

República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA - UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Trabajo profesional final para optar por el título de Doctor en Medicina

Efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) para el periodo mayo 2019 - marzo 2020.

Realizado por:

Náyade Ercilia Crespo D'Oleo
Mary Carmen Matta Gil

14-0483
15-0241

Asesorado por:

Dr. Ángel Campusano Michel asesor metodológico
Dra. Jhanna Cueto de la cruz asesor de contenido

Santo domingo, distrito nacional

Mayo 2019

“Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los sustentantes de la misma”.

Dedicatoria

Náyade E. Crespo D'Oleo:

Dedico este trabajo de investigación a la memoria del Dr. Parménides D'Oleo el cual era mi tío, y para mí fue un gran ser humano además de ser un gran médico, también a mi madre la Dra. Náyade D'Oleo la cual siempre ha estado en cada momento importante de mi vida y la que siempre me ha brindado su apoyo incondicional y por último a mis abuelos que, aunque están en el cielo sé que se hubieran sentido orgullosos de su nieta.

Mary C. Matta:

Este trabajo de investigación va dedicado en primer lugar a mis padres, Luis Matta y Carmen Gil, por ser mi gran apoyo a lo largo de mi vida tanto personal como profesional. A mis abuelos paternos, Ana María Adames y Rafael Matta, por siempre emocionarse y presumirme diciendo que sería doctora, porque siempre me preguntaban y me enseñaban medicina de calle. A mi abuelita materna, Epifania Rosario, que desde el cielo me cuida, y no se cansaba de preguntarme que cuando terminaría y conseguiría la cura para sus quejas. Gracias por el apoyo incondicional, espero hacerlos sentir orgullosos.

Agradecimientos

En primer lugar, le agradecemos a la Universidad Iberoamericana por todos estos años donde hemos adquirido los conocimientos necesarios para que en un futuro podamos ejercer un papel de impacto en la comunidad, por la formación académica y el crecimiento personal que hemos alcanzado a través de los años.

Agradecemos al Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) por permitirnos realizar la recolección de data para este trabajo, por mostrar gran disposición y colaborar en cada fase del proceso.

A nuestro asesor metodológico, Dr. Campusano, por ser de gran apoyo desde el inicio de este trabajo de investigación y motivarnos a seguir investigando más y a dar lo mejor para que este proyecto sea de gran importancia a nivel médico.

A nuestra asesora clínica, la Dra. Cueto por brindarnos su ayuda en todo momento, por siempre darnos sugerencias significativas para este proyecto de investigación.

A la Dra. Nova que desde el principio fue parte de este proyecto, que además nos ayudó como enlace con las autoridades del INDEN y nos ha servido de guía para mantenernos enfocadas en el objetivo.

Resumen

Introducción: La Metformina es una biguanida de primera línea para el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la cual ha demostrado tener un papel eficaz en el control metabólico de estos pacientes. **Material y métodos:** Este estudio fue de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo y no experimental. Los datos fueron recolectados en base a los expedientes clínicos del INDEN, cuyo objetivo principal fue analizar la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN). **Resultados:** El 41% de la muestra maneja HbA1c mayor al 9%, la frecuencia de anemia se presentó en el 37% de los pacientes. Entre las características sociodemográficas se destacan: el sexo femenino con un 56% de la muestra, el nivel educativo fue hasta nivel escolar con un 37%. La mayor proporción de la muestra presentaban una tasa de filtración glomerular adecuada, por encima de 90 mL/min/1,73m², mientras solo un 4% presentó valores inferiores a 15 mL/min/1,73m². De último no se pudo identificar la deficiencia de vitamina B12 relacionada a este fármaco por falta de datos. **Discusión:** A pesar del tratamiento con Metformina se encontró que el 41% de pacientes no muestran niveles óptimos de control glucémico.

Palabras claves: Metformina, Diabetes Mellitus tipo 2, efectividad e implicaciones.

Abstract

Introduction: Metformin is a first-line biguanide for the management of patients with type 2 diabetes mellitus which has been shown to have an effective role in the metabolic control of these patients. **Material and methods:** This study was retrospective, observational, descriptive, and non-experimental. The data was collected based on the clinical records of INDEN, whose main objective was to analyze effectiveness and implications of the use of Metformin as monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients of the National Institute of Diabetes, Endocrinology and Nutrition (INDEN). **Results:** 41% of the sample manages HbA1c greater than 9%, the frequency of anemia occurred in 37% Among the sociodemographic characteristics, the following stand out: the female sex with 56% of the sample, the educational level was up to school level with 37%, the highest proportion of the sample had an adequate glomerular filtration rate, above of 90mL / min / 1.73m², while only 4% presented values below 15 mL / min / 1.73m². Lastly, it was not possible to identify the vitamin B12 deficiency related to this drug due to lack of data. **Discussion:** Despite Metformin treatment, it was found that 41% of patients do not show optimal levels of glycemic control.

Key words: Metformin, Diabetes Mellitus type 2, effectiveness and implications.

Tabla de contenido

<i>Dedicatoria</i>	2
<i>Agradecimientos</i>	3
<i>Resumen</i>	4
<i>Tabla de contenido</i>	6
<i>Introducción</i>	8
<i>CAPÍTULO 1: El problema</i>	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	9
1.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	10
1.4. JUSTIFICACIÓN	10
1.5. LIMITACIONES	10
<i>CAPÍTULO 2: Marco Teórico</i>	12
2.1. ANTECEDENTES	12
2.2. MARCO CONCEPTUAL	14
2.2.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2, INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA	14
2.2.2. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON METFORMINA	15
2.2.3. GUÍA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE DIABETOLOGÍA CON RESPECTO A LA METFORMINA	15
2.2.4. METFORMINA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA	16
2.2.5. DEFICIENCIA DE VITAMINA B12	17
2.2.6. DIABETES, ENFERMEDAD RENAL Y METFORMINA	17
2.3. CONTEXTUALIZACIÓN	18
<i>CAPÍTULO 3: Diseño Metodológico</i>	19
3.1. CONTEXTO	19
3.2. MODALIDADES DEL TRABAJO FINAL	19
3.3. TIPO DE ESTUDIO	19
3.5 MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN	23
3.6 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	23
3.7 POBLACIÓN Y MUESTRA	23
3.9 PROCEDIMIENTO PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	24
3.9.1 Procedimiento	24
3.9.2 Análisis de datos y tabulación	24
3.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
<i>CAPÍTULO 4: Resultados</i>	27
<i>CAPÍTULO 5: Discusión</i>	41
5.1. Discusión de resultados	41
5.2. Conclusiones	43
<i>CAPÍTULO 6: Recomendaciones</i>	46
<i>Referencias</i>	47

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los problemas de salud más importantes en la actualidad. Con el tiempo, es mayor la cantidad de personas que padecen de esta enfermedad y sus complicaciones, representando un aumento en la morbilidad a nivel mundial. Por su parte la Metformina viene desarrollando un papel como medicamento revolucionario en nuestros tiempos ya que se viene comercializando desde la década de los años 50 donde se promete como un fármaco que será y debemos decir en tiempos actuales que sigue siendo de gran ayuda a pacientes con diabetes ya que se ha visualizado un buen control metabólico de este.

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal analizar la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) para el periodo mayo 2019 - marzo 2020.

La importancia de estudiar este tema en particular radica en que la población dominicana tiene una gran tasa de pacientes diabéticos. En un estudio sobre caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 realizado en el año 2018 por el INDEN en conjunto con la universidad Iberoamericana de la República Dominicana, se estudió más de 10,500 personas donde se determinó que un 13.45% de los participantes padecían diabetes; de estos 11.10% sabían que tenían diabetes, mientras un 2.35% desconocían que padecían esta enfermedad, y un 9.3% de la muestra padecía de prediabetes, por lo que consideramos que es de suma importancia conocer esta enfermedad, que puede derivar con el tiempo en daños de múltiples órganos que son vitales. Además, debemos conocer sobre efectos adversos que tienen ciertos fármacos que son utilizados habitualmente en el área de diabetología o endocrinología para tratar esta enfermedad.

Para finalizar pensamos que esta clase de proyectos de investigación suman mucho a la medicina que se realiza en la República Dominicana ya que mediante esta se podrían ejercer más controles en los pacientes diabéticos.

CAPÍTULO 1: El problema

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Metformina, sola o combinada, es un medicamento de primera línea para el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por sus grandes beneficios. Esta disminuye los niveles de glucosa en sangre, reduce la cantidad de glucosa que se absorbe de los alimentos a nivel intestinal y disminuyendo la cantidad de glucosa que produce el hígado, favoreciendo su almacenamiento como glucógeno.

En cuanto a efectos adversos se destacan alteraciones gastrointestinales, la cual es una queja frecuente de los pacientes que inician este medicamento. Es un fármaco indicado en pacientes con resistencia a la insulina donde también se hace mucho hincapié de que el paciente cambie su estilo de vida, haga ejercicios y lleve una dieta balanceada. Cabe destacar que también este fármaco es utilizado en SOP (síndrome de ovarios poliquísticos) y se ha visualizado mejoría de pacientes que sufren de dislipidemia, aunque en ocasiones este fármaco se suele administrar con otro antidiabético oral (ADO).

En la actualidad, al ser un medicamento ampliamente utilizado, es importante la vigilancia oportuna de la indicación de este fármaco y el efecto que este tiene en los pacientes a corto, mediano y largo plazo.

En tal sentido nos planteamos la pregunta, ¿Cuál es la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes (INDEN) para el periodo mayo 2019 – marzo 2020?

1.2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2?
- ¿Qué niveles de hemoglobina glicosilada manejan los pacientes que utilizan Metformina como tratamiento?
- ¿Cuál es la frecuencia del desarrollo de anemia en pacientes diabéticos que usan Metformina?
- ¿Cuáles son las características sociodemográficas en pacientes que utilizan Metformina?
- ¿Cuántos pacientes que utilizaban Metformina presentaban deficiencia de vitamina B12?
- ¿Cuál es la tasa de filtración glomerular en pacientes usuarios de Metformina?

1.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

General:

Analizar la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes (INDEN) para el periodo mayo 2019 – marzo 2020.

Específicos:

- Identificar los niveles de hemoglobina glicosilada manejan los pacientes que utilizan Metformina como tratamiento.
- Determinar la frecuencia del desarrollo de anemia en pacientes diabéticos que usan Metformina
- Identificar características sociodemográficas en pacientes que utilicen Metformina.
- Identificar la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que utilizan Metformina.
- Determinar la tasa de filtración glomerular en pacientes usuarios de Metformina.

1.4. JUSTIFICACIÓN

En el país, existe una gran cantidad de pacientes diabéticos cuyo tratamiento base ha sido la Metformina y que a través del tiempo han presentado efectos adversos al medicamento que han pasado desapercibidos por el personal de salud, lo que resulta alarmante ya que podría llegar a disminuir la calidad de vida de dichos pacientes.

