

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA B12
EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON USO CRÓNICO DE METFORMINA”**

Estudio observacional transversal realizado en el Patronato
del Diabético sede zona 1 de Guatemala, 2019

Tesis

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

**David Estuardo Reyes Rodríguez
José Alejandro Vasquez Guinther**

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2019

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

Los bachilleres:

1. DAVID ESTUARDO REYES RODRÍGUEZ 201310019 2734572330101
2. JOSÉ ALEJANDRO VASQUEZ GUINThER 201310420 2832239790101

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

**“NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA B12
EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON USO CRÓNICO DE METFORMINA”**

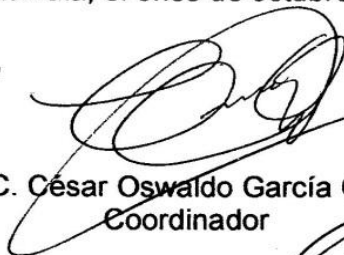
Estudio observacional transversal realizado en el Patronato
del Diabético sede zona 1 de Guatemala, 2019

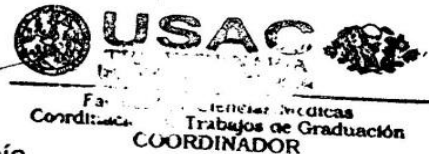
Trabajo asesorado por el Dr. Harry Francisco Soto Alvarado y revisado por Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

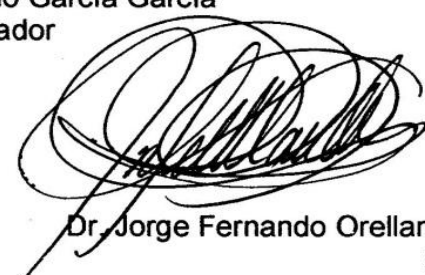
ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el once de octubre del dos mil diecinueve

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


Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador







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

1. DAVID ESTUARDO REYES RODRÍGUEZ 201310019 2734572330101
2. JOSÉ ALEJANDRO VASQUEZ GUINThER 201310420 2832239790101

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**"NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA B12
EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON USO CRÓNICO DE METFORMINA"**

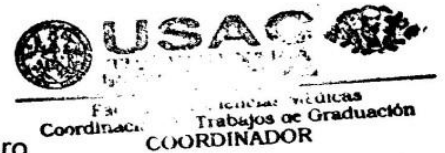
Estudio observacional transversal realizado en el Patronato
del Diabético sede zona 1 de Guatemala, 2019

El cual ha sido revisado por el Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro, y al establecer que cumple con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los once días de octubre del año dos mil diecinueve.

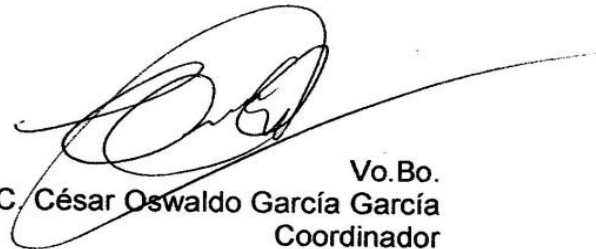
"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro
Profesor Revisor



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



Vo.Bo.
Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 10 de octubre del 2019

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

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. DAVID ESTUARDO REYES RODRÍGUEZ
2. JOSÉ ALEJANDRO VASQUEZ GUINTE

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**"NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA B12
EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON USO CRÓNICO DE METFORMINA"**

Estudio observacional transversal realizado en el Patronato
del Diabético sede zona 1 de Guatemala, 2019

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

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Harry Francisco Soto Alvarado

Revisora: Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado

Registro de personal 20040392

Dr. Harry Soto A.
CARDIOLOGÍA - MEDICINA INTERNA
COL. 12895

Dra. Ana Eugenia Palencia
Médico y Cirujano
Colegiado No. 5931

USAC
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinador de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme brindado la vida, salud, sabiduría y muchas otras cosas más, y por guiarme y cuidarme a lo largo de este largo recorrido.

A mis padres, Mario Roberto Vásquez y Rosa María de Vásquez, por guiarme, cuidarme y apoyarme en todo momento. Gracias por todas sus enseñanzas y valores inculcados a mi persona, gracias por todo, no me alcanzaría la vida para agradecer ni la mitad de lo que han hecho por mí.

A mi hermano, Mario Roberto Vásquez, por ser mi mejor amigo desde que tengo memoria, por cuidarme y protegerme en todo momento.

A mi abuelita, Rosa Amparo Flores, por ser mi segunda madre, por ayudarme a formarme tanto personal como profesionalmente.

A mi maestro y amigo, Dr. Harry Soto, por todas sus enseñanzas y apoyo incondicional.

A mi novia, Nancy Linares, por brindarme su apoyo incondicional y ayudarme a salir adelante.

A mis amigos, por compartir conmigo tantos buenos momentos y ayudar a mi desarrollo tanto personal como profesional.

José Alejandro Vasquez Guinther

A mis padres, Marvin Reyes y Liss Rodríguez, por guiarme, por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por confiar y creer en mí. Gracias por su sacrificio para darme lo mejor, sin duda lo han conseguido,

A mi familia, por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a mi familia por permitirme cumplir con excelencia el desarrollo de esta tesis, gracias por creer en mí.

A mi maestra y amiga, Dra. Mirna Santos, por todas sus enseñanzas y apoyo incondicional.

A mis amigos, por compartir conmigo tantos buenos momentos y ayudar a mi desarrollo tanto personal como profesional.

David Estuardo Reyes Rodríguez

Responsabilidad del trabajo de graduación

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

RESUMEN

OBJETIVO: Describir a los pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica, con uso crónico de metformina y deficiencia de vitamina B12, que acuden al Patronato del Diabético, zona 1 de Guatemala, en los meses de julio y agosto del año 2019. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio cuantitativo, observacional y descriptivo, con una muestra de 144 pacientes, a quienes se le realizó el test DN4 para determinar la presencia de neuropatía periférica, posteriormente se extrajo una muestra de sangre para la cuantificación de vitamina B12. **RESULTADOS:** De los pacientes a estudio, el 61% (88) tenía entre 46 y 65 años de edad, con una media de 59 ± 1.76 DE años, y el 58% (84) pertenecía al sexo femenino; el 44% (63) presentó neuropatía periférica, de los cuales, el 13% (8) presentó niveles bajos de vitamina B12; de los pacientes sin neuropatía periférica, el 15% (12) presentó niveles bajos de vitamina B12; de los pacientes con consumo alto de metformina, el 5% (1) presentó niveles bajos de vitamina B12. **CONCLUSIONES:** Aproximadamente cuatro de cada diez pacientes estudiados presentó neuropatía periférica. Uno de cada diez pacientes estudiados presentó niveles reducidos de vitamina B12, no observándose diferencia significativa en el grupo con neuropatía periférica y en el grupo sin la misma.

Palabras clave: neuropatía periférica, deficiencia vitamina B12, metformina, diabetes mellitus 2.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO DE REFERENCIA	3
2.1. Marco de antecedentes.	3
2.2. Marco referencial.	5
2.3. Marco teórico.	19
2.4. Marco conceptual.	21
2.5. Marco geográfico.	23
2.6. Marco institucional.	24
2.7. Marco legal.	24
3. OBJETIVOS	27
3.1. Objetivo general.	27
3.2. Objetivos específicos.	27
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	29
4.1. Enfoque y diseño de investigación.	29
4.2. Unidad de análisis y de información.	29
4.3. Población y muestra	29
4.4. Selección de sujetos de estudio.	32
4.5. Definición y operacionalización de variables.	33
4.6. Recolección de datos.	34
4.7. Procesamiento y análisis de datos.	38
4.8. Alcances y límites de la investigación.	41
4.9. Aspectos éticos.	41
5. RESULTADOS	45
6. DISCUSIÓN	49
7. CONCLUSIONES	53

8. RECOMENDACIONES	55
9. APORTES	57
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
11. ANEXOS	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 5.1 Condiciones biológicas de los pacientes.....	46
Tabla 5.2 Frecuencia de neuropatía periférica en el Patronato del Diabético	47
Tabla 5.3 Bajos valores de vitamina B12 en pacientes con neuropatía periférica.	47
Tabla 5.4 Bajos valores de vitamina B12 en pacientes sin neuropatía periférica.	48
Tabla 5.5 Valores séricos de vitamina B12 según dosis ingerida de metformina.	48

1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el año 2014, 422 millones de adultos padecían diabetes en todo el mundo. A nivel mundial se sabe que el 25% de los diabéticos desarrolla neuropatía periférica. En la región de Latinoamérica se cuenta con pocos datos al respecto, sin embargo en el estudio PRAMUDIA, en Argentina se demostró que el 37% de los pacientes con diabetes mellitus había desarrollado neuropatía periférica, de los cuales el 50% permanecía sin diagnóstico previo a dicho estudio. En México se diagnosticó neuropatía periférica en el 69% de los pacientes diabéticos tipo 2.^{1,2,3}

Según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en Guatemala se contó con un total de 105,000 casos de diabetes mellitus en el año 2017. Según un estudio de tesis de grado, realizado en el año 2012 en diversos hospitales de Guatemala, se determinó que la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes diabéticos era del 63%; en este estudio se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, sin embargo los pacientes diabéticos tipo 2 constituyeron el 95% de los participantes de dicho estudio.^{4,5}

Una sistemática revisión de estudios publicados en Medline, Embase, Cochrane y PubMed en el año 2014, identificó diversos estudios observacionales y controlados aleatorios que relacionaron el uso crónico de metformina con la reducción en los niveles plasmáticos de vitamina B12 en una forma dependiente de la dosis. En el año 2018 se realizó un estudio en el Hospital General San Juan de Dios y en el Hospital Roosevelt en donde se demostró la asociación entre dosis consumida de metformina y niveles bajos de vitamina B12, sin embargo en este estudio no se determinó el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica asociada a los consecuentes niveles bajos de vitamina B12. La posición de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) en su última actualización sobre el manejo de diabetes mellitus considera la complicación microvascular de neuropatía como el producto del ambiente oxidativo, inflamatorio y procoagulante secundarias al estado de hiperglicemia, sin embargo considera que es un tema poco estudiado, con teorías poco claras acerca de la fisiopatología de la complicación, por lo que recomienda descartar el origen o la exacerbación de la neuropatía periférica secundaria a causas orgánicas como por ejemplo: función tiroidea, función renal, niveles de proteínas séricas, niveles de folatos, niveles de vitamina B12, entre otras causas.^{6,7}

Se consideró importante realizar este estudio ya que la neuropatía periférica es una complicación con un alto porcentaje de personas diabéticas afectadas y es un tema poco estudiado. Con todo esto, y sumándole la alta carga de discapacidad y las altas repercusiones económicas que esta genera, se logró determinar fácilmente la magnitud que este problema conlleva y la importancia de su estudio.

Esta investigación pretende dar a conocer los niveles séricos de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica y consumo de metformina por 5-10 años, permitiendo así conocer un poco más acerca del comportamiento de esta complicación en los pacientes que asisten al Patronato del Diabético. Se consideró importante llevar a cabo el estudio en el Patronato del Diabético ya que esta es una institución a la cual asisten una gran cantidad de pacientes diabéticos diariamente, y la cual no cuenta con datos acerca de esta problemática.⁸

Al conocer más acerca de esta enfermedad, también se podrán generar hipótesis, para en un futuro realizar investigaciones con diseños más complejos que permitan conocer el porcentaje de pacientes que presentan neuropatía periférica secundaria a la deficiencia de vitamina B12, ya que esta fisiopatología es reversible y así se podrán implementar las medidas necesarias en esta institución para lograr prevenir o en su defecto detectar y tratar oportunamente este trastorno.

Por lo anteriormente descrito, se planteó la interrogante ¿Cuáles son las características de los pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica, con uso crónico de metformina y deficiencia de vitamina B12, que acuden al Patronato del Diabético, zona 1 de Guatemala? Para dar respuesta a esta interrogante se planteó el objetivo “Describir a los pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica, con uso crónico de metformina y deficiencia de vitamina B12, que acuden al Patronato del Diabético, zona 1 de Guatemala, en los meses de julio y agosto del año 2019”. Para poder cumplir este objetivo se realizó un estudio cuantitativo, observacional y descriptivo, en el Patronato del Diabético, zona 1 de Guatemala en el año 2019, con una muestra de 144 pacientes; se efectuó una encuesta a los pacientes, dentro de la cual se incluyó el test DN4 para determinar la presencia de neuropatía periférica, posteriormente se extrajo una muestra de sangre para la cuantificación de vitamina B12, permitiendo de esta manera obtener tanto características biológicas como clínicas de estos pacientes.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Marco de antecedentes.

