acompañó mientras estudiaba.

Maldonado Priscila. Autora

Dedico este trabajo en primer lugar a Dios, por su fidelidad, por darme fortaleza, sabiduría y prudencia, a mis padres Idalia Bravo Santos y Manuel Nogales Granja que a pesar de su ausencia por su partida siempre estuvieron presentes en mi corazón.

A mis hermanos Egnita Loor B., Carlos Saltos B., Elizabeth Nogales B. y a mi sobrina Ariana Valdez L, por todo el amor brindado, por ser un pilar fundamental y apoyo incondicional cada año de mi carrera universitaria. Y mención especial a mi hija Yessenia Burgos N, que se ha convertido en el motivo por el cual cada día he decidido salir adelante y no dejarme vencer ante las adversidades de la vida.

Nogales Lisseth. Autora

AGRADECIMIENTO

Agradecemos en primer lugar a Dios y a nuestros padres, familiares y amigos quienes durante todo este tiempo nos supieron dar su apoyo incondicional para llegar a este punto. Nos llena de satisfacción haber llegado hasta aquí, y saber que solo es el principio de metas por cumplir. Nuestro agradecimiento a nuestro tutor de tesis, el Dr. Tama Viteri, quien nos ha guiado durante este proyecto y nos ha impulsado a seguir adquiriendo conocimientos.

Por último, agradecemos a la universidad de Guayaquil y a los valiosos docentes que la conforman, quienes nos enseñaron que el aprendizaje nunca termina.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Autores: Maldonado Guevara Priscila Alexandra

Nogales Bravo Lisseth Eugenia

RESUMEN

Introducción: La Metformina es el antidiabético, que con mayor frecuencia es utilizado para el tratamiento, por su costoefectividad. Se ha demostrado que la metformina, además, causa malabsorción de la vitamina B12 y, por tanto, provoca su deficiencia. La metformina influye en diferente grado en la probabilidad de causar hepatotoxicidad .Y que una de las complicaciones con mayor mortalidad, es la acidosis láctica. **Objetivo:** Definir las diferentes complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina en pacientes con DM2, encontrados en el área de endocrinología, en el periodo de estudio en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. **Metodología:** Se realiza un trabajo con enfoque cuantitativo, no experimental, de corte transversal, observacional y analítico en el “hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo” **Resultados:** Nuestro estudio determinó que, existe una mayor prevalencia del uso terapéutico de metformina en el género masculino (51.67%) 1.5:1 sobre el género femenino (48.33%). También se evidencia en el presente según el grupo etario hay una mayor incidencia en paciente de 61 años (41.67%). Existieron pacientes que presentaban niveles de creatinina mayores a 1, 2 g/dl (16%) Notando tambien que se encontró a pacientes con niveldes de LDH >200 mg/dl (1.67%) Destacando en el estudio, la falta de realización de fosfatasa alcalina en los pacientes analizados (80%). Analizando los perfiles hepáticos, notamos de importancia que se registraron pacientes con niveles de AST mayores a 41 U/L (13%) y de ALT mayores a 40 U/L (26.67%).

COMPLICATIONS OF LONG-TERM TREATMENT WITH METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Authors: Maldonado Guevara Priscila Alexandra
Nogales Bravo Lisseth Eugenia**

ABSTRACT

Metformin is the antidiabetic drug that is most frequently used for treatment due to its cost-effectiveness. Metformin has also been shown to cause malabsorption of vitamin B12 and therefore cause its deficiency. Metformin influences the probability of causing hepatotoxicity to different degrees. And that one of the complications with the highest mortality is lactic acidosis. **Objective:** To define the different complications of long-term treatment with metformin in patients with DM2, found in the endocrinology area, during the study period at the Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital. **Methodology:** A work with a quantitative, non-experimental, cross-sectional, observational and analytical approach is carried out in the "Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital" **Results:** Our study determined that there is a higher prevalence of the therapeutic use of metformin in the male gender (51.67%) 1.5:1 about the female gender (48.33%) It is also evident in the present according to the age group there is a higher incidence in a 61-year-old patient (41.67%). There were patients with creatinine levels greater than 1.2 g / dl (16%) Also noting that patients were found with LDH levels > 200 mg / dl (1.67%) Highlighting in the study, the lack of performance of alkaline phosphatase in the patients analyzed (80%). Analyzing the liver profiles, we note of importance that patients were registered with AST levels greater than 41 U / L (13%) and ALT greater than 40 U / L (26.67)

ÍNDICE

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD	II
CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL DOCENTE REVISOR	VII
DEDICATORIA	VIII
AGRADECIMIENTO	IX
RESUMEN	X
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XV
INTRODUCCIÓN	- 1 -
CAPÍTULO I	- 3 -
1. EL PROBLEMA	- 3 -
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	- 3 -
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	- 4 -
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	- 4 -
1.4 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	- 5 -
1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	- 5 -
1.6 VARIABLES.....	- 6 -
1.7 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	- 6 -
1.8 HIPÓTESIS.....	- 7 -
CAPÍTULO II	- 8 -
2. MARCO TEÓRICO	- 8 -
2.1 DIABETES MELLITUS Y METFORMINA.....	- 8 -
2.2 METFORMINA	- 9 -
2.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA	- 21 -
2.4 COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA.....	- 22 -
2.6 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL DÉFICIT DE VITAMINA B12.....	- 37 -
2.7 METFORMINA VINCULADA A LA MALABSORCIÓN DE VITAMINA B 12.....	- 39 -
2.8 TRATAMIENTO ALTERNATIVO	- 42 -
2.9 REFERENTES INVESTIGATIVOS.....	- 44 -
2.10 Marco Legal	- 45 -
CAPÍTULO III	- 47 -
3. MARCO METODOLÓGICO	- 47 -
3.1 METODOLOGÍA	- 47 -
3.2 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	- 47 -

3.4 POBLACIÓN QUE SE ESTUDIARÁ.....	- 48 -
3.4.1 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DEL TRABAJO	- 49 -
3.4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	- 49 -
3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	- 49 -
3.6 CRITERIOS ÉTICOS	- 50 -
3.7 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	- 50 -
3.6 PRESUPUESTO	- 51 -
CAPÍTULO IV	- 52 -
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 52 -
4.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS	- 52 -
4.2 DISCUSIÓN	- 68 -
CAPÍTULO V	- 71 -
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	- 71 -
5.1 Conclusiones	- 71 -
5.2 Recomendaciones.....	- 71 -
BIBLIOGRAFÍA	- 73 -

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Mecanismo de acción de la metformina</i>	- 14 -
<i>Figura 2: Paso de la meformina al hepatocito y su acción</i>	- 14 -
<i>Figura 3: Efecto metabólica de la resistencia a la insulina</i>	- 16 -
<i>Figura 4: Efecto de warbung, realizado por una célula no diferenciada</i>	- 29 -
<i>Figura 5: Composición bioquímica de la cobalamina</i>	- 31 -
<i>Figura 6: Absorción y circulación enterohepática de la Vitamina B12</i>	- 34 -

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Distribución de casos según la frecuencia en el genero de pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.....</i>	<i>- 52 -</i>
<i>Tabla 2. Distribución de casos según la edad de pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.....</i>	<i>- 53 -</i>
<i>Tabla 3. Presencia de neuropatía en pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 54 -</i>
<i>Tabla 4. Valores de hemoglobina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina</i>	<i>- 55 -</i>
<i>Tabla 5. Valores de VCM en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 56 -</i>
<i>Tabla 6. Valores de glicemia en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 57 -</i>
<i>Tabla 7. Valores de creatinina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 58 -</i>
<i>Tabla 8. Valores de urea en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 59 -</i>
<i>Tabla 9.. Valores de acido urico en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina</i>	<i>- 60 -</i>
<i>Tabla 10. Valores de LDH en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 61 -</i>
<i>Tabla 11. Valores de Fosfatasa Alcalina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 62 -</i>
<i>Tabla 12. Valores de AST en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 63 -</i>
<i>Tabla 13. Valores de ALT en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 64 -</i>
<i>Tabla 14. dosis diaria de farmaco en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.</i>	<i>- 65 -</i>
<i>Tabla 15. años de consumo del farmaco en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 66 -</i>
<i>Tabla 16. interconsultas a psiquiatria en pacientes que han recibido los pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....</i>	<i>- 67 -</i>

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de casos según la frecuencia en el genero de pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.	- 52 -
Gráfico 2. Distribución de casos según la edad en pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.....	- 53 -
Gráfico 3: Presencia de neuropatia en pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.	- 54 -
Gráfico 4. Valores de hemoglobina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....	- 55 -
Gráfico 5: Valores de VCM en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina	- 56 -
Gráfico 6: Valores de Glicemia en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina	- 57 -
Gráfico 7:Valores de creatinina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.	- 58 -
Gráfico 8: Valores de urea en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina	- 59 -
Gráfico 9: Valores de acido urico en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....	- 60 -
Gráfico 10: Valores de LDH en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina	- 61 -
Gráfico 11: Valores de Fosfatasa Alcalina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.....	- 62 -
Gráfico 12: Valores de AST en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.	- 63 -
Gráfico 13: Valores de ALT en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.	- 64 -
Gráfico 14: Dosis diaria de fármaco con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.	- 65 -
Gráfico 15: Años de consumo del farmaco en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.	- 66 -
Gráfico 16: Interconsultas a psiquiatría en pacientes que han recibido los pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.	- 68 -

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad común y prevalente; es la enfermedad endocrinológica más predominante. Es una patología metabólica compleja que puede ocasionar daños a múltiples órganos; definiéndose como crónica al alterar la homeostasis del metabolismo de la glucosa y lípidos. Se caracteriza por una resistencia a la insulina que sigue con una progresiva deficiencia en la producción de insulina por parte de las células β pancreáticas. Incluyendo las complicaciones micro y macrovasculares, se debe recalcar el deterioro cognitivo, que va a depender de diferentes factores de riesgo, como la comorbilidad, la predisposición genética y los factores ambientales. La DM2 y sus complicaciones generan una gran morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Su prevalencia aumenta con la edad y la obesidad (1).

La Metformina es el antidiabético, que con mayor frecuencia es utilizado para el tratamiento, por su costoefectividad. La metformina es la primera opción terapéutica para el tratamiento, según lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD).

Se ha demostrado que la metformina, además, causa malabsorción de la vitamina B12 y, por tanto, provoca su deficiencia. El riesgo de deficiencia de vitamina B12 se halla significativamente aumentado en pacientes con DM2 que han recibido terapia con metformina por tiempo prolongado, por tanto su déficit se asocia a anemia megaloblastica, neuropatía periférica y depresión (2).

No debemos olvidar que al mismo tiempo, la metformina influye en diferente grado en la probabilidad de causar hepatotoxicidad o lesiones hepáticas como colestasis citoplasmática y colangitis crónica (3).

Y que una de las complicaciones con mayor mortalidad, aunque se presente en menor proporción, es la acidosis láctica, explicándose por la irrupción de la vía aeróbica para la producción de energía, teniendo como resultado aumento de la producción de ácido láctico, que junto a patología que condicionen estados de

hipoxia o estados que comprometan el metabolismo del lactato, condicionan al paciente a volverse un candidato para sufrir de una acidosis láctica (4).

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2, en la actualidad es una de las enfermedades con mayor afectación poblacional, importante morbimortalidad y que representa una significativa carga respecto al manejo de las complicaciones que puedan presentarse en su transcurso. Es una patología que requiere un seguimiento multidisciplinario, y que a pesar de que sea de conocimiento prácticamente mundial respecto a su manejo basado en el uso de la metformina, existe información que incluso profesionales llegan a pasar por alto.

Si bien la metformina es el antidiabético más comúnmente recomendado y que ha presentado una gran efectividad en el tratamiento con efectos positivos en otros sistemas, es también cierto que no es un fármaco libre de repercusiones, y es lo que se desea aclarar durante este trabajo, se ha fomentado o idealizado el uso constante de la metformina, que incluso años tras haber iniciado su empleo no se llega a plantear una alternativa terapéutica o seguimiento adecuado que pueda prevenir las consecuencias de su uso a largo plazo. E incluso mencionar el empleo de tal antidiabético a otras afecciones como en el manejo de síndrome ovario poli quístico y con ello el riesgo de efectos contralaterales.

Se ha planteado las contraindicaciones en pacientes con lesión renal aguda o hepática, sin embargo no se llega a mencionar con claridad la falta de efecto nefro o hepatoprotector de las drogas antihiper glucemiantes, y que las mismas puedan desencadenar las afectaciones que en un inicio se tomaban como contraprudente para su empleo. Además de otras repercusiones sistémicas que lleguen a manifestarse como anemia megaloblástica, por déficit de vitamina B12, mismo déficit que es el resultado de alteraciones en la absorción a nivel intestinal y que llegan a producirse por el mecanismo de acción de la metformina. Situaciones que es de conocimiento que al pasar el tiempo se vuelven cada vez más difíciles de manejar y encontrar un equilibrio.

La idea del presente trabajo no es prohibir o negar el uso del antidiabético, es fomentar la comunicación, el planteamiento de alternativas a largo plazo y el seguimiento adecuado de los pacientes que la emplean, de esta manera se logrará

mantener la calidad de vida y el manejo terapéutico adecuado en cada uno de ellos, sin perder la efectividad, previniendo complicaciones y procurando su bienestar. Nuestro sistema de salud debe de fortalecer el manejo multidisciplinario de estos pacientes, cada uno es distinto, y las respuestas pueden ser variables, es de ahí la importancia correcta dirección terapéutica de cada uno a lo largo de los años.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina?

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a complicaciones del uso de la metformina a largo plazo?

¿Cómo repercute el déficit de un manejo adecuado sobre las complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

¿Qué alternativas terapéuticas existen para los pacientes que han mantenido su tratamiento con metformina durante periodos prolongados?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Definir las diferentes complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina en pacientes con DM2, encontrados en el área de endocrinología, en el periodo de estudio en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

1.3.2 Objetivos específicos

- Dar a conocer las posibles complicaciones que puedan surgir en pacientes con DM2 durante su tratamiento con metformina.
- Determinar los factores de riesgos asociados a complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina.
- Identificar signos y síntomas de gravedad asociados a complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina.
- Sugerir manejos o alternativas terapéuticas para los pacientes que han mantenido su tratamiento con metformina durante periodos prolongados.

1.4 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La DM2 es una de las enfermedades con mayores repercusiones a nivel mundial, y si bien un cambio en el estilo de vida y apego terapéutico, en su mayoría, las drogas antihiper glucemiantes; logran objetivos terapéuticos positivos, no se debe pasar por alto las posibles repercusiones que pueda conducir tal régimen farmacológico.

Al realizar el presente proyecto, se manifestará la importancia de un seguimiento adecuado y multidisciplinarios en pacientes que hayan basado su tratamiento con metformina a largo plazo, con el objetivo de ante su fomentación, llegar a prevenir secuelas del tratamiento.

1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Los datos sobre las complicaciones a largo plazo del tratamiento con metformina serán analizados de la siguiente manera:

Naturaleza: Descriptivo

Campo: Salud humana

Área: Endocrinología

Aspecto: Texto del tema

Tema a investigar: Complicaciones a largo plazo del tratamiento con metformina

Lugar: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Periodo: Enero 2016 a Diciembre 2019

El trabajo de investigación se desarrollará en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo dependiente del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, de la ciudad de Guayaquil, propio de la provincia del Guayas, en el período comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2019.

1.6 VARIABLES

Variable Independiente

Complicaciones del tratamiento a largo plazo con Metformina

Variabes Dependientes

Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Variable Interviniente

Edad de los pacientes

1.7 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Dimensiones	Indicadores	Escala	Fuente
SEXO BIOLÓGICO	Categoría para clasificar a las personas según sus características sexuales.	Femenino Masculino	Tipo de sexo	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica
EDAD DE VIDA	Tiempo transcurrido que una persona ha vivido, a partir del nacimiento.	≥40 años ≤ 65	Días de vida	Cuantitativa continua	Historia Clínica
HEMOGLOBINA	Descenso en el valor de la hemoglobina	Mujeres <12 g/dl Hombres <13 g/dl	Número de pacientes valorados	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica
VCM	Aumento en el VCM	98fl	Número de pacientes valorados.	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica
NIVELES DE GLICEMIA	Presencia de niveles altos de glicemia en sangre.	120 mg/dl	Número de pacientes valorados	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica
LDH	Presencia de niveles altos de LDH en sangre	>225 U/L	Número de pacientes valorados	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica
FUNCIÓN HEPÁTICA	Presencia de niveles alto en sangre	Fosfatasa alcalina AST ALT	Número de pacientes valorados	Cuantitativa	Historia Clínica

DOSIS DE METFORMINA	Cantidad de metformina que ingiere diariamente	500mg o 850mg	dosis	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica
AÑOS DE CONSUMO DE METFORMINA	Tiempo transcurrido desde que inicio a	≥ 3 años ≤ 10 años	años	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica
INTERCONSULTA CON PSIQUIATRIA	Especialidad médica encargada de tratar a los trastornos mentales	Episodios de depresión	Número de pacientes valorados	Cuantitativa dicotómica	Historia Clínica

1.8 HIPÓTESIS

H_0 : El uso de metformina a largo plazo puede causar complicaciones

H_1 : El uso de metformina a largo plazo no puede causar complicaciones

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DIABETES MELLITUS Y METFORMINA

2.1.1 DEFINICIÓN

Al hablar sobre la DM, nos estamos refiriendo a un trastorno metabólico, que involucra una afectación de los hidratos de carbonos, lípidos y proteínas, que se caracteriza por hiperglucemias constantes, y que es resultado de la concomitancia de diversos defectos multiorgánicos, en los que se incluye una resistencia a la insulina a nivel de tejido muscular y tejido adiposo, adicionado a un daño progresivo de la masa celular, afectación del funcionamiento pancreático, una secreción impropia de glucagón y un incremento de la producción de glucosa por parte del hígado. (1).