Este tema se eligió debido a que hay una población creciente de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los cuales llevan un tratamiento con Metformina de forma prolongada.

Este medicamento es uno de los más eficaces para el tratamiento de este tipo de diabetes, aunque se recomienda un uso moderado y estricta atención de sus efectos para lograr el control metabólico y mejorar la calidad de vida del paciente.

1.5. LIMITACIONES

- **Elegir el tema**

En primer lugar, este no fue el tema que habíamos elegido para realizar nuestro trabajo de investigación. Sopesamos muchas alternativas, pero el tema elegido en primera instancia tenía muchas limitaciones en cuanto al acceso a recursos y este requería mayor tiempo para su realización, por lo que nuestros asesores nos recomendaron consultar otro tema y cambiar el enfoque.

- **Acceso a recursos**

La información de esta investigación clínica fue obtenida de expedientes de clínicos de pacientes ingresados que en su manejo ambulatorio tenían indicado Metformina. Esto se debió a que solo obtuvimos acceso a estos archivos.

- **Permiso de hospital para recolección de datos**

De antemano agradecemos la oportunidad de abrirnos las puertas para la recolección de data, más, sin embargo, tuvimos que esperar aproximadamente 2 meses, para lograr un permiso en dicha institución. Además de la falta de comunicación entre la universidad y la institución, que dificultaron aún más poder lograr conseguir el permiso a tiempo.

- **Cambio de asesor**

En principio tuvimos una asesora, la cual nos ayudó en la formulación del tema, pero cuando tratamos de adquirir el permiso, la institución sometió nuestro tema y nos exigieron buscar un asesor clínico que perteneciera a dicha institución.

CAPÍTULO 2: Marco Teórico

2.1. ANTECEDENTES

En el 2017, se publicó una revisión sistemática titulada “eficacia y seguridad de la metformina en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores: una revisión sistemática para el desarrollo de recomendaciones para reducir la prescripción potencialmente inapropiada”. Esta examinó las pruebas disponibles sobre la seguridad y eficacia de metformina en el manejo de DM2 en adultos mayores. Las conclusiones se utilizaron para elaborar recomendaciones para la herramienta electrónica de apoyo a la toma de decisiones del proyecto europeo PRIMA-eDS.

Los perfiles de seguridad y eficacia de metformina parecen ser mejores que otros tratamientos para el manejo de DM2 en adultos mayores. Sin embargo, la calidad y cantidad de la evidencia es baja, con datos escasos sobre eventos adversos como quejas gastrointestinales o insuficiencia renal. Este estudio concluye que se necesitan más estudios para evaluar de forma más fiable los beneficios y riesgos de la metformina en personas mayores muy viejas (>80), con problemas cognitivos y funcionales. (Schlender, et al., 2017)

En una revista de nefrología de Colombia, se publicó en 2017, “Metformina en enfermedad renal diabética: estado actual”. Este artículo analiza la información existente sobre el estatus actual de la metformina en la enfermedad renal diabética.

El tratamiento actual dirigido a retardar la progresión de la enfermedad renal diabética incluye el control intensivo de la glucemia, con control óptimo de la hipertensión arterial y bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, junto con otras intervenciones multifactoriales. Sin embargo, a pesar de estas medidas, la protección renal no se alcanza en su totalidad. Hay escasos estudios que analizan el efecto nefroprotector de las drogas antihiper glucemiantes, más allá de su efecto hipoglucemiante. (Arocha & Amair, 2017)

En Pakistán, Khan, Shafiq, & Shah (2017), estudiaron la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que utilizaban Metformina. Se realizó un estudio transversal en 209 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes fueron incluidos en una encuesta después de lo cual se les midieron los niveles séricos de B12. Los niveles séricos de B12 <150 pg. / ml se definen como la deficiencia de B12. Alrededor del 29,66% de los pacientes diabéticos habían confirmado la insuficiencia B12 a través de pruebas de laboratorio. Los pacientes tratados con Metformina tuvieron valores estadísticamente bajos de B12. Para los pacientes que fumaron, la deficiencia de vitamina B12 fue significativamente mayor que en aquellos que no fumaron. También en pacientes que usan multivitaminas, la deficiencia de vitamina B12 fue menor en comparación con los no usuarios.

En 2016, se publicó en Colombia, el artículo titulado “Evaluación de la prescripción de Metformina en pacientes diabéticos tipo 2 de una institución de Atención Primaria en Salud en Cartagena de Indias, Colombia”, esta investigación tuvo como objetivo evaluar la prescripción de Metformina para el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a una institución de salud de baja complejidad de Cartagena de Indias, Colombia. (Alvis-Estrada, Castro, & Ávila, 2016)

Se estudiaron 331 pacientes diabéticos, inscritos al programa de atención de diabetes, para los mismos se tomaron como parámetros que la prescripción de Metformina se diera tomando en cuenta 3 condiciones: que no exista su contraindicación para el fármaco, que la dosis sea dada tomando en cuenta la tasa de filtración glomerular (TFG) del paciente y la prevención de la aparición de los efectos adversos gastrointestinales. (Alvis-Estrada, Castro, & Ávila, 2016)

Como resultado, el 16.4% de los pacientes a los cuales se les prescribió Metformina, tenían alguna contraindicación para su empleo; al 27.4% se les percibió una dosis inadecuada para su TFG. Se concluyó que, “aunque la Metformina es el medicamento considerado como terapia inicial de primera línea para el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2, en un alto porcentaje de pacientes se prescribe de forma inadecuada, se utiliza estando contraindicado y su dosificación no considera la TFG.” (Alvis-Estrada, Castro, & Ávila, 2016)

En 2016, fue publicado un estudio sobre el uso a largo plazo de Metformina y la deficiencia de vitamina B12 en el programa de prevención de diabetes en Estados Unidos. Su objetivo era determinar el riesgo de presentar deficiencia de vitamina B12 con el uso de Metformina en pacientes diabéticos. (Aroda, et al., 2016)

Para ellos se tomó un grupo 2155 pacientes, agrupados en un grupo utilizando Metformina 850mg (n=1073) y un grupo que se le administraba placebo (n= 1082) por 3.2 años. El estudio concluyó que el tratamiento a mediano y largo plazo con Metformina debe ser reconsiderado, ya que la prevalencia de anemia megaloblástica y neuropatía fue mayor en el grupo usando el medicamento, relacionado a la disminución de los niveles séricos de vitamina B12. (Aroda, et al., 2016)

En el año 2014, la revista Australian Prescriber, publicó un artículo sobre la prescripción segura de metformina en diabetes, en la cual afirma que la Metformina es el único medicamento oral que reduce la glucosa, que se ha demostrado para reducir la mortalidad en pacientes con diabetes. A pesar de que entre sus efectos secundarios se enumeran el malestar gastrointestinal en un número considerable de pacientes.

Este artículo recomienda comenzar con una dosis baja y aumentarla lentamente para reducir el riesgo de presentar efectos adversos. Tomar este medicamento con alimentos también ayuda. (Davoren, 2014)

Crespo, en el 2009, publicó “Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones”. En esta revisión se presenta evidencia para indicar metformina en pacientes no diabéticos, principalmente aquellos con síndrome metabólico, intolerantes a la glucosa y mujeres que buscan un embarazo y padecen del síndrome de ovario poliquístico. Además, podría mejorar las características clínicas de los estados resistentes a insulina, aparte de la diabetes tipo 2. Su papel en la prevención del cáncer podría ser otro de los desarrollos de metformina en el futuro. (Crespo, 2009)

2.2. MARCO CONCEPTUAL

2.2.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2, INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA

Según Powers, Niswender, & Evans-Molina, (2018) la prevalencia de la DM tipo 2 ha incrementado rápidamente en los últimos años debido al aumento de la obesidad, disminución de los niveles de actividad y el aumento de la edad de la población. (pág. 6996)

A nivel global se estiman que al menos 415 millones de personas padecían de esta enfermedad para el 2017, convirtiéndola en la séptima causa de muerte en los Estados Unidos en los últimos años. (Powers, Niswender, & Evans-Molina, Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology, 2018, p. 6997)

Diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad caracterizada por resistencia a la insulina, defecto en la secreción de insulina y aumento de la secreción hepática de glucosa. Al principio, la tolerancia a la glucosa se mantiene normal, porque las células pancreáticas beta hacen el trabajo compensatorio, aumentando la producción de insulina. La resistencia a insulina y la hiperinsulinemia compensatoria se mantiene hasta que hay un cese marcado en la función de las células beta en los islotes pancreáticos. Se desarrolla entonces la intolerancia a la glucosa, con el aumento de la glucosa postprandial. La secreción de insulina disminuye y aumenta considerablemente la producción hepática de glucosa, lo que se presenta como hiperglucemia en ayuno. Hasta que, por último, se produce una falla de las células beta. Por la supresión inadecuada de la insulina, se produce y secreta glucagón excesivamente, aumentando aún más la producción hepática de glucosa. Tanto la resistencia a la insulina como el defecto de la secreción de la misma contribuyen a la patogénesis de la DM tipo 2, pero la contribución relativa de cada

una varía de individuo a individuo. (Powers, Niswender, & Evans-Molina, Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology, 2018, p. 7009)

2.2.2. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON METFORMINA

La Metformina es una biguanida que reduce la producción hepática de glucosa y mejora levemente la utilización periférica de la misma. Esto se logra por la activación de una proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK), antagonizando la habilidad del glucagón para generar cAMP en hepatocitos. (Powers, Niswender, & Rickels, 2018, p. 7035)

Este medicamento reduce los niveles séricos de glucosa en ayunas y los niveles de insulina. Además, mejora el perfil lipídico y ayuda a la pérdida de peso. Esto lo hace ser efectivo como monoterapia o en combinación con otros agentes orales o insulina. Sin embargo, se ha demostrado que su uso prolongado se asocia con complicaciones microvascular, acidosis láctica y disminución de los niveles de vitamina B12. (Powers, Niswender, & Rickels, 2018, p. 7035)

2.2.3. GUÍA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE DIABETOLOGÍA CON RESPECTO A LA METFORMINA

La Sociedad Americana de Diabetología (ADA), plantea lo siguiente en cuanto a la Terapia Inicial con Metformina:

La Metformina debe iniciarse en el momento en que se diagnostica la diabetes tipo 2 a menos que haya contraindicaciones. Para la mayoría de los pacientes, esto será monoterapia en combinación con modificaciones de estilo de vida.