2.1.1. Internacional.

Durante muchos años, la metformina se ha consolidado como el principal pilar en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, ya que aunque no se ha dilucidado de forma completa su mecanismo de acción, se sabe que posee diversos efectos importantes tales como la reducción de la glucosa plasmática sin tener efecto hipoglicemiente, así como también efectos hipolipemiantes cardioprotectores, hepatoprotectores y entre otros. Aunque la metformina posee todos estos efectos pleiotrópicos importantes sobre el metabolismo, también es importante reconocer que posee diversos efectos secundarios, uno de los más estudiados es la mala absorción de vitamina B12 que se presenta en el 30% de los pacientes con consumo crónico de este medicamento, llegando a producir reducción de los niveles plasmáticos de esta vitamina en un 14-30% de los pacientes. Una sistemática revisión de estudios publicados en Medlin, Embase, Cochrane y PubMed en el año 2014, identificó diversos estudios observacionales y controlados aleatorios que relacionaron el uso crónico de metformina con la reducción en los niveles plasmáticos de vitamina B12 en una forma dependiente de la dosis.^{7,9}

En el año 2016 se realizó un estudio transversal en la Unidad de Endocrinología, Complejo Médico y Centro Diabético de Hayatabad, Peshawar, Pakistán, en el cual se incluyeron 209 pacientes mayores de 45 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y tratamiento con metformina durante al menos tres meses. Se midieron los niveles de vitamina B12 en esta población y se obtuvo que el 29.66% de pacientes presentaba deficiencia de vitamina B12. Se observó también que los pacientes que para ese entonces continuaban consumiendo metformina presentaban niveles de vitamina B12 significativamente inferiores que los que ya habían abandonado el consumo de la misma.¹⁰

Según un metaanálisis realizado en el año 2016 en la Universidad de Surrey, Reino Unido, se observó que diez de diecisiete estudios mostraron que el uso de metformina se asoció a la deficiencia de vitamina B12.¹¹

Existen diversos artículos de revisión y reportes de casos clínicos que indican que los bajos niveles de vitamina B12 se asocian a múltiples alteraciones hematológicas y

neurológicas, entre ellas la anemia megaloblástica, neuropatía periférica, degeneración subaguda combinada de la médula espinal, neuropatía óptica y alteraciones cognitivas que van desde la confusión leve hasta la demencia o la psicosis.^{12,13}

En el año 2018 se presentó un estudio en la Conferencia BES 2018 de la Sociedad de Endocrinología de Glasgow, en el que participaron 157 mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que utilizaban metformina. La edad promedio de las pacientes fue de 63.4 años, la dosis más frecuentemente utilizada fue de 2000mg y la duración promedio de uso de medicamento fue de 6.4 años. En este estudio se demostró que solo el 64% de pacientes había sido evaluada para detectar deficiencia de vitamina B12, y se encontró que el aproximadamente el 10% de pacientes presentaba deficiencia de vitamina B12, sin embargo solo el 6.4% se encontraba bajo tratamiento. Uno de los autores del estudio concluyó “no es un efecto secundario muy conocido, solo si usted es un endocrinólogo lo sabrá”.¹⁴

En el año 2018, en Qatar, se realizó un estudio que contó con la participación de 362 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y se sometieron a evaluación de niveles de vitamina B12, test DN4 y umbral de la percepción de la vibración. Al comparar el grupo de los usuarios de metformina y los no usuarios de metformina se evidenció que el primer grupo tuvo una prevalencia de deficiencia de vitamina B12 menor (8%) con respecto a los no usuarios de metformina (19%), y también se observó que la prevalencia y la gravedad de la neuropatía y la neuropatía diabética dolorosa fueron semejantes entre los pacientes con deficiencia de vitamina B12 y los pacientes sin deficiencia de la misma.¹⁵

2.1.2. Nacional.

En el año 2012 se realizó un estudio de tesis de grado en diversos hospitales de Guatemala, en el cual se determinó que la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes diabéticos era del 63%; en este estudio se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, sin embargo los pacientes diabéticos tipo 2 constituyeron el 95% de los participantes de dicho estudio.

En el año 2018 se realizó un estudio descriptivo, transversal, en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt, en el cual se realizó la medición de niveles de

vitamina B12 en pacientes con uso crónico de metformina, sin embargo, a diferencia de la presente, no se realizó la asociación con la presencia de neuropatía periférica. En esta investigación se llegó a la conclusión de que uno de cada diez pacientes con consumo crónico de metformina presentaba niveles bajos de vitamina B12, y se recomendó realizar mediciones rutinarias de niveles de vitamina B12 en estos pacientes y suplementar con esta vitamina a los pacientes diagnosticados con deficiencia de la misma.¹⁶

2.2. Marco referencial.

2.2.1. Diabetes mellitus.

2.2.1.1. Definición.

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos, crónicos y degenerativos, que se producen por la interacción compleja entre diversos factores genéticos y ambientales, y cuyo resultado final es la hiperglicemia. La causa directa de la hiperglicemia puede ser la deficiente secreción de insulina, la resistencia periférica a esta hormona, el aumento de la producción hepática de glucosa o una combinación de todas las anteriores. La diabetes mellitus requiere de una atención médica continua con múltiples estrategias enfocadas a la reducción de riesgos multifactoriales más allá del control glicémico.^{17,18,19}

2.2.1.2. Epidemiología.

Se considera como una pandemia a nivel mundial, según datos publicados por la OMS, en 1980 se registraron 108 millones de personas afectadas por esta enfermedad en todo el mundo, sin embargo en el año 2014 el número de casos registrados se cuadruplicó a 422 millones. Según datos publicados por la OMS, en el año 2012 la diabetes provocó 1.5 millones de muertes, y niveles de glucosa sérica superiores a los valores normales provocaron 2.2 millones de muertes dado el incremento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y de otros tipos.¹⁷

El continente americano tampoco ha sido la excepción, ya que según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el año 2016, 62 millones de personas padecían de esta patología, lo que supone uno de cada doce habitantes. La Federación Internacional de Diabetes (FID) publicó que en el año 2016 las regiones del continente

americano con mayor prevalencia de diabetes eran Norteamérica y el Caribe, con una prevalencia de 12.9% de la población adulta, superando el 9.4% de Latinoamérica. El país latinoamericano más afectado por esta patología es México, teniendo la mayor tasa de incidencia y el mayor número de defunciones secundarias a la diabetes. Según estimaciones realizadas por la FID, en Latinoamérica existen aproximadamente 11.5 millones de casos no diagnosticados, siendo esta la región de América con mayor cantidad de casos no diagnosticados. Se estima que para el año 2040 la cantidad de personas afectadas por esta enfermedad ascienda a 109 millones.²⁰

Según la encuesta CAMDI, en el año 2012 en Guatemala, se encontraron 368,700 personas afectadas por esta enfermedad. Según datos publicados por la OPS, en el año 2016 en Guatemala, la diabetes mellitus fue la causa de 69.9 muertes por 100 000 habitantes (62.0 en hombres y 75.0 en mujeres).^{21,22}

Según una publicación realizada en la revista de la Asociación de Medicina Interna de Guatemala en el año 2015, la prevalencia de esta patología en Centroamérica fue de 8.5%, y además se estima que el crecimiento de la población diabética en Guatemala es de 27,000 nuevos casos cada año, suponiendo un gasto de 311 dólares por persona cada año.^{21,23}

La diabetes mellitus puede llegar a provocar complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares, de las cuales la neuropatía periférica es la complicación con mayor prevalencia, llegando a afectar al 25% de la población diabética a nivel mundial, es decir un aproximado de 64 millones de pacientes.^{1,3}

2.2.1.3. Clasificación.

La diabetes mellitus se puede clasificar en cuatro grandes grupos de acuerdo al proceso fisiopatológico de base que la origina:

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Diabetes mellitus gestacional.
- Otros tipos de diabetes mellitus (ver tabla 11.1, anexo 11.1).^{18,19}

Si bien es cierto que el proceso fisiopatológico de base que lo origina es variable, una vez que se desarrolla la hiperglicemia, los pacientes con todas las formas de diabetes están en riesgo de presentar las mismas complicaciones crónicas a largo plazo, lo que puede variar con las tasas de progresión.¹⁹

2.2.1.3.1. Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Son los dos grupos principales, ya que la mayor parte de pacientes diabéticos pertenecen a estos. Como se mencionó anteriormente, el proceso fisiopatológico de base es lo que diferencia los grupos de diabetes mellitus. En la diabetes mellitus tipo 1 el proceso fisiopatológico de base es la destrucción autoinmunitaria de las células beta de los islotes pancreáticos, lo que provoca un déficit absoluto de insulina y por ende la hiperglicemia. La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por la interacción compleja de grados variables de resistencia periférica a la insulina, disminución progresiva de la secreción de esta hormona y aumento de la producción hepática de glucosa.^{18,19}

Hace algunos años los términos diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes mellitus no insulino dependiente se utilizaban para designar a la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, respectivamente, sin embargo estos términos ya no se utilizan ya que causan confusión en la población debido a que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en etapas avanzadas terminan requiriendo del uso de insulina para el control de la glicemia. A diferencia de lo que se pensaba hace algunos años, la edad ya no es un criterio para diferenciar la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, pues en la actualidad se sabe que aunque la destrucción autoinmunitaria de las células beta del páncreas es más común en pacientes menores de 30 años, esta puede presentarse a cualquier edad. Se estima que entre el 5-10% de pacientes mayores de 30 años con diagnóstico de diabetes mellitus, corresponden al tipo 1. De igual forma, aunque la diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente en pacientes mayores de 30 años, también se han documentado casos en niños, adolescentes y adultos jóvenes (principalmente con obesidad) con este diagnóstico.¹⁸

La diabetes mellitus tipo 2 representa el 90 a 95% de todos los tipos de diabetes. La mayoría de los individuos que la padecen son obesos o presentan sobrepeso, y los que no, tienen aumento en la grasa corporal visceral, distribuida predominantemente en la región abdominal, lo que provoca resistencia periférica a la insulina. Se ha observado que la resistencia a la insulina disminuye con la reducción de peso, sin embargo muy raras veces

se restablece a la normalidad. En una persona sin alteración en la función de las células beta, al existir cierto grado de resistencia a la insulina se produce un aumento de la secreción de la misma como un mecanismo de compensación para mantener los niveles de normoglicemia, sin embargo estos pacientes presentan una función alterada de las células beta, lo que conlleva a grados variables de hiperglicemia.¹⁹

2.2.1.4. Diagnóstico.

La tolerancia a la glucosa se puede valorar utilizando la glucosa plasmática en ayunas (FPG, fasting plasma glucose, por sus siglas en inglés), la glucosa plasmática a las dos horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG o OGTT - oral glucose tolerant test, por sus siglas en inglés) o la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1C). En general, se sabe que estos tres métodos son igualmente apropiados para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus. Para valorar la tolerancia oral a la glucosa utilizando la glucosa plasmática en ayunas el paciente debe contar con al menos ocho horas de ausencia de ingestión calórica, y para valorarla utilizando la prueba de tolerancia oral a la glucosa el paciente debe consumir 75g de glucosa anhidra diluida en agua y realizar la medición plasmática dos horas después.^{18,19}

Existen situaciones en las cuales puede existir una discordancia marcada entre los niveles de glucosa plasmática y la hemoglobina glucosilada, y esto se puede deber a situaciones que pueden alterar la hemoglobina, tales como hemoglobinopatías, hemodiálisis, transfusiones sanguíneas, embarazo (segundo y tercer trimestres), tratamiento para el VIH, anemia, tratamiento con eritropoyetina, entre otros.¹⁹

La tolerancia a la glucosa puede clasificarse en tres grupos:

- Homeostasis normal de la glucosa.
- Homeostasis alterada de la glucosa (prediabetes, riesgo aumentado de diabetes o hiperglucemia intermedia).
- Diabetes mellitus (ver tabla 11.2, anexo 11.1).¹⁸

Los trastornos que constituyen la categoría de “Homeostasis alterada”, es decir la intolerancia a la glucosa, intolerancia a la glucosa en ayunas y la HbA1C 5.7-6.4%, no

identifican a los mismos individuos, sin embargo se ha observado que si el paciente pertenece a cualquiera de estos tres grupos tendrá un riesgo aumentado de padecer diabetes mellitus tipo 2 y diversas enfermedades de carácter cardiovascular. La eficacia de las intervenciones preventivas de diabetes mellitus tipo 2 está comprobada para los individuos con intolerancia a la glucosa con o sin intolerancia a la glucosa en ayunas, y no para aquellos que únicamente presentan intolerancia a la glucosa en ayunas o HbA1C 5.7-6.4%.^{18,19}

La diabetes mellitus se define por los niveles de glucosa en los cuales ocurren las complicaciones específicas de este trastorno en la mayor parte de la población (ver tabla 11.3, anexo 11.1).¹⁸

2.2.1.5. Detección.

Según estudios epidemiológicos, algunos pacientes son diagnosticados con más de 10 años de evolución de la enfermedad o inclusive con una o más complicaciones específicas de la diabetes mellitus. Dado que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno alteran favorablemente la historia natural de la enfermedad, la ADA recomienda iniciar los estudios de detección para diabetes mellitus tipo 2 a los pacientes >45 años cada tres años, o realizarlo en edades más tempranas en todos aquellos pacientes que cursan con sobrepeso (índice de masa corporal > 25kg/m²) y algún otro factor de riesgo (ver tabla 11.4, anexo 11.1).^{15,18}

Cabe mencionar que el punto de corte para el índice de masa corporal en pacientes de origen asiático es > 23kg/m².^{15,18}

A la hora de realizar la detección se deben de tener en cuenta los medicamentos que toma el paciente, ya que algunos medicamentos tales como los glucocorticoides, diuréticos tiazidas, antipsicóticos atípicos y algunos fármacos antirretrovirales pueden producir estados de hiperglicemia.¹⁹

Las pruebas de detección deben de llevarse a cabo en un entorno médico, ya que así se asegurará un adecuado seguimiento y tratamiento de los pacientes. Por lo general, la evaluación de una comunidad fuera de un entorno médico no se recomienda a menos que exista un sistema de referencia adecuado para las pruebas positivas. Se ha estudiado la implementación de pruebas de detección en los pacientes que acuden a citas

odontológicas, y esto se debe a que la enfermedad periodontal está asociada a la diabetes mellitus. Un estudio reveló que el 30% de los pacientes de 30 años de edad o más, que acudieron a citas odontológicas, tenían disglucemias.¹⁹

2.2.1.6. Tratamiento.

Los objetivos principales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 son:

- Eliminar los síntomas relacionados con la hiperglicemia.
- Eliminar o reducir las complicaciones macro y microvasculares a largo plazo.
- Que el paciente lleve un estilo de vida tan normal como sea posible.¹⁸

El tratamiento se centra sobre todo en los últimos dos aspectos, ya que los síntomas relacionados con la hiperglicemia suelen desaparecer cuando los niveles de glucosa plasmática son <200mg/100ml.¹⁹

A la hora de hablar de los distintos enfoques terapéuticos de la diabetes mellitus, algunos autores utilizan los términos “insulinoterapia intensiva”, “control glucémico intensivo” u otros términos que hacen énfasis en la importancia de mantener niveles de glucosa en el rango terapéutico, sin embargo otros autores prefieren utilizar el término “atención integral de la diabetes”, ya que este es un término más completo que no solo enfatiza la importancia del control de los niveles de glucosa plasmática, sino que también resalta la importancia de modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas a la diabetes mellitus y detectar y tratar posibles complicaciones de esta enfermedad.¹⁸

Hay que tener en cuenta que el tratamiento de la diabetes mellitus requiere la participación activa del paciente y de un equipo multidisciplinario consistente en un médico de atención primaria, un endocrinólogo o diabetólogo, un educador, un nutricionista y un psicólogo, sin embargo se debe tener en cuenta que también puede ser necesario recurrir a cardiólogos, neurólogos, nefrólogos, oftalmólogos, cirujanos vasculares o podólogos cuando las complicaciones macro y microvasculares se hacen presentes. Con la ayuda de este equipo multidisciplinario será posible conseguir los objetivos terapéuticos de la diabetes mellitus (ver tabla 11.5 en el anexo 11.1).¹⁸