Siendo que el curso de la enfermedad va a caracterizarse en primer lugar con un descenso en la función de las células B y el agravamiento de la resistencia insulínica; siendo sus manifestaciones reflejadas en la alteración de diversos parámetros: Hemoglobina glicosilada (HbA1c), niveles alterados de glucemia en ayuna y posprandial. Siendo notables los cambios, al pasar el tiempo, en las concentración de glucosa en sangre, al inicio reflejándose tras ingerir alimentos y tras un lapso, también mostrándose en ayunas. Al saber su evolución, nos permite reconocer a los sujetos en riesgo para prever las posibles complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, y neuropatía periférica) y macrovasculares (coronariopatía y vasculopatía periférica). (5)

Si hablamos respecto a su tratamiento, además de cambios de vida, nos enfocamos en el uso de fármacos.

El fin de la utilización de este grupo especial de fármacos generalmente en pacientes con DM2, es dirigido a modificar trastornos metabólicos latentes. Hoy en día, se mencionan cinco grupos de fármacos orales con capacidad hipoglicemiante: Biguanidas, sulfonilureas, glinidas, tiazolidindionas e inhibidores de las alfa-glucosidasas.

Sin embargo para este estudio nos enfocaremos primordialmente en el grupo de biguanidas, teniendo como protagonista a la metformina.

2.2 METFORMINA

La Metformina pertenece al grupo de biguanidas, es un fármaco que ha demostrado eficacia al hablar de un control metabólico general de los pacientes que padecen DM2.

En diversos estudios ha mostrado su competencia y actualmente es reconocido como uno de los fármacos más accesibles, perteneciendo a la primera línea o elección como monoterapia o uso combinado para el manejo de la mayoría de los pacientes no insulino dependientes .

Sin embargo sus efectos no se llegan a reflejar hasta haber transcurrido 48-72 horas, en que pueden evaluarse resultados una vez iniciado el manejo terapéutico. Además que los mismo estudios que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la DM, también validan o argumentan que su uso en pacientes que presentan un riesgo a desarrollar la patología, junto a cambios en el estilo de vida,

muestran una disminución de la proporción de personas que presentan intolerancia a los glúcidos que de otra forma progresarían a la enfermedad. (6)

2.2.1 EPIDEMIOLOGIA

Se estima que hay más de 371 millones de personas diagnosticadas en el mundo con DM2, y que se llegaría a cumplir cerca de 4,8 millones de muertes por la patología y las complicaciones de la misma. (7)

Según los análisis epidemiológicos entregados del INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos) en el Ecuador, se ha mostrado un incremento precipitado en la incidencia de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 en los últimos años, contando con 2533 fallecimientos por DM en el año 2000, siendo duplicados en el año 2017 con 4895 fallecimientos reportados, demostrándose una curva de crecimiento en los próximos años, sin olvidar que la DM ocupa el segundo lugar al referirse a las patologías con mortalidad de causa directa en el Ecuador. (5)

En el mundo, siendo el único fármaco del grupo de las biguanidas utilizado de forma segura, la metformina (Met.) ocupa la primera línea de elección para el tratamiento de las personas que tengan la condición o han sido diagnosticadas con DM2. Siendo que su uso ha sido reportado en anteriores y múltiples estudios como efectivo y económico para el manejo de dichos pacientes, y de prevención para las personas que tengan riesgo de desarrollar la patología.

2.2.2 ORIGEN

Es en la época medieval en que el uso de la planta galega officinalis, rica en contener guanidina, fue protagonista en el manejo de los pacientes con síntomas relacionadas a la DM (poliuria) con gran efectividad, sin embargo, dicho químico y por ende la planta en sí, poseía altos niveles de toxicidad, que llegaron a limitar su uso; y es recién en 1950, tras la sintetización de la biguanida, que pudo desarrollarse sus principales representantes: Fenformina, bofurmina y la metformina. (6)

Aun así, la fenformina perdió campo en el manejo terapéutico pues presentaba la probabilidad de desarrollar acidosis láctica en las personas que llegaban a consumirla, siendo en el año 1977, que Estados Unidos decide retirarla del mercado (8).

Enfocándonos un poco más en su historia, hay registro que la Met comenzó a comercializarse por el año de 1957, siendo Francia el primer país europeo que llegó a venderla en el año de 1979. A nivel de Estados Unidos, recordando el fracaso de la fenformina, es hasta 1994 en que llegó a ser aprobada por las autoridades Sanitarias de dicho país.

Ante los buenos resultados y por ese entonces, menos pruebas de efectos adversos graves registrados en Europa y América, la Met ocupó el lugar de biguanida de elección. Como prueba de su confiabilidad en 1998, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) formó uno de los estudios más importantes que llegaron a respaldar este antidiabético oral, en que se destacaba que ante un manejo intensivo de los niveles de glucemia, podían llegar a disminuir la aparición de complicaciones microvasculares, adicionando durante el estudio sobre los pacientes

que habían mostrado sobrepeso, también existía una disminución de la morbimortalidad cardiovascular. (9)

2.2.3 FORMULACIÓN QUÍMICA

La metformina es el resultado de la unión de dos radicales metilos de la molécula principal biguanida, dando origen a una dimetilbiguanida. Con la siguiente formulación química: $C_4H_{11}N_5$

2.2.4 FARMACOCINÉTICA

La absorción se da a nivel del intestino delgado, sin unión alguna proteína plasmática, y se elimina de forma activa por el riñón, tanto por filtración como secreción tubular activa; con un valor de clearance renal del orden de los 450 ml/min. Con una semivida de alrededor de 3 horas.

2.2.5 MECANISMO DE ACCIÓN

1.- Reducción de la producción hepática de glucosa por disminución gluconeogénesis hepática.

En condiciones fisiológicas, al Met presenta carga positiva lo que facilita su difusión pasiva a través del hepatocito, en el interior de la célula es transportada hasta la mitocondria por el trasportadores de cationes orgánicos OCT-1, la misma carga positiva de la Met facilita su acumulación dentro de la matriz de la mitocondria activada produciendo una inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial específicamente a nivel de complejo 1(Véase Fig.1), como consecuencia se reduce la oxidación del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH), y de la bomba de protones de la membrana mitocondrial, también disminuye el consumo de oxígeno

con la consiguiente disminución de la síntesis de adenosin trifostato (ATP) y aumento del adenosin mono fosfato (AMP). Del conjunto de los procesos anteriores se deriva un descenso en estatus energético del hepatocito que produce una inhibición transitoria de la neogluconeogénesis. (10)

Esto también provoca la inhibición de la actividad de la fructosa 1,6 bifosfatasa, que es una de las enzimas a cargo de la regulación de la gluconeogénesis.

Adicionalmente a la disminución del ATP, se produce la activación de la proteína AMP-quinasa (AMPK), lo que ocasiona una inhibición de producción de glucosa por déficit de la expresión del gen de la gluconeogénesis(Véase Fig. 2), paralelamente se manifiesta una reducción de la lipogénesis hepática y un incremento de sensibilidad a la insulina a nivel de tejidos hepático, muscular y adiposo. (11)

Otro vía de supresión de la gluconeogénesis causado por la Met a nivel mitocondrial, se asocia a la supresión de la isoforma de Glicerolfosfato Deshidrogenasa (mGPD), el cual media la conversión del glicerol 3 Fosfato (G3P) a Dihidroxiacetona Fosfato (DHAP). La disminución de DHAP lleva a una disminución propiamente de la vía gluconeogénica, a su vez, por el incremento del NADH secundario al desbalance, produce una elevación del lactato por disminución de su transformación a piruvato mediada por lactato deshidrogenasa.

Al mismo tiempo la liberación en el duodeno del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) desencadenada por la AMPK estimula una red vagal intestino-céfalo-hígado que regula la producción hepática de glucosa.

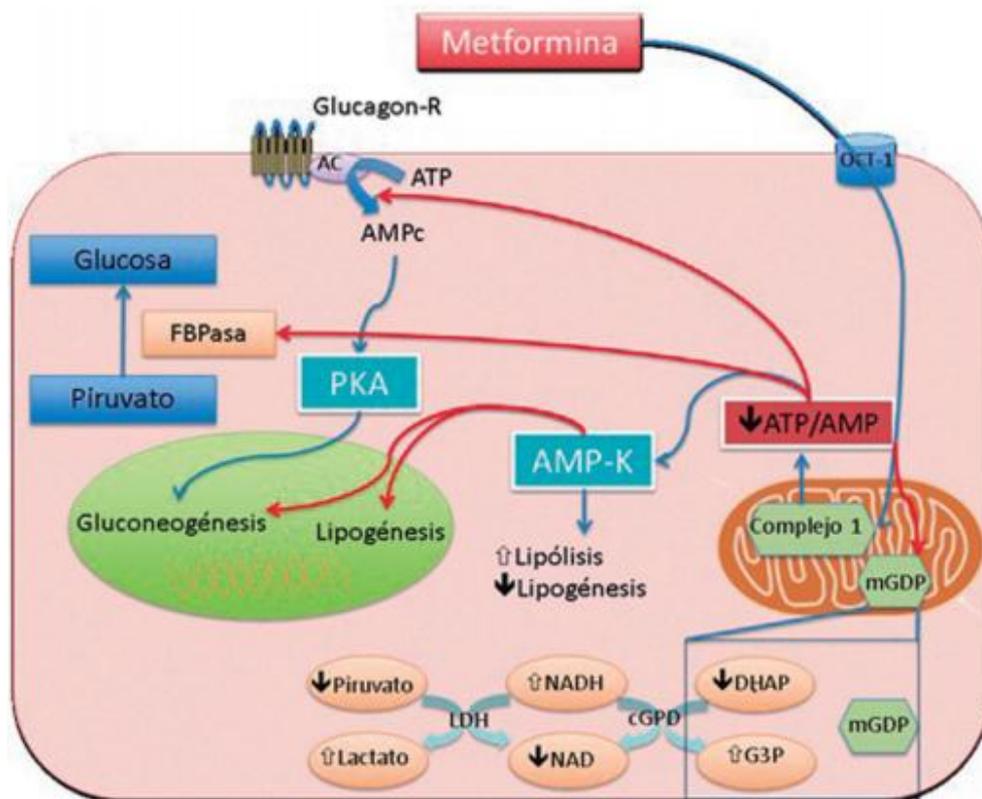


Figura 1: Mecanismo de acción de la metformina
 Fuente: Tomado y modificado de Morantes, J; Londoño, G: Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander, 2016
 Link: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v30n1/0121-0319-muis-30-01-00057.pdf>

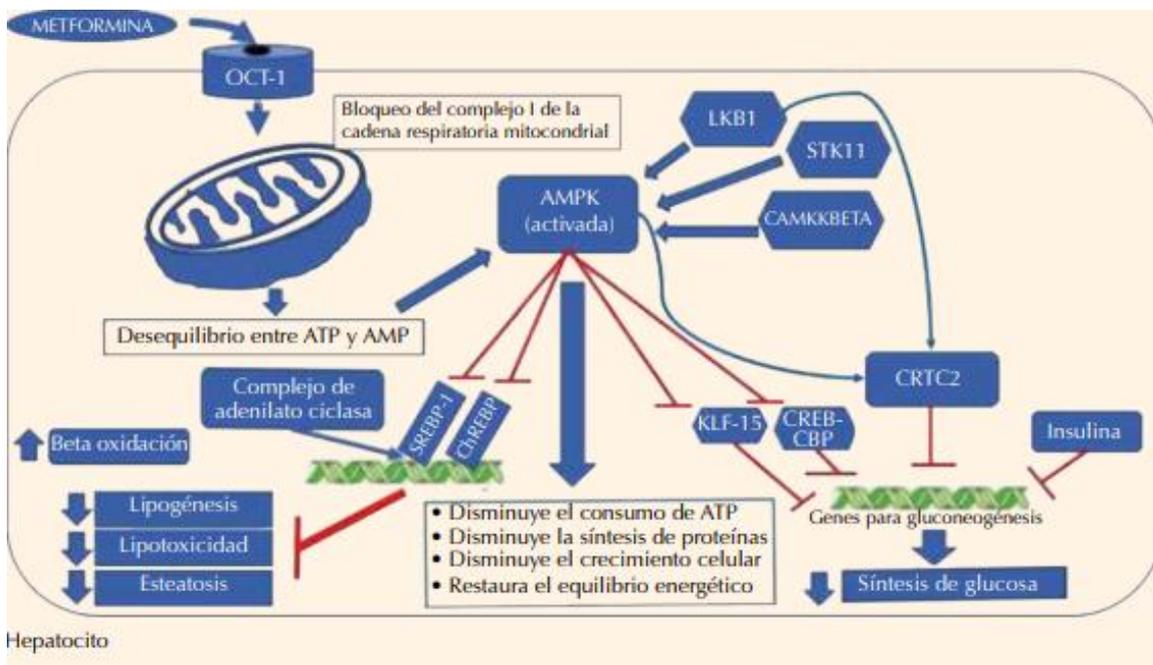


Figura 2: Paso de la meformina al hepatocito y su acción
 Fuente: Tomado de Ayala, R; Martínez, M Artículo de revisión Ginecol Obstet Mex. 2020
 Link: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/gom203f.pdf>

2.-Disminución de la absorción de glucosa a nivel intestinal y aumento de la sensibilidad a la insulina

A nivel de la pared del intestino delgado, en pacientes con DM, la secreción interna del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) a cargo de las células intestinales L enteroendócrina, es deficiente, y según estudios uno de los efectos que presenta la insulina, es la estimulación de dichas células L, aumentando la liberación de GLP-1, dicha liberación mejora la secreción de la insulina glucodependiente en las células pancreáticas beta, y reduce la liberación del glucagón en las células alpha. (12)

Se reporta también una disminución de actividad de dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) que es una enzima con capacidad de degradar a GLP-1, esta reducción de actividad conlleva a un aumento de la vida media del GLP-1, resultando a una resistencia periférica a la insulina disminuida. (13)

Se debe mencionar también que las biguanidas, grupo al que pertenece la met, aumentan la expresión de GLUT-4 (que es un transportador de glucosa que pueden encontrarse en el músculo esquelético) (14); y a su capacidad transportadora al momento de facilitar la actividad de la enzima tirosinasa en los receptores de insulina (Fig.3).

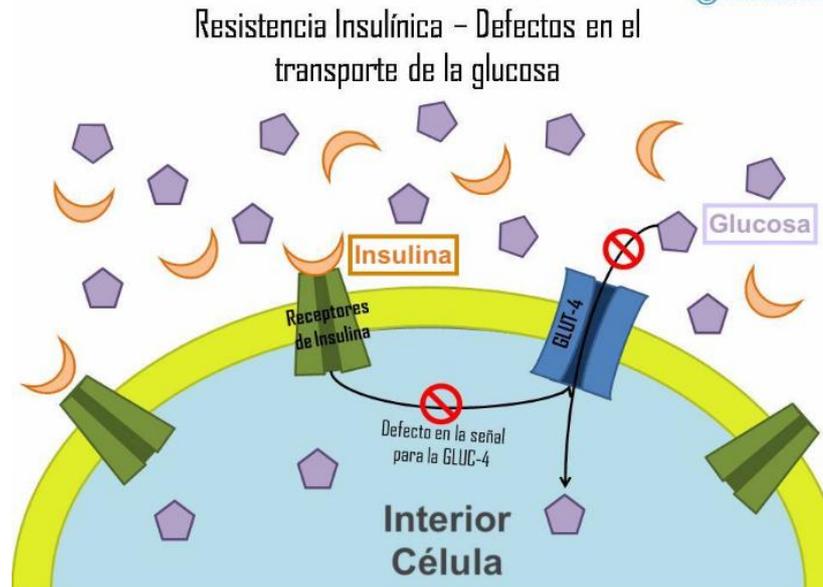


Figura 3: Efecto metabólica de la resistencia a la insulina
Fuente: Tomado de la página web “Planeta Dieta” 2019
Link: <https://planetadieta.com/resistencia-a-la-insulina/>

2.2.6 INDICACIONES DE LA METFORMINA

Como Prevención de Diabetes

En estudios como “Biguanidas y Prevención del Riesgo de Obesidad (BIGPRO)” ha reflejado que el uso de Met , llegó a modificar las alteraciones metabólicas que se encontraban asociadas a la resistencia a la insulina en pacientes que no tenían o no se encontraban diagnosticados con Diabetes, pero que si estaba comprobado la obesidad central . Otros como el “Programa para la prevención de diabetes” (DPP) y el estudio “Modificaciones en el Riesgo Cardiovascular en Sujetos Obesos y con Sobrepeso” (CARMOS), mostraron resultados favorables, con una disminución de aproximada de 31% al desarrollo de diabetes en pacientes que habían registrado una curva de tolerancia a la glucosa de forma anormal y que la combinación de Met con cambios en el estilo de vida llegaba a ser una medida terapéutica para el control de factores de riesgo cardiovascular. Modificaciones

favorables similares también se manifestaron en pacientes con Síndrome metabólico. (15)

Diabetes Mellitus tipo 2

Las Sociedades de Diabetes Estadounidense (ADA) y europea (EASD) y la guía de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), llegan a la conclusión que la Met es el fármaco de elección como monoterapia al referirse al tratamiento de la DM2. Convencionalmente se inicia con Met en aquellos pacientes que presenten sobrepeso, ante su efecto de la mejoría en la sensibilidad a la insulina, hipoglicemias leves y no reporta un aumento de peso considerable.