“La Metformina es eficaz y segura, es barata y puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y la muerte. La Metformina está disponible en forma de liberación inmediata para dosis dos veces al día o como una forma de liberación prolongada que se puede administrar una vez al día.” (Biomedical Research, 2018)

En comparación con las sulfonilureas, la Metformina como tratamiento de primera línea tiene efectos beneficiosos sobre la HbA1C, el peso y la mortalidad cardiovascular. Hay pocos datos sistemáticos disponibles para otros agentes orales como tratamiento inicial de la diabetes tipo 2. (Biomedical Research, 2018)

Los principales efectos secundarios de la Metformina son la intolerancia gastrointestinal debido a la hinchazón, las molestias abdominales y la diarrea.

Este fármaco se elimina por filtración renal y los niveles circulantes muy altos se han asociado con acidosis láctica. Sin embargo, ahora se sabe que la aparición de esta complicación es muy rara, y la Metformina puede usarse de manera segura en pacientes con tasas de filtración glomerular estimadas reducidas (eGFR); la FDA ha revisado la etiqueta de Metformina para reflejar su seguridad en pacientes con $eGFR \geq 30$ ml / min / 1.73 m². (ADA, 2019)

Un ensayo aleatorizado reciente confirmó las observaciones previas de que el uso de Metformina está asociado con la deficiencia de vitamina B12 y el empeoramiento de los síntomas de la neuropatía. Esto es compatible con un informe reciente del Estudio de Resultados del Programa de Prevención de la Diabetes (DPPOS) que sugiere pruebas periódicas de vitamina B12.

En pacientes con contraindicaciones o intolerancia a la Metformina, la terapia inicial debe basarse en factores del paciente; considere una droga de otra clase.

Cuando HbA1C es $\geq 1.5\%$ (12.5 mmol / mol) por encima del objetivo glucémico muchos pacientes requerirán una terapia de combinación dual para alcanzar su nivel HbA1C objetivo.

2.2.4. METFORMINA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Entre las ventajas de la Metformina, Salazar (2011), afirma que esta mejora el control glucémico, y empleada en monoterapia puede reducir del 1-2% el valor de la hemoglobina glicosilada (A1c), además no causa hiperinsulinemia y tiene un efecto favorable sobre los lípidos ya que reduce los niveles de LDL colesterol aproximadamente 10 mg/dL y los triglicéridos.

La Revista de la Sociedad Latinoamericana de Diabetes en el 2019, afirma que la meta general de A1c en pacientes diabéticos debe ser menor de 7.0% aunque en el ADA debe ser menor a 6.5%. Esto se demostró con el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), un estudio que incluyó pacientes de 62 años de edad en promedio, y no se encontró ningún beneficio en llevar los niveles de A1c a menos de 6%. Sin embargo, se encontró un incremento en la mortalidad alcanzando esta meta en estos pacientes. (ALAD, 2019)

La Sociedad Latinoamericana de Diabetes (ALAD), también recomienda que, en pacientes menores de 60 años de edad, de reciente diagnóstico y sin comorbilidades importantes, la meta puede ser de 6.5%. En el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) el cual incluyó pacientes con una diabetes de menor duración que ACCORD (8 versus 10 años), además encontró una reducción de eventos macro y microvasculares combinados. (ALAD, 2019)

Por último, la ALAD, recomienda que en adultos mayores con deterioro funcional importante y/o comorbilidades que amenazan la expectativa de vida, se puede considerar como meta alcanzar una A1c hasta 8%. Esto basado en un metaanálisis de grandes ensayos clínicos controlados, que incluyó más de 27,000 pacientes en 4 estudios. También en un subestudio del VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) en que se estudiaron los pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria avanzada y se clasificó a los pacientes de acuerdo a su índice de calcio coronario; los que tenían la enfermedad más avanzada, no presentaron un beneficio cardiovascular con el control glucémico, en contraste con los que no la tenían tan avanzada. (ALAD, 2019)

2.2.5. DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

La vitamina B12 es un cofactor de la metionina sintasa y la l-metilmalonil-CoA mutasa. Esta se absorbe a nivel de mucosa oral, duodenal e ileal. El requerimiento diario de la misma es de 0.0001 mg al día. (Suter & Russell, 2018, p. 5621)

Según Hoffbrand (2018), la deficiencia de vitamina B12 puede ser asintomática y se diagnóstica por el aumento del Volumen Corpuscular Medio (VCM) de un hemograma rutinario; sin embargo, existen muchos casos donde priman la sintomatología caracterizada por anorexia, glositis, queilitis angular, ictericia, y lo más preocupante, manifestaciones neurológicas. (p. 1858)

Esta vitamina tiene una importante función en la mielinización del sistema nervioso central. Por lo que se puede ver relacionado a complicaciones graves como son neuropatía periférica o degeneración de los tractos cervical, torácico, posterior y lateral; los nervios craneales y la materia blanca del cerebro. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas más clínicas frecuentes son las parestesias, debilidad muscular o dificultad para la marcha, acompañado con demencia, trastornos psicóticos o deterioro de la visión, propiocepción y vibración. (Hoffbrand, 2018, p. 1858).

2.2.6. DIABETES, ENFERMEDAD RENAL Y METFORMINA

La enfermedad renal crónica (ERC) es uno de los problemas más importantes de salud pública, ya que para el 2017 su prevalencia se estimó entre 8% y 16% en la población mundial, y su manejo representa un alto costo para el sistema de salud. (Rodulfo & Maini, 2017)

Para Rodulfo & Maini (2017), con el creciente número de pacientes diabéticos, se ha incrementado el número de pacientes que con el tiempo han desarrollado lo que se conoce como enfermedad renal diabética (ERD), la cual se estima que ocurre en el 40% de las personas que padecen de diabetes tipo 1 ó 2.

La Metformina es la biguanida de primera línea utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, su aceptación y uso posterior solo fueron aprobadas bajo la recomendación de la Administración Federal de Drogas de solo administrada según la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), tomando en cuenta que nunca fuera menor a $30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. (Rodulfo & Maini, 2017)

Otras consideraciones importantes para el uso de Metformina son: medir al menos una vez al año la TFGe a todos los pacientes en tratamiento, además de monitorizar de forma frecuente en pacientes de riesgo; suspender el tratamiento si el filtrado desciende por debajo de $30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$; interrumpir el tratamiento antes de la realización de un estudio de contraste en pacientes con filtrado entre 30 y 60 $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, revalorar el filtrado luego de 48 horas del estudio y reiniciar el tratamiento si la tasa de filtrado es estable. (García, 2016)

2.3. CONTEXTUALIZACIÓN

Esta investigación se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN). Una institución sin fines de lucro, fundada el 30 de noviembre de 1972. Esta institución está ubicada en la calle Paseo del Yaque, Urbanización Los Ríos, Santo Domingo, República Dominicana. Los pacientes de esta institución son pacientes diabéticos, en su mayoría, donde dicha institución les provee un servicio íntegro y de calidad.

Misión: Proporcionar servicios de salud alta calidad en todas las especialidades con los equipos, medicamentos y facilidades adecuados, y orientar a través de la prevención educativa de las complicaciones de la diabetes, a todos los pacientes diabéticos que lo soliciten, sobre todo aquellos de escasos recursos económicos que son la razón primaria de este centro.

Visión: Ser el Centro de salud modelo más grande y de mayor influencia para la educación, prevención y tratamiento de la diabetes y las enfermedades endocrinológicas; así como para la formación de recursos humanos médicos especializados de alta calidad, tanto para nuestro país como para los demás países de Latinoamérica.

CAPÍTULO 3: Diseño Metodológico

3.1. CONTEXTO

La investigación se realizó con el fin de analizar la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) para el periodo de mayo 2019 - marzo 2020.

3.2. MODALIDADES DEL TRABAJO FINAL

El proyecto de investigación se realizó bajo los lineamientos y aplicándose el método científico determinando la efectividad e implicaciones del uso de Metformina en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, en donde se obtuvieron resultados con la finalidad de poder visualizar una panorámica sobre la relación del uso de Metformina y el control metabólico de los pacientes.

3.3. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y no experimental, con la finalidad de conocer la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) para el periodo mayo 2019 - marzo 2020.

3.4. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

1. Sexo
2. Edad
3. Escolaridad
4. Antecedentes mórbidos del paciente
5. Dosis de Metformina que usa el paciente actualmente
6. Tiempo de tratamiento con Metformina
7. Registro de vitamina B12
8. Niveles de hemoglobina
9. Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe)
10. Tipo de anemia según Volumen Corpuscular Medio (VCM)

11. Hemoglobina glicosilada

Variables	Definición	Tipo/Subtipo	Indicador
Sexo	Se refiere a las características biológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Masculino ● Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser hasta el presente o su muerte	Cuantitativa discreto	<ul style="list-style-type: none"> ● 18-29 años ● 30-39 años ● 40-49 años ● 50-59 años ● 60-65 años
Nivel educativo	Nivel de educación más alto que una persona ha terminado	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ● Analfabeto ● Escolar ● Bachiller ● Grado ● Postgrado ● Maestría
Antecedentes mórbidos del paciente	Diferentes patologías con el que cursa el paciente	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● HTA ● Diabetes mellitus ● Patologías cardiovasculares

<p>Dosis de Metformina que usa el paciente</p>	<p>Cantidad del fármaco que utiliza al día</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 500 mg • 750 mg • 850 mg • 1000 mg • 1500 mg • 1700 mg • 2000 mg • 2500 mg
<p>Tiempo de tratamiento con Metformina</p>	<p>Cantidad de años que lleva utilizando el fármaco</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 0-2 años • 3-4 años • 5-6 años • 7 años o más
<p>Último registro de B12 reportado</p>	<p>Valores de B12 que presenta el paciente actualmente</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No registrado • <136 pg./ml • 136 – 900 pg./ml • >900 pg./ml
<p>Niveles de hemoglobina</p>	<p>Los niveles de hemoglobina se van a medir a partir de conocer si es una anemia leve, moderada y severa.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No anemia (> 12 mg/dl) • Anemia leve (9 – 11.9 mg/dl) • Anemia moderada (7.1 – 8.9 mg/dl) • Anemia severa (< 7 mg/dl)

<p>Tasa de filtración glomerular</p>	<p>Es el volumen de fluido filtrado desde los capilares glomerulares hasta la cápsula de Bowman.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<ul style="list-style-type: none"> • >90 ml/min/1.73m² (valor normal) 60-89 ml/min/1.73m² (lesión renal leve) • 30-59 ml/min/1.73m² (lesión renal moderada) • 15-29 ml/min/1.73m² (lesión renal grave) • <15 ml/min/1.73m² (indicación de diálisis)
<p>Tipo de anemia según VCM</p>	<p>Es cuando hay un déficit de glóbulos rojos y por tanto esto produce una disminución tanto en el hematocrito como en la hemoglobina</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No anemia • Anemia microcítica • Anemia normocítica • Anemia megaloblástica
<p>Hemoglobina glicosilada</p>	<p>Es una prueba que refleja en nivel de control de la glucemia en pacientes</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <7% • 7.1% – 8.9% • >9% • No reportado

	diabéticos en un periodo de 3 meses		
--	-------------------------------------	--	--

3.5 MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN

Para la recolección de datos se utilizó como técnica de investigación observación indirecta, en donde solo se tomaron informaciones que eran relevantes para nuestra investigación de los expedientes clínicos.