Durante muchos años, la metformina se ha consolidado como el principal pilar en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, se sabe que posee diversos efectos en la reducción de la glucosa plasmática; también es importante reconocer que posee diversos efectos secundarios, uno de los más estudiados es la mala absorción de vitamina B12 que se presenta en el 30% de los pacientes con consumo crónico de este medicamento, llegando a producir reducción de los niveles plasmáticos de esta vitamina en un 14-30% de los pacientes.⁹

2.2.1.7. Complicaciones.

La diabetes mellitus puede afectar a todos los órganos y sistemas del cuerpo humano, siendo por esto una importante causa de morbilidad y mortalidad. Está descrito que las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus pueden presentarse de manera aguda o de manera crónica. Las complicaciones agudas pueden desarrollarse tan rápido como algunas horas o unos pocos días, en cambio las complicaciones crónicas tienden a presentarse pasados los diez años de padecer la enfermedad, sin embargo dado que la diabetes mellitus puede llegar a tener una presentación asintomática, muchos de los pacientes ya presentan estas complicaciones al momento de realizar el diagnóstico.¹⁸

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se pueden dividir en vasculares y no vasculares, siendo similares tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2. Las complicaciones vasculares a su vez se dividen en microvasculares y macrovasculares, dependiendo del calibre de los vasos sanguíneos afectados. Entre las microvasculares se encuentran la retinopatía, neuropatía y nefropatía, siendo todas estas propias de la diabetes mellitus; entre las macrovasculares se pueden mencionar cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica y enfermedad cerebral vascular, las cuales son más frecuentes en pacientes diabéticos, sin embargo no son exclusivas de este padecimiento. Entre las complicaciones no vasculares se encuentran trastornos infecciosos, alteraciones cutáneas, gastroparesia, diarrea, enfermedad periodontal, entre otros (ver tabla 11.6, anexo 11.1).¹⁸

2.2.2. Metformina.

2.2.2.1. Generalidades.

Este medicamento es parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de Galega Offininalis, la cual es una planta que se ha utilizado desde la época medieval en el tratamiento de la diabetes. Desde hace varios años, la metformina es considerada como el principal pilar en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, ya que es segura, de fácil acceso, bajo costo, no causa hipoglicemia y posee muchos otros efectos pleiotrópicos importantes, todo esto la ha llevado a ser el antihiper glucemiante oral recetado con mayor frecuencia en todo el mundo.^{9,24}

2.2.2.2. Estructura química.

Se le conoce como biguanida a dos moléculas de la guanida ensambladas. Este nombre fue dado por Rathke en 1879. La forma química de la metformina es el clorhidrato de dimetilbiguanida 1,1. Esta pequeña molécula es soluble en agua y alcohol al 95%, e insoluble en éter o cloroformo.²⁵

2.2.2.3. Absorción, metabolismo y excreción.

La metformina se absorbe predominantemente en el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática, haciéndolo de forma incompleta, por lo que hasta una 30% de la dosis ingerida se pierde por las heces. Posee una biodisponibilidad del 50 al 60%, es estable y no se une a proteínas plasmáticas. Su transporte intracelular se da mediante los receptores orgánicos de cationes (OCTs) de los cuales existen cinco subtipos, sin embargo los más importantes son OCT 1, OCT 2 y OCT 3. OCT 1 media el transporte intracelular hacia los hepatocitos y miocitos, OCT 2 transporta la metformina hacia los túbulos renales para su excreción y OCT 3 media el transporte hacia los hepatocitos. Tiene una semivida de dos horas. Se excreta sin cambios, principalmente por la orina.^{24,25,26}

2.2.2.4. Mecanismo de acción.

La metformina actúa incrementando la actividad de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK). Esta enzima es activada mediante la fosforilación cuando las reservas de energía celular están disminuidas. Ya activada, su función es estimular la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y el metabolismo no oxidativo, y reducir la lipogénesis y la gluconeogénesis. El resultado de las acciones previamente mencionadas es el incremento en el almacenamiento de glucógeno en el músculo estriado, menores tasas de producción de glucosa hepática y aumento de la sensibilidad a la insulina. En estados de normoglicemia, la metformina tiene poco efecto sobre la concentración de glucosa, ya que no afecta la liberación de insulina ni de otras hormonas, por lo que rara vez causa hipoglucemia.²⁶

2.2.2.5. Efectos secundarios.

Los efectos secundarios más comunes de la metformina son los gastrointestinales, presentándose hasta en un 25% de los pacientes, entre los cuales se pueden mencionar: náusea, indigestión, dolor abdominal, diarrea, entre otros. Además también tiene efectos directos en la función gastrointestinal, reduciendo la absorción de glucosa y sales biliares. La metformina también se asocia a la reducción de niveles plasmáticos de vitamina B12 hasta en un 30% de los pacientes.²⁶

No están claros los mecanismos por los cuales la metformina causa malabsorción de vitamina B12, sin embargo se cree que este fármaco posee una carga positiva que podría desplazar a los cationes divalentes de la superficie luminal del íleon, reduciendo así la concentración luminal de calcio, la cual es necesaria para la absorción del complejo factor intrínseco – vitamina B12. Otras propuestas menos aceptadas consideran que la metformina produce cambios en la microbiota intestinal, lo cual podría generar una alteración la morfología ileal y/o la producción del factor intrínseco, los cuales son necesarios para la adecuada absorción de la vitamina B12. Por último, algunos estudios señalan que la metformina podría inducir la inhibición de la cubilina o la producción de ácido clorhídrico. La cubilina es una proteína que se localiza en la superficie apical de las células epiteliales del borde en cepillo del ileón terminal y que actúa como receptor del complejo

factor intrínseco-vitamina B12 e induce su endocitosis, mediando así la absorción de la vitamina B12.^{27,28,29}

Según un metaanálisis realizado en el año 2016 en la Universidad de Surrey, Reino Unido, se observó que diez de diecisiete estudios mostraron que el uso de metformina se asoció a la deficiencia de vitamina B12.¹¹

La mayoría de efectos gastrointestinales cede con el tiempo, sin embargo pueden reducirse al iniciar con dosis bajas e ir incrementando la dosis gradualmente hasta llegar a la dosis ideal a lo largo de varias semanas, y al administrar el medicamento con los alimentos.²⁶

2.2.3. Vitamina B12 - Cobalamina.

2.2.3.1. Generalidades.

Esta vitamina hidrosoluble posee una estructura compleja en donde su anillo se asemeja al sistema de porfirina del hemo, sin embargo esta es más hidrogenada. Esta vitamina es sintetizada únicamente por las bacterias, ausente en todos los vegetales sin embargo se puede encontrar de 3 formas en los animales, los cuales son: metilcobalamina, adenosilcobalamina e hidroxilcobalamina.³⁰

2.2.3.2. Estructura de la Cobalamina y sus formas coenzimáticas.

La cobalamina contiene un sistema anular de corrina, el cobalto se mantiene en el centro del anillo gracias a cuatro enlaces de coordinación de los nitrógenos de los grupos pirrol. El resto de enlaces de coordinación del cobalto se establecen con el nitrógeno del 5-6 dimetilbenzimidazol. Las formas coenzimáticas de la cobalamina son la 5-desoxiadenosilcobalamina en donde el cianuro es sustituido por la 5-desoxiadenosina; y la metilcobalamina en donde el cianuro es sustituido por un grupo metilo.³¹

2.2.3.3. Distribución de la Cobalamina.

Como ha sido mencionado con anterioridad solamente es sintetizada por microorganismos, los animales obtienen la vitamina preformada de su microbiota o tomado de alimentos procedentes de otros animales, por lo que esta vitamina se encuentra en cantidades apreciables en los siguientes alimentos: hígado, leche entera, huevos, ostras, gambas frescas, cerdo y pollo.³¹

2.2.3.4. Digestión, absorción y transporte de la vitamina B12.

Al ingerirse la vitamina B12 se une a una proteína de la saliva llamada proteína R, formando el complejo R+B12, en el duodeno hay enzimas que favorecen la ruptura de este complejo y la unión de la vitamina B12 al factor intrínseco. La difusión de la vitamina B12 libre a través de la membrana intestinal representa el 3% de la vitamina transportada y la formación del complejo con el factor intrínseco representa el 97%. El complejo factor intrínseco – vitamina B12 es necesario para la absorción mediada por la cubilina en la mucosa ileal. La cubilina es una proteína que se localiza en la superficie apical de las células epiteliales del borde en cepillo del ileón terminal y actúa como receptor del complejo factor intrínseco-vitamina B12 para posteriormente inducir su endocitosis. El factor limitante de este proceso es el número de lugares de fijación al sitio receptor y la concentración luminal de calcio. Dentro de los vasos sanguíneos viaja unida a proteínas plasmáticas llamadas transcobalaminas y transcobalamina II, llevándolas hasta la médula ósea o al hígado para su reserva, en el cuerpo humano las reservas de esta vitamina es de aproximadamente 2-3mg explicando así la necesidad de tiempo para experimentar los efectos de su deficiencia.^{29,30,32}

2.2.3.5. Funciones de la vitamina B12.

Las coenzimas metabólicamente activas son solo: metilcobalamina y la adenosilcobalamina, cada una tiene una función específica.³¹

Se utiliza adenosilcobalamina para la isomerización de la metilmalonil-CoA a succinil-Coa, reacción importante para la utilización de la metilmalonil-CoA sintetizada por la carboxilación de la propionil-CoA de manera que los ácidos grasos de número impar y

ciertos aminoácidos puedan ser metabolizados. La aciduria metilmalónica es consecuencia de un defecto de esta reacción y puede suponer deficiencia de desoxiadenosilcobalamina como coenzima.³²

La reacción catalizada por la enzima metionina sintasa utiliza a la cobalamina en forma de hidroxicobalamina como un grupo prostético. Para activar al grupo prostético se debe de reducir la hidroxicobalamina mediante una flavina reducida y metilado con S-adenosil-metionina SAM formando así la metilcobalamina, ahora en su forma activa puede transferir su grupo metilo a la homocisteina y a su vez ser metilado por la 5-metil-THF a través de las siguientes etapas:³¹

Homocisteina → metionina

Metil-Cobalamina → cobalamina reducida

THF ← 5 metil-THF.

2.2.3.6. Deficiencia de vitamina B12.

La deficiencia de vitamina B12 es una condición poco común, ya que a diferencia de lo que ocurre con otras vitaminas hidrosolubles, la vitamina B12 sí se almacena en cantidades significativas dentro del organismo. La vitamina B12 está presente en una gran cantidad de alimentos, por lo que la deficiencia de la misma casi nunca ocurre por la escasa ingestión de esta. Es más común encontrar deficiencia de vitamina B12 en pacientes que presentan algunas condiciones patológicas que conllevan a la malabsorción de la misma, tal como ocurre en la gastrectomía parcial o total, gastritis atrófica, deficiencia congénita de factor intrínseco, entre otras (ver anexo 11.2).³¹

2.2.4. Neuropatía periférica diabética.

2.2.4.1. Definición.

La neuropatía periférica diabética se define como la presencia de signos y síntomas de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes, tras haber excluido otras causas.¹

2.2.4.2. Etiología.

La neuropatía periférica diabética, tal como su nombre lo indica, es una complicación propia de la diabetes mellitus, sin embargo existen otras causas de neuropatía periférica no asociada a diabetes mellitus que obedecen a distintos mecanismos fisiopatológicos, y entre ellas se pueden mencionar: hipotiroidismo, enfermedad renal, deficiencia de vitamina B12, neoplasias malignas, entre otros (ver anexo 11.3).¹⁹

2.2.4.3. Clasificación de la neuropatía diabética dolorosa.

- *Neuropatía hiperglicémica*: este tipo se caracteriza por la presencia de disestesias que suelen resolver con el control glicémico. Se presenta en pacientes con diabetes de reciente inicio.³³
- *Polineuropatía diabética: axonal, simétrica, mixta, de predominio sensitivo (PNPASS)*: se caracteriza por ser un trastorno sensitivo que presenta la distribución “en guante y calcetín”. Suele ser subclínica durante largos períodos, haciéndose evidente hasta que aparecen las parestesias, entumecimiento y dolor.³³
- *Neuropatía diabética autónoma*: puede presentarse junto con la PNPASS o de forma aislada, siendo más común en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.³³
- *Neuropatía de fibras de pequeño diámetro*: es el tipo más característico de las polineuropatías diabéticas dolorosas. En este trastorno existe una hiperactividad anormal de las fibras nerviosas aferentes que conducen la sensibilidad térmica, haciendo que los pacientes presenten sensaciones de frialdad en sus miembros inferiores sin que estos estén fríos.³³

- *Otras:* existen otros tipos menos frecuentes tales como la polirradiculopatía diabética y la mononeuropatía diabética.³³

2.2.4.4. Fisiopatología.

Se trata de una de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, conllevando a hipoxia y deficiencia de nutrientes en los nervios periféricos y produciendo así su disfunción. Si bien es cierto que el principal mecanismo fisiopatológico es al anterior, se han estudiado otros mecanismos tales como lesión nerviosa por hiperglicemia (estrés oxidativo), anomalías de señalización celular debidas a diacilglicerol y proteína quinasa C, desmielinización de fibras nerviosas, desregulación de los canales de sodio, entre otros.^{1,34}

2.2.4.5. Manifestaciones clínicas.

La neuropatía periférica se presenta en aproximadamente el 25% de los pacientes diabéticos y se caracteriza por presentarse como una neuropatía distal, simétrica y dolorosa. Clínicamente puede presentarse de diversas maneras, dependiendo de si se presenta afección de las fibras nerviosas cortas, largas, autonómicas, lesiones por presión, existiendo de esta manera varios síndromes clínicos. La forma de presentación más frecuente es la polineuropatía simétrica distal, la cual afecta funciones nerviosas sensitivas y motoras, teniendo una distribución “en guante y calcetín”. Clínicamente suele tener un inicio bilateral, y cuando su origen es unilateral, suele progresar hacia la bilateralidad. Suele tener una progresión ascendente, presentando dolor urente y profundo, exacerbándose durante el reposo y de predominio nocturno. Algunos pacientes pueden presentar alteración en la sensibilidad vibratoria y disminución del reflejo alquileo.^{1,34}

2.2.4.6. Diagnóstico.

Su diagnóstico es clínico y existen diversos test que ayudan a corroborar el diagnóstico y a valorar las características e intensidad del dolor. Entre estos test se encuentran el pain detect, test Douleur Neuropathique-4 items (DN4, por sus siglas en francés), test lanss, cuestionario breve del dolor, entre otros.^{1,33}