Diabetes Mellitus tipo 1

Los resultados en el estudio de REMOVAL, no mostraron mayor significancia efectiva en la conjugación del tratamiento entre insulina y Met, lo más destacable fue la tendencia a la disminución de peso y los niveles de LDL colesterol.

Diabetes gestacional

Existen algunos fármacos como el gliburide y la Met que han sido utilizados, pero no aprobados por la FDA, en el manejo de la diabetes gestacional cuando las medidas dietéticas no han logrado un control glicémico, y aunque existen estudios en que analizan a niños de hasta dos años de edad en búsqueda de efectos colaterales por la Met, que han mostrado resultados negativos; sigue siendo desaconsejable ante la falta de evidencia o estudios que abarquen más tiempo. Teniendo presente que sigue siendo un fármaco capaz de cruzar la placenta. (16)

Síndrome de Ovario Poliquístico

Sabemos que la Met disminuye la producción de glucosa endógena, llevando al descenso de insulina, aumento de la globulina transportadora de esteroides sexuales (GLAE) y por ende caída de andrógenos libres evitando la atresia folicular prematura y la oligoanovulación. (17)

2.2.7 EFECTOS ADVERSOS

Entre los efectos secundarios más comunes atribuidos a la Met, se encuentran en su mayor parte a afectaciones gastrointestinales:

- Náuseas
- Vómito
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Disgeusia
- Flatulencia

Presentándose en orden de frecuencia

Existen reportes que incluso hay pacientes que a pesar de utilizar las dosis mínimas, muestran intolerancia, siendo cerca de un 5 % (18).

En el caso de la diarrea, esta suele ser transitoria dependiente de la dosis, y que suele remitir al retirar el fármaco.

Siendo la alteración la última de la lista, dando razón a investigaciones realizadas entre humanos y ratones en que se ha comprobado la acumulación del fármaco en las glándulas salivales, alterando su funcionamiento y atribuyendo la

modificación en la percepción del gusto, que algunos lo definen como “sabor metálico”. (19)

Sin embargo, existen otros efectos adversos que suelen demostrarse una vez instalado por un tiempo el tratamiento, como lo es la disminución de la absorción de vitamina B12, el mecanismo por el que llega a desarrollarse se hablará más adelante; así como el riesgo de presentar acidosis láctica y otros efectos que pueden atribuirse de forma directa o indirecta al uso prolongado de la Met.

E incluso existen opiniones contrarias sobre sus efectos a nivel del sistema nervioso, pues hay investigaciones que atribuyen a la Met la disminución de la progresión de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Huntington, Parkinson y la demencia, atribuyéndole un efecto protector. Sin embargo otros estudios en Reino Unido argumentan que el empleo de la Met a largo plazo se asociaba a un riesgo mayor de presentar o evolucionar Alzheimer. (20)

Asociando también que algunas alteraciones cognitivas, hubieran sido producidas por un déficit de vitamina B12, efecto que como hemos mencionado se hablará más adelante.

Las personas con diabetes tipo 2 tienen una composición alterada de la microbiota intestinal , y parte de la aberración de la microbiota está relacionada con el tratamiento con Met. La microbiota intestinal está involucrada en el metabolismo de los ácidos biliares intestinales y en la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que podría explicar parte del efecto reductor de glucemia de la Met, a través de los efectos sobre la incretina. Existen estudios que han demostrado, aun en pacientes sanos, la disminución significativa de la presencia de cinco géneros bacteriano , y la abundancia de seis géneros oportunistas una vez iniciado el

tratamiento con Met. Siendo que todos los voluntarios en el estudio, volvieron a presentar la microbiota inicial después de la interrupción del tratamiento. (21)

2.2.8 CONTRAINDICACIONES

Guías mundiales han dispuesto algunos criterios que se toman en discusión al momento de iniciar el tratamiento con la biguanida, al ser estos comprobados, la Met se tomaría como contraindicada o debería encontrarse bajo vigilancia estricta y criterio del profesional llegado el caso de utilizarla en los siguientes caso (22):

- Creatinina >1,24 mg/dl o urea > 50 mg/dl o alteración del clearance de creatinina).
- Insuficiencia hepática.
- Antecedentes de acidosis láctica.
- Intoxicación alcohólica.
- Insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia respiratoria y afecciones cardiovasculares agudas o crónicas susceptibles a provocar hipoxia tisular.
- Tratamiento aislado de la diabetes insulino dependiente (Diabetes juvenil)
- En período pre y post quirúrgico.
- Embarazo.
- Hipersensibilidad conocida a la droga o algunos componentes de la formulación.
- Patología aguda que conlleva riesgo de alteración de la función renal: deshidratación, (vómitos, diarrea), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos severos (shock, septicemia, infección urinaria, neumopatía).
- Uso previo de contraste iodados:

- Antecedentes de coma diabético.
- Diabetes insulino dependiente del niño.

2.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA

2.3.1 Edad

El grupo de pacientes que presenten una edad avanzada (> 65 años) que se encuentren en tratamiento con Met para el control de la DM, presentarán un mayor riesgo en el desarrollo de complicaciones o efectos atribuidos al tratamiento, pues diversas funciones metabólicas o producción de diferentes sustancias se encuentran en un deterioro progresivo, alterando un correcto metabolismo o eliminación de los fármacos administrados. Aumentando de esta forma la morbimortalidad que puedan mostrar ante situaciones de estrés en comparación a personas más jóvenes que puedan tener una mejor resolución clínica. (23)

2.3.2 MALNUTRICIÓN

Se ha comprobado que situaciones de alto gasto calórico o que presenten una situación de estrés al organismo, repercuten a un más si el individuo no ha mantenido una buena reserva energética. Es decir, en pacientes que por a o b motivo presenten un déficit calórico, tendrán más probabilidades de que sus cuadros clínicos se deterioren, a diferencia de las personas que de forma constante han logrado un equilibrio alimenticio y nutricional. No hay que olvidar mencionar la desnutrición; que si nos enfocamos en un ámbito hospitalario requerido por la complicación que haya presentado el paciente, se toma en cuenta que; desnutrición es un problema de primeras prioridades en el paciente hospitalizado que mantiene la

estancia hospitalaria, la tasa de infecciones, el porcentaje de reingresos y, en tales circunstancias, los costes sanitarios. (24)

2.4 COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON METFORMINA

2.4.1 ACIDOSIS LÁCTICA

Como se llegó a mencionar en un punto anterior una de las complicaciones, aunque raras, asociadas a la Met, es el desarrollo de la acidosis láctica.

La acidosis láctica se llega a definir como acidosis de anión gap elevado producida por la acumulación de lactato y protones en el líquido corporal. (25)

En condiciones normales se producen entre 15 y 20 mEq de ácido láctico al día. El lactato sérico se metaboliza principalmente en el hígado (50%), aunque también se elimina en el riñón (20%), y en menor proporción en músculo estriado, corazón y cerebro.

Dicha acumulación puede verse explicada por un aumento de producción (acidosis láctica tipo A) de lactato, o la deficiencia de su metabolización (acidosis láctica tipo B) o incluso puede darse situaciones en que ambas vías coexistan.

Y si hablamos de tipos de acidosis láctica relacionada en pacientes con DM tenemos que existen:

1) Tipo A (anaeróbica): Se da lugar en los estados de hipoxia tisular (Insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, respiratoria, shock, insuficiencia cardíaca, EPOC)

2) Tipo B (aeróbica): causas no vinculadas a la hipoxia. Se hace referencia a pacientes con insuficiencia renal neoplasias malignas o puede ser un efecto adverso de la Met o de dosis tóxicas de sustancias o bebidas nocivas. (26)

Repercutiendo y manifestándose en el pacientes con síntomas como nausea, vómito, debilidad constante y signos como respiración de kussmaul, deshidratación, hipotermia, oliguria e incluso shock.

Acidosis láctica vinculada al uso de metformina

Sin embargo, en lo referente a la acidosis láctica vinculada al uso de Met, algunos autores como Lalau distinguen en la práctica clínica hasta tres situaciones diferentes:

- 1) Metmorfin-unrelated hyperlactemia-MULA: Es aquella que hace referencia al desarrollo de una acidosis láctica en un paciente en que los niveles sanguíneos de Met son normales, por debajo del rango de normalidad o que no llegan a ser detectados. Lalau afirma que este grupo es el más numeroso pero que mantiene el peor pronóstico.
- 2) Metformin-induced hyperlactatemia –MILA–. Se refiere a la Acidosis láctica producida únicamente por la Met, que es uno de los enfoques tomados para la valoración de los pacientes dentro de este trabajo de investigación. Puede darse o por intoxicación voluntaria por Met en ausencia de otras drogas o casos similares por la acumulación aguda de Met debida únicamente al fracaso renal agudo, que es uno de los factores también tomados en cuenta para este proyecto.

- 3) *Metformin-associated hyperlactatemia*,–MALA: El término «asociada» significa que la inducción de la aumento del ácido láctico es consecuencia (de forma indirecta en diferente grado) de la acumulación de Met y una o más patologías concomitantes que se encuentren asociadas. (27)

Al enfocarnos en este último, destacamos aquellas situaciones enfermedades o afecciones previas que representen una situación de hipoxia, o dificultad para el metabolismo del lactato y que por ende se vean agravadas por el mecanismo de acción de la Met.

La acidosis láctica vinculada a la Met, se explica por el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa que ocurre dentro de las mitocondrias. Siendo la fenformina la que ha permite explicar un poco más y lograr un mejor entendimiento acerca del desarrollo de acidosis láctica que puede llegar a ocurrir en estos pacientes, al ser del grupo de las biguanidas; igual que la Met. Teniendo en claro que se da en principio por las alteraciones o irrupciones de los complejos, especialmente del complejo 1; da lugar a la acumulación de NADH que al mismo tiempo produce la inhibición del ciclo de Krebs y fomenta la acumulación de piruvato al encontrarse afectada o disminuida la enzima piruvato deshidrogenada. La acumulación de estos elementos, NADH y piruvato, dan la estimulación a la enzima lactato deshidrogenada para dar paso a la producción del lactato. Y al ser estos niveles superiores a lo requeridos por los hepatocitos en la neoglucogenesis, explica su persistente acumulación, con el consiguiente desarrollo de la acidosis láctica. (28)

El riesgo de desarrollar tales situaciones clínicas, puede ser desde haberse pasado por alto alguna contraindicación al fármaco, la falta de seguimiento de un paciente en que al inicio no presentaba otras comorbilidades, hasta otros factores

externos que hayan favorecido su progreso; factores que serán también explicados dentro de este trabajo.

Respecto a su tratamiento, lo indicado es el manejo de soporte y la reanimación correcta, siendo el uso de bicarbonato en ocasiones discutible y procesos de reemplazo renal, como la diálisis, con el fin de corregir la acidosis y lograr eliminar la Met.

2.4.2 FACTORES ASOCIADOS EN EL DESARROLLO DE LA ACIDOSIS LÁCTICA

Como se llegó a mencionar. Existen situaciones previas que puedan ayudar al desarrollo de la acidosis láctica en pacientes que se encuentren consumiendo Met. Como en individuos cuyo filtrado glomerular este cerca de rangos en que el medico considere normal, o ligeramente alterados y que aun así se consideren niveles seguros, como otros eventos o condiciones que alteran la productividad de lactato y su aclaramiento. Como pueden mencionarse:

Consumo excesivo de Alcohol

La acidosis láctica secundaria o vinculad indirectamente a la ingestión de alcohol depende del metabolismo o de la utilización de lactato por parte de los hepatocitos. El etanol, aumenta la relación NADH/NAD⁺ en hígado, esto produce la inhibición de la gluconeogénesis hepática al disminuir la actividad de la fosfoenol piruvato carboxicinaasa (PEPCK). La presentación de acidosis láctica grave puede darse lugar tras el consumo de etanol en pacientes con patologías hepáticas,

pacientes con intoxicación grave por alcohol, etilenglicol, pacientes que presenten pancreatitis y sepsis y en casos de deshidratación o hipovolemia. (29)

Insuficiencia Cardíaca

La hipoxia circulatoria es secundaria a una reducción en el flujo sanguíneo de causa general (caída del volumen minuto) o local (obstrucciones arteriales). Que se incluye o se relaciona con alteración en la disponibilidad de oxígeno a nivel general, y conlleva a diferentes caminos para la obtención de energía como se ha hablado anteriormente.

Insuficiencia Hepática

Casos de insuficiencia hepática han llegado a registrarse en pacientes que han llegado a presentar acidosis láctica. Es explicado con el hecho de que el hígado es uno de los órganos que más lactato utiliza. Aunque uno de los trastornos que afectan el equilibrio Acido-Base más comunes en pacientes con alteraciones hepáticas graves es la alcalosis respiratoria, que se relaciona con la acumulación de lactato, hechos registrados tanto en animales en estudios de experimentación como en el hombre. A tomar en consideración, la alcalosis en el nivel intracelular llega a producir la activación de la fosfofructocinasa y esto provoca el aumento de la glucólisis. Al mismo tiempo ayuda a la salida de lactato de las células; que como consecuencia, facilita su concentración en sangre (30).

Ambos mecanismos o vías -menor utilización por disminución de la extracción hepática del lactato y producción excesiva por la alcalosis- explican la acidosis láctica.

Insuficiencia renal

Si hablamos de una acidosis metabólica debemos tener en claro el riñón a través de la orina se encarga de excretar tanto los hidrogeniones (H^+) como el sulfato (SO_4^{2-})

De la excreción de H^+ (como NH_4^+), se encargan los túbulos renales; en cambio; la filtración glomerular está directamente relacionada a la excreción del SO_4^{2-} es y, en parte, de la función tubular también. Pero en la insuficiencia renal aguda dichas funciones se encuentran afectadas y, en consecuencia, hay retención de los elementos antes mencionados, lo cual produce acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado (31).

Al tratar de un paciente que se encuentra en tratamiento con Met, no debemos olvidar que al hablar de su eliminación, el aclaramiento renal de la Met es > 400 ml/min, lo que indica que la Met se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Si estamos frente a un paciente cuya función renal esté alterada, estamos hablando de que el aclaramiento renal se reduce proporcionalmente al de la creatinina, lo que conlleva a que se prolonga la vida media de eliminación del fármaco, encaminándose a un aumento de los niveles de Met en sangre (plasma). Y con ellos sus acciones a nivel del organismo, correspondiendo un riesgo con el aumento de sus dosis y su disminución en la metabolización, aumentando el riesgo de producción de ácido láctico, y volviéndose un riesgo significativo para desencadenar una acidosis láctica.

Insuficiencia Respiratoria

Situaciones que agraven las reservas o la distribución de oxígeno, incluyendo situaciones como el EPOC, repercuten aún más en pacientes que encuentren presentando insuficiencia respiratoria, por las vías anaeróbicas que toma el organismo en un intento de compensación, siendo agravadas por el mecanismo de acción de la Met.

Enfermedades Neoplásicas

Aun presentando un aporte idóneo de oxígeno, las células neoplásicas o tumorales exhiben una predilección por el metabolismo anaeróbico, lo que ocasiona que grandes cantidades de glucosa, sea transformada en lactato, mecanismo que sido estudiado y conocido como efecto Warburg (Fig. 4). (32).

En dicho efecto, las células tumorales producen lactato y ATP al utilizar como materia prima la glucosa mediante glucólisis anaeróbica. Al mismo tiempo, se plantea la teoría, que a través de este mecanismo, las mismas células tumorales logran proveer elementos o sustancias como: aminoácidos, nucleótidos y lípidos; que llegarán a favorecer el crecimiento y la proliferación.

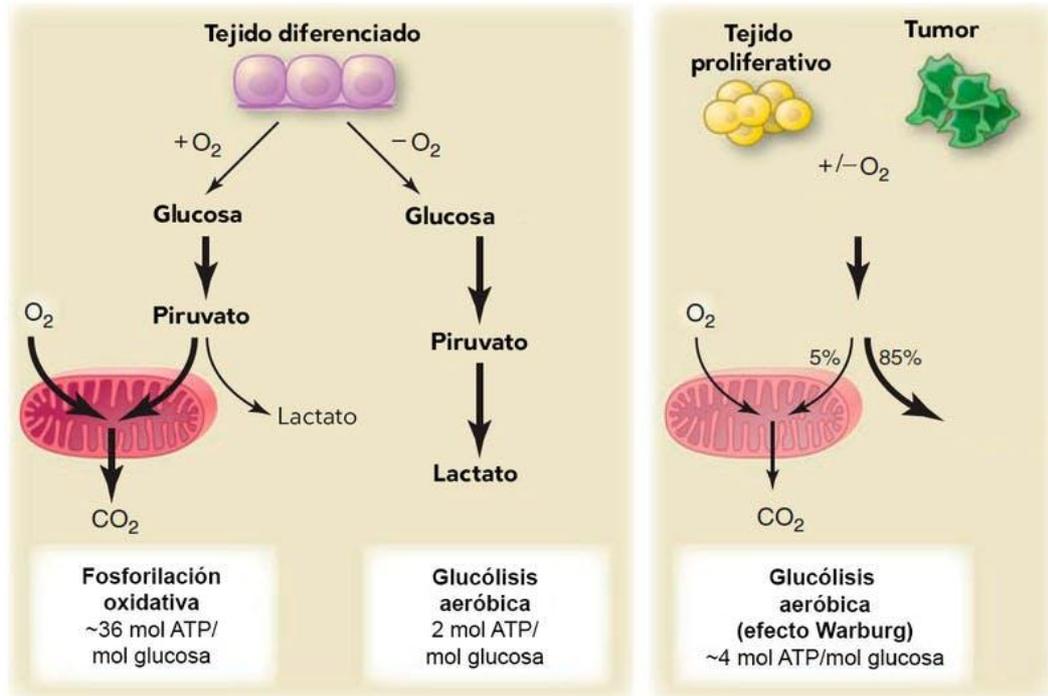


Figura 4: Efecto de warburg, realizado por una célula no diferenciada
Fuente: Tomado de Fung, J de la página web " Diet Doctor"2018
Link: <https://www.dietdoctor.com/es/el-efecto-warburg-y-el-cancer>

Otro proceso o vía posible es la microembolización vascular, esta situación encaminará al desarrollo de una hipoperfusión y por consiguiente, un proceso anaeróbico.