3.6 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Como instrumento de recolección de datos en la presente investigación clínica se elaboró una plantilla que contaba con nuestras 11 variables y en base a ello se eligieron los pacientes que eran diabéticos tipo 2 y que además estuvieran bajo el tratamiento con Metformina.

3.7 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico que contó con criterios de inclusión y de exclusión. La población fue de 134 pacientes y el tamaño de la muestra es de 100 con un nivel de confianza de un 95% y margen de error de 5%.

Criterio de inclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que están sometidos a tratamiento con Metformina.

Criterio de exclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes menores de edad.

3.8 PRESUPUESTO

- Gasolina: 5,000.00 pesos
- Encuadernado de la tesis: 2,000.00 pesos
- Refrigerios: 3,000.00 pesos
- Material gastable: 1,000.00 pesos

3.9 PROCEDIMIENTO PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

3.9.1 Procedimiento

En primer lugar, obtuvimos la autorización por parte de las autoridades del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN). En segundo lugar, obtuvimos la autorización definitiva por parte del Decanato de investigación de la Universidad Iberoamericana para poder comenzar a revisar los diferentes expedientes clínicos de pacientes ingresados que en su manejo ambulatorio utilizaban Metformina.

3.9.2 Análisis de datos y tabulación

El procesamiento de dicha información comenzó con cálculos de tasa de filtración glomerular, y luego se reunió toda la información que se había recolectado en la data para extrapolar en cuadros en el programa Excel y comenzar la realización de gráficas de tipo pastel y barras.

3.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este trabajo de investigación utilizamos los expedientes clínicos del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) relevantes al área de nuestro estudio, por lo que bajo ningún concepto se podrá divulgar ningún tipo de información de los pacientes como nombres, diagnósticos ya que solo los sustentantes de dicha investigación tendrán acceso a los expedientes de acuerdo a las exigencias y requerimientos previstos por el comité de ética de la Universidad Iberoamericana de Santo Domingo. Por lo que toda información es confidencial.

3.11 CRONOGRAMA DEL ANTEPROYECTO

Actividades	M yo	Jun	J ul	A gt	Se pt	O ct	No v	Di c	En e	Fe b	M ar	Jun
Planteamiento del problema												
Desarrollo del anteproyecto												
Recolecta de información												
Tabulación de la información												
Elaboración e interpretación de gráficos												
Conclusión del proyecto												
Sustentación												

n													
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

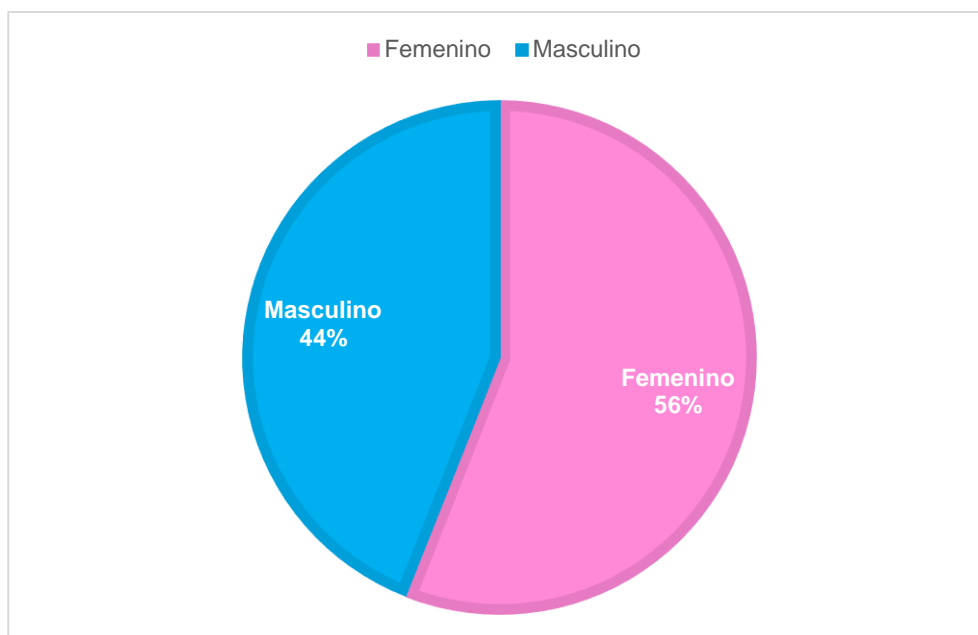
CAPÍTULO 4: Resultados

Tabla 1: Sexo de los pacientes de estudio

Sexo	Población	Porcentaje
Femenino	75	56%
Masculino	59	44%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 1: Sexo de los pacientes de estudio



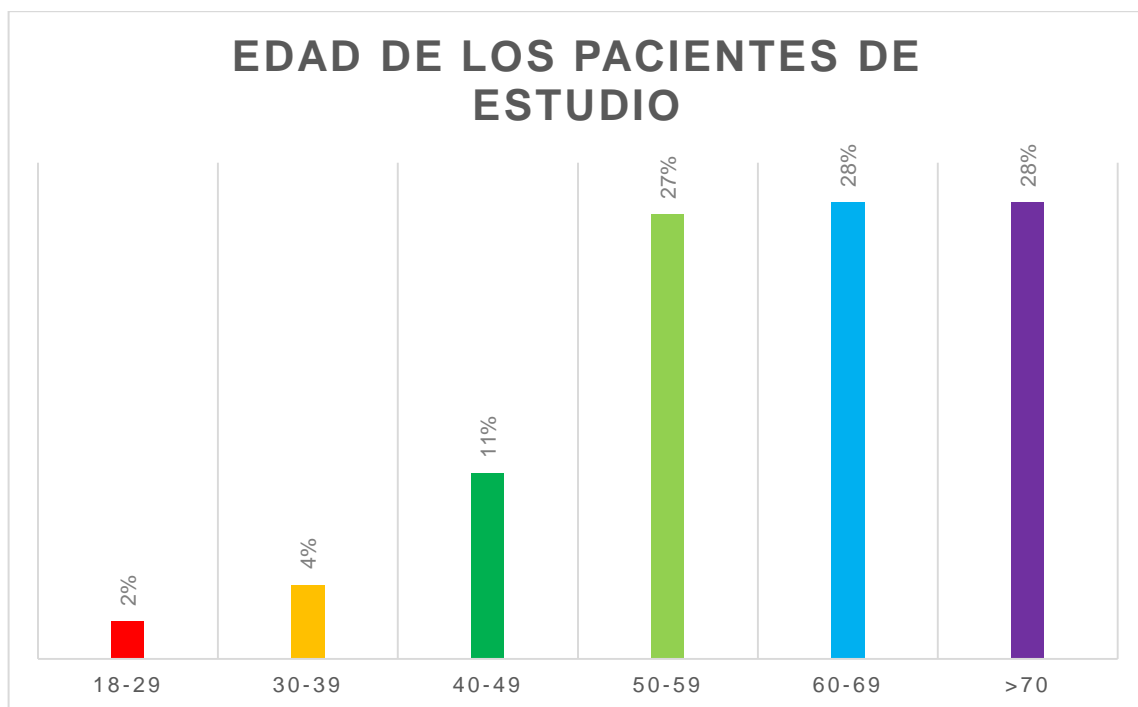
Fuente: Tabla 1

Tabla 2: Edad de los pacientes de estudio

Edades	Población	Porcentaje
18-29 años	3	2%
30-39 años	6	4%
40-49 años	15	11%
50-59 años	36	27%
60-69 años	37	28%
>70 años	37	28%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 2: Edad de los pacientes de estudio



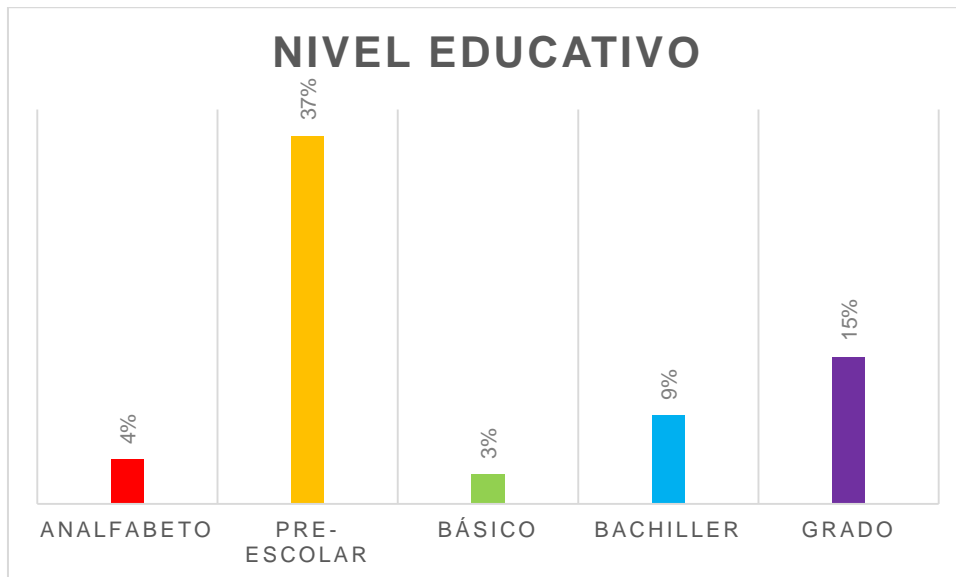
Fuente: Tabla 2

Tabla 3: Nivel educativo de los pacientes

Nivel Educativo	Población	Porcentaje
Analfabeto	6	4%
Preescolar	50	37%
Básico	4	3%
Bachiller	12	9%
Grado	20	15%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 3: Nivel educativo de los pacientes