En un estudio de tesis doctoral del Instituto de Neurociencias y Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada realizado en el año 2014, se realizó un análisis extenso sobre los diversos cuestionarios implicados en la detección y evaluación del dolor neuropático periférico. En este estudio de tesis se observó que el test DN4 obtuvo el valor discriminativo más alto, siendo así el más exacto a la hora de diagnosticar la neuropatía periférica.³³

2.2.4.6.1. Test DN4

El test DN4 fue desarrollado y validado al francés, sin embargo se ha traducido a 15 idiomas. Este test se encuentra validado en español. Este test ha sido utilizado en diversos estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia del dolor neuropático, ya sea en la población general o en poblaciones específicas como es el caso de los pacientes diabéticos. El test DN4 consta de cuatro secciones, entre estas cuatro secciones existen un total de diez ítems. La primera sección está compuesta por tres ítems relacionados con el tipo de dolor, la segunda sección consta de cuatro ítems relacionados con síntomas asociados al dolor, la tercera y cuarta sección constan en total de tres ítems relacionados con la exploración física en el área en la que se presenta el dolor neuropático. Los ítems constan de respuestas binarias, “sí” y “no”, cada “sí” equivale a un punto, y la presencia de cuatro puntos o más hace pensar en un dolor de componente neuropático. Se ha recomendado utilizar los primeros siete ítems como un método de autoevaluación por parte del paciente, demostrando que se obtienen resultados similares que los encontrados al utilizar el test completo (ver anexo 11.4).³³

2.3. Marco teórico.

2.3.1. Deficiencia de vitamina B12 asociada al uso crónico de metformina.

Como se mencionó previamente, durante muchos años la metformina se ha consolidado como el pilar principal en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, ya que ha demostrado tener efectos en la reducción de la glucosa plasmática y efectos pleiotrópicos importantes, así como también un bajo costo. Aunque es un fármaco ampliamente utilizado, se debe reconocer que también posee efectos secundarios

importantes, uno de los más estudiados es la mala absorción de vitamina B12 que se presenta en el 30% de los pacientes con consumo crónico de este medicamento, llegando a producir reducción de los niveles plasmáticos de esta vitamina en un 14-30% de los pacientes. Según se ha identificado en diversos estudios, la reducción de los niveles plasmáticos de vitamina B12 está directamente relacionado con la dosis de metformina utilizada.^{7,9,27}

No están claros los mecanismos por los cuales la metformina causa malabsorción de la vitamina B12, sin embargo se sabe que la absorción de la vitamina B12 depende de su unión al factor intrínseco, de su interacción con el receptor cubilina y de la concentración luminal de calcio. El mecanismo más aceptado hasta la actualidad indica que la metformina proporciona una carga positiva en la superficie luminal de la membrana ileal, lo que provoca el desplazamiento de los cationes divalentes, disminuyendo así la concentración luminal de calcio y por consiguiente la absorción del complejo factor intrínseco - vitamina B12. Otras propuestas menos aceptadas indican que el fármaco podría inducir cambios en la microbiota intestinal, alterando así la morfología ileal y/o la producción del factor intrínseco, los cuales son importantes para la adecuada absorción de la vitamina B12. Por último, algunos estudios señalan que la metformina podría afectar la producción de ácido clorhídrico e inhibir la cubilina.^{27,28,29}

2.3.2. Neuropatía periférica.

La neuropatía periférica se presenta en aproximadamente el 25% de los pacientes diabéticos y se caracteriza por presentarse como una neuropatía distal, simétrica y dolorosa. La fisiopatología no está bien definida, sin embargo se sabe que el daño microvascular que genera la hiperglicemia conlleva a hipoxia y deficiencia de nutrientes en los nervios periféricos, lo que produce su disfunción. Si bien es cierto que el principal mecanismo fisiopatológico es al anterior, también se han estudiado otros mecanismos tales como lesión nerviosa por hiperglicemia (estrés oxidativo), anomalías de señalización celular debidas a diacilglicerol y proteína quinasa C, desmielinización de fibras nerviosas, desregulación de los canales de sodio, entre otros.^{1,34}

2.4. Marco conceptual.

- **Anillo:** compuesto cíclico compuesto por átomos de carbono y otros elementos conectados de tal forma para conseguir un lazo o anillo.³⁰
- **Coenzima:** cofactor orgánico no proteico, termoestables, que unidos a una apoproteína constituyen la holoenzima o forma catalíticamente activa.³⁰
- **Corrina:** compuesto heterocíclico, que forma el esqueleto de la vitamina B12.³⁰
- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):** uno de los tipos principales de DM, caracterizado por una edad típica de comienzo entre los 50 y 60 años, factores genéticos, sedentarismo, inicio gradual con escasos síntomas de alteración metabólica y ausencia de necesidad de insulina exógena; el control dietético con o sin hipoglucemiantes orales habitualmente es eficaz.³⁵
- **Diabetes mellitus:** enfermedad crónica-degenerativa no transmisible que se caracteriza por hiperglicemia, ya sea por pobre producción pancreática o por resistencia periférica a la misma. ¹⁸
- **Disglucemia:** alteración en la homeostasis de la glucosa. ¹⁸
- **Dosis diaria ingerida de metformina:** cantidad de metformina ingerida por el paciente en un día.³⁶
- **Dosis:** cantidad que se administra cada vez, como la cantidad especificada de un medicamento.³⁶
- **Edad:** tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.³⁶

- **Factor intrínseco:** glucoproteína necesaria para la absorción intestinal de vitamina B12.³²
- **Factores de riesgo:** situaciones que aumentan la probabilidad de padecer alguna enfermedad.³⁷
- **Glicemia sérica:** nivel de glucosa sérica en mg/dl. ¹⁸
- **Homeostasis:** propiedad de los organismos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno.³⁸
- **Incidencia:** número de casos nuevos de una enfermedad en un determinado período.³⁷
- **Índice de masa corporal:** relación entre el peso y la altura de una persona en Kg/m².³⁸
- **Islotes pancreáticos:** acúmulo de células que se encargan de producir hormonas, cumpliendo así la función endócrina del páncreas.³⁹
- **Metformina:** hipoglicemiante biguanídico; potencia los efectos de la insulina y se utiliza en el tratamiento de la DM2, administrada por vía oral.³⁸
- **Microbiota:** conjunto de microorganismo que se localizan de manera normal en distintos sitios de los cuerpos pluricelulares.³⁸
- **Niveles séricos de vitamina B12:** cantidad de vitamina B12 medida en el suero sanguíneo.³⁶
- **Proceso autoinmunitario:** proceso en el cual los anticuerpos reconocen antígenos propios e inician respuesta inflamatoria. ¹⁸

- **Resistencia periférica a la insulina:** disminución de la capacidad por parte de las células de utilizar la insulina e incorporar glucosa dentro de ellas.¹⁸
- **Sexo:** condición orgánica, masculina o femenina de una persona.³⁶
- **Suero sanguíneo:** parte de la sangre que permanece líquida después de haberse producido la coagulación.³⁶
- **Test DN4:** cuestionario para la detección de neuropatía periférica.³⁴
- **Vitamina:** cualquiera de las sustancias orgánicas, no relacionadas, que se encuentran en muchos alimentos, en cantidades pequeñas, y que son necesarias en cantidades mínimas para el funcionamiento metabólico normal del organismo. Pueden ser hidrosolubles o liposolubles.³⁶
- **Vitamina B12 o cobalamina:** vitamina hidrosoluble hematopoyética presente en las carnes y productos animales, que para ser absorbida en el intestino tiene que combinarse con el factor intrínseco y cuyo metabolismo está relacionado con el del ácido fólico; necesaria para el crecimiento, replicación celular, adecuado funcionamiento del sistema nervioso y la síntesis de purinas y pirimidinas.³⁶

2.5. Marco geográfico.

El departamento de Guatemala se encuentra situado en la región metropolitana del país, su cabecera departamental es la Ciudad de Guatemala. Según el censo realizado en el año 2002, el departamento contaba con 2,541,581 habitantes. No se cuenta con datos más recientes, sin embargo el Instituto Nacional de Estadística (INE) estimó que para el 30 de junio del año 2019 el departamento de Guatemala contará con 3,531,754 de habitantes. El porcentaje de hombres que habitan en este departamento es de 48.87%, estando por debajo del 51.13% de las mujeres.^{40,41}

El MSPAS estima la tasa de prevalencia nacional de diabetes mellitus, la cual es de 166 casos por cada 100,000 habitantes, sin embargo los habitantes del departamento de

Guatemala cuentan con un riesgo 15 veces mayor, estimándose una tasa de 2,612 casos por cada 100,000 habitantes.⁴²

2.6. Marco institucional.

El Patronato del Diabético es una institución privada no lucrativa con más de 50 años de experiencia con objetivo de prevenir a la población por medio de información y educación médico-nutricional, detectar la enfermedad y proveer educación médico nutricional y brindar tratamiento médico. Cuenta con la peculiaridad de ser la única institución en Guatemala avalada por la federación internacional de Diabetes, quien es la máxima regente a nivel mundial en el tema de salud, actualmente cuenta con 12 filiales en toda la República de Guatemala, cuenta con distinta atención médica especializada como: endocrinología, flebología, odontología, nutrición, nefrología, cardiología, podología, pediatría, oftalmología, gastroenterología; repartidos en 9 filiales, 6 en la ciudad capital y 3 en los departamentos: una en Escuintla, una en Quetzaltenango y la última en Coatepeque; además de contar con farmacia interna y un servicio de laboratorio clínico.⁸

La investigación se realizó en la filial central del Patronato del Diabético ubicada en la 11 calle 1-04 de la Z.1 Ciudad Capital, en el departamento de diabetología de dicha institución.⁸

El departamento de diabetología brinda atención integral a todos los pacientes que acuden a la consulta externa del mismo. La consulta externa de este departamento se atiende de lunes a viernes en horarios de 8:00-11:00 horas. La metodología es la siguiente: los pacientes acuden a esta institución antes de las 8:00 horas y se presentan a la recepción, lugar en el cual se les brinda un número y posteriormente son llevados a la sala de espera, esperando que su turno llegue para poder ser llamados a una clínica privada en la cual serán atendidos.⁸

2.7. Marco legal.

Desde la primera sección de la Constitución de la República de Guatemala se garantiza la protección del ciudadano, citando de la siguiente manera:

- Artículo 1: protección a la persona. El estado de Guatemala se organiza para proteger a la persona y a la familia, su fin supremo es la realización del bien común.

- Artículo 3: responsabilidad social: Todos los habitantes de la República están obligados a velar, mejorar y conservar su salud personal, familiar y comunitaria, así como las condiciones de salubridad del medio en que viven y desarrollan sus actividades.
- Artículo 9, inciso D: las universidades y otras instituciones formadoras de recursos humanos, promoverán en forma coordinada con los Organismos del Estado e instituciones del Sector, la investigación en materia de salud, la formación y capacitación de recursos humanos en los niveles profesionales y técnicos.
- Artículo 93: derecho a la salud. El goce de la salud es derecho fundamental del ser humano, sin discriminación alguna.
- Artículo 94: obligación del estado sobre salud y asistencia social. El estado velará por la salud y la asistencia social de todos los habitantes. Desarrollará, a través de sus instituciones, acciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, coordinación y las complementarias pertinentes a fin de procurarles el más completo bienestar físico, mental y social.
- El código deontológico en su artículo 59, inciso 2 cita: el médico investigador debe adoptar todas las precauciones posibles para preservar la integridad física y psíquica de los sujetos de investigación, teniendo especial cuidado en la protección de los individuos pertenecientes a colectivos vulnerables, concluyendo en que el bien del ser humano debe prevalecer sobre los intereses de la sociedad y la ciencia.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general.

Describir a los pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica, con uso crónico de metformina y deficiencia de vitamina B12, que acuden al Patronato del Diabético, zona 1 de Guatemala, en los meses de julio y agosto del año 2019.

3.2. Objetivos específicos.

- 3.2.1.** Identificar las condiciones biológicas (edad y sexo) más frecuentemente encontradas en esta población.
- 3.2.2.** Calcular el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica.
- 3.2.3.** Calcular el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica que presentan valores bajos de vitamina B12.
- 3.2.4.** Calcular el porcentaje de pacientes sin neuropatía periférica que presentan valores bajos de vitamina B12.
- 3.2.5.** Medir los valores séricos de vitamina B12 y su distribución según la dosis de metformina consumida.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1. Enfoque y diseño de investigación.

4.1.1. Enfoque.

Cuantitativo.

4.1.2. Diseño de investigación.

Investigación observacional, transversal y descriptiva.

4.2. Unidad de análisis y de información.

4.2.1. Unidad de análisis.

- Datos registrados en el instrumento de recolección de datos.

4.2.2. Unidad de información.

- Pacientes del Patronato del Diabético, diabéticos tipo 2 con uso de metformina por 5-10 años.
- Registro de medición de valores de vitamina B12 del laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano.

4.3. Población y muestra.

4.3.1. Población.

- Población diana: pacientes del Patronato del Diabético, mayores de 18 años, diabéticos tipo 2 con uso de metformina por 5-10 años.
- Población de estudio: pacientes del Patronato del Diabético, mayores de 18 años, diabéticos tipo 2 con uso de metformina por 5-10 años que cumplieron los criterios de selección (inclusión y exclusión) en los meses de julio y agosto del año 2019.

4.3.2. Muestra.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que habían consumido metformina por 5-10 años.

4.3.2.1. Marco muestral.

4.3.2.1.1. Unidad primaria de muestreo.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que habían consumido metformina por 5-10 años.