El efecto ha sido estudiado y argumentado el razonamiento que tanto la producción excesiva de lactato como la reducción de su empleo causan acidosis láctica en los trastornos malignos. Si bien la acidosis láctica es rara, se ha percibido sobre todo en trastornos mieloproliferativos (33).

En los pacientes con afecciones neoplásicas, los leucocitos y las células mutadas muestran por lo general índices de glucólisis elevados. En el caso de tumores masivos puede existir disminución de la oxigenación, lo que favorece la acumulación del lactato. Se ha documentado casos de acidosis láctica en pacientes

con sustitución masiva del hígado por una neoplasia o tumor y se teoriza o desarrollado la hipótesis que estos individuos disminuyen la captación hepática del lactato; disminuyendo o imposibilitando su metabolismo por lo menos a este nivel.

Los pacientes que llegan a presentar acidosis láctica, y esta sea atribuida a neoplasias confirmadas, suelen necesitar cantidades considerables de álcalis para conservar un pH sanguíneo adecuado. Y por lo general, la disminución de la masa tumoral, y como tal de las células neoplásicas, suele corregir la acidosis.

Otras teorías respaldan que en ciertos tipos de cáncer, existe una alteración, disminución o déficit de tiamina. La tiamina es un cofactor de la piruvato deshidrogenasa, que realiza su acción durante la oxidación de la glucosa para lograr producir su ATP. Si la tiamina se encuentra afectada en estos pacientes y por ende la producción de energía, es también posible que favorezca indirectamente a la producción de acidosis láctica.

2.5 DEFICIT DE VITAMINA B12

Antes de hablar del déficit de Vitamina B12 como una complicación y con sus respectivas repercusiones, debemos recordar algunos conceptos.

2.5.1 VITAMINA B 12 O COBALAMINA

La estructura química de la cobalamina se muestra en la Fig. 5. Nótese la presencia de 1 átomo de cobalto y 4 anillos de pirol en el centro del anillo de corrín. A la cobalamina se le dan diferentes nombres, según el radical al que se une. Cuando se une a un radical ciano, se le llama cianocobalamina o vitamina B12, un

compuesto altamente estable. Otras formas funcionales de cobalamina incluyen adenosilcobalamina (radical adenosilo) y metilcobalamina (metilo). (34)

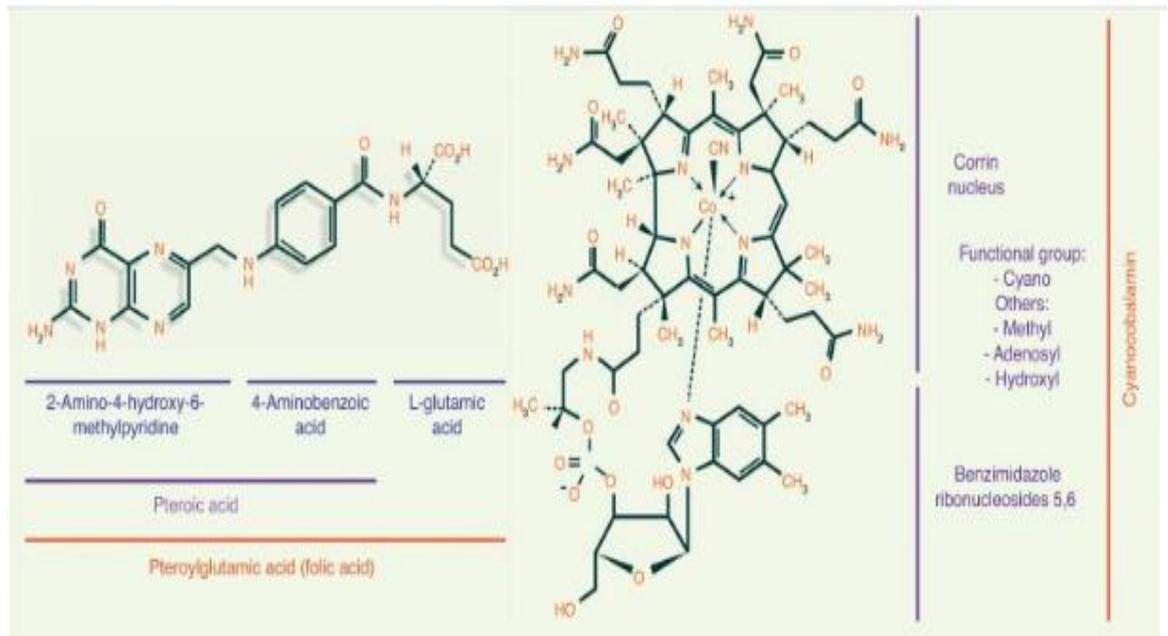


Figura 5: Composición bioquímica de la cobalamina
 Fuente: Tomado de Castellano, H; Ramos, C; Sánchez: Revista Médica Del Hospital General De México, 2019
 Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106315000426>

Las principales fuentes dietéticas de vitamina B12 son los alimentos de origen animal, como por ejemplo la carne de res, el hígado, el pescado y los productos lácteos. También se encuentra en algunos animales que ingieren bacterias sintetizadoras de cobalamina, como rumiantes y ostras. No es posible encontrar cobalamina en productos vegetales.

Es importante indicar que la ingesta de vitamina b12 recomendada según la literatura varía de 2 a 5 mcg / día. (35)

El cuerpo almacena entre 2 y 5 mg de vitamina B12 durante entre 3 y 4 meses.

El principal sitio de almacenamiento, al igual que el ácido fólico, es en el hígado.

Absorción De La Vitamina B 12

Las proteínas que logran dar el acceso de la vitamina B 12 a los fluidos extracelulares son: el factor intrínseco (FI), la transcobalamina II y la haptocorrina conocida también como la Proteína-R o transcobalamina I (TC 1). Estas proteínas son de característica homólogas, cumplen con función de transporte, se encuentran en diferentes niveles o sitios específicos del tracto digestivo, con el detalle que solo puede llevar cada una, una única molécula de Cobalamina (Fig. 6).

Haptorricina

La cobalamina en los alimentos se une a proteínas de las que es liberada por la acción del ácido gástrico y la pepsina y rápidamente captada por TC I o haptorricina, que la transporta al duodeno. Llegando al duodeno, la TC 1 es desintegrada por enzimas provenientes de páncreas, y la Vitamina B 12 es captada por la siguiente proteína. (36)

Factor Intrínseco

El factor Intrínseco es secretado o producido por las células parietales gástricas que se encuentran a nivel de la mucosa, la Cobalamina encontrándose unida al factor intrínseco logra por medio de endocitosis, internalizarse por la acción de receptores, que se encuentran formados por los macrocomplejos Cubilina-AMN o también llamada complejo CUBAM, que son quienes utilizan un mecanismo de transporte pasivo dependiente de calcio

El receptor de cubilina es en realidad un complejo formado por cubilina y 2 proteínas: megalina y AMN (el producto del gen amnionless , también involucrado en la producción de amnios). Tiene un peso molecular de 460 kDa y también se encuentra en el túbulo proximal, donde media la absorción de la cobalamina. La absorción se produce en un ambiente ácido (pH 5,4).

Una vez dentro del enterocito, el complejo IF-cobalamina es engullido por lisosomas, donde las enzimas degradan el FI y liberan la cobalamina.

Transcobalamina II

La cobalamina luego sale al citoplasma, donde es absorbida por TC II. De esta manera, el complejo TC II / cobalamina sale del enterocito a través de su membrana basolateral y se libera a la circulación sistémica o al ciclo enterohepático (hígado, ácidos biliares, intestino).

Es absorbido por las células al unirse a los receptores TC II (TCIIR) o megalina (una proteína). La cobalamina es captada por las células mediante endocitosis mediada por clatrina, los mismos mecanismos de transporte intracelular utilizados en la captación de ácido fólico.

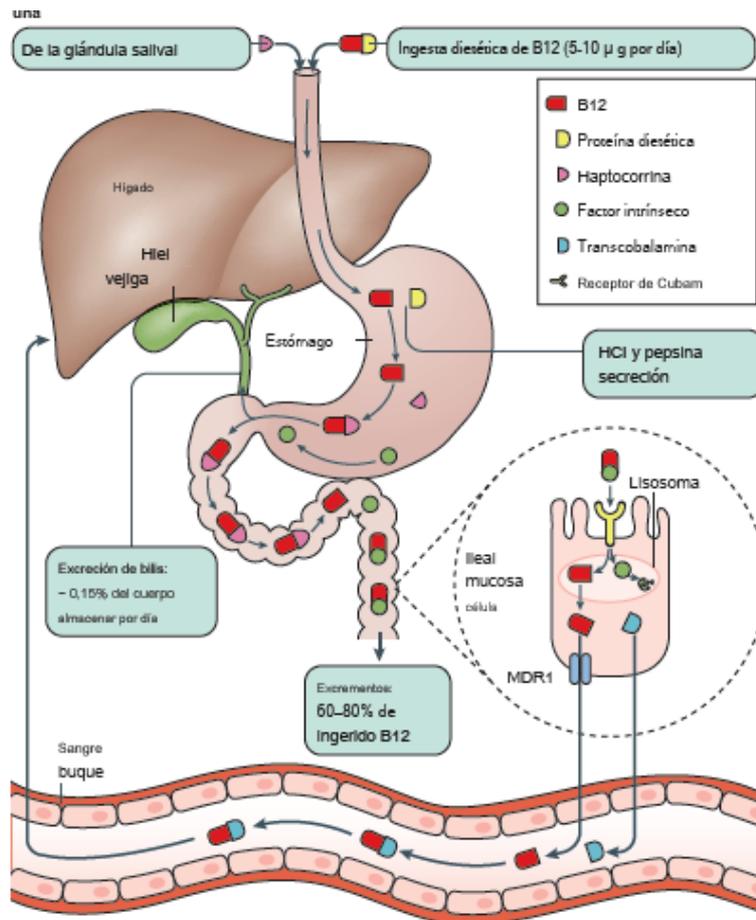


Figura 6: Absorción y circulación enterohepática de la Vitamina B12.
Fuente: Tomada de Green, R : Cebador: Deficiencia de Vitamina B 2 . 2017

Funciones De La Vitamina B12

La adenosilcobalamina (en el citosol) y la metilcobalamina (en las mitocondrias) son las formas coenzimáticas de la cobalamina. En los seres humanos, estas coenzimas están involucradas en tres reacciones metabólicas. (37)

1. La leucina 2,3-amino-mutasa cambia reversiblemente una- leucina en si-leucina (ácido 3-aminocaproico), iniciando así la degradación de este aminoácido.

2. Reacción de metionina sintetasa (N5-metiltetrahidrofolato homocisteína metiltransferasa). La metionina sintetasa necesita metilcobalamina como cofactor para la remetilación de homocisteína a metionina. Durante este proceso, el grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato se transfiere a la homocisteína dando como

resultado metionina y tetrahidrofolato. Este último se convierte en 5,10-metilentetrahidrofolato, un cofactor de la timidilato sintetasa, finalmente terminando en la síntesis de ADN.

3. La metilmalonil-CoA-mutasa necesita adenosilcobalamina para la isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA durante la degradación del ácido propiónico, ofreciendo así la entrada al ciclo del ácido cítrico. La metilmalonil-CoA – Mutasa es una enzima involucrada en la producción de ácido succínico a partir del ácido metilmalonilo (cuya acumulación causa neuropatía). El succinato juega un papel en el ciclo de Krebs, una vía de liberación de energía.

Causas de déficit de vitamina b12

Es la deficiencia nutricional más común en los EE. UU. El diagnóstico en una etapa temprana y su remedio es extremadamente necesario para prevenir trastornos neurológicos, malos resultados o muerte prematura.

Anemia Perniciosa

La anemia perniciosa es la causa más común de deficiencia de vitamina B12. Es una enfermedad autoinmune que afecta a 1 en 10,000 habitantes. En esta enfermedad, un factor intrínseco requerido para la absorción de la vitamina de los alimentos al tracto gastrointestinal está ausente. Sin embargo, la condición es entre personas mayores de 60 años, en mujeres, con antecedentes familiares y algunas enfermedades autoinmunes, incluida Enfermedad de Addison y vitiligo.

La anemia perniciosa autoinmune se desarrolla cuando el cuerpo produce anticuerpos contra las células sanas del estómago que normalmente se producen contra virus y bacterias. Estos anticuerpos se dirigen a los jugos ácidos que producen células estomacales saludables. El factor intrínseco también está bajo la influencia de estos anticuerpos y por ende se verá afectada la vía de absorción de la vitamina B 12. (38)

Malabsorción

Algunas creencias religiosas también pueden causar la deficiencia. Por ejemplo, las personas vegetarianas que no comen la carne debido por razones religiosas tienen riesgo de presentar deficiencia de vitamina B 12.

La ausencia, deficiencia, alteración de factor intrínseco (FI), la transcobalamina II y la haptocorrina, dificulta B 12 para extraer de los alimentos en el estómago y transportar intactos en el intestino delgado. Además, en estas circunstancias también surgen trastornos en el revestimiento del estómago y saliva y jugo gástrico insuficientes. La absorción en el intestino requiere factor intrínseco, jugo pancreático y calcio. La deficiencia o ausencia de cualquiera de estos factores causa malabsorción.

No debemos olvidar que alteraciones como la estasis intestinal con orígenes o causadas por lesiones y resecciones anatómicas (estrechamiento, divertículos, anastomosis, etc), como ocurre en la gastrectomía total, en la que se han llegado a registrar una deficiencia de cobalaminas entre los 5 y 6 años posoperatorios, ya que la cirugía remueve la fuente de Factor Intrínseco (39); situaciones que produzcan variación de la motilidad (esclerodermia, amiloidosis), e incluso ocasionadas por la

colonización del intestino delgado afectado por bacterias que se adueñan de la cobalamina ingerida antes de que esta pueda ser debidamente absorbida. (40).

Y como punto central de investigación, el déficit de absorción de la vitamina B 12 a causa de fármacos, centrándose o atribuyendo la alteración de su absorción a causa de la Met.

2.6 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL DÉFICIT DE VITAMINA B12

Este déficit funcional se ha asociado a (41):

Anemia megaloblástica

La malabsorción o el déficit de cobalamina, tiene como consecuencia la disminución de metilcobalamina, sin ella la homocisteína no puede transformarse en metionina, y alterando la formación del tetrahidroflato, causando una disminución en la maduración de los precursores de eritrocitos, provocando una multiplicación celular lenta, y conllevando a la formación de megaloblastos.

En pacientes que se llegue a observar, tras seguir el algoritmo diagnóstico, anemia megaloblástica, debemos pensar primero descartar anemias hemorrágicas o hemolíticas y anemia perniciosa (42). Tras descartarlas, podríamos afirmar que la causa de la anemia puede estar relacionada con un fenómeno malabsortivo, entre cuyas causas puede estar la Met.

Neuropatía periférica

Como se ha mencionado antes, la metilcobalamina, es necesaria para la producción de metionina, elemento que interviene en procesos de metilización de

proteínas, neurotransmisores y fosfolípidos. Ante la disminución de metionina, repercute en la metilación de proteínas básicas como la mielina, y como consecuencia la vacuolización de sustancia blanca (43)

Agregando que la adenosilcobalamina participa como cofactor en la transformación de Metilmalonil-CoA a Succinil-CoA durante el proceso de degradación de ácidos grasos impares y aminoácidos ramificados, y cuando existe un déficit de vitamina B12, el metilmalonato se acumula al igual que su precursor propionato quienes son utilizados como bases anormales en la síntesis de ácidos grasos. Dichos ácidos grasos alterados serán incorporados posteriormente en la mielina.

Sin embargo, la neuropatía periférica que se presentan en pacientes con diagnóstico de DM2, se atribuye primariamente a una complicación de la misma patología; cuando puede en realidad ser una manifestación de la deficiencia de vitamina B12. (44).

Tomando en cuenta que la deficiencia de B12 inducida por Met puede aumentar la carga de neuropatía periférica, en que se mencionan como manifestaciones desde parestesia y disminución de la sensibilidad periférica hasta cambios en el estado mental (45).

Se ha sugerido que la neuropatía y los síntomas de deficiencia de vitamina B12 deben valorarse de forma frecuente en personas con DM, mediante exámenes neurológicos estándar, y clasificarse utilizando el Toronto Clinical Scoring System

(TCSS). Esto apoyaría a la recomendación de mediciones anuales de vitamina B12 personas con DM2 que estén utilizando Met (46).

Manifestaciones psiquiátricas

Entre las manifestaciones psiquiátricas atribuidas al déficit de vitamina B12 pueden mencionarse: Parestesias, pérdida de la propiocepción y de la vibración, demencia, delirio, ataxia, pérdida de memoria, alucinaciones, cambios en la personalidad, etc . (47)

En los mecanismos que llegarían a explicar el desarrollo de los síntomas están:

- 1) Alteraciones en la producción de neurotransmisores de monoaminas: Tanto la cobalamina como el folato, estimulan la producción de tetrahydrobiopterina (BH4), elemento necesario para la síntesis de monoaminas
- 2) Trastornos en la síntesis de ADN
- 3) Efectos tóxicos por el aumento de la concentración de homocisteína y MMA (Ácido metilmalónico).