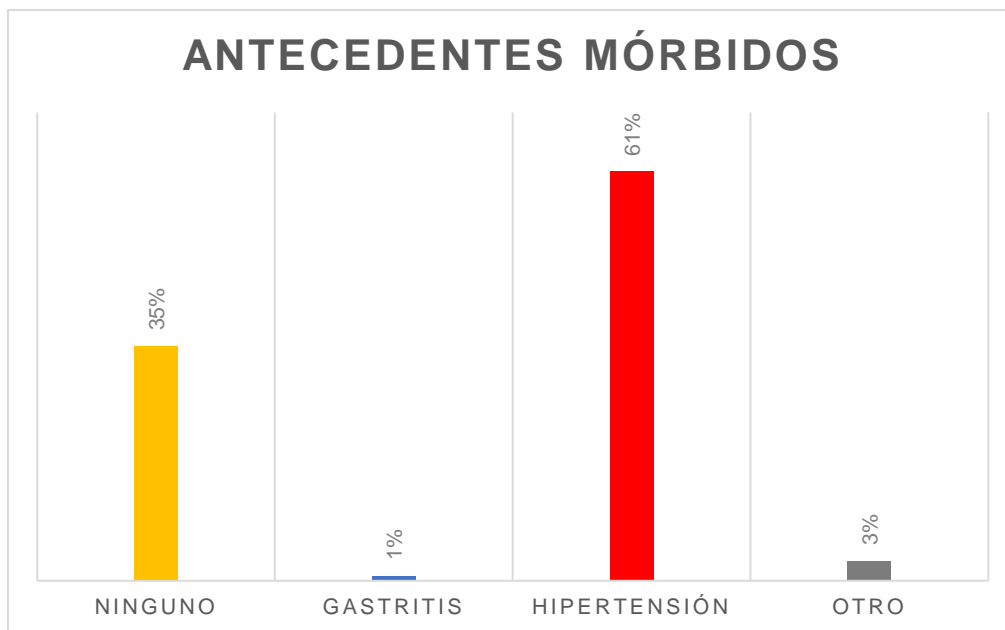
Fuente: Tabla 3

Tabla 4: Antecedentes mórbidos de los pacientes

Ant. Mórbidos	Población	Porcentaje
Ninguno	47	35%
Gastritis	1	1%
Hipertensión	82	61%
Otro	4	3%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 4: Antecedentes mórbidos de los pacientes



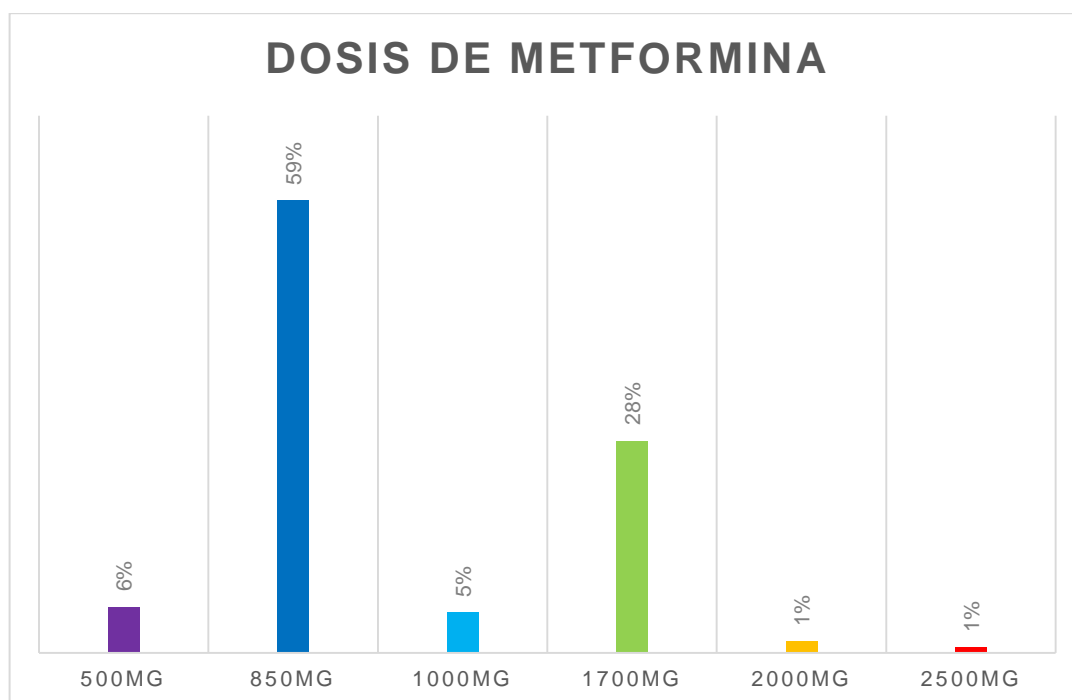
Fuente: Tabla 4

Tabla 5: Dosis de Metformina utilizada

Dosis de Metformina	Población	Porcentaje
500 mg	8	6%
850 mg	79	59%
1000 mg	7	5%
1700 mg	37	28%
2000 mg	2	1%
2500 mg	1	1%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 5: Dosis de Metformina utilizada



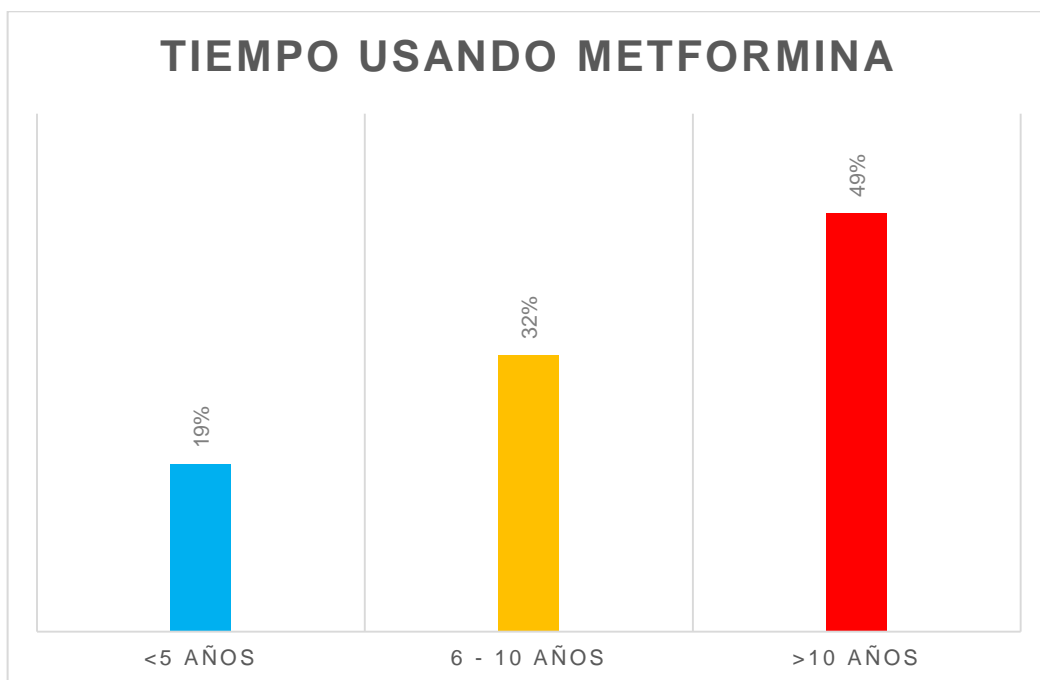
Fuente: Tabla 5

Tabla 6: Tiempo usando Metformina

Tiempo de Tratamiento	Población	Porcentaje
<5 años	26	19%
6 - 10 años	43	32%
>10 años	65	49%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 6: Tiempo usando Metformina



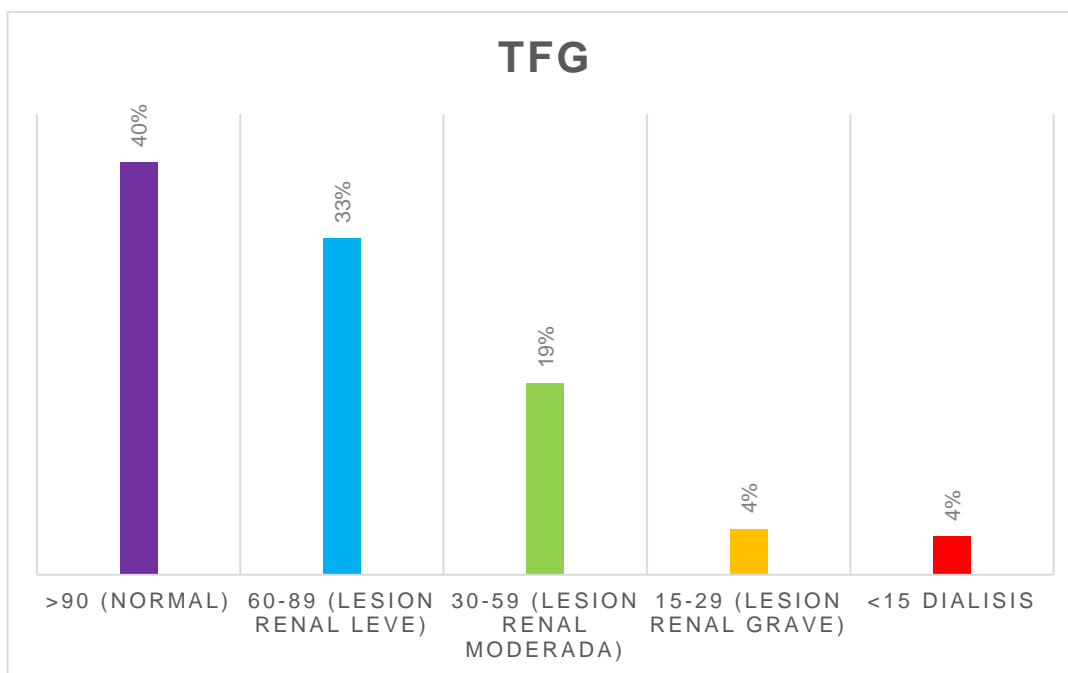
Fuente: Tabla 6

Tabla 7: TFGe en base a niveles de creatinina

TFGe	Población	Porcentaje
>90 ml/min/1.73m2 (Normal)	54	40%
60-89 ml/min/1.73m2 (Lesión renal leve)	44	33%
30-59 ml/min/1.73m2 (Lesión renal moderada)	25	19%
15-29 ml/min/1.73m2 (Lesión renal grave)	6	4%
<15 ml/min/1.73m2 diálisis	5	4%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 7: TFG en base a niveles de creatinina