4.3.2.2. Tipo y técnica de muestreo.

Se determinó mediante un muestreo de tipo probabilístico aleatorio simple sin reemplazo, con una población de 240 personas con diabetes mellitus tipo 2 con un tiempo de evolución entre 5 y 10 años. La muestra se calculó a través del programa Epi info 7.2 con los siguientes valores:

- Nivel de confianza del 95%.
- Margen de error al 5%.
- Una frecuencia esperada del 63%.⁴


$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$

n= Tamaño de la muestra
Z= Nivel de confianza deseado
p= Proporción de la población con la característica deseada (éxito)
q= Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso)
e= Nivel de error dispuesto a cometer
N= Tamaño de la población

Con dichos valores se obtuvo una muestra de 144 personas. Se escogió una frecuencia esperada de 63%, siendo esta la frecuencia media observada en el estudio de tesis de grado realizado en diversos hospitales de Guatemala en el año 2012. Se escogió un nivel de confianza del 95% y un margen de error al 5% para obtener resultados estadísticamente significativos.⁴

Marco muestral con los sujetos seleccionados; se tomó en cuenta que al ser muestreo aleatorio simple sin reemplazo, un mismo participante no puede ingresar al estudio en dos oportunidades. Para lograr el muestreo se realizó el siguiente procedimiento: se elaboraron números del 1 al 240, los cuales fueron repartidos a los pacientes que acudieron al Patronato del Diabético durante los días del trabajo de campo y que cumplían con los criterios de elegibilidad. Cada día se repartieron los números en orden, iniciando el primer día con el número uno y finalizando con un número variable, determinado por la cantidad de pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad; los días posteriores se iniciaron con el número siguiente al último número brindado el día previo, y se

finalizó con un número variable, determinado por el número de pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad. No se brindó más de un número por participante para evitar que un mismo sujeto volviera a ser selecto y también se obtuvo un registro con el número de historia clínica de los sujetos previamente selectos para tener un mayor control. La repartición de números culminó cuando el número 240 fue entregado. Los participantes selectos fueron los que obtuvieron los siguientes números:



2	34	67	106	133	169	204	233
3	36	71	107	137	170	206	234
5	37	72	108	140	171	207	239
6	41	73	109	142	174	208	240
7	44	74	110	143	175	209	
9	45	75	111	144	177	211	
10	47	79	112	145	179	212	
11	48	80	113	146	180	214	
13	49	81	114	151	182	215	
14	50	82	115	152	185	218	
17	51	84	116	153	186	219	
19	52	85	118	154	188	220	
20	54	86	119	157	191	221	
23	55	87	121	159	192	223	
25	57	88	123	161	193	225	
26	58	91	124	162	194	226	
28	59	96	125	164	196	227	
30	60	97	126	165	197	229	
32	61	99	129	166	201	230	
33	66	103	130	168	203	232	

La lectura de los números previamente indicados se realizó en forma vertical por columnas, tal como lo indica la flecha. Se inició con la primera columna y al finalizar la misma se procedió con la siguiente, y así sucesivamente.

4.4. Selección de sujetos de estudio.

4.4.1. Criterios de inclusión.

- Paciente mayor de 18 años, hombre o mujer, que aceptara participar voluntariamente, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a los criterios de la ADA (American Diabetes Association), que hubiese consumido metformina por 5-10 años y que asistiera a la consulta externa del Patronato del Diabético.

4.4.2. Criterios de exclusión.

- Paciente que presentara alguna condición patológica o no patológica que disminuyera los valores de vitamina B12 (ver anexo 11.2).
- Paciente que presentara alguna condición patológica o no patológica que pudiese causar neuropatía periférica (ver anexo 11.3).
- Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 por un período mayor a 10 años.

4.5. Definición y operacionalización de variables.

Macro-Variable	Micro-Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Criterios de clasificación
Condiciones biológicas	Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento ³⁸	Años de vida cumplidos al momento del estudio referido por el paciente	Numérica	Razón	Años
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de una persona ³⁸	Sexo con el cual el paciente se identifica al momento del estudio	Catagórica dicotómica	Nominal	Masculino / Femenino
	Test DN4	Cuestionario para la detección de neuropatía periférica en diabéticos ³⁶	Resultado del test DN4, un test con 4 preguntas positivas se considera positivo, caso contrario, negativo	Catagórica dicotómica	Nominal	Positivo/ Negativo
Neuropatía periférica	Valores séricos de vitamina B12	Cantidad de vitamina B12 medida en el suero sanguíneo ³⁸	Medición de la cantidad de vitamina B12 en suero sanguíneo obtenida a través de la técnica de ELISA	Numérica	Razón	pg/ml
	Dosis diaria ingerida de metformina	Cantidad de metformina ingerida por el paciente en un día ³⁸	Cantidad de metformina ingerida por el paciente en un día, referida por el mismo al momento del estudio	Numérica	Razón	mg/día

4.6. Recolección de datos.

4.6.1. Técnica.

Para el cumplimiento de los objetivos de investigación se realizaron cinco pasos en específico, las cuales fueron:

- **Entrevista:** se preguntó a los pacientes de la consulta externa de diabetología del Patronato del Diabético acerca del tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, tiempo de uso y dosis ingerida de metformina, así como comorbilidades asociadas. Los investigadores realizaron la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes previamente seleccionados en la entrevista para confirmar la veracidad de la información brindada por los mismos, esto con el fin de escoger a la población idónea que cumpliera con los criterios de elegibilidad del estudio.
- **Test DN4:** a los sujetos que cumplieron con los criterios de elegibilidad del estudio se les realizó el test DN4, el cual culminó con uno de los dos posibles resultados (negativo/positivo).
- **Obtención de muestra sérica:** los participantes del estudio fueron sometidos a un proceso de extracción de una muestra sanguínea por parte de los investigadores, los cuales previamente fueron estandarizados por parte del personal del laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano, para obtener la técnica correcta de extracción de muestras sanguíneas.
- **Almacenamiento y transporte de la muestra:** posterior a la toma de la muestra sanguínea, la sangre se almacenó en tubos de ensayo de química con gel, el cual se almacenó en una hielera con 3 baterías para lograr una temperatura entre 2-8°C. Al final de cada jornada, dicha hielera se transportaba al laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano para el procesamiento de las muestras recolectadas. Dicho paso fue realizado por los investigadores, quienes previamente fueron estandarizados por parte del personal del laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano, para obtener la técnica correcta del transporte de muestras sanguíneas.

- **Análisis de muestra:** se llevó a cabo en el laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano a través del kit Accudiag vitamina b12 ELISA KIT cat#3125-25, dicho paso fue realizado por el equipo químico biológico de esta institución.

4.6.2. Proceso.

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

- Se solicitó autorización por medio de cartas oficiales a las autoridades de la Consulta Externa del Patronato del Diabético, así como al comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Coordinación de Trabajos de Graduación (COTRAG) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Se aprobó el protocolo de investigación por las autoridades de las tres entidades previamente mencionadas en el apartado anterior.
- Los investigadores se presentaron a la Consulta Externa del Patronato del Diabético durante los meses de julio y agosto del año 2019, en horario de 08:00 a 12:00, sitio en el cual se realizó la captación de los sujetos de estudio.
- Para llevar a cabo la captación de los sujetos de estudio los investigadores realizaron una pequeña presentación pública con los sujetos presentes, la cual constó de: nombres y apellidos de los investigadores, grado académico e institución a la que pertenecen. Además, se explicaron los aspectos generales del presente estudio, el procedimiento que se realizó en cada sujeto participante, los riesgos y beneficios que conlleva este procedimiento.
- A los sujetos dispuestos a participar en el estudio se les brindó una explicación más extensa abordando los temas principales: plan educacional sobre diabetes y neuropatía diabética, objeto del estudio, importancia de su participación, en que consiste el test DN4, los dos posibles resultados del test DN4 y cómo se realiza la medición de la vitamina B12.
- Se realizó una pequeña entrevista, por parte de los investigadores, a los sujetos dispuestos a participar en el estudio para determinar que cumplieran con los criterios de elegibilidad para el estudio.
- Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los sujetos previamente elegidos en la entrevista, esto con el fin de corroborar la veracidad de la información brindada por los sujetos.

- A los sujetos que cumplieron con los criterios de elegibilidad se les brindó un consentimiento informado, el cual se realizó con base a los estatutos establecidos por COTRAG, con el cual se asegura la confiabilidad de la información ya que el mismo cuenta con la firma de cada paciente (en caso de no poder firmar se colocó la huella digital del dedo índice de la mano derecha). El consentimiento informado fue leído por el investigador hacia el participante y explicado en su totalidad, el participante firmó estando de acuerdo (ver anexo 11.5).
- Los investigadores procedieron a realizar el test DN4 a los sujetos de estudio.
- El participante que obtuvo una puntuación en el test DN4 menor a 4 puntos se consideró negativo, por lo que se procedió a brindar un plan educacional extenso sobre diabetes mellitus tipo 2, sus complicaciones agudas y crónicas, haciendo especial énfasis en la neuropatía diabética, como identificarla, prevenirla y cómo actuar al momento de detectarla. El paciente que obtuvo una puntuación en el test DN4 de 4 puntos o más, se consideró como positivo, por lo que se procedió a brindar un plan educacional extenso sobre diabetes mellitus tipo 2, sus complicaciones agudas y crónicas, haciendo especial énfasis en la neuropatía diabética, su tratamiento, cómo detectar un fallo terapéutico y la importancia de llevar su seguimiento para evitar posibles complicaciones como el pie diabético.
- Se procedió con la segunda fase del estudio, la cual consistió en la extracción de una muestra de sangre, la cual fue realizada por los investigadores quienes previamente fueron estandarizados por parte del personal del laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano, para obtener la técnica correcta de la extracción de muestras sanguíneas.

La técnica estandarizada fue la siguiente:

- Etiquetar el tubo de ensayo recolector con nombre completo del paciente y número de registro.
- Preparar el material para la extracción sanguínea.
- Realizar lavado de manos clínico.
- Colocación de guantes descartables.
- Informar al paciente en relación al procedimiento.
- Acomodar al paciente en una posición confortable para la extracción.
- Colocar torniquete.
- Seleccionar la vena a puncionar mediante palpación.

- Realizar asepsia con alcohol etílico al 70%.
 - Fijar la vena sin entrar en contacto con la zona preparada (colocar el dedo pulgar junto a la vena y tirar hacia abajo, luego con el dedo índice sobre el área tirar hacia arriba, con cuidado de no contaminar).
 - Antes de puncionar observar que el bisel este hacia arriba; en un ángulo entre 10 y 30 grados para atravesar la piel y luego disminuir el ángulo para no atravesar la vena.
 - Al observar el retorno venoso, soltar la fijación, aflojar el torniquete y jalar el émbolo hasta tener la cantidad de sangre necesaria.
 - Al terminar de colectar la sangre, remover la aguja del brazo con un movimiento suave sin apretar el área de punción con el algodón.
 - Al retirar completamente la aguja, presionar el algodón sobre el sitio de punción, aplicando una presión adecuada, no excesiva para evitar la formación de hematoma.
 - Llenar el tubo con 5cc de muestra recolectada.
 - Descartar la aguja y la jeringa en un contenedor apropiado.
- Las muestras obtenidas en el Patronato del Diabético fueron almacenadas en tubos previamente rotulados, con gel y organizado en gradillas para su transporte diario en una hielera con 3 baterías para mantener una temperatura entre 2-8°C, la cual fue monitorizada constantemente con un termómetro; el destino final fue el laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano, dicho paso fue realizado por los investigadores quienes previamente fueron estandarizados por parte del personal del laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano, para obtener la técnica correcta del transporte de muestras sanguíneas; se realizó diariamente posterior a las 12:00hrs.
 - La medición de vitamina B12 se llevó a cabo a través del kit AccuDiag vitamina B12 ELISA kit, el cual es un ensayo de 2 pasos basado en una muestra automatizada pretratada para determinar la presencia de vitamina B12 en suero humano y plasma. Dicho paso fue realizado por el equipo químico biológico del laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano.
 - Se expresa la estandarización de la muestra: no se utilizaron especímenes inactivos con calor, mezclados, intensamente hemolizados o con contaminación microbiana evidente. Cuando no fue posible realizar el procesamiento de la muestra el mismo día de su extracción, el suero se separó del sedimento y se almacenó como máximo

por 3 días a temperatura ambiente o un máximo de 7 días a temperatura de 2-8°C. Se necesitó como mínimo 150ul de plasma para llevar a cabo el análisis.

- Para garantizar la integridad de los reactivos se cumplieron los siguientes aspectos: los reactivos se almacenaron dentro o fuera del AccuDiag B12 iSystem a una temperatura entre 2-8°C; la estabilidad y el uso de los reactivos se determinaron cuando el valor de un control se encontraba dentro de los límites normales esperados.
- Los datos recolectados fueron ingresados diariamente a la base de datos establecida para su posterior análisis estadístico, dicho paso fue realizado por los investigadores.

4.6.3. Instrumento.

El instrumento de recolección de datos, que fue elaborado exclusivamente para la realización de este estudio, estaba compuesto por dieciséis preguntas cerradas divididas en tres secciones:

- Primera sección: en esta sección se documentaron los datos generales tales como número de registro clínico, número telefónico, edad y sexo, con cuatro preguntas cerradas.
- Segunda sección: consistió en el test DN4, el cual consta de diez preguntas cerradas, con una puntuación de un punto cada respuesta positiva, un resultado final igual o mayor a 4pts fue interpretado como positivo para dolor neuropático.
- Tercera sección: consistió en datos acerca de la dosis ingerida de metformina y los valores captados de vitamina B12, constituyendo 2 preguntas cerradas (ver anexo 11.6).

4.7. Procesamiento y análisis de datos.

4.7.1. Procesamiento de los datos.

Una vez finalizada la recolección de los datos, se continuó con el procesamiento de los mismos. Se codificaron las variables para luego ser incluidas en una base de datos que se creó en el programa Microsoft Office Excel versión 2013.

Cada instrumento de recolección de datos contó con un número de boleta para poder registrar los datos de manera ordenada. Además, el instrumento de recolección de

datos contó con un número de registro y un número telefónico: el número de registro ayudó a facilitar el reconocimiento de cada participante, y fue el mismo número que el otorgado para el reconocimiento de su historia clínica en el patronato del diabético; el número telefónico ayudó a facilitar la localización de los participantes.

En cuanto a las condiciones biológicas, se contó con sexo y edad. El sexo se clasificó como masculino o femenino; la edad se registró en el instrumento de recolección de datos como la edad exacta que el participante tuviera al momento del estudio, pero para su análisis se procedió a agruparla según la clasificación etaria de la OMS como siguiente: 18-45 años, 46-65 años y >de 65 años.

Para el registro y análisis de los datos obtenidos a partir del test DN4, se registró el puntaje (obtenido por la cantidad de ítems positivos) en el instrumento de recolección de datos tanto para los participantes con resultado positivo como negativo, sin embargo para su análisis solamente se utilizó el resultado del test (positivo o negativo), no la puntuación.

A partir de los valores séricos que se obtuvieron a través del test de ELISA Accudia vitamina B12, se registró en el instrumento de recolección de datos la cifra exacta de los valores séricos de vitamina B12 de los pacientes, y se agrupó en 3 categorías como siguiente: bajo <187pg/ml, normal 187-883pg/ml y alto >883pg/ml, para su análisis.

De igual manera, se realizó el registro de la dosis exacta de metformina que el paciente consume por día en el instrumento de recolección de datos, y se agrupó en 3 categorías como siguiente: baja 500-1,499mg/día, media 1,500-2,499mg/día y alta $\geq 2,500$ mg/día, para su análisis.