Estudios recientes han informado que la deficiencia de vitamina entre los pacientes tratados con Met, se habría asociado con un empeoramiento cognitivo rendimiento y mayor riesgo de depresión. (48).

2.7 METFORMINA VINCULADA A LA MALABSORCIÓN DE VITAMINA B 12

Alguna evidencia ha apoyado la hipótesis de que la malabsorción de B12 inducida por Met se debe a un mayor crecimiento bacteriano o a la modificación de la microbiota intestinal.

Además, la Met interfiere con la acción de la membrana dependiente del calcio y con la secreción del factor intrínseco B12. Dado que la captación del complejo de factor intrínseco B12 por el receptor de la superficie de la célula ileal es un proceso dependiente del calcio, ambos mecanismos posiblemente causen una disminución en la absorción de B12. (49)

Se encontró un factor asociado significativamente con la deficiencia de B12: el uso simultáneo de Met con IBP o antagonistas H2. La asociación entre la deficiencia de B12 y el uso de IBP o antagonistas H2 respalda la idea de que la acidez gástrica reducida tiene un papel como factor predisponente para la malabsorción de B12. Ambos fármacos reducen la secreción de ácido por las células parietales y el ácido gástrico producido por estas células es necesario para la escisión de la vitamina B12 de las fuentes dietéticas.

El efecto reductor de la Met en las concentraciones plasmáticas de vitamina B12 no es transitorio y parece aumentar con la duración del tratamiento. Se ha descrito una disminución progresiva a lo largo del tiempo (hasta más de 4 años ~ de seguimiento) de la media de las concentraciones plasmáticas de vitamina B12 en los pacientes tratados con Met.

La disminución progresiva de vitamina B12 que ocurre por malabsorción. La absorción de la vitamina B12 unida al factor intrínseco en el íleon es calcio-

dependiente. El calcio en la luz del íleon facilita la captación del complejo vitamina B12, factor intrínseco por el receptor de la célula ileal, y la Met causa una alteración de la disponibilidad del calcio a nivel del íleon. Se proponen algunas teorías para esto: una, el hecho de afectar la producción de ácido clorhídrico necesario para mantener el ambiente ácido que permite liberar la cobalamina de la matriz alimentaria; otra, afectar la producción de factor intrínseco secretado por las células parietales de la mucosa gástrica, que se une a la vitamina B12 liberada formando el complejo Cob-FI y la tercera teoría es la inhibición de la cubilina, un transportador dependiente de calcio de la membrana de los enterocitos necesaria para el transporte del complejo Cob-FI para ingresar a las células (50).

Existe otro concepto que es el déficit funcional de vitamina B12, definido como la existencia de concentraciones normales de vitamina B12, junto con elevación de la concentración plasmática de ácido metilmalónico, basándose en que el déficit de vitamina B12 causa invariablemente una elevación del ácido metilmalónico.

HEPATOTOXICIDAD

Se ha logrado registrar algunos casos de hepatotoxicidad por Met, presentándose en mayor parte hepatitis colestásicas o de patrón mixto. Siendo que las alteraciones presentadas a nivel hepático llegaron a reflejarse entre la segunda y sexta semana tras iniciado el tratamiento con Meta. Siempre se debe de realizar un estudio completo al paciente, para descartar alguna causa que llegue a explicar su

cuadro y sea más común, como puede ser por etiología viral, tóxica (alcohol) u otro fármaco, antes de tomar a la Met como agente causal. (51)

2.8 TRATAMIENTO ALTERNATIVO

La insulina se puede usar como terapia de aumento o reemplazo

Aumento

La terapia de aumento con insulina basal puede iniciarse a 10 unidades una vez al día o mediante cálculos de dosis basados en el peso. La ADA sugiere el uso de insulina basal para aumentar la terapia con uno o dos agentes orales o un agente oral más un agonista del receptor de GLP-1 cuando HbA1c la es del 9%.

Reemplazo

La ADA sugiere una terapia de reemplazo de insulina con insulina prandial basal y de acción rápida (bolo basal) cuando el El nivel de glucosa en sangre es de 300 a 350 mg por dL (16.7 a 19.4 mmol por L) o más o el HbA1c es más del 10% al 12%. La terapia de reemplazo de insulina también puede considerarse en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada y niveles elevados de glucosa en sangre o A1C y síntomas hiperglucémicos.

Es vital identificar los predictores tempranos del inicio de la insulina: duración conocida de la diabetes, colesterol HDL bajo, valores altos de HbA1c, IMC, triglicéridos y colesterol LDL, así como un tratamiento hipolipemiente y retinopatía.

De forma un poco más detallada, se recomienda el uso de la insulina en pacientes con DM2 en los siguientes casos (52):

1. Debe iniciarse la terapia con insulina si el paciente no logra el objetivo glucémico deseado a pesar del tratamiento apropiado con agentes hipoglucemiantes orales

2. La insulina puede usarse como tratamiento inicial en el diagnóstico de DM2 en presencia de descompensación metabólica y / o hemoglobina glicosilada > 9,0% y / o hiperglucemia sintomática.

3. Iniciar la terapia con insulina en el contexto de insuficiencia renal o hepática descompensada, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad aguda grave o cirugía mayor.

Elección del tipo de tratamiento con insulina

1. Se debe utilizar un régimen de insulina basal o una inyección de insulina premezclada (una o dos veces al día) según las circunstancias del paciente .

2. Si no se logra el objetivo glucémico con un régimen de insulina basal o de insulina premezclada, se debe utilizar un régimen de insulina multicomponente .

3. Se puede emplear una terapia combinada de agentes hipoglucemiantes orales e insulina dependiendo del estado del paciente. (53)

2.9 REFERENTES INVESTIGATIVOS

1. Peña, J; Mercedes, H; Vicente, C; Plantean en su investigación realizada en Zaragoza, España, durante el del 2019; una correlación significativa entre: miligramos diarios ingeridos de metformina y niveles del fármaco en plasma, niveles de creatinina, pH y lactato. Mostrando un “25,8%” de mortalidad en los pacientes ingresados por acidosis láctica, donde 12 requirieron UCI (38,7%); y 13 requirieron tratamiento depurador (41,9%; 3 hemofiltración, 10 hemodiálisis). (54)

2. Huang, W; Castelino, R; Peterson, G en su proyecto investigativo, correlacionaron algunos factores de riesgo entre los pacientes con DM2 que utilizaban metformina, y su mortalidad al desarrollar acidosis láctica: “En este estudio se incluyeron un total de 139 pacientes con Acidosis Láctica (AL). De estos, 23 pacientes tenían DM2 y 11 pacientes tomaban metformina. Todos los pacientes tratados con metformina tenían al menos una condición médica adicional (ya sea crónica o aguda) asociada con un mayor riesgo de AL. Más de la mitad (n = 72, 51,8%) de los pacientes con AL fallecieron durante la hospitalización”. (55)

3. En el estudio realizado por Pereira, C; Olivera, A; Miguens, MF; y Pinheiro, C. en Brasil, lograron demostrar una medición disminuida de vitamina B 12, siendo su población de estudio conformada por 462 sujetos, que reflejó que la mediana del nivel sérico de B12 fue menor en el grupo de DM2 (272 versus 348 pg / ml; P <0,001) Teniendo en cuenta los pacientes con DM2 en tratamiento con metformina, los niveles de B12 fueron significativamente más bajos en los usuarios de Inhibidor de bombas de protones (IBP) o antagonistas H2 en comparación con los pacientes con DM2-met que no usaron IBP o antagonista H2 (210 versus 292 pg / ml; P =

0,002). (56)

4. Pawlak,R; jefe del Área de nutrición en la Universidad de Carolina del Este en Estados Unidos de Norte América, en su artículo también citó estudios relacionados a la correlación del déficit de vitamina B12 y metformina. Reflejándose en su publicación los resultados de un metanálisis reciente basado en 29 estudios con 8.089 participantes, donde mostraron que los pacientes que recibieron tratamiento con metformina tenían 2,45 (IC del95%: 1,74-3,44, p <0,0001) veces más probabilidades de desarrollar una deficiencia de B12 en comparación con los que no recibieron tratamiento con dicho fármaco (57).

5.Incluso, Liu, Q; Pertenece al departamento de Endocrinología de la Universidad de Sichuan, Chengdu, China; a pesar que sus trabajos fueron publicados a mediados del 2014, tras múltiples estudios de ensayos controlados aleatorios (ECA) manifestaron Que: “Los niveles de séricos de Vitamina B12 en pacientes con DM2 tratados con metformina durante más de 4 años fueron significativamente más bajos que aquellos pacientes de control (MD, 2 152,2 pg / ml; IC del 95%, 2 220 hasta 2 84 pg / mL, P,0,0001. (58)

2.10 Marco Legal

Este trabajo investigativo se fundamenta con las leyes a continuación

CONSTITUCIÓN DEL ECUADOR

“Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación,

la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir”.

“Art. 35.- Las personas adultas mayores, niñas, niños y adolescentes, mujeres embarazadas, personas con discapacidad, personas privadas de libertad y quienes adolezcan de enfermedades catastróficas o de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado. La misma atención prioritaria recibirán las personas en situación de riesgo, las víctimas de violencia doméstica y sexual, maltrato infantil, desastres naturales o antropogénicos. El Estado prestará especial protección a las personas en condición de doble vulnerabilidad”.

“Art. 50.- El Estado garantizará a toda persona que sufra de enfermedades catastróficas o de alta complejidad el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles, de manera oportuna y preferente”.

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1 METODOLOGÍA

Los datos fueron obtenidos mediante una solicitud dirigida a la Coordinación General de Investigación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, siendo revisada y aprobada, posterior a ello se nos otorgó la base de datos para desarrollar el presente trabajo de investigación.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realiza un trabajo con enfoque cuantitativo, no experimental, de corte transversal, observacional y analítico.

TIPO DE INVESTIGACION

Retrospectiva, analítica, descriptiva, no experimental, de corte transversal.

MÉTODOS DE LA INVESTIGACIÓN

Se aplicó el método descriptivo para identificar las complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina. Se aplica el método analítico a través de la observación directa de las historias clínicas detalladas, con las que se pudo recolectar datos específicos logrando plantearse variables cualitativas y cuantitativas.

3.2 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos utilizados para identificar las complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, fueron obtenidos a partir de las historias clínicas del sistema AS400, proporcionadas por el departamento de estadística, donde se procede a revisar cada una de las historias clínicas de los pacientes ya mencionados, recolectándose los datos como:

- Datos del paciente que nos permiten identificar edad, sexo y cuánto tiempo tiene con el tratamiento farmacológico.
- A su vez se recopiló datos de relevancia para nuestro estudio como: pacientes que durante el tratamiento con metformina tengan complicaciones.
- Dicha recolección de datos es durante el periodo 2017 – 2019, se recopilaron los datos que cumplieron criterios de inclusión por medio de hojas de Excel diseñadas por las investigadoras de este trabajo, se ingresaron dichos datos, obteniéndose de esta forma una base de datos debidamente analizada, para la elaboración de las gráficas estadísticas y sus respectivos resultados.
- Se excluyen los pacientes que se encuentren en tratamiento basado en metformina por el manejo de otra patología y quienes se encuentren en tratamiento con un periodo menor a 3 años.

3.3 MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

- 2 Investigadores: Priscila Alexandra Maldonado Guevara- Liseth Eugenia Nogales Bravo
- 1 Tutor: Dr. Tama Viteri Francisco

RECURSOS MATERIALES:

- Laptop TOSHIBA
- Impresora Epson L4150
- 3 resmas de hojas A4
- 2 Botellas de tinta B/N y color
- 2 bolígrafos azules
- 1 cuaderno cuadriculado A4
- 2 carpetas plásticas
- 1 carpeta manila con vincha
- Base de datos: Historias clínicas

3.4 POBLACIÓN QUE SE ESTUDIARÁ

3.4.1 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DEL TRABAJO

El Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo fue inaugurado el 7 de Octubre de 1970 en la ciudad de Guayaquil, Zona distrital 8, de la provincia del Guayas, del Ecuador. Desde la mencionada fecha hasta la actualidad se encuentra como una organización prestadora de servicios de salud, que a su vez se encuentra integrada a las diferentes entidades de la Red de Salud Pública del Ecuador (MSP).

Nuestra zona de trabajo es un hospital de Tercer Nivel de complejidad, donde se ofrece una amplia gama de servicios de calidad, para lo cual cuenta con el personal médico especializado y tecnología de última generación, permitiendo de esta forma atender a los pacientes con profesionalismo, basándose en los principios éticos.

3.4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA POBLACION

La población está conformada por todos los pacientes que son atendidos en consulta externa por el servicio de Endocrinología, bajo el diagnóstico de DMT2 no insulínica con otras complicaciones, y que se encuentren en tratamiento farmacológico con antihiperoglucemiantes orales, durante el periodo comprendido de Enero del 2017 a Diciembre del 2019.

MUESTRA

La muestra fue determinada mediante una selección estocástica que consiste en 60 pacientes a estudiar, los cuales reunieron los criterios de inclusión y exclusión ya planteados en el presente estudio de investigación.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes mayores de 18 años atendidos en consulta externa en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de Enero 2017 a Diciembre del 2019, con diagnóstico de DMT2, que durante el tratamiento farmacológico con metformina hayan presentado algún tipo de complicación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historias clínicas que no posean los datos médicos completos del paciente, los cuales son de importancia para la realización del presente trabajo.
- Historias clínicas donde no consten complicaciones atribuidas al tratamiento farmacológico.
- Se excluyen a pacientes cuyo tratamiento con metformina sea inferior a tres años.

VIABILIDAD

El presente trabajo es viable porque tiene la aprobación de la Coordinación General de Investigación y autoridades pertinentes de la Universidad de Guayaquil, proporcionándonos la base de datos para ejecutar la investigación, contamos con el recurso humano, recurso financiero y el tiempo necesario para la realización del proyecto investigativo; lo que se trata con este enfoque investigativo es poder contribuir a la mejora continua de la salud.

3.6 CRITERIOS ÉTICOS

Esta investigación respeta los 3 principios fundamentales de la ética de la investigación; se respeta la confidencialidad de todos los pacientes sin exponer datos personales y sin afectar o violar las leyes existentes.

3.7 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Objetivo	Actividades	Julio-20	Agost-20	Sept-20
Plantear el tema de tesis y elaboración de las solicitudes pertinentes.	Plantear tema de tesis	X		
	Entregar las solicitudes para aprobación de tema de tesis.	X		
	Aprobación de tema de tesis por las autoridades de la UG.		x	
	Asignación de tutor de tesis.		x	
Buscar información	Elaboración del		x	

científica referente al tema de tesis para la elaboración de los capítulos.	planteamiento del problema y objetivos de la investigación.			
	Revisión bibliográfica		x	
	Elaboración del marco teórico		x	
	Petición de la base de datos al hospital.			x
	Entrega del anteproyecto.			x
Iniciar con la recolección de datos para su respectivo análisis.	Elaboración de la hoja de recolección de datos.			x
	Recopilación de datos del sistema A400.			x
	Análisis de datos			x
	Tabulación de datos			x
	Elaboración del Marco metodológico.			x
Revisar los últimos detalles del trabajo de titulación por parte del tutor de tesis.	Realizar las conclusiones del trabajo investigativo.			x
	Revisión del trabajo por el tutor de tesis.			x
	Entrega del trabajo de titulación.			x

3.6 PRESUPUESTO

Se estima que los costes para realizar la investigación serían aproximadamente de \$100 considerando el transporte y los materiales a utilizar para poder llevar a cabo dicha investigación.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tras un análisis de los datos obtenidos de un período que abarca desde enero del año 2017 hasta diciembre del año 2019 del Hospital Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS, se obtuvo un total de 60 pacientes bajo diagnóstico clínico diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones no especificadas que difieren en cuanto al sistema CIE-10 del hospital con los códigos E118.

DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL GENERO

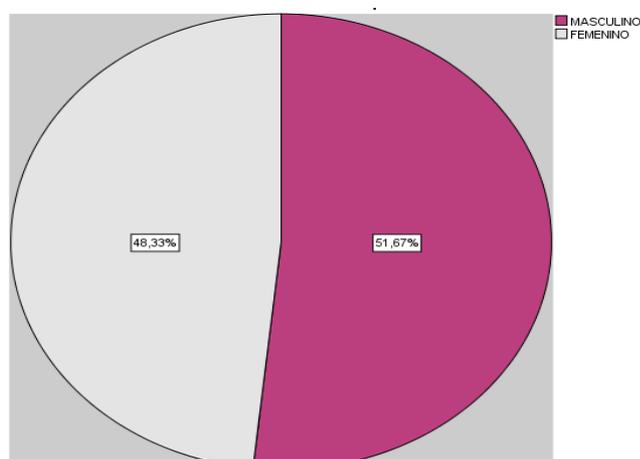
Tabla 1 Distribución de casos según la frecuencia en el género de pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MASCULINO	31	51,7	51,7	51,7
	FEMENINO	29	48,3	48,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Liseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 1. Distribución de casos según la frecuencia en el género de pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.



De un total de 60 pacientes con se evidenció que el predominio de los casos en cuanto al género está a favor del género masculino con un 51.67% del total (n=31 casos); en tanto que el género femenino ocupa un 48.33% del total (n=29 casos), con una razón 1.5:1 con predominio deñ genero masculino.