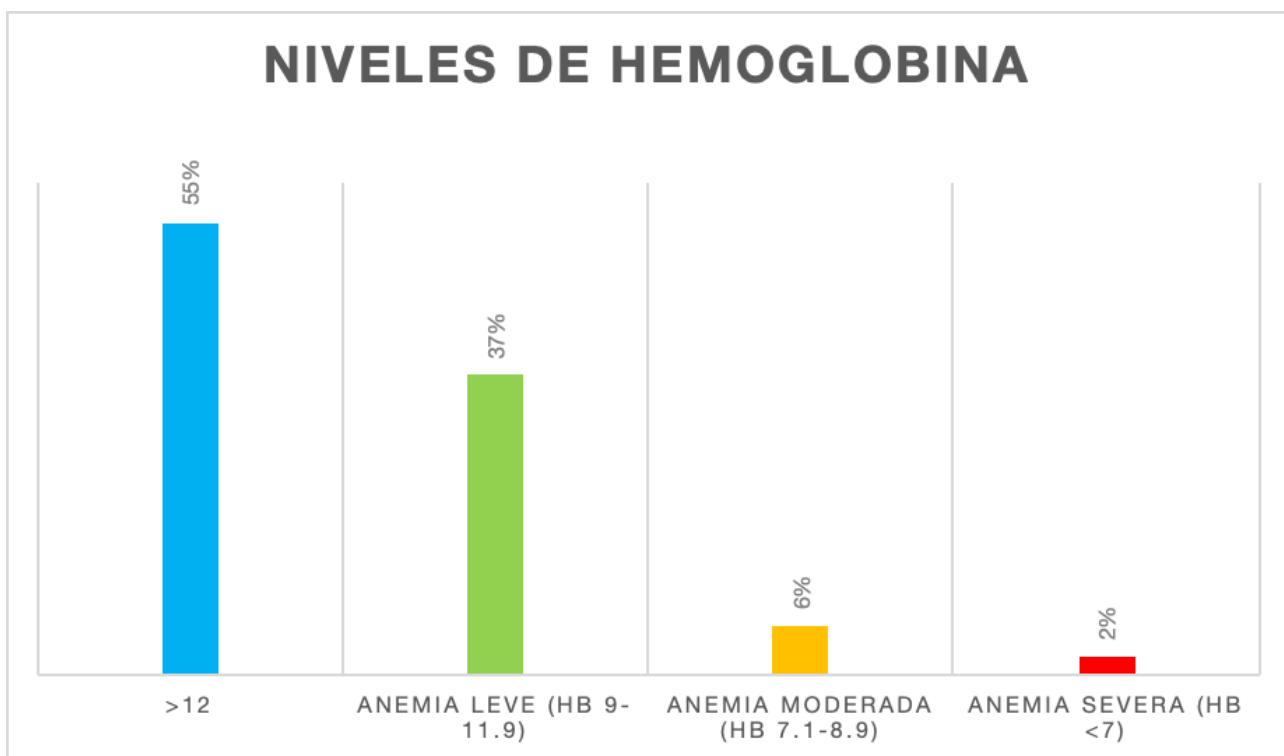
Fuente: Tabla 7

Tabla 8: Niveles de Hemoglobina reportada

Niveles de Hemoglobina	Población	Porcentaje
No Anemia (>12 mg/dl)	74	55%
Anemia leve (hb 9 mg/dl - 11.9 mg/dl)	49	37%
Anemia moderada (hb 7.1 mg/dl - 8.9 mg/dl)	8	6%
Anemia severa (hb <7 mg/dl)	3	2%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 8: Niveles de Hemoglobina reportada



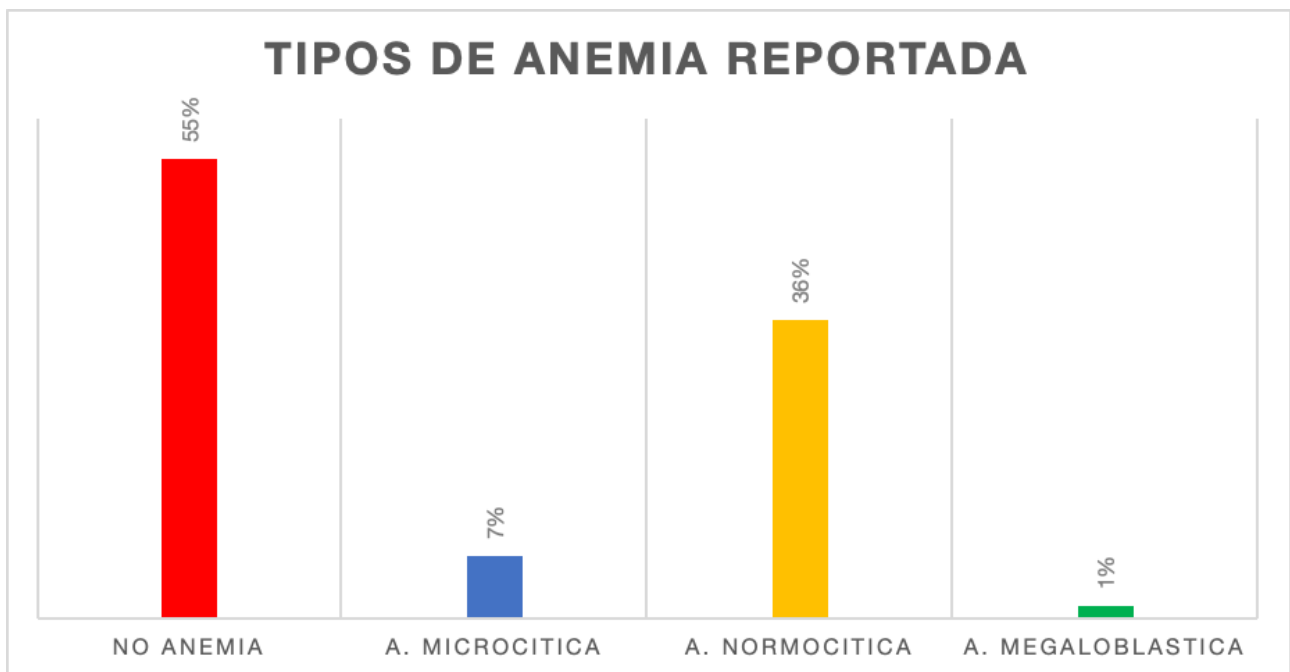
Fuente: Tabla 8

Tabla 9: Tipos de anemia reportada en pacientes (según VCM)

Tipos de anemia según VCM	Población	Porcentaje
No anemia	74	55%
A. Microcítica	10	7%
A. Normocítica	48	36%
A. Megaloblástica	2	1%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 9: Tipos de anemia reportada en pacientes (según VCM)



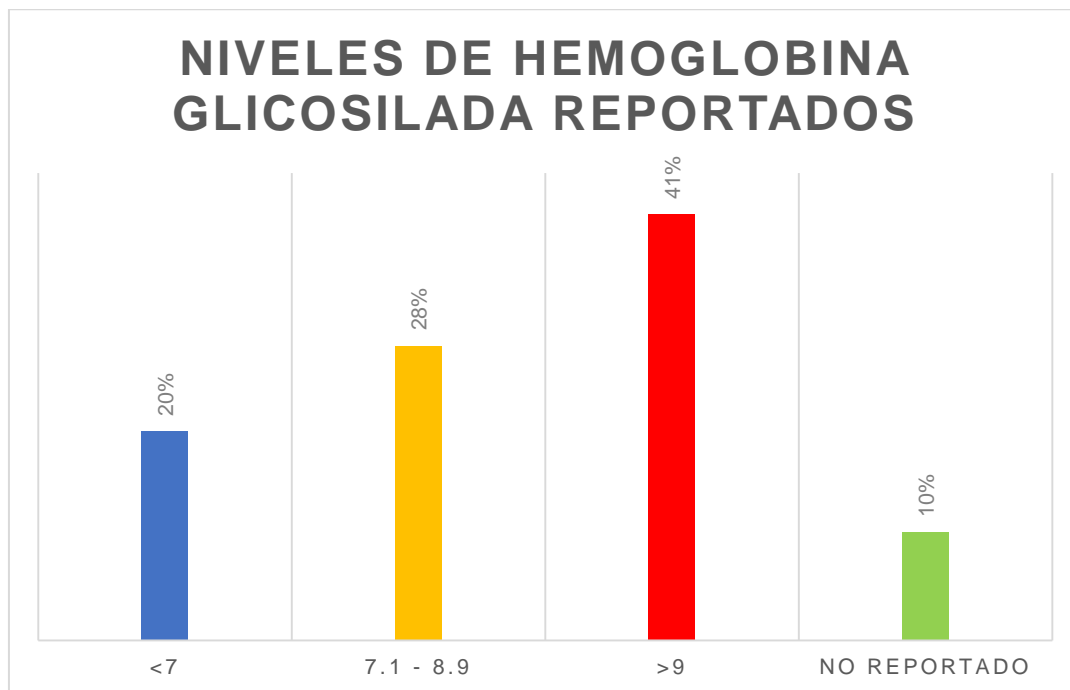
Fuente: Tabla 9

Tabla 10: Niveles de Hemoglobina Glicosilada

Hemoglobina glicosilada	Población	Porcentaje
<7%	27	20%
7.1 - 8.9%	38	28%
>9%	55	41%
No reportado	14	10%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 10: Niveles de Hemoglobina Glicosilada



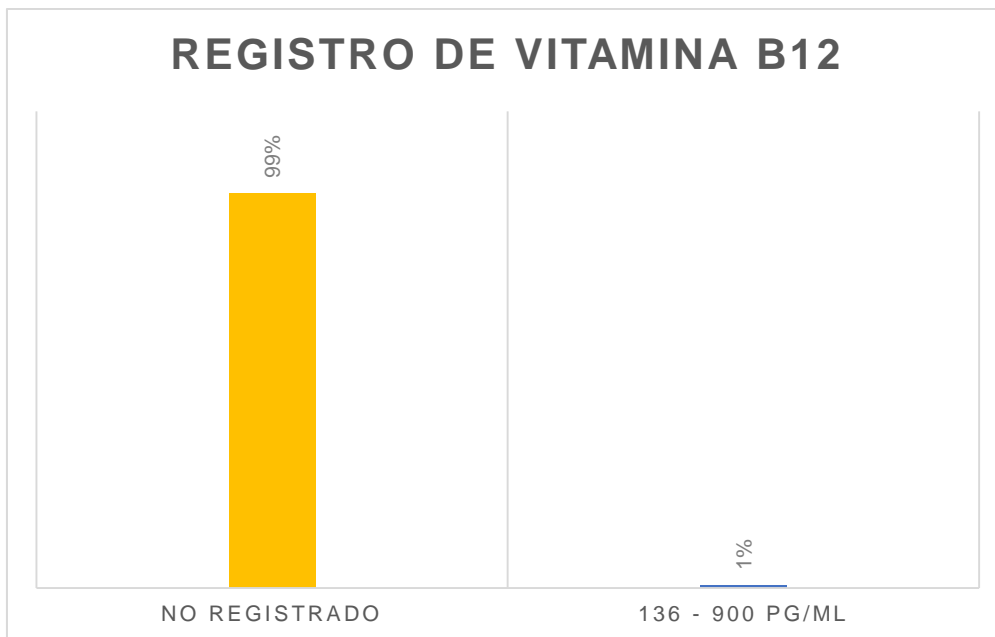
Fuente: Tabla 10

Tabla 11: Registro de Vitamina B12

Registro de B12	Población	Porcentaje
No registrado	133	99%
136 - 900 pg./ml	1	1%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 11: Registro de Vitamina B12