4.7.2. Análisis de los datos.

Primer paso: se creó una base de datos a partir de los obtenidos en el instrumento de recolección de datos, en el programa Microsoft Office Excel versión 2013, y se ingresaron los datos dos veces para evitar incongruencias, errores y faltantes.

Segundo paso: se describieron los datos encontrados de acuerdo a los objetivos planteados y se presentaron los resultados en tablas de acuerdo a los objetivos específicos de investigación, así como se presenta a continuación:

- Objetivo específico número uno: identificar las condiciones biológicas (edad y sexo) más frecuentemente encontradas en esta población. Para cumplir este objetivo la variable numérica “edad” se presentó en la forma en que fue agrupada en el plan de procesamiento de los datos. Los datos de las variables “edad” y “sexo” se presentaron utilizando frecuencias y porcentajes, y además se analizaron mediante el uso de medidas de tendencia central, permitiendo de esta manera conocer la edad media, el grupo etario y el sexo más frecuentemente afectado.
- Objetivo específico número dos: calcular el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica. Para cumplir este objetivo se utilizó la cantidad de pacientes con resultado positivo en el test DN4 y se dividió dentro del total de pacientes estudiados. Los datos fueron presentados mediante el uso de frecuencias y porcentajes.
- Objetivo específico número tres: calcular el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica que presentan valores bajos de vitamina B12. Para cumplir este objetivo se utilizaron los valores de vitamina B12 de los pacientes con resultado positivo en el test DN4. Los datos fueron presentados mediante el uso de frecuencias y porcentajes.
- Objetivo específico número cuatro: calcular el porcentaje de pacientes sin neuropatía periférica que presentan valores bajos de vitamina B12. Para cumplir este objetivo se utilizaron los valores de vitamina B12 de los pacientes con resultado negativo en el test DN4. Los datos fueron presentados mediante el uso de frecuencias y porcentajes.
- Objetivo específico número cinco: medir los valores séricos de vitamina B12 y su distribución según la dosis de metformina consumida. Para cumplir este objetivo se midieron los valores séricos de vitamina B12 en los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad, los valores fueron agrupados en las categorías mencionadas en el apartado “procesamiento de los datos” y finalmente los datos se distribuyeron según las categorías de dosis diaria ingerida de metformina, mencionadas en el mismo apartado.

4.8. Alcances y límites de la investigación.

4.8.1. Obstáculos.

Dentro de los obstáculos que se encontraron durante la realización del estudio cabe mencionar el atraso de 4 semanas por parte del proveedor del kit de vitamina B12 ELISA KIT cat#3125-25, lo cual retrasó en gran medida la realización del trabajo de campo. Además, el Centro Universitario Metropolitano fue cerrado por miembros del Colectivo Estudiantil Universitario por aproximadamente 17 días, lo cual imposibilitó la realización del trabajo de campo durante ese tiempo. Finalmente, el desconocimiento de los pacientes, tanto del nombre como de la dosis de los fármacos que consumían, no permitió la participación de algunos de los mismos.

4.8.2. Alcances.

Con la presente investigación se midieron los valores séricos de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 que consumieron metformina por 5-10 años. De esta manera se logró obtener una visión general de los niveles de vitamina B12 en esta población, así como también se realizó una comparación de los niveles de vitamina B12 en pacientes con neuropatía periférica y sin neuropatía periférica. También se determinó el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica. Además, se calculó el porcentaje de pacientes con y sin neuropatía periférica que presentaron valores bajos de vitamina B12. Finalmente esta investigación servirá como base para en un futuro poder realizar investigaciones con diseños más complejos que permitan el mejor entendimiento de esta enfermedad, una detección oportuna y un tratamiento médico óptimo. Todo lo anterior fue determinado en los pacientes que asisten a su control en la Consulta externa del Patronato del Diabético zona 1 de Guatemala, Guatemala.

4.9. Aspectos éticos.

4.9.1. Principios éticos generales.

Cada participante en el presente estudio fue informado del objetivo del mismo, por medio de un consentimiento informado, en donde se explicó explícitamente el objetivo del

estudio y el procedimiento a seguir, y se solicitó el consentimiento del participante cumpliendo el principio bioético de autonomía del paciente. Los datos brindados por el paciente, así como las encuestas realizadas, fueron utilizados únicamente para fines académicos, los datos personales de cada paciente son conocidos únicamente por los investigadores, esto para garantizar la confidencialidad del mismo.

Se cumplió el principio ético de no maleficencia ya que se obtuvo una muestra de sangre cumpliendo todos los requisitos de bioseguridad necesarios, el beneficio de la investigación supera el riesgo de la obtención de la muestra sanguínea.

Para cumplir el principio ético de beneficencia, se coordinó junto al Patronato del Diabético, en que al momento de detectar un nivel bajo de vitamina B12 en sangre, se organizó una cita al paciente, en donde se le dio un amplio plan educacional acerca de la condición presentada, su asociación con el medicamento y los riesgos que dicha deficiencia pudiese conllevar, así mismo se recomendó la administración de complejo B como terapéutica a la deficiencia de vitamina B12.

Fueron tomados en cuenta como participantes a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplieron los criterios de exclusión, sin importar su raza, etnia, ideología religiosa o política, incluyendo si así lo desean las personas vulnerables, cumpliendo así el principio de justicia distributiva.

4.9.2. Categoría de riesgos

Esta investigación se clasifica como Categoría II, mínimo riesgo, ya que se realizó el registro de datos a través de una extracción de sangre.

4.9.3. Pautas CIOMS (consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas)

Las pautas CIOMS utilizadas en esta investigación son las siguientes:

- Pauta 1, valor social y científico, y respeto por los derechos: el valor social que se generó en la siguiente investigación quedó demostrado a través de sus tres factores: Calidad de la información generada a través de una metodología eficaz y sin conflictos de interés, se

abordaron temas importantes como lo es la neuropatía periférica en diabéticos y su formulación para la intervención de la misma.

- Pauta 3, distribución equitativa de beneficios y cargas en la selección de individuos y grupos de participantes en la investigación: para asegurar que los beneficios de la investigación se distribuyeron de forma justa y que ningún grupo o clase de personas asuma una parte mayor que su cuota justa de los riesgos o las cargas por su participación en la investigación, se realizó un correcto muestreo aleatorio y una correcta selección de sujetos de estudio, así mismo el beneficio de la investigación se gozó por todos los participantes.
- Pauta 4, beneficios individuales y riesgos en una investigación: en esta investigación se expuso al riesgo de una extracción de una muestra sanguínea a los participantes, el cual se minimizó al aplicar una adecuada técnica y el empleo previo de normas de bioseguridad. Los riesgos fueron superados por los beneficios ya que al momento de obtener un resultado de vitamina B12 disminuido se puso en práctica un plan de acción (descrito en procesos).
- Pauta 6, atención de necesidad de salud de los participantes: al tratar con pacientes diabéticos de diverso tiempo de evolución, al encontrar a pacientes no elegibles por comorbilidades asociadas diagnosticadas o subdiagnosticadas, se brindó un amplio plan educacional así como la coordinación con el Patronato del Diabético para su atención integral.
- Pauta 9, personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado: para respetar la autonomía del participante, al momento de cumplir criterios de elegibilidad se brindó la información importante, puntual y precisa del objeto de estudio, así como un amplio plan educacional acerca de la patología base y sus complicaciones, se abstuvo de engañar injustificadamente u ocultar información pertinente o que ejerciera influencia indebida o coacción,

así mismo se verificó que los participantes hubieran comprendido la información a través de retroalimentación, además se dio la oportunidad y tiempo suficiente para que el sujeto de estudio por cuenta propia decidiera participar o no. Posterior al cumplimiento de todo lo anterior se brindó un consentimiento informado por escrito, en donde se sintetizó la información brindada y se obtuvo la firma del participante (anexo 11.5).

- Pauta 11, recolección, almacenamiento y uso de material biológico datos relacionados: en esta investigación se recolectó el material biológico de sangre, se almacenó brevemente sin la utilización de biobanco y se analizó el suero para la detección de valores séricos de vitamina B12, previo a dicha recolección el participante debió de estar de acuerdo y firmar un consentimiento informado. El material residual no se almacenó para futuras investigaciones y fue descartado como infecto-contagioso, se protegió la confidencialidad de la información vinculada al material, para lo cual, solo se compartieron datos anónimos o codificados con los investigadores y se limitó el acceso de terceros al material.
- Pauta 12, recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud: en esta investigación se recolectaron, almacenaron y utilizaron datos de la patología del paciente, características y número telefónico para su posterior localización. Previo a dicha recolección, el participante debió de estar de acuerdo y firmar un consentimiento informado.
- Pauta 14, tratamiento y compensación por daños relacionados con una investigación: se veló por el bienestar de los participantes minimizando los riesgos de procedimientos tanto físico, psicológicos u otro tipo.
- Pauta 18, las mujeres como participantes en una investigación: las mujeres fueron incluidas dentro de la población a estudiar.

5. RESULTADOS

Se presentan los datos de 144 pacientes diabéticos tipo 2 que consumieron metformina por 5 a 10 años, en el Patronato del Diabético, zona 1 de Guatemala, en los meses de julio y agosto del año 2019. Se realizó la determinación de neuropatía a través del test DN4, posteriormente se obtuvieron muestras séricas para la determinación de niveles de vitamina B12. Los resultados fueron obtenidos a través de un análisis estadístico descriptivo. Los niveles de vitamina B12 fueron comparados según presencia de neuropatía y de dosis diaria consumida de metformina.

Los resultados se presentarán en el siguiente orden:

- Condiciones biológicas.
- Total de pacientes con neuropatía periférica en el Patronato del Diabético.
- Valores de vitamina B12 en pacientes con neuropatía periférica.
- Valores de vitamina B12 en pacientes sin neuropatía periférica.
- Valores de vitamina B12 según dosis diaria ingerida de metformina.

5.1. Condiciones biológicas.

Tabla 5.1 Condiciones biológicas de los pacientes.

	n=144	
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
$\bar{x} \pm \sigma$ (59 \pm 1.76 DE)		
18-45 años	16	11
46-65 años	88	61
>65 años	40	28
Sexo		
Masculino	60	42
Femenino	84	58

5.2. Total de pacientes con neuropatía periférica en el Patronato del Diabético.

Tabla 5.2 Frecuencia de neuropatía periférica en el Patronato del Diabético.

n=144		
Neuropatía periférica	Frecuencia	Porcentaje
<i>Positivo</i>	63	44
<i>Negativo</i>	81	56

5.3. Valores de vitamina B12 en pacientes con neuropatía periférica.

Tabla 5.3 Valores de vitamina B12 en pacientes con neuropatía periférica.

n=63		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
$\bar{x} \pm \sigma$ (509.87 \pm 39.85 pg/ml)		
<i>Valores bajos de vitamina B12</i>	8	13
<i>Valores normales o altos de vitamina B12</i>	55	87

5.4. Valores de vitamina B12 en pacientes sin neuropatía periférica.

Tabla 5.4 Valores de vitamina B12 en pacientes sin neuropatía periférica.

Variable	Frecuencia	n=81
		Porcentaje
$\bar{x} \pm \sigma$ (514.66 \pm 23.61 pg/ml)		
Valores bajos de vitamina B12	12	15
Valores normales o altos de vitamina B12	69	85

5.5. Valores de vitamina B12 según dosis ingerida de metformina.

Tabla 5.5 Valores séricos de vitamina B12 según dosis ingerida de metformina.

Valores de vitamina B12 (pg/ml)	Dosis de metformina mg/día			n=144
	<i>Baja</i> f (%)	<i>Media</i> f (%)	<i>Alta</i> f (%)	Total f (%)
$\bar{x} \pm \sigma$ (512.27 \pm 29.82 pg/ml)				
Bajo	10 (16%)	9 (14%)	1 (5%)	20 (14%)
Normal	48 (76%)	50 (80%)	14 (78%)	112 (78%)
Alto	5 (8%)	4 (6%)	3 (17%)	12 (8%)
Total	63 (100%)	63 (100%)	18 (100%)	144 (100%)

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se contó con una muestra de 144 participantes, de los cuales el 58% (84) pertenecía al sexo femenino (ver tabla 5.1). Esta observación difiere con la observada en el Patronato del Diabético en el año 2015, en donde el sexo que consultó con mayor frecuencia fue el masculino,²¹ sin embargo es compatible con el hecho de que en la población guatemalteca diabética, el sexo femenino es quien más acude a consulta,⁵ y esto probablemente se deba a las diferencias ocupacionales que se observan en ambos grupos, lo que permite al sexo femenino contar con una mayor cantidad de tiempo libre y de esta manera aumentar su disponibilidad para consultar más fácilmente.

Los participantes estudiados estaban comprendidos entre los 38 y 86 años, de estos, el 61% (88) se encontraba entre 46-65 años, con una media de 59 ± 1.76 DE (ver tabla 5.1). Esta observación es compatible con la observada en el estudio “Niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina”, realizado en la población guatemalteca, en el cual se observó una edad media de 57.1 ± 10.9 DE años y el grupo etario más afectado fue el de 48-67 años (65.3%).¹⁶ Las observaciones anteriores son atribuidas al hecho de que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 es cuatro veces mayor en los pacientes de 40 años o más, que en el grupo de 20-39 años.²¹

De acuerdo al test DN4, se identificó un resultado positivo en el 44% (63) de los participantes (ver tabla 5.2). Estos resultados difieren con los encontrados en estudios previos sobre la prevalencia de neuropatía periférica en la población guatemalteca, en los años 2009 y 2012, en donde la prevalencia fue de 69% y 63% respectivamente.⁴ La menor prevalencia de la neuropatía periférica observada en el Patronato del Diabético, puede deberse al mejor nivel socioeconómico que presenta la población que consulta en dicha institución, ya que se trata de una institución privada, en tanto que la población de los estudios previamente mencionados, estaba conformada por participantes de varias instituciones públicas, en donde tiende a observarse un nivel socioeconómico más bajo.

De los pacientes que presentaron neuropatía periférica, el 13% (8) presentó niveles reducidos de vitamina B12 (ver tabla 5.3).

De los pacientes que no presentaron neuropatía periférica, el 15% (12) presentó niveles reducidos de vitamina B12 (ver tabla 5.4).