DISTRUBUCION SEGÚN LA EDAD

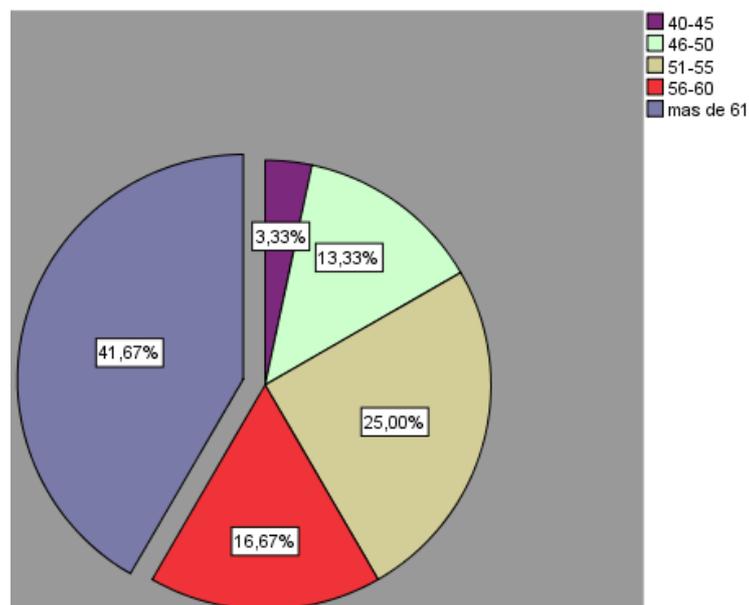
Tabla 2. Distribución de casos según la edad de pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	40-45	2	3,3	3,3	3,3
	46-50	8	13,3	13,3	16,7
	51-55	15	25,0	25,0	41,7
	56-60	10	16,7	16,7	58,3
	más de 61	25	41,7	41,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 2. Distribución de casos según la edad en pacientes DMT2 con tratamiento de metformina.



Se agrupó a la población de estudio en distintos grupos etarios, obteniendo como resultado que el grupo con la mayor incidencia de DMT2 que reciben tratamiento con metformina, comprende las edades de mas de 61 años de edad con un total (n=25), los cuales representan el 41.67%, mientras comprendidas 51-55 años de edad con un total (n=15), los cuales representan el 25%; , mientras que las edades comprendidas 56-60 años de edad con un total (n=10), los cuales representan el 16.67%; mientras que las edades comprendidas 46-50 años de edad con un total (n=8), los cuales representan el 13.33%; mientras que las edades comprendidas 40-45 años de edad con un total (n=2), los cuales representan el 16.67% de todos los casos diagnosticados.

PRESENCIA DE NEUROPATIA

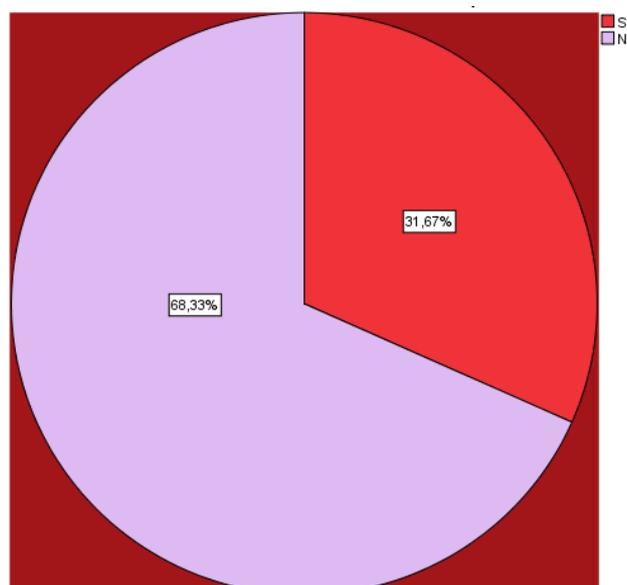
Tabla 3. Presencia de neuropatía en pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	19	31,7	31,7	31,7
No	41	68,3	68,3	68,3
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 3: Presencia de neuropatía en pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



Se evidenció que entre los 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina, se evidencio que el 68,33% del total (n=41); de pacientes no desarrollo neuropatia periferica, en tanto que el 31,57% del total (n=18); no desarrollo neuropatia.

HEMOGLOBINA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

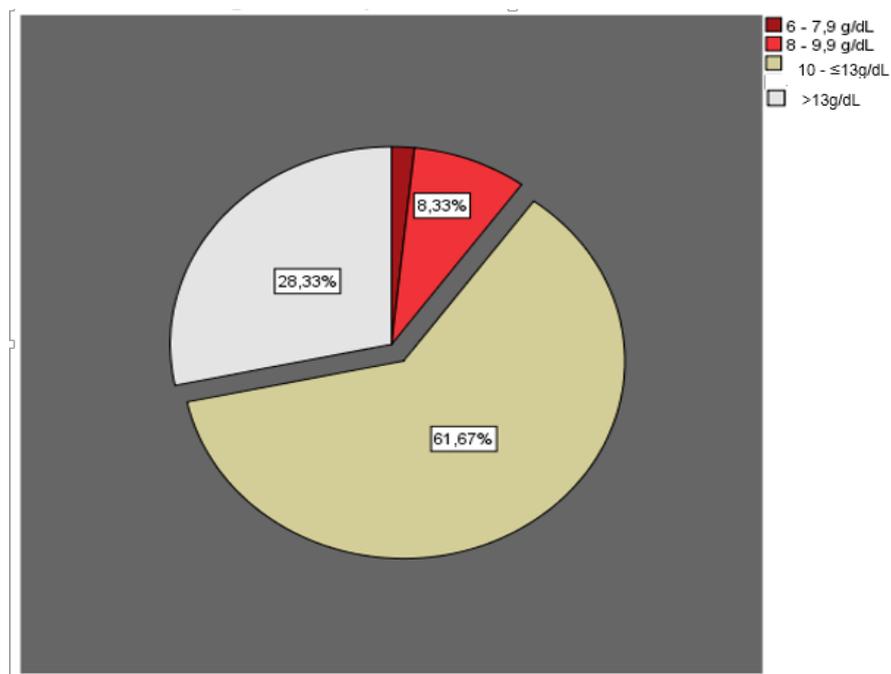
Tabla 4. Valores de hemoglobina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 6 - 7,9 g/dL	1	1,7	1,7	1,7
8 - 9,9 g/dL	5	8,3	8,3	8,3
10 - 12 g/dL	37	61,7	61,7	61,7
mayor o igual 13 g/dL	17	28,3	28,3	28,3
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 4. Valores de hemoglobina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 61.67% con una hemoglobina entre 10- 12 g/dL , de un total (n=37), mientras 28.33% corresponde a una hemoglobina mayor o igual a 13 g/dL, de un total de (n= 17); mientras 8.33% corresponde a una hemoglobina de 8-9.9 g/dL, e un total de (n=5); 1.67% corresponde a un ALT entre 6-7.9 g/dL, de un total (n=1).

VCM EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

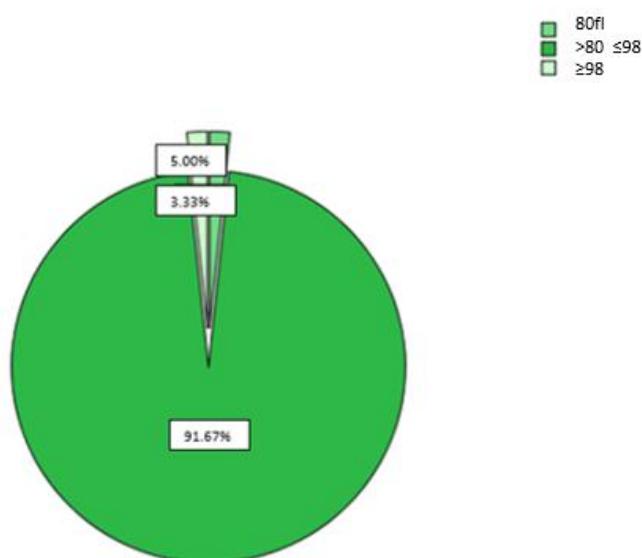
Tabla 5. Valores de VCM en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 80 fl	2	3,3	3,3	1,7
>80 - ≤ 98 fl	55	91,7	91,7	91,3
≥98 fl	3	5,0	5,0	5,0
Total	60	100,0	100,0	100,0

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 5: Valores de VCM en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 91.67% con un VCM entre 80 fl, de un total (n=55), mientras

5.0% corresponde a un VCM mayor o igual a 80-99fl, de un total de (n= 3); y el 3,33% corresponde a un VCM mayor o igual de 99fl, e un total de (n=2).

GLICEMIA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

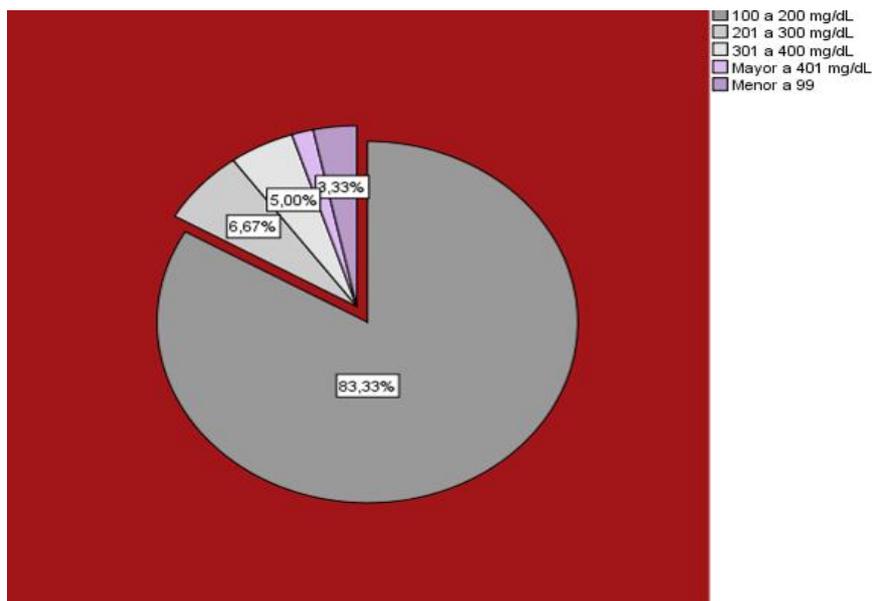
Tabla 6. Valores de glicemia en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 100 a 200 mg/dL	50	83,3	83,3	83,3
201 a 300 mg/dL	4	6,7	6,7	90,0
301 a 400 mg/dL	3	5,0	5,0	95,0
Mayor a 401 mg/dL	1	1,7	1,7	96,7
Menor a 99	2	3,3	3,3	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 6: Valores de Glicemia en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina



A 11

De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 83.33% con a una glicemia entre 100-200g/dL de un total (n=50); 6.67% con una glicemia entre 201-300 g/dL de un total (n=4); mientras 5% que corresponde a una glicemia mayor de 301-400g/dL, de un total (n=3); mientras 3.33% con una glicemia mayor a 401g/dL, de un total (n= 1). Y el 1.67% con a una glicemia entre menor de 99g/ dL, de un total (n=2).

CREATININA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

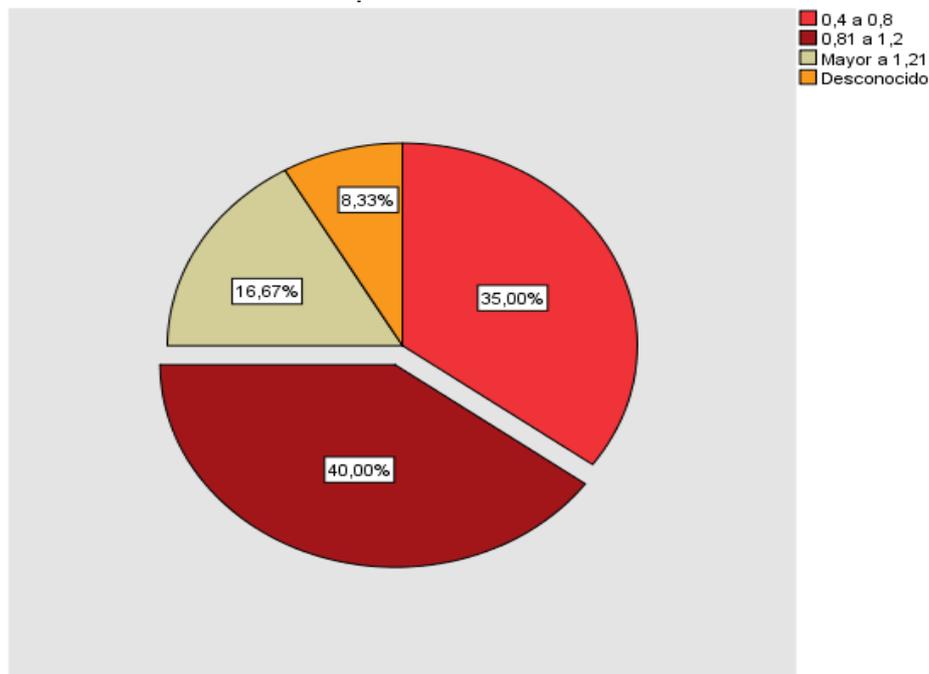
Tabla 7. Valores de creatinina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0,4 a 0,8	21	35,0	35,0	35,0
0,81 a 1,2	24	40,0	40,0	75,0
Mayor a 1,21	10	16,7	16,7	91,7
Desconocido	5	8,3	8,3	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 7: Valores de creatinina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 40% que a una creatinina entre 0.8 -1.19 dL de un total (n=24);

35% que a una creatinina entre 04 - 0.8 g/dL de un total (n=21); mientras 16.67% que corresponde a una creatinina mayor de 1.2 g/dL, de un total (n=10); mientras 8.33% que no se le realizo el examen, de un total (n= 5).

UREA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

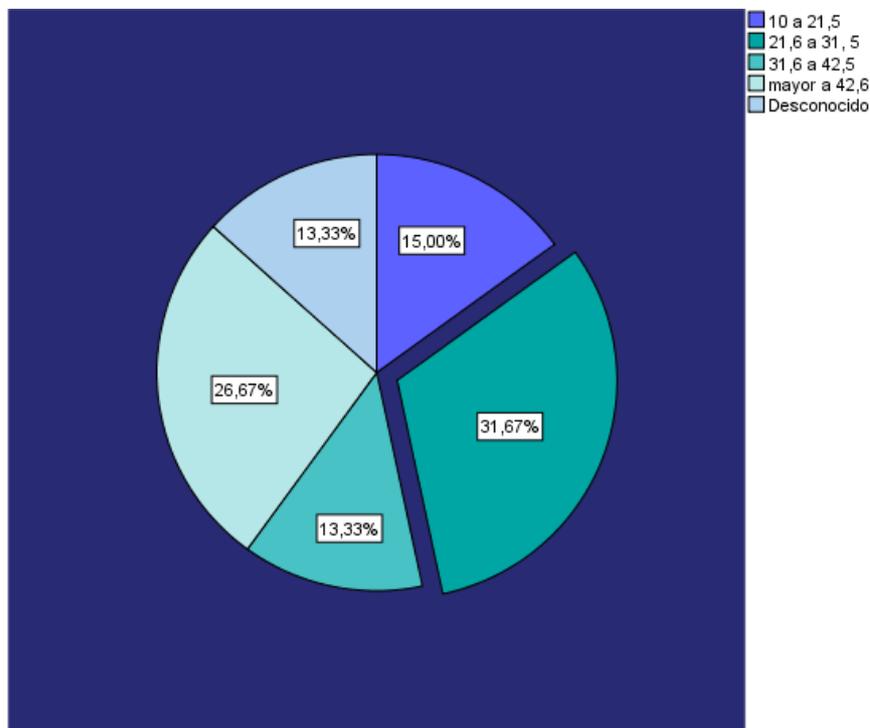
Tabla 8. Valores de urea en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 10 a 21,5	9	15,0	15,0	15,0
21,6 a 31, 5	19	31,7	31,7	46,7
31,6 a 41,9	8	13,3	13,3	60,0
mayor a 42	16	26,7	26,7	86,7
Desconocido	8	13,3	13,3	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 8: Valores de urea en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 31.67% que a una urea entre 21.6 – 31.5g/ dL de un total

(n=19); mientras 26.67% que corresponde a una urea mayor de 42, de un total (n=16); mientras 15% que a una urea entre 10 – 21.5g/ dL, de un total (n=9); mientras 13% que corresponde a una urea mayor de 31.6 – 41.9g/ dL de un total (n=8); y el 13% no se le realizo el examen, de un total (n= 8).