Fuente: Tabla 11

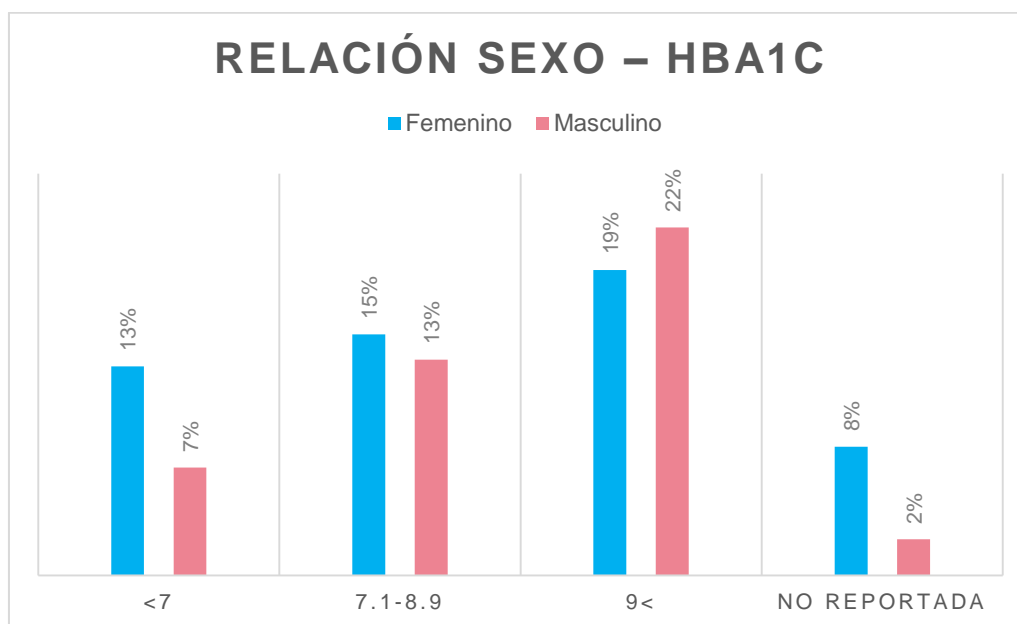
Tabla 12: Relación sexo – HbA1C

Relación sexo - HbA1C

Sexo		<7%	7.1%- 8.9%	>9%	No reportada	Totales
Femenino	Recuento	18	20	26	11	75
	Porcentaje	13%	15%	19%	8%	56%
Masculino	Recuento	9	18	29	3	59
	Porcentaje	7%	13%	22%	2%	44%
Totales	Recuento	27	38	55	14	134
	Porcentaje	20%	28%	41%	10%	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 12: Relación sexo – HbA1C



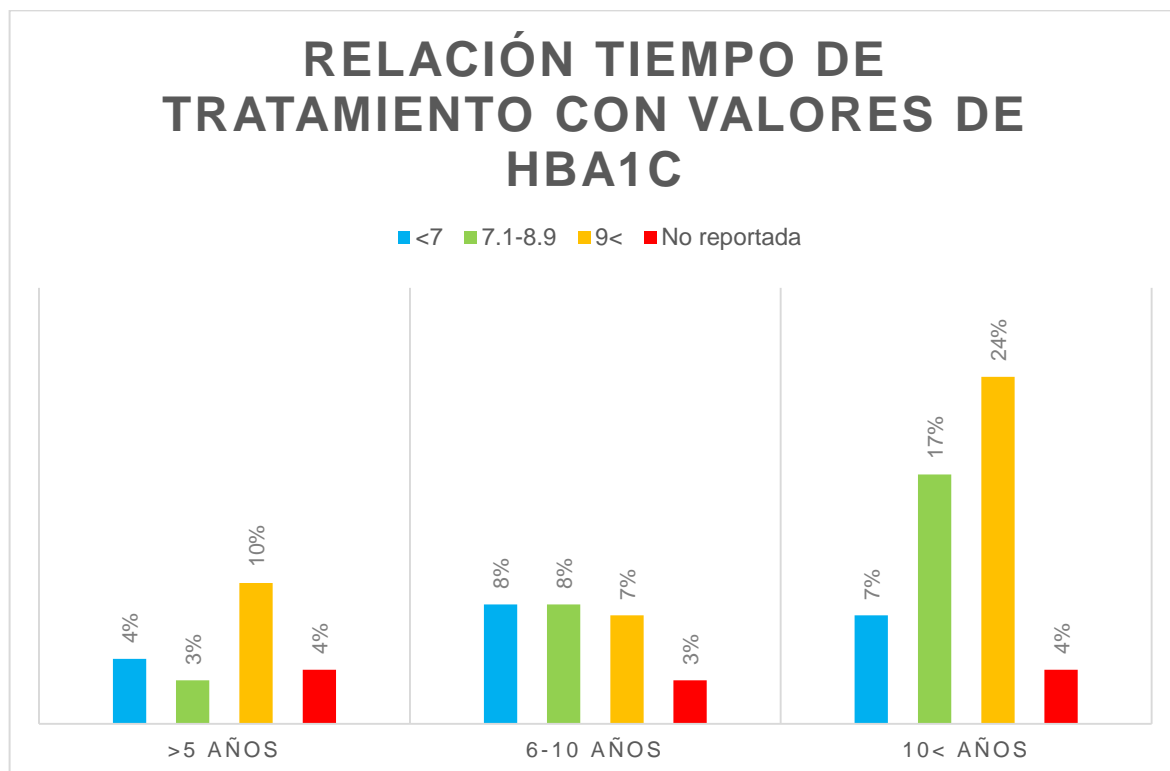
Fuente: Tabla 12

Tabla 13: Relación tiempo de tratamiento con valores de HbA1C.

Tiempo de tratamiento		<7%	7.1% - 8.9%	>9%	No reportada	Totales
>5 años	Recuento	6	4	13	5	28
	Porcentaje	4%	3%	10%	4%	21%
6-10 años	Recuento	11	11	10	4	36
	Porcentaje	8%	8%	7%	3%	27%
10< años	Recuento	10	23	32	5	70
	Porcentaje	7%	17%	24%	4%	52%
Totales	Recuento	27	38	55	14	134
	Porcentaje	20%	28%	41%	10%	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 13: Relación tiempo de tratamiento con valores de HbA1C



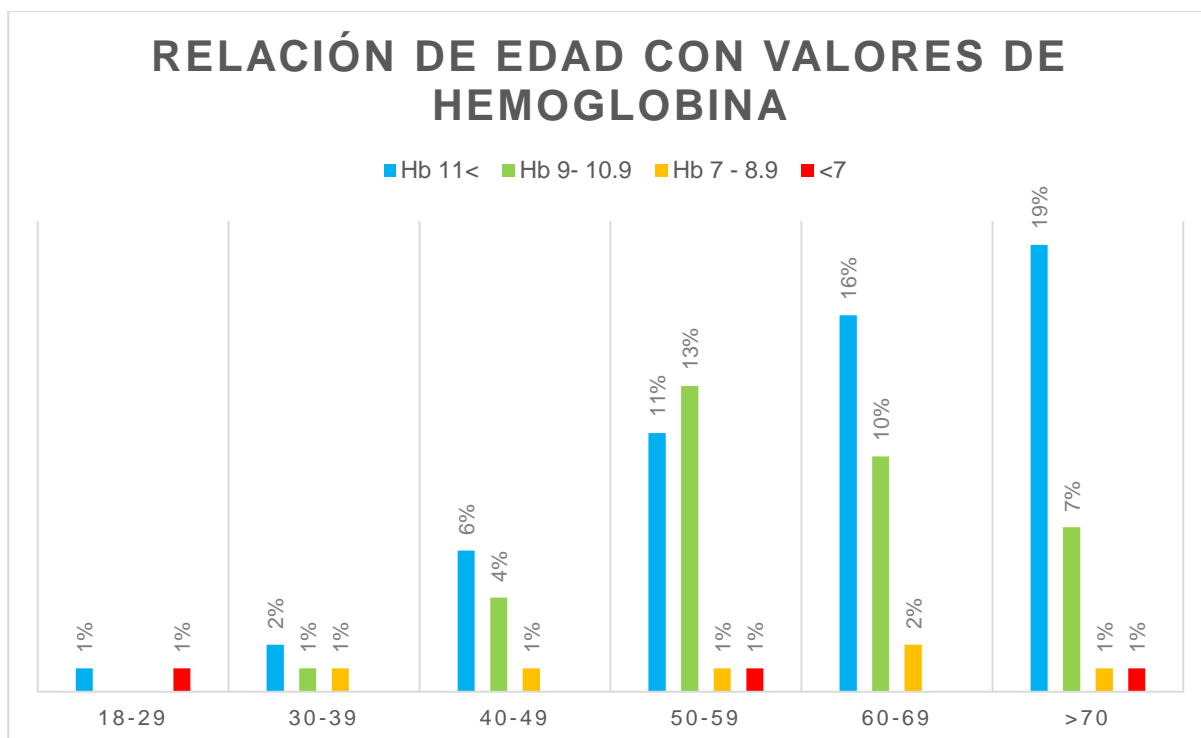
Fuente: Tabla 13

Tabla 14: Relación de edad con valores de hemoglobina

Edades		Hb 11<	Hb 9- 10.9	Hb 7 - 8.9	<7	Totales
18-29 años	Recuento	2	0	0	1	3
	Porcentaje	1%	0%	0%	1%	2%
30-39 años	Recuento	3	2	1	0	6
	Porcentaje	2%	1%	1%	0%	4%
40-49 años	Recuento	8	6	1	0	15
	Porcentaje	6%	4%	1%	0%	11%
50-59 años	Recuento	15	18	2	1	36
	Porcentaje	11%	13%	1%	1%	27%
60-69 años	Recuento	21	13	3	0	37
	Porcentaje	16%	10%	2%	0%	28%
>70 años	Recuento	25	10	1	1	37
	Porcentaje	19%	7%	1%	1%	28%
Totales	Recuento	74	49	8	3	134
	Porcentaje	55%	37%	6%	2%	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos aplicado a los pacientes.

Gráfico 14: Relación de edad con valores de hemoglobina



Fuente: Tabla 14

CAPÍTULO 5: Discusión

5.1. Discusión de resultados

A partir de los hallazgos encontrados con el propósito de analizar la efectividad e implicaciones del uso de Metformina como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se pudo establecer un total de 134 pacientes, constituidos por 75 femeninas y 59 masculinos estableciendo un porcentaje entre un 56% mujeres y 44% hombres.

Las edades del grupo de pacientes estudiados iban a partir de los 18 años, siendo de mayor predominio el rango edad de adultos de 60 años en adelante, representando un 56% de la muestra, y la que menor predominio los adultos con edades comprendidas entre los 18 y 29 años, con un 2%.