A diferencia de lo observado en otras poblaciones, en las cuales sí se ha reconocido la deficiencia de vitamina B12 como un factor etiológico importante en el desarrollo de la neuropatía periférica,^{12,13} todo parece indicar que la deficiencia de vitamina B12 no juega un papel primordial en la fisiopatología de la neuropatía periférica en esta población, ya que no existió diferencia significativa en la frecuencia observada de valores bajos de vitamina B12 de pacientes con neuropatía periférica y de pacientes sin la misma, sin embargo hace falta realizar investigaciones con diseños más complejos para poder confirmar o rechazar dicha hipótesis.

De los sujetos a estudio se encontró que el 14% (20) presentó un nivel de vitamina B12 bajo (ver tabla 5.5). Los datos obtenidos concuerdan con los observados en el estudio de tesis de médico y cirujano titulado “Niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina” realizado en el año 2018 en el Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios, en donde el 12% de los individuos estudiados presentaron niveles bajos de vitamina B12.¹⁶ Tanto en el presente estudio, como en el citado anteriormente, se observó que aproximadamente uno de cada diez pacientes presentó valores disminuidos de vitamina B12.

Así mismo se encontró que el 13% (18) tenía un consumo diario de metformina alto (ver tabla 5.5). Esta observación difiere ligeramente con la observada en el estudio de tesis mencionado en el apartado anterior, ya que en este, el 28% de los pacientes presentó consumo diario de metformina alto.¹⁶ Dicha diferencia observada puede deberse al hecho de que en ambos estudios se utilizaron puntos de corte diferentes, siendo mayores los valores utilizados en el presente estudio, por lo que una menor cantidad de pacientes presentaba la dosis suficientemente elevada para ser clasificado en la categoría de “dosis altas”.

También se encontró que de los pacientes con consumo alto de metformina, solo el 5% (1) presentó niveles reducidos de vitamina B12 (ver tabla 5.5). A diferencia de lo observado en múltiples estudios, en la presente investigación no se evidenció el mayor riesgo de deficiencia de vitamina B12 que conlleva el consumo crónico de altas dosis de

metformina.^{9,10,11,14} De esta manera, los datos se asejaron al estudio “Metformin use is not associated with B12 deficiency or neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Qatar”, publicado en el año 2018, en el cual se concluyó que el uso de metformina no está asociado con la deficiencia de vitamina B12 o neuropatía periférica en pacientes diabéticos tipo 2 en Qatar. ¹⁵

Entre las fortalezas del presente estudio, es que fue avalado por el comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, además aporta datos importantes para el conocimiento de este tema en esta población, pudiendo ser utilizado en un futuro como base, para poder realizar estudios con diseños más complejos que permitan dilucidar más acerca de la fisiopatología de la neuropatía periférica en esta población.

7. CONCLUSIONES

- 7.1.** En cuanto a las condiciones biológicas, se encontró un predominio del sexo femenino y del grupo etario de 46-65 años.
- 7.2.** El 44% de los pacientes estudiados padecía neuropatía periférica.
- 7.3.** De los pacientes con neuropatía periférica, se identificó que el 13% presentó niveles reducidos de vitamina B12.
- 7.4.** De los pacientes sin neuropatía periférica, se identificó que el 15% presentó niveles reducidos de vitamina B12.
- 7.5.** Únicamente el 5% de los pacientes con consumo alto de metformina presentó niveles reducidos de vitamina B12.

8. RECOMENDACIONES

A los médicos tratantes de la clínica de diabetología de la consulta externa del Patronato del Diabético z.1 de Guatemala:

- 8.1.** Debido al porcentaje elevado de pacientes con neuropatía periférica, realizar jornadas para la detección oportuna de dicha complicación.
- 8.2.** Realizar un estrecho seguimiento a los pacientes con neuropatía periférica, principalmente a los que presentan consumo crónico de metformina y niveles reducidos de vitamina B12, para valorar la suplementación con dicho micronutriente.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala:

- 8.3.** Realizar investigaciones posteriores utilizando diseños más complejos, en pacientes diabéticos tipo 2 con consumo crónico de metformina y neuropatía periférica, para poder profundizar cada vez más en el comportamiento de la neuropatía periférica en la población guatemalteca.

9. APORTES

En la presente investigación se impartieron charlas educativas a pacientes que acudieron al Patronato del diabético Z.1 Guatemala, en la misma se dio a conocer un plan educacional extenso sobre diabetes mellitus tipo 2, sus complicaciones agudas y crónicas, haciendo especial énfasis en la neuropatía periférica, como identificarla, prevenirla y cómo actuar al momento de detectarla; así como su tratamiento, cómo detectar un fallo terapéutico y la importancia de llevar su seguimiento para evitar posibles complicaciones como el pie diabético.

Se identificaron pacientes con neuropatía periférica no diagnosticada, por lo que se les brindó un amplio plan educacional sobre la patología y su tratamiento, así como también se coordinó con el Patronato del Diabético para su posterior seguimiento.

Se realizó medición de niveles de vitamina B12, determinando que el 14% de los participantes presentó niveles reducidos de vitamina B12, por lo que se les brindó un amplio plan educacional acerca de dicha condición y se coordinó con el Patronato del Diabético para valorar la suplementación con dicho micronutriente.

Se realizó entrega de los resultados al director del Patronato del Diabético, para ser archivados en sus correspondientes expedientes clínicos y ser interpretados en la próxima cita en el Patronato del Diabético de cada participante.

Se realizó entrega de una copia de la presente investigación al director del Patronato del Diabético, para que de esta manera puedan conocer los resultados y poner en práctica las recomendaciones.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernal S, Tabasco M, Riera H, Pedrola S. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2010 [citado 16 Ene 2019]; 17(6):286-296. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v17n6/revision_mbe2.pdf
2. Barra C, Rocha J, Hernandez R, Nieves R, Leiva R. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. Rev Med Chile [en línea]. 2012 [citado 18 Ene 2019]; 140(1):1126-1131. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n9/art04.pdf>
3. Rosas J, Odriozola A, Davidson J, editores. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética neuralad 2010 [en línea]. México:ALAD; 2010 [citado 16 Ene 2019]. Disponible en: http://alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2016/10/Polineuropatia_diabetica_2010.pdf
4. Torselli Valladares D, Monterroso Orellana L, Cutz Ijchajchal M, Portillo Valle J, Reyes Oliva M. Prevalencia de neuropatía periférica distal de miembros inferiores en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus: estudio transversal realizado en pacientes que asistieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, Hospital Roosevelt, Hospital Centro Médico Militar, Hospital de la Policía Nacional Civil y Patronato del Diabético, Guatemala, mayo - junio 2012. [tesis de Médico y cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2012.
5. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Enfermedades crónicas [en línea]. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Sistema de Información Gerencial de Salud; 2019 [citado 11 Feb 2019]. Disponible en: <https://sigsa.mspas.gob.gt/datos-de-salud/morbilidad/enfermedades-cronicas>
6. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman E, Bril V, Freeman R, Malik R, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes care [en línea]. 2017 [citado 18 Ene 2019]; 40(1):136-154. doi:10.2337/dc16-2042

7. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic Review. PLOS ONE [en línea]. 2014 [citado 21 Ene 2019]; 9(6):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0100379

8. Patronato del Diabético [en línea]. Guatemala: Patronato del Diabético; 2015 [citado 17 Mar 2019]; Nosotros; [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <http://www.diabetes.com.gt/patronatodeldiabetico/index.html>

9. Arocha Rodulfo J, Navas Blanco T, Aure G, Palacios A. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. Med Interna [en línea]. 2017 [citado 21 Ene 2019]; 33(1):4-18. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/409/402>

10. Khan A, Shafiq I, Shah MH. Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo II en metformina: un estudio de Khyber Pakhtunkhwa. Cureus [en línea]. 2017 [citado 25 Ene 2019]; 9(8):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647126/>

11. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Metabolism [en línea]. 2016 Nov [citado 21 Ene 2019]; 42(5):316-327. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008>

12. Garcia R, Vasquez R, Perrone O. Déficit de vitamina B12 y degeneración combinada subaguda de la médula espinal: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Ecuat Neurol [en línea]. 2010 [citado 26 Ago 2018]; 18(3):1-5. Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/deficit-de-vitamina-b12-y-degeneracion-combinada-subaguda-de-medula-espinal/

13. Junco Bonet M. Demencia por déficit de vitamina B12: reporte de caso. AMC [en línea]. 2014 [citado 23 Ene 2019]; 18(2):209-217. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000200007&lng=es.

14. Mulla K, Bradbury K. La deficiencia de vitamina B12 debe analizarse en pacientes con metformina [en línea]. New York: Medscape; 2018 [citado 23 Ene 2019]. doi: 10.1530/endoabs.59.P092
15. Elhadd T, Ponirakis G, Dabbous Z, Siddique M, Chinnaiyan S, Malik RA. El uso de metformina no está asociado con deficiencia de B12 o neuropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Qatar. *Front Endocrinol* [en línea]. 2018 [citado 23 Ene 2019]; 9(248):1-5. doi: 10.3389/fendo.2018.00248
16. Cuc Chó C, Duran Figueroa E, Coro Palacios E, Tribouillier Espinoza E, Lémus Castillo S, López Méndez J, et al. Niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos con uso crónico de metformina: estudio descriptivo, transversal realizado en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y la Consulta Externa de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Roosevelt. [tesis de Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2018.
17. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [en línea]. Ginebra:OMS;2016 [citado 23 Ene 2019]. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=FD55FF52489F8F9DD4E35E939C66345E?sequence=1
18. Harrison T, Kasper D. Harrison's principles of internal medicine. 19 ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* [en línea]. 2019 [citado 23 Ene 2019]; 42(1):1-204. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2019/01/ada-2019.pdf>
20. Cooperativa.cl. OPS: Una de cada 12 personas sufre diabetes en América. *Cooperativa.cl* [en línea]. 14 Nov 2016 [citado 23 Ene 2019]; Diabetes: [aprox. 3 pant]. Disponible en: <https://www.cooperativa.cl/noticias/sociedad/salud/diabetes/ops-una-de-cada-12-personas-sufre-diabetes-en-america/2016-11-13/193450.html>

21. Rosales E. Epidemiología de la diabetes mellitus en Guatemala. Rev Med Int (Guatemala) [en línea]. 2015 [citado 23 Ene 2019]; 19(1):19-31. Disponible en: <http://asomigua.org/wp-content/uploads/2015/03/ARTICULO-2.pdf>
22. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas + resumen: panorama regional y perfiles de país [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2017 [citado 21 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/wp-content/uploads/2017/09/Print-Version-Spanish.pdf>
23. Asociación Latinoamericana de la Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la ALAD [en línea]. 2013 [citado 23 Ene 2019]; 2013:1-142. Disponible en: https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013
24. Castro M, Anaya V, Ochoa A, Godínez S. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. Med Int Méx [en línea]. 2014 [citado 23 Ene 2019]; 30(1):562-574. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145i.pdf>
25. Powers A, D' Alessio D. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglicemia. En: Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p.1237-1273.
26. News Medical Life Sciences [en línea]. Londres: Meštrović T; 2018 [citado 07 Abr 2019]. Química de metformin: Estructura del metformin y de otros biguanides [aprox. 3 pant.]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Metformin-Chemistry-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Metformin-Chemistry-(Spanish).aspx)
27. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes que reciben metformina. Arch Intern Med [en línea]. 2006 [citado 18 Ene 2019]; 166(18): 1975–1979. doi: 10.1001 / archinte.166.18.1975
28. Sanchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. Nutr hosp [en

- línea]. 2018 [citado 26 Ago 2018]; 29(6):1394-1400.
Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v29n6/24originalancianos01.pdf>
29. Lazarowski A. Transporte de vitamina B12 Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos [en línea]. En: XXII Congreso argentino de hematología; Buenos aires Oct 2015. Buenos aires: Universidad de Buenos aires; 2015. [citado 26 Ago 2018]; p.208-221. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/283715713_Transporte_de_vitamina_B12_Un_laberinto_de_una_unica_entrada_y_multiples_caminos_incompletos
30. Baynes J, Dominiczak M. Bioquímica médica. 3 ed. California: Elsevier; 2012.
31. Harvey R, Ferrier D. Bioquímica. 5 ed. [s.l.]: Lipincott Williams & Wilkins; 2011.
32. Pacheco E, Leiva M. Manual de prácticas de laboratorio y casos clínicos. 10 ed. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2014.
33. Hamdan AA. Análisis de los cuestionarios lanss, dn4 y cuestionario breve del dolor (bpi) en la detección y evaluación del dolor neuropático periférico. [tesis de Doctorado]. Granada: Universidad de Granada, Facultad de Medicina; 2014.
34. Conde A, Paredes C, Zacarías R. Neuropatía diabética. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González [en línea]. 2002 [citado 21 Ene 2019]; 5(1-2):7-23.
Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2002/gg021-2b.pdf>
35. Anderson D, Andreoli T, Behrman R, Bhattacharya B, Haddad L, Henry J. Dorland diccionario enciclopédico ilustrado de medicina: Más de 100 años de historia. 30 ed. Madrid: Elsevier; 2005.
36. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [en línea]. 23 ed. Madrid, España: RAE; 2014 [citado 7 Mar 2019]. Disponible en: <http://www.rae.es/>

37. OPS. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades, unidad 3: Medición de las condiciones de salud y enfermedad en la población. 2 ed. Washington, D.C: OPS/OMS; 2011.
38. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 13 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2016.
39. Ross M, Pawlina W. Histology. 7 ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health; 2016.
40. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Guatemala: Estimaciones de la Población masculina por municipio. Período 2008-2020 [en línea]. Guatemala: INE; 2013 [citado 7 Abr 2019]. Disponible en:
<https://web.archive.org/web/20130921053800/http://www.ine.gob.gt/np/poblacion/Municipios2008'2020.xls>
41. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Características de la población y de los locales de habitación censados [en línea]. Guatemala: INE; 2003 [citado 7 Abr 2019]. Disponible en:
<https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2014/02/20/jZqeGe1H9WdUDngYXkWt3GIhUUQCukcg.pdf>
42. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia social. Departamento de Epidemiología. Situación de enfermedades no transmisibles junio 2016 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2016 [citado 17 Mar 2019]. Disponible en:
<http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Salas%20Situacionales/Situaci%C3%B3n%20de%20Enfermedades%20no%20Transmisibles%20junio%202016.pd>

11. ANEXOS

Anexo 11.1. Tablas del marco de referencia.