ACIDO URICO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

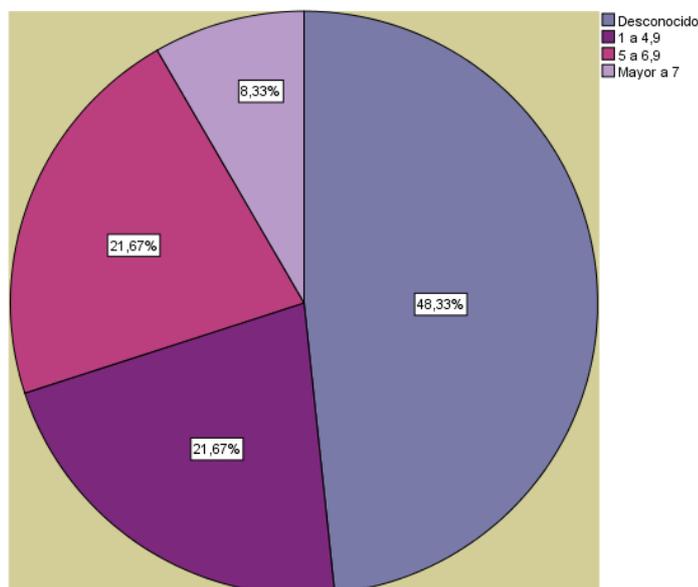
Tabla 9.. Valores de acido urico en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Desconocido	29	48,3	48,3	48,3
1 a 4,9	13	21,7	21,7	70,0
5 a 6,9	13	21,7	21,7	91,7
Mayor a 7	5	8,3	8,3	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 9: Valores de acido urico en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 48.33% no se le realizo el examen, mientras 21.67% que corresponde a un acido urico entre 1 - 4.9 g/ dL, de un total (n=29); mientras 21.67%

que a un ácido urico entre 5 - 6.9 g/ dL, de un total (n=13); mientras 21.67% que corresponde a un ácido urico mayor de 7 g/ dL de un total (n= 13).

LDH EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

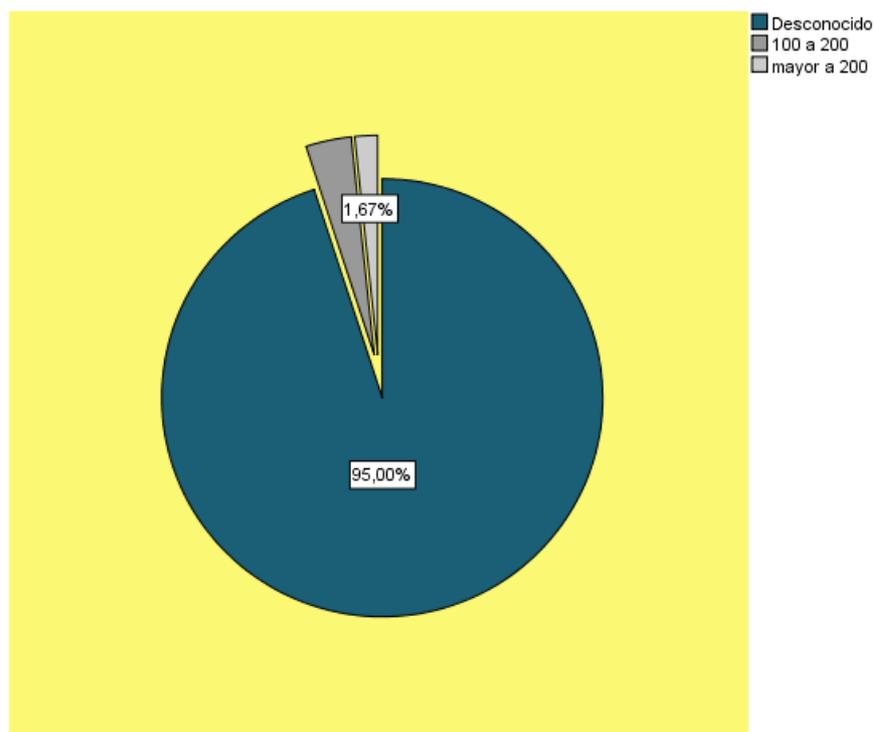
Tabla 10. Valores de LDH en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina

LDH en pacientes en tratamiento con metformina					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Desconocido	57	95,0	95,0	95,0
	100 a 200 U/L	3	3,3	3,3	98,3
	mayor a 200 U/L	1	1,7	1,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 10: Valores de LDH en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 95% con una LDH no se le realizó el examen, de un total (n=57), mientras 3.3% corresponde a una LDH entre 100-200 g/ dL, de un total (n=2); mientras 1.67% corresponde a una LDH mayor a 200 g/ dL.

FA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

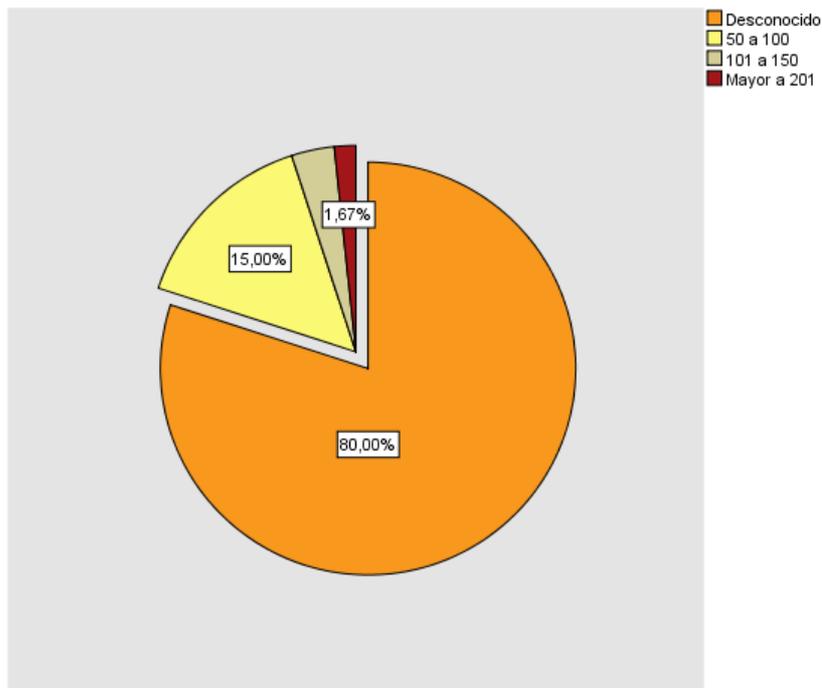
Tabla 11. Valores de Fosfatasa Alcalina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Desconocido	48	80,0	80,0	80,0
50 a 100	9	15,0	15,0	95,0
101 a 150	2	3,3	3,3	98,3
Mayor a 150	1	1,7	1,7	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 11: Valores de Fosfatasa Alcalina en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 80%% con una FA no se le realizo el examen, de un total (n=48), mientras 15% corresponde a una FA entre 50-100 U/L, de un total (n= 9); mientras 3.3% corresponde a una FA mayor a 101-150U/L , de un total (n=2); 1% corresponde a una FA mayor a 150 U/L, de un total (n=1).

AST EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

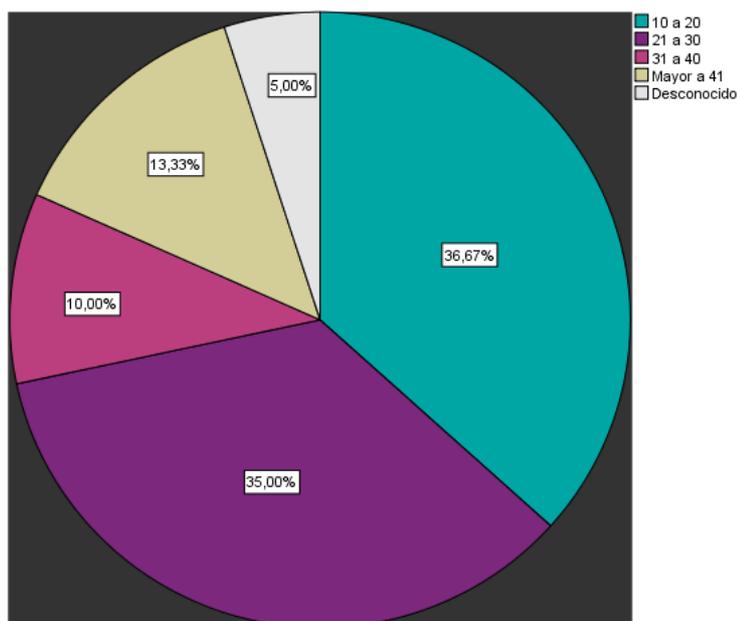
Tabla 12. Valores de AST en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	10 a 20 U/L	22	36,7	36,7	36,7
	21 a 30 U/L	21	35,0	35,0	71,7
	31 a 40 U/L	6	10,0	10,0	81,7
	Mayor a 41 U/L	8	13,3	13,3	95,0
	Desconocido	3	5,0	5,0	100,0
Total		60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 12: Valores de AST en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 36.67% con un AST entre a 10-20 U/L, de un total (n=22), mientras 35% corresponde a un AST entre 21-30 U/L, de un total (n= 21); mientras 13.33% corresponde a un AST mayor a 41 U/L , de un total (n=8); 10% corresponde a un AST entre 31-40 U/L, de un total (n=6); y un 13% correspondió a niveles mayores de 41 U/L (n=8), 5% no se le realizo el examen de AST (n=3).

ALT EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

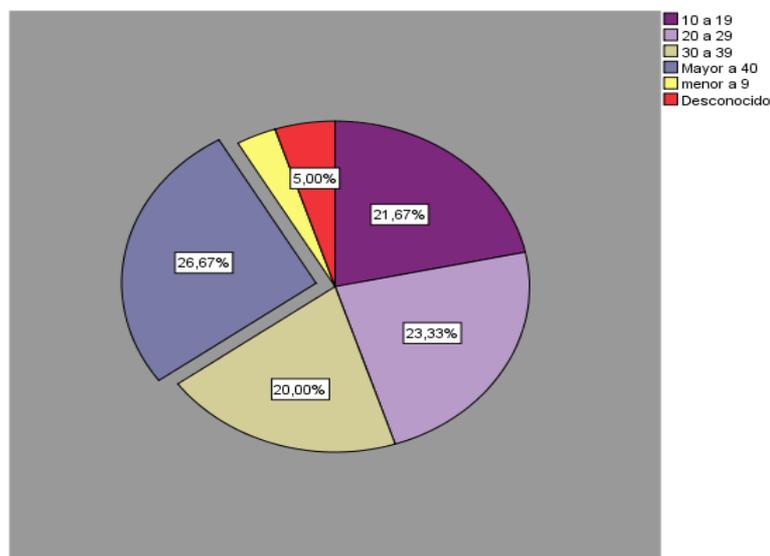
Tabla 13. Valores de ALT en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 10 a 19 U/L	13	21,7	21,7	21,7
20 a 29 U/L	14	23,3	23,3	45,0
30 a 39 U/L	12	20,0	20,0	65,0
Mayor a 40 U/L	16	26,7	26,7	91,7
menor a 9 U/L	2	3,3	3,3	95,0
Desconocido	3	5,0	5,0	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 13: Valores de ALT en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



De 60 pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina el grupo con mayor incidencia 26.67% con un incremento de ALT mayor a 40 U/L, de un total (n=16), mientras 23.33% corresponde a un ALT entre 20-29 U/L, de un total (n= 14); mientras 21.67% corresponde a un ALT entre 10–19 U/L (n=13); 20% corresponde a un ALT entre 30-39 U/L, de un total (n=12); 5% no se le realizo el examen de ALT (n=3); y el 3.3% corresponde a un ALT menor de 9 U/L, de un total (n=2).

DOSIS DE METFORMINA

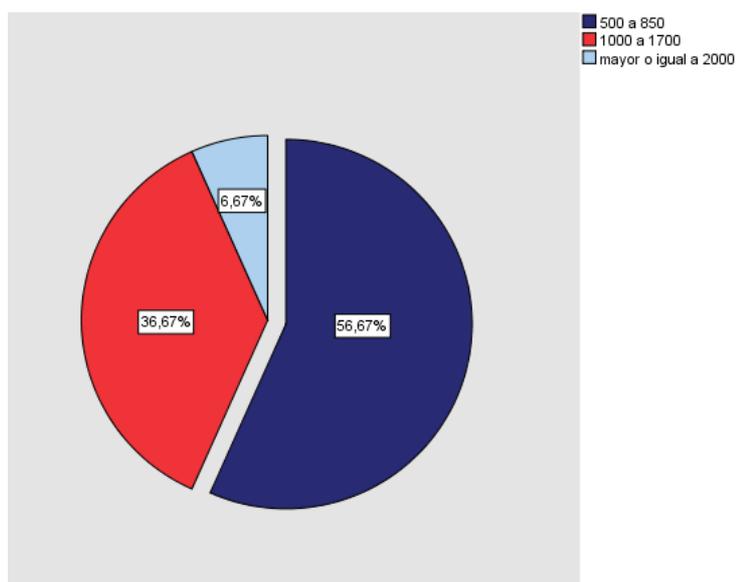
Tabla 14. Dosis diaria de farmaco en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 500 a 850 mg	34	56,7	56,7	56,7
1000 a 1700 mg	22	36,7	36,7	93,3
mayor o igual a 2000mg	4	6,7	6,7	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 14: Dosis diaria de fármaco con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



De 60 pacientes que conforman nuestra muestra de estudio, 56.67% de un total (n=34), reciben dosis terapéuticas de metformina entre 500- 850mg, el 36.67% de un total (n=22), reciben dosis terapéuticas de metformina entre 1000-1700mg, y el 6.67% de un total (n=4), reciben dosis terapéuticas de metformina igual o mayor de 2000mg.

AÑOS DE CONSUMO DE METFORMINA

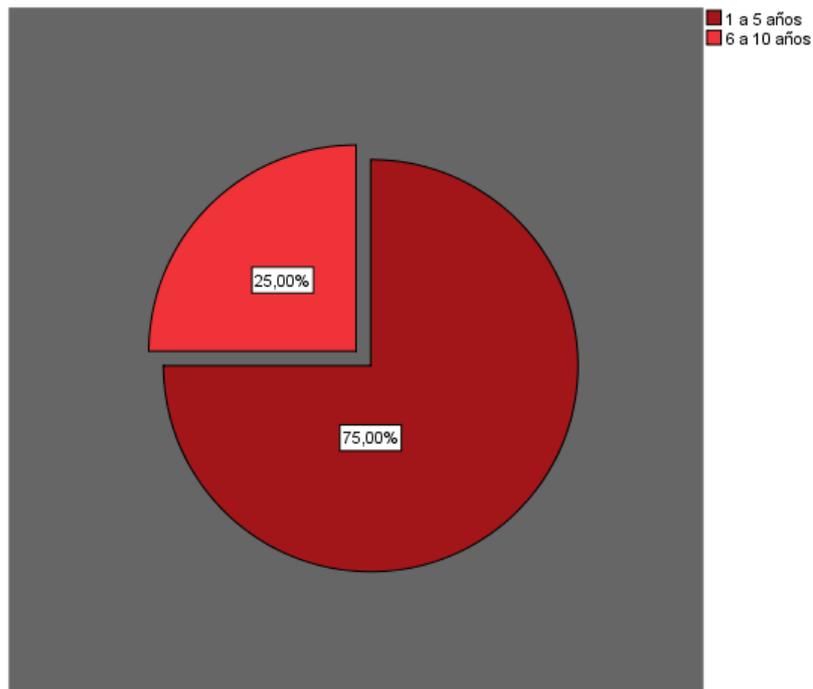
Tabla 15. años de consumo del farmaco en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1 a 5 años	45	75,0	75,0	75,0
	6 a 10 años	15	25,0	25,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 15: Años de consumo del fármaco en pacientes con DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



Podemos apreciar que de 60 pacientes que toman metformina a partir de su diagnóstico, el 75% ha recibido el tratamiento por un periodo de tiempo que va desde 1-5 años de un total (n=45), mientras que el 25% desde 6-10 años en una total de(n=15).

INTERCONSULTAS CON PSIQUIATRIA

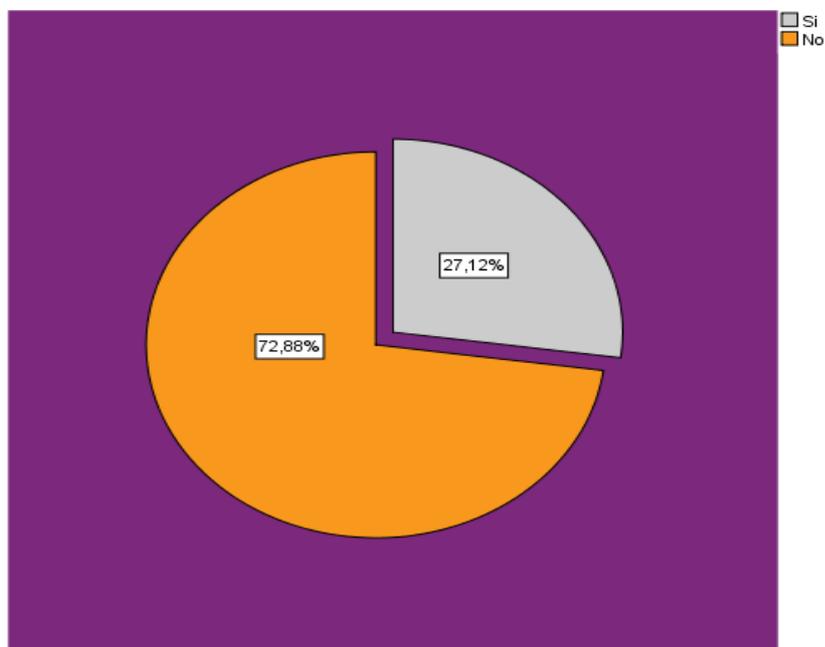
Tabla 16. Interconsultas a psiquiatria en pacientes que han recibido los pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	17	26,7	27,1	27,1
	No	43	71,7	72,9	100,0
	Total	59	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,7		
Total		60	100,0		

Autor: Priscila Maldonado, Lisseth Nogales

Fuente: Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS

Gráfico 16: Interconsultas a psiquiatría en pacientes que han recibido los pacientes DMT2 que reciben tratamiento con metformina.



Un total de 60 pacientes con DMT2 que han recibido dosis terapéuticas con metformina el 72.88% de (n=43); no ha presentado un episodio de depresión durante la administración del fármaco por lo que no se ha generado interconsulta a psiquiatría, mientras que el 27.12% de (n=17); ha presentado un episodio de depresión durante la administración del fármaco por lo que no se ha generado interconsulta a psiquiatría.