En cuanto al nivel educativo de los pacientes de estudio, pudimos observar que el 37% de la muestra habían alcanzado un nivel educativo hasta el preescolar, mientras el menor porcentaje de la muestra, representado por un 3% habían alcanzado el nivel básico.

Sobre los antecedentes mórbidos de la población de estudio, nos planteamos la investigación de condiciones más comunes asociadas o no con la diabetes. Notamos que el 61% de la muestra padecía de hipertensión arterial, un 35% no padecía de ninguna otra comorbilidad, un 1% padecía de gastritis, y un 3% padecía de otras comorbilidades, entre ellas insuficiencia venosa profunda, trastornos psiquiátricos y enfermedad tiroidea no especificada; mientras ningún paciente presentó antecedentes de úlcera péptica o síndrome de colon irritable.

La dosis de Metformina que se utilizó iba desde 500 mg hasta 2,500 mg. En la muestra recolectada no encontramos pacientes que utilizaran dosis subóptimas, elevadas o tóxicas. Se pudo visualizar que a un mayor número de pacientes se les indicaba Metformina de 850 mg representando por un 59% de la muestra, mientras las dosis menos indicadas fueron de 2000 mg y 2,500 mg representadas por un 1% cada una. También investigamos sobre las dosis de 750 mg y de 1500 mg, que representaron un 0%.

Por otro lado, pudimos observar que el 49% de los pacientes estudiados tenían como tratamiento la Metformina por un tiempo mayor a 10 años, mientras un grupo menor, constituido por el 19% tenían un tiempo menor o igual 5 años utilizando este tratamiento. Es importante destacar que la diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad progresiva, en la mayoría de los casos se necesita una intensificación del tratamiento con otro antidiabético oral o inyectado y/o insulino terapia para lograr el control metabólico y evitar las complicaciones a largo plazo.

Nos llama la atención que un gran número de pacientes tengan tanto tiempo utilizando este fármaco en monoterapia para esta condición.

Utilizando los valores de creatinina, la edad de los pacientes, el sexo y la raza, calculamos la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de los pacientes de la muestra, y encontramos que el 40% de los pacientes presentó una TFGe normal con un valor igual o mayor a $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, mientras el 4% de dicha muestra presentó una TFGe con un valor igual o menor a $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

Otra variable importante fueron los niveles de hemoglobina de la población de muestra, encontramos que el mayor número de pacientes presentó unos valores de hemoglobina igual o mayor a 12 g/dL , representando un 55% de la muestra; mientras un 2% presentó valores de hemoglobina inferiores a 7 g/dL .

Según el volumen corpuscular medio, procedimos a clasificar los casos de pacientes que padecían de anemia, se utilizó $14\text{-}18 \text{ g/dL}$ (hombres)/ $12\text{-}16 \text{ g/dL}$ (mujeres) parámetro según sexo de los 60 pacientes que presentaron anemia, el 44%; unos 48 pacientes, el 36%, presentó anemias normocíticas; 10 pacientes, el 7%, presentó, anemia microcítica; y 2 pacientes, 1%, presentaron anemia megaloblástica.

Los niveles de hemoglobina glicosilada (A1C) reportados en las analíticas de los pacientes de la muestra, encontramos que el 41% de la población presentaba valores de A1C iguales o mayores a 9%; el 28% de la muestra presentaba valores entre 7.1% y 8.9%; y el 20% presentaba valores menores a 7%. Sin embargo, un 10% de la población no presentaba un reporte de la A1C.

En cuanto a los niveles de vitamina B12, encontramos que en el 99% de los casos estudiados, estos no presentaban una analítica o reporte de los mismos. Y solo el 1%, de la población de muestra reportó niveles de B12 normales.

En relación al sexo y hemoglobina glicosilada (A1c), en la población de pacientes femeninas estuvo constituida por 75 pacientes, de las cuales el 19% reportó una A1c mayor o igual a 9%, un 13% reportó valores entre 7.1 y 8.9, mientras un 7% reportó valores inferiores a 7%. En la población de pacientes masculinos cuyo total fueron 59 de pacientes, el 22% reportó una A1c mayor o igual a 9%, un 15% reportó valores entre 7.1 y 8.9, y un 13% reportó valores menores o iguales a 7. En el 10% de la muestra total, no encontramos reporte de la A1C, de los cuales el 8% fueron masculinos y el restante 2% fueron femeninas.

La relación de tiempo con tratamiento con valores de hemoglobina glicosilada (A1c), pudimos notar que en pacientes con un tiempo de tratamiento de 5 años o menos, un 10% presentan unos valores A1C igual o mayor a 9%; los que llevan el tratamiento por un tiempo de 6 a 10 años, los valores de A1C predominantes iban hasta un 8.9%, constituido por el 16% de la muestra; y en los

pacientes con más de 10 años de tratamiento, los valores de A1C predominantes fue igual o mayor a 9%.

La relación edad y hemoglobina, de forma generalizada, en la mayoría de los intervalos de las edades estudiadas, hubo un predominio de los valores de hemoglobina igual o mayor a 11 mg/dL, exceptuando en los intervalos de edades entre 18 y 29 años, que hubo un predominio de valores de hemoglobina igual o mayor a 11mg/dL y por igual a los valores menores o iguales a 7mg/dL, representando un 1% para cada uno; y entre 50 y 59 años, donde los niveles de hemoglobina predominantes iban de 9 a 10.9mg/dL, representados por un 13% de dicha porción de la muestra.

5.2. Conclusiones

En esta investigación se analizó la efectividad e implicaciones del uso de metformina como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) para el periodo mayo 2019 - marzo 2020, donde se pudo observar que el 41% de los pacientes no se encuentran dentro de los valores meta de hemoglobina glicosilada recomendados por la ADA para el control de esta enfermedad lo que traduce a que la mayor parte de la muestra no está cumpliendo sus objetivos trazados por esta entidad. Sin embargo, la A1C no es estándar para toda la población ni marcador de estabilidad en el control glucémico independiente.

Según la ADA, si el paciente está estable dentro de los niveles glucémicos se debe realizar la prueba de A1C 2 veces al año; si este no cumple con los objetivos propuestos por su médico entonces la prueba se realizaría 3 veces en el año. Además, según esta guía clínica, se prevé que en pacientes cuya A1C es $\geq 1.5\%$ (12.5 mmol / mol) por encima del objetivo glucémico requerirán una terapia de combinación dual para alcanzar su nivel A1C objetivo.

Sobre la frecuencia de desarrollo de anemia en pacientes diabéticos que utilizan Metformina, se evidencia que en un 55% de pacientes no presentaron anemia, sin embargo, el 36% de la muestra presentó anemia de tipo normocítica. Esa frecuencia debido a la relación que existe entre la diabetes y el daño por estrés oxidativo, que produce disminución de la eritropoyetina, a su vez provoca disminución de la función eritrocitaria dando como consecuencia desarrollo de dicha anemia.

Las características sociodemográficas se utilizan para hacer una relación sobre si el paciente tiene conciencia de su enfermedad, sus complicaciones, efectos adversos del fármaco que consume, entre otros. En nuestra investigación pudimos observar una gran proporción de pacientes adultos mayores, de 60 años de edad en adelante, representado por un 56% de la muestra, de los cuales 56% eran femeninas y sólo el 37% eran preescolares.

Al tratar de identificar la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes tipo 2 que utilizan Metformina, no pudimos hacer una correlación de las mismas debido a que en los expedientes clínicos no se encontró evidencia acerca de la relación de dicho déficit con este fármaco.

Al determinar la tasa de filtración glomerular en pacientes usuarios de Metformina, encontramos que el 40% de los pacientes presentó una TFGe normal con un valor igual o mayor a $90 \text{ mL/min/1.73m}^2$, el 33% de los pacientes estudiados presentaron valores de tasa de filtración

glomerular entre 60-89 mL/min/1,73m², 19% de los pacientes presentaban una tasa entre 30-59 mL/min/1,73m², 4% de los pacientes presento una tasa entre 15-29 mL/min/1,73m² y por último con un 4% de la tasa de filtración glomerular eran de pacientes con valores de menos de 15 mL/min/1,73m². Según la ADA, es importante el monitoreo de la TFGe, ya que el riñón puede resultar lesionado y en el peor de los casos, de forma tan significativa que el paciente puede requerir diálisis o desarrollo de acidosis láctica, aunque esto último es poco frecuente. Y recordar que este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten un valor menor a 30 mL/min/1,73m².

CAPÍTULO 6: Recomendaciones

1. Se recomienda que se realice un monitoreo estricto de hemoglobina glicosilada según las recomendaciones y directrices de la ADA para identificar a tiempo aquellos pacientes que pudieran estar cursando con Diabetes Mellitus descompensada y así poder intensificar y tomar las medidas pertinentes en el manejo a estos pacientes a tiempo, evitando así la inercia terapéutica.
2. Se recomienda continuar con Metformina como medicamento de primera línea idóneo por su fácil acceso y bajo costo.
3. Identificar oportunamente las causas y tipos de anemia, mediante realización de biometría hemática para lograr el tratamiento eficaz de esta condición.
4. Los pacientes que utilicen el tratamiento de Metformina deben realizarse antes y durante el mismo, controles periódicos de vitamina B12.
5. Se debe realizar un monitoreo de la tasa de filtrado glomerular periódicos según las recomendaciones de la ADA para la detección temprana de daño renal y realizar los subsiguientes ajustes en el tratamiento para la diabetes, suspendiendo la metformina en caso de ser necesario.
6. Es recomendable realizar un estudio longitudinal que abarque el seguimiento de los pacientes desde su ingreso hasta 1 año luego del alta médica con el fin de identificar inercia terapéutica.
7. Recomendamos hacer un estudio prospectivo/experimental de casos control en consulta externa, donde se utilice un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 para valorar la eficacia de dicho fármaco en este grupo poblacional.

Referencias

- Salazar, Y. (2011). Uso de la Metformina en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Farmacia*, 157-166. Obtenido de SciELO: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n1/far15111.pdf>
- Powers, A., Niswender, K., & Evans-Molina, C. (2018). *Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology*. New York: McGraw-Hill Education.
- Powers, A., Niswender, K., & Rickels, M. (2018). *Diabetes Mellitus: Management and Therapies*. New York: McGraw-Hill Education.
- Hoffbrand, V. (2018). *Megaloblastic Anemias*. New York: McGraw-Hill Education.
- Suter, P., & Russell, R. (2018). *Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess*. New York: McGraw-Hill Education.
- Alvis-Estrada, L., Castro, R. L., & Ávila, I. C. (18 de Octubre de 2016). *Evaluación de la prescripción de Metformina en pacientes diabéticos tipo 2 de una institución de Atención Primaria en Salud en Cartagena de Indias, Colombia*. Obtenido de SciELO: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2017000100003&lang=es
- Khan, A., Shafiq, I., & Shah, M. H. (18 de Agosto