<i>Tabla 11.1</i>	<i>CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS.</i>
1.	Diabetes mellitus tipo 1. <ul style="list-style-type: none">1.1 Autoinmune.1.2 Idiopática.
2.	Diabetes mellitus tipo 2.
3.	Diabetes mellitus gestacional.
4.	Otros tipos de diabetes mellitus. <ul style="list-style-type: none">4.1 Defectos genéticos en la función de las células beta.<ul style="list-style-type: none">4.1.1 Diabetes hereditaria juvenil (MODY 1-6).4.1.2 ADN mitocondrial.4.1.3 Subunidades de conductos de potasio sensibles a ATP.4.1.4 Conversión de proinsulina o insulina.4.2 Defectos genéticos en la acción de la insulina.<ul style="list-style-type: none">4.2.1 Síndrome de resistencia a la insulina tipo A.4.2.2 Leprechaunismo (síndrome de Donohue).4.2.3 Síndrome de Rabson-Mendenhall.4.2.4 Síndromes de lipodistrofia.4.2.5 Síndrome SHORT.4.3 Enfermedades del páncreas exocrino.4.4 Endocrinopatías.4.5 Inducidas por fármacos o agentes químicos.4.6 Infecciones virales.4.7 Formas infrecuentes de diabetes mellitus mediada por mecanismos autoinmunitarios.4.8 Otros síndromes genéticos que en ocasiones se relacionan a diabetes.

Elaboración propia, tomado de fuente: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care [en línea]. 2019 [citado 23 Ene 2019]; 42(1):1-204. Disponible en: <http://fmd diabetes.org/wp-content/uploads/2019/01/ada-2019.pdf>

Tabla 11.2**ESPECTRO DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA.**

	<i>Homeostasis normal.</i>	<i>Homeostasis alterada.</i>	<i>Diabetes Mellitus.</i>
En ayunas (FPG).	<100mg/100ml	100-125mg/100ml	≥126mg/100ml
2h post PTOG (OGGT).	<140mg/100ml	140-199mg/100ml	≥200mg/100ml
Hemoglobina glucosilada (HbA1C).	<5.6%	5.7-6.4%	≥6.5%

Elaboración propia, tomado de fuente: Harrison T, Kasper D. Harrison's principles of internal medicine. 19 ed. New York: McGraw-Hill; 2015.

Tabla 11.3**CRÍTERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS.**

- Glucosa plasmática en ayunas (ausencia de ingestión calórica de por lo menos 8 horas) ≥ 126mg/100ml o
- Glucosa plasmática a las 2 horas durante una PTOG ≥ 200mg/100ml o
- Hemoglobina glucosilada ≥ 6.5% o
- Síntomas de diabetes (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida de peso) más glucosa plasmática al azar ≥ 200mg/100ml.

Elaboración propia, tomado de fuente: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care [en línea]. 2019 [citado 23 Ene 2019]; 42(1):1-204. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2019/01/ada-2019.pdf>

Tabla 11.4	FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2.
	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2. • Índice de masa corporal > 25kg/m².* • Sedentarismo. • Prediabetes. • Antecedente de diabetes mellitus gestacional o nacimiento de un niño con peso > 4kg. • Hipertensión arterial (presión arterial ≥ 140/90 mmHg). • Concentración de colesterol HDL < 35mg/100ml. • Concentración de triglicéridos > 250mg/100ml. • Antecedente de enfermedad cardiovascular. • Síndrome de ovario poliquístico. • Acantosis nigricans. • Raza o etnia (estadounidense de raza negra, hispanoestadounidense, americano nativo, ascendencia asiática, isleño del Pacífico).

Elaboración propia, tomado de fuente: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care [en línea]. 2019 [citado 23 Ene 2019]; 42(1):1-204. Disponible en: <http://fmdiababetes.org/wp-content/uploads/2019/01/ada-2019.pdf>

Tabla 11.5		OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN ADULTOS	
Parámetro.		DIABÉTICOS. ^a	
		<i>Valor objetivo.</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Control glicémico. ^b 			
Hemoglobina glucosilada.		<7.0%	
Glucosa	plasmática capilar preprandial.	80-130mg/100ml.	
Glucosa	plasmática capilar postprandial.	<180mg/100ml.	
<ul style="list-style-type: none"> Presión arterial. ^c 		140/90mmHg	
<ul style="list-style-type: none"> Perfil lipídico. ^d 			
Lipoproteínas de baja densidad (LDL). ^f		<100mg/100ml.	
Lipoproteínas de alta densidad (HDL).		>40mg/100ml en hombres. >50mg/100ml en mujeres.	
Triglicéridos.		<150mg/100ml.	

^a Siempre es importante individualizar a cada individuo ya que algunas poblaciones pueden presentar diferentes objetivos terapéuticos.

^b La hemoglobina glucosilada es el objetivo terapéutico primario.

^c Para pacientes más jóvenes puede ser adecuado utilizar el rango de <130/80mmHg.

^d En orden decreciente de importancia.

^f Para pacientes con enfermedad cardiovascular puede ser adecuado utilizar el rango <70mg/100ml.

Elaboración propia, tomado de fuente: Harrison T, Kasper D. Harrison's principles of internal medicine. 19 ed. New York: McGraw-Hill; 2015.

Tabla 11.6

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS.

AGUDAS.

- Cetoacidosis diabética (CAD).
- Estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH).

CRÓNICAS.

- Vasculares.
 - Microvasculares.
 - Enfermedades oculares.
 - Retinopatía (proliferativa y no proliferativa).
 - Edema macular.
 - Neuropatía.
 - Sensorial y motora.
 - Autónoma.
 - Nefropatía.
 - Macrovasculares.
 - Cardiopatía coronaria.
 - Arteriopatía periférica.
 - Enfermedad cerebral vascular.
 - No vasculares.
 - Infecciones.
 - Gastrointestinales.
 - Gastroparesia.
 - Diarrea.
 - Genitourinarias.
 - Uropatía
 - Disfunción sexual.
 - Dermatológicas.
 - Enfermedades oculares.
 - Cataratas.
 - Glaucoma.
 - Enfermedad periodontal.
 - Pérdida de la audición.
-

Elaboración propia, tomado de fuente: Harrison T, Kasper D. Harrison's principles of internal medicine. 19 ed. New York: McGraw-Hill; 2015.

Anexo 11.2.

Principales causas de deficiencia de vitamina B12.

- Vegetarianos estrictos o veganos.
- Gastritis atrófica.
- Aclorhidria.
- Gastrectomía parcial o total.
- Anemia perniciosa.
- Resección ileal.
- Enfermedad de Crohn.
- Enfermedad celiaca.
- Insuficiencia pancreática.
- Parasitosis intestinal.
- Medicamentos: omeprazol, antagonistas de los receptores H₂, colchicina, aminosalicilatos, colestiramina y neomicina.

Elaboración propia, tomado de fuente: Mariño Suárez J, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. *Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada*. Elsevier [en línea] 2003. [citado 23 enero 2019]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v17n6/revision_mbe2.pdf

Anexo 11.3.

Principales causas de neuropatía periférica.

- Sustancias neurotóxicas (alcohol, intoxicación por plomo, arsénico, talio, organofosforados, tricloroetileno, hexacarbonos y acilamida).
- Medicamentos neurotóxicos (quimioterapia, Antibióticos: Isoniazida, metronidazol, etambutol, nitrofurantoina, colistina, dapsona Antimitóticos: Vincristina, ciplastina, taxol, vinblastina, doxorrubicina Antivirales: DDI, DDC, interferón alfa Otros: Amiodarona, talidomida, colchicina, sales de oro, penicilamina, cloroquina, ciclosporina, fenitoína, disulfiram, litio, cimetidina).
- Hipotiroidismo.
- Enfermedad renal.
- Neoplasia maligna.
- Infecciones inflamatorias crónicas.
- Infección por VIH.
- Sarcoidosis.
- Amiloidosis.
- Mal de Tangier.
- Enfermedad de Fabry.
- Neuropatía desmielinizante.
- Neuropatías hereditarias.
- Vasculitis.

Elaboración propia, tomado de fuente: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care [en línea]. 2019 [citado 23 Ene 2019]; 42(1):1-204. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2019/01/ada-2019.pdf>

Elaboración propia, tomado de fuente: Campos Kraychete D, Kimiko Sakata R. Neuropatías Periféricas Dolorosas. Elsevier [en línea] 2011. [citado 28 enero 2019] Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n5/es_v61n5a14.pdf

Anexo 11.4.

CUESTIONARIO DN4.

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

ENTREVISTA AL PACIENTE.

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

SÍ NO

1. Quemazón.
2. Sensación de frío doloroso.
3. Descargas eléctricas.

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

SÍ NO

4. Hormigueo.
5. Pinchazos.
6. Entumecimiento.
7. escozor.

EXPLORACIÓN DEL PACIENTE.

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

SÍ NO

8. Hipoestesia al tacto.
9. Hipoestesia al pinchazo.

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

SÍ NO

10. El roce.

El cuestionario DN4 consta de cuatro preguntas, diez ítems, la presencia de cuatro o más respuestas positivas en estos ítems hace pensar en un dolor de componente neuropático.

TEST POSITIVO

TEST NEGATIVO

Hamdan AA. Análisis de los cuestionarios lanss, dn4 y cuestionario breve del dolor (bpi) en la detección y evaluación del dolor neuropático periférico. [tesis de Doctorado]. Granada: Universidad de Granada, Facultad de Medicina; 2014.



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

Anexo 11.5.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.



Nosotros, estudiantes de séptimo año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, nos encontramos realizando una investigación científica acerca de uno de los efectos secundarios que conlleva el consumo de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (así como usted). Le informaremos e invitaremos a participar en nuestro estudio.

Como todos sabemos, la metformina es uno de los medicamentos más ampliamente utilizados en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y esto es ya que posee múltiples efectos beneficiosos que ayudan a controlar la enfermedad y a reducir posibles complicaciones futuras, sin embargo al igual que cualquier otro medicamento, posee efectos secundarios no deseados para la salud de los pacientes, uno de ellos es la reducción de los valores de vitamina B12, lo que conlleva a una entidad denominada neuropatía periférica, la cual es una enfermedad que afecta los nervios, causando dolor, ardor y sensación de quemazón principalmente en los miembros inferiores.

Para este estudio estamos invitando a personas que padecen diabetes mellitus tipo 2 y han consumido metformina por lo menos durante 5 años, pero no más de 10 años, que lleven sus citas control en el patronato del diabético, zona 1, Ciudad de Guatemala.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo.

Tanto si elige participar como si no, continuarán todos los servicios que reciba en esta institución (o clínica) y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes. De esta forma se libera de toda responsabilidad a la institución patronato del diabético de cualquier percance durante dicha investigación.

El procedimiento que se llevará a cabo en su persona es el siguiente:

1. Se le realizará un pequeño cuestionario acerca de algunos síntomas para comprobar si usted actualmente está padeciendo neuropatía periférica.
2. Si se obtiene un resultado negativo, usted recibirá una charla informativa acerca de la diabetes mellitus tipo 2, sus complicaciones agudas y crónicas, haciendo especial énfasis en la neuropatía diabética, como identificarla, prevenirla y cómo actuar al momento de detectarla; si se obtiene un resultado positivo, usted recibirá un plan educacional extenso sobre diabetes mellitus tipo 2, sus complicaciones agudas y crónicas, haciendo especial énfasis en la neuropatía diabética, su tratamiento, cómo detectar un fallo terapéutico y la importancia de llevar su seguimiento para evitar posibles complicaciones como el pie diabético.
3. Posteriormente, se extraerá una sola muestra de sangre la cual se realizará con material completamente descartable y estéril. Esta extracción constará de 5 centímetros cúbicos de sangre, por lo que no produce ninguna complicación ni efectos secundarios, es dolorosa levemente. Con éstas muestras se realizarán mediciones de los valores de vitamina B12, las cuales serán llevadas al laboratorio clínico del Centro Universitario Metropolitano (CUM) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, lo que avala la calidad de las mismas. Además se le informará el resultado de su muestra, se le informará la interpretación del mismo, recibirá una charla informativa acerca de su enfermedad, sus complicaciones y como mantener controlada su enfermedad.

He sido invitado (a) a participar en la investigación "Neuropatía periférica y deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 con uso crónico de metformina". Entiendo todo el procedimiento que se realizará con mi persona, incluida la extracción de 5cc de sangre en una sola oportunidad. He sido informado (a) que los riesgos son mínimos y que pueden incluir un poco de dolor en el sitio de la punción. Sé que es posible que haya beneficios para mi persona si resultan mis pruebas positivas. Se me ha proporcionado el nombre y dirección de un investigador que puede ser fácilmente contactado.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se he contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado (médico). Comprendo que la investigación científica pertenece a los tesis, estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC, y es independiente al Patronato del Diabético, el cual no corre ninguna responsabilidad.

Nombre del participante _____

Firma del participante _____ Fecha. _____

Si es analfabeto, debe firmar un testigo que sepa leer y escribir (si es posible, esta persona debiera ser seleccionada por el participante y no debiera tener relación con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos debieran incluir también su huella dactilar. He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo y huella dactilar del participante _____

Firma del testigo _____ Fecha. _____

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

Nombre del investigador _____

Firma del Investigador _____ Fecha. _____

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

*Vo.Bo.

Dr. Harry Francisco Soto Alvarado
Asesor de Tesis

Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado
Revisora de Tesis

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Neuropatía periférica y deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos con tratamiento de metformina por más de 10 años”	
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	BOLETA No. _____

Primera sección: llenar la siguiente información acerca del paciente a estudio.

SECCIÓN I: DATOS GENERALES						
No. De Registro Clínico:			Número telefónico:			
Sexo:	Masculino	1	Femenino	2	Edad	Años.

Segunda sección: llene la siguiente información acerca del estado del paciente. .

CUESTIONARIO DN4.

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

ENTREVISTA AL PACIENTE.

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

1. Quemazón.

2. Sensación de frío doloroso.

3. Descargas eléctricas.

SÍ	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

4. Hormigueo.

5. Pinchazos.

6. Entumecimiento.

7. Escozor.

SÍ	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPLORACIÓN DEL PACIENTE.

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

8. Hipoestesia al tacto.

9. Hipoestesia al pinchazo.

SÍ	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

10. El roce.

SÍ	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Test DN4		
Positivo	1	
Negativo	2	

Tercera sección: llenar la siguiente información acerca del paciente a estudio

Dosis de Metformina		Mg/día
Baja: 500 - <1500mg/día.	1	
Media: 1500 - <2500mg/día.	2	
Alta: ≥ 2500mg/día.	3	

Valores de vitamina B12		Pg/ml.
Bajo: < 187	1	
Normal: 187 - 883	2	
Alto: > 883	3	