4.2 DISCUSIÓN

La metformina, es el único fármaco del grupo de las biguanidas utilizado de forma segura, perteneciendo a la primera línea o elección como monoterapia o uso combinado para el manejo de la mayoría de los pacientes no insulino dependiente.

El presente estudio se realizó con el fin de determinar las complicaciones del tratamiento a largo plazo con metformina, en pacientes con DMT2, en el servicio de consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo IESS, en el período correspondiente a enero del 2017 hasta diciembre del 2019.

Nuestro estudio determinó que, existe una mayor prevalencia del uso terapéutico de metformina en el género masculino (51.67%) 1.5:1 sobre el género femenino (48.33%); También se evidencia en el presente según el grupo etario hay una mayor incidencia en paciente de 61 años (41.67%) que reciben monoterapia con metformina. Se evidenció que un (31.67%) de los pacientes desarrollo neuropatia perferica.

En relación al equivalente hemático; el estudio de la hemoglobina en dichos pacientes, indicó, que el (8,3%) mantenía una anemia moderada y en un mayor porcentaje (61,7%) de 10- 12 g/dl; siendo la mayoría de ellos de del sexo masculino y según el VCM existe un equivalente de anemias normociticas de dichos paciente de (91,6%); de anemia macrocíticas de (5%).

El estudio realizado se determinó que los pacientes con uso de metformina de largos periodos de consumo mantienen una glicemia de 100 a 200 mg/gl con un porcentaje equivalente del (83,33%), de tal manera que se evidencia que dichos pacientes no están teniendo buen control glicémico con monoterapia, en contraste con ADA/EASD en los cuales la metformina reduce la glucemia basal sobre 60-70 mg/dl.

Tras realizar el análisis de los datos, y refiriendonos al perfil renal, podemos tomar en consideración que si bien cerca del (80%), presentaban niveles de creatinina entre el rango normal, existieron pacientes que presentaban niveles de creatinina mayores a 1, 2 g/dl (16%), siendo de acuerdo a la literatura una contraindicación para continuar el tratamiento con metformina, marcando un margen de un 13% cuyos niveles de urea, estándo cerca del limite de 50 mg/dl, que constaria como contraindicación del fámarco.

Considerando los pacientes con niveldes de LDH >200 mg/dl (1.67%) grupo que se encontraría presentando posiblemente daño tisular, debido a la no realización del mismo.

Destacando en el estudio, la falta de realización de fosfatasa alcalina en los pacientes analizados (80%).

Analizando los perfiles hepáticos, notamos de importancia que se registraron pacientes con niveles de AST mayores a 41 U/L (13%) y de ALT mayores a 40 U/L (26.67%), quienes en caso de no mostrar otra etiología que pueda explicar dichos niveles, se debería considerar a la metformina como causante de sus elevaciones.

En relación a las dosis propuestas de metformina se determinó que el 56,67% de los pacientes mantenían una dosis terapéutica de 500 y 850 mg, seguido de un 33,67% de paciente que mantenían una dosis de 1000 y 1700 mg; Y un 6,67% de pacientes que recibían dosis elevadas de metformina de 2000 mg .

El tiempo de consumo de metformina en pacientes DMt2 se estimó que la mayoría de pacientes mantenían alrededor de 1- 5 años de consumo considerándose un 75% y el porcentaje restante mantenía un consumo de 6-10 años.

Tras el estudio se obtuvo que dichos pacientes con mayor dosis de metformina de 2000mg desarrollaron anemia macrocíticas y mantuvieron interconsultas a al servicio de psiquiatría en un 27,12% debido a las crisis depresivas otras el consumo del antidiabético.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1.- Aunque que en la literatura, se manifiesta que las mujeres presentan mayor predisposición a presentar Diabetes Mellitus Tipo 2, en el estudio el género masculino demostró una mayor prevalencia a pesar de ser mínima (51.67%)

2.- Si se presenta una correlación entre el uso de la metformina y al presentación de anemia megaloblástica, identificada por el VCM y los valores de hemoglobina en los pacientes estudiados (3%).

3.- A pesar de guardar valores entre 120-200 mg/dl de glucemia (83.3%), un porcentaje considerable se encontraba desarrollando neuropatías (31,7%).

4.- Se llegó a visualizar alteraciones en el perfil hepático (AST, ALT, FA, Etc.) en pacientes donde no se definían alguna causa, dando a pensar en la responsabilidad del fármaco por descarte.

5.- Durante el análisis de datos, un porcentaje de pacientes (27,7%) demostraron requerir interconsulta a psiquiatría, que a pesar de poder otorgarse a vivir día a día con el diagnóstico, también se debería evaluar la posibilidad de que casos clasificados a depresión sean correspondientes a un déficit de Vitamina B 12, por una tolerancia del fármaco.

5.2 Recomendaciones

1.- Educar a aquellos pacientes a los que se les diagnostica Diabetes Mellitus, aconsejando cambios de vida más saludables y cuidado de sus comorbilidades, pues son factores que pueden influir en el metabolismo de la metformina y ocasionar mayores repercusiones en su salud.

2.- Llevar un control meticuloso y multidisciplinario en los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, y cuyo tratamiento este basado en el uso de metformina, en que se incluya en los exámenes de laboratorio: Biometría Hemática, Bioquímica sanguínea, uroanálisis, Hemoglobina glicosilada, perfil hepático y renal.

3.- Tomar en consideración otras medidas terapéuticas como el uso de insulina en pacientes quienes presenten factores de riesgo que predispongan a la aparición de complicaciones por la utilización de metformina a largo plazo.

4.- En lo que respecta al sistema AS-400 mantener en las futuras evoluciones el CIE 10: E118 Diabetes Mellitus No Insulinodependiente, Con Complicaciones No Especificadas ya que en la mayoría de las historias clínicas revisadas no se encuentra especificada en las últimas evoluciones. Esta clasificación es de suma importancia para tener en cuenta a los pacientes a quienes se debe dirigir un seguimiento más minucioso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marimon L. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 por déficit de B12. *Diabetes Practica*. 2019;; p. 28.
2. Hugo Sánchez DMLL. Déficit de vitamina B12 asociado a metformina. *Scielo*. Junio 2014.
3. Cano A. Repositorio Institucional Universidad de Antioquia. [Online].; 2017 [cited 2020 Septiembre 5. Available from: HYPERLINK "http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/11330/1/CanoAlejandra_2017_EpidemiologiaHepatotoxicidadMedicamentos.pdf"
http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/11330/1/CanoAlejandra_2017_EpidemiologiaHepatotoxicidadMedicamentos.pdf .
4. Vélez J, Montalvo M. Fisiología, bioquímica y metabolismo del ácido. *Revista Metro Ciencia*. 2017 Marzo; XXV.
5. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA ECUADOR. SALUD - MSP. [Online].; 2017. Available from: HYPERLINK "https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf"
https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf .
6. Salazar J. *Revista Cubana Scielo*. [Online].; 2011. Available from: HYPERLINK "http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100015"
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100015 .
7. Vines M, Espinel P, Del Castillo S. Tratamiento farmacológico para pacientes con diabetes. *Revista Científica: Dominio de Las Ciencias*. 2019 Enero; v(1).
8. Rodríguez N, Rodríguez P. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2016 Enero.
9. Mata M. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Scielo Revista Medica Elseiver*. 2018;; p. 147-153.
10. Morantes Caballero J, Londoño Zapata G, Rubio Rivera M, Pinilla Roa A. Metformina: más allá del control glucémico. *REVISTA DE ENDOCRINOLOGÍA*. 2017;; p. 30 (1): 57-71.
11. EQUIPO DE REDACCION IQB. METFORMINA. [Online].; 2013. Available from: HYPERLINK "<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>"
<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm> .
12. Velásquez E. Sensibilizadores a la insulina. *Revista Obstetrica Ginecologica Venez*. 2016 Junio; LXXVI(1).
13. Morantes J, Londoño G, Rivera M. Metformina: más allá del control glucémico. *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander*. 2016 Noviembre; xxx(1).
14. Sandoval R, Vargas B, Flores L, Gurrula C. Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*. 2016 Julio; CLII.
15. Vicente I, Osejo M, Rodríguez L. Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista Médica de Honduras*. 2019 Marzo ; LXXXVII.
16. Parody K, José. Biblioteca Virtual en Salud Honduras: Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. [Online].; 2016 [cited 2020 Septiembre 4. Available from: HYPERLINK "<http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2016/pdf/RFCMVol13-1-2016-5.pdf>"

[a%20la%20metformina%20se%20produce%20por,la%20acidosis%20I%C3%A1ctica%20por%20biguanidas.](#)

29. Interiano E. USAC Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala. [Online].; 2016 [cited 2020 Septiembre 6. Available from: HYPERLINK "http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10025.pdf" http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10025.pdf .
30. Beatriz P, Jorge O. Acidosis láctica por intoxicación alcohólica. Revista del Nacional (Itauguá). 2018 Octubre ; X(10).
31. Alcázar R, Albalate M. Nefrología del Día. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 28. Available from: HYPERLINK "<https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-metabolismo-acido-base-208>" <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-metabolismo-acido-base-208> .
32. Flores G, Villela AAR. ACTA Gastroenterológica Latinoamericana. [Online].; 2018 [cited 2020 Agosto 30. Available from: HYPERLINK "<https://actagastro.org/acidosis-lactica-tipo-b-como-manifestacion-inical-de-linfoma-no-hodgkin-reporte-de-un-caso-y-revision-de-la-literatura/>" <https://actagastro.org/acidosis-lactica-tipo-b-como-manifestacion-inical-de-linfoma-no-hodgkin-reporte-de-un-caso-y-revision-de-la-literatura/> .
33. Briones M. Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Loja. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 30. Available from: HYPERLINK "http://dspace.unl.edu.ec:9001/jspui/bitstream/123456789/23368/1/Ginger_Mishel_Briones_Tinoco.pdf" http://dspace.unl.edu.ec:9001/jspui/bitstream/123456789/23368/1/Ginger_Mishel_Briones_Tinoco.pdf .
34. Castellanos H, Ramos C, Santoyo A. Science Direct. [Online].; 2015 [cited 2020 Septiembre 9. Available from: HYPERLINK "<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106315000426>" <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106315000426> .
35. Mardones M, Vidal K, García P. Revista Española de Nutrición Comunitaria. [Online].; 2018 [cited 2020 Septiembre 9. Available from: HYPERLINK "http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/RENC_2018_3_5._S_Dur_n._DETERMINACION_INGESTA_B12_EN_ADULTOS_CHILENOS.pdf" http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/RENC_2018_3_5._S_Dur_n._DETERMINACION_INGESTA_B12_EN_ADULTOS_CHILENOS.pdf .
36. Lazarowski A. Transporte de vitamina B12 Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. Revista Sociedad Argentina de Hematología. 2015 Octubre ; XIX.
37. Nohr D. ScienceDirect. [Online].; 2016 [cited 2020 Septiembre 9. Available from: HYPERLINK "<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081005965010751>" <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081005965010751> .
38. Nawaz A, Nasir N, Saleem M. Springer. [Online].; 2020 [cited 2020 Septiembre 10. Available from: HYPERLINK "<https://link.springer.com/article/10.1186/s41936-020-00148-0>" <https://link.springer.com/article/10.1186/s41936-020-00148-0> .
39. Centro para el Control Estatal de Medicamentos EyDM. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: CIANOCOBALAMINA. 2017. Ficha farmacéutica.

40. FEAD: Fundación Española del Aparato Digestivo. [Online].; 2020 [cited 2020 Septiembre 6. Available from: HYPERLINK "<https://www.saludigestivo.es/enfermedades-digestivas-y-sintomas/insuficiencia-pancreatica-exocrina/>" \ "concepto" <https://www.saludigestivo.es/enfermedades-digestivas-y-sintomas/insuficiencia-pancreatica-exocrina/#concepto> .
41. Melgara , Becerrila , Gila , Olivares. Déficit de vitamina B 12 en paciente tratado con metformina. Elseiver. 2008;; p. Vol. 34. Núm. 9. 463-464.
42. Fogelman Y. Prueba de detección de vitamina B12 en diabéticos tratados con metformina. Springer. 2017 Febrero 22.
43. García R, Santibáñez R. Revista Ecuatoriana de Neurología. [Online].; 2015 [cited 2020 Septiembre 11. Available from: HYPERLINK "http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/D%C3%A9ficit-de-Vitamina-B12-y-Degeneraci%C3%B3n-Combinada-Subaguda-de-la-M%C3%A9dula-Espinal_-Presentaci%C3%B3n-de-un-caso-y-Revisi%C3%B3n-de-la-Literatura.pdf" http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/D%C3%A9ficit-de-Vitamina-B12-y-Degeneraci%C3%B3n-Combinada-Subaguda-de-la-M%C3%A9dula-Espinal_-Presentaci%C3%B3n-de-un-caso-y-Revisi%C3%B3n-de-la-Literatura.pdf .
44. Turki J. Alharbi AMT. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. PLOS ONE. 2018 Octubre 15.
45. Rudra Prasad Roy KG, MG. Estudio de la deficiencia de vitamina B12 y la neuropatía periférica en la diabetes mellitus tipo 2 temprana tratada con metformina. Indian Journal of Endocrinology and metabolism. 2016; 20(5).
46. AK Singh AKDKRJ. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. Journal of postgraduate medicine. 2013; 59.
47. Pagoaga A, Interiano V, Reyes E. Déficit de Vitamina B12 y Manifestaciones. Revista Hondureña del Postgrado de Psiquiatría. 2016 Octubre; X(1).
48. Berge LI RTHQ. Treatment Risk of Depression in Diabetes is Highest for Young Persons Using Oral Anti-Diabetic Agents. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. 2014.
49. Pereira C, Oliveira A, Miguens M. PubMed. [Online].; 2016 [cited 2020 Septiembre 10. Available from: HYPERLINK "<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076635/>" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076635/> .
50. Ramos A. Scielo. [Online].; 2018 [cited 2020 Septiembre 4. Available from: HYPERLINK "<http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v24n2/0122-0667-rmri-24-02-133.pdf>" <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v24n2/0122-0667-rmri-24-02-133.pdf> .
51. Gonzáles B, Escobar C, Sánchez O. Farmaceuticos Comunitarios. [Online].; 2018 [cited 2020 Septiembre 14. Available from: HYPERLINK "<https://www.farmaceuticoscomunitarios.org/es/journal-article/hepatitis-aguda-paciente-tratamiento-con-metformina>" <https://www.farmaceuticoscomunitarios.org/es/journal-article/hepatitis-aguda-paciente-tratamiento-con-metformina> .
52. Howard A, Kham M, Jones M. AAFP: American Academy of Family Physician. [Online].; 2018 [cited 2020 Septiembre 11. Available from: HYPERLINK "<https://www.aafp.org/afp/2018/0101/afp20180101p29.pdf>" <https://www.aafp.org/afp/2018/0101/afp20180101p29.pdf> .

53. Gentile S, Viazzi F, Russo G. Journal of Diabetes Research. [Online].; 2018 [cited 2020 Septiembre 12. Available from: [HYPERLINK "https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/7153087/"](https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/7153087/)
<https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/7153087/>.
54. Peña J, Mercedes H, Vicente C. Incidencia, factores relacionados con la presentación, evolución y mortalidad de la acidosis láctica asociada a metformina en el área sanitaria de un hospital terciario. Revista de la Sociedad Española de Nefrología. 2019 Febrero; XXXIX(1).
55. Huang W, Castelino R, Peterson G. Wolters Kluwer. [Online].; 2016 [cited 2020 Septiembre. Available from: [HYPERLINK "https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/11150/lactic_acidosis_and_the_relationship_with.5.aspx"](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/11150/lactic_acidosis_and_the_relationship_with.5.aspx)
https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/11150/lactic_acidosis_and_the_relationship_with.5.aspx.
56. Pereira C, Olivera A, Miguens M. Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2. Sao Paulo Medical Journal. 2016; CXXXVI(6).
57. Pawlak R. Vitamin B12 for diabetic patients treated with metformin. Journal of Family Medicine and Disease Prevention. 2017; III(2).
58. Liu Q. PLOS: Public Library of Science. [Online].; 2014 [cited 2020 Septiembre. Available from: [HYPERLINK "https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0100379&type=printable"](https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0100379&type=printable)
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0100379&type=printable>.
59. Crespo Herrera S. Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. Revista Científica Ciencia Médica SCIELO. 2006;; p. 12(2): 23-5.
60. de Vicente Aguilera II, Osejo Betancourt M, Alfredo Rodríguez L, Rodas Gallardo SB, Ramos Guifarro M, Ávila Turcios D. Metformina: Uso clínico y actualización. REV MED HONDURAS. 2019;; p. 28-32.
61. Carreto P, Alcántara G, Soto S. Pancitopenia Secundaria A Déficit De Vitamina B12. ELSEVIER. 2015 Octubre ; XLI(41).
62. Nieto J, Montoya D, Serna L. Acidosis láctica por metformina. Reporte de dos casos. Scielo. 2016 Noviembre; 23(31).
63. Sánchez J, Monares EME, Cortés J. Acidosis láctica por metformina: reporte de caso. ELSEVIER: Revista Colombiana de Anestesiología. 2017 Octubre; 45.
64. Blasco , Perelló E. Tratamiento de la diabetes mellitus (II).Hipoglucemiantes no insulínicos. Medicine: Programa Sistemático de Actualización en Medicina y Protocolos de Práctica Clínica. 2016 Octubre; X11(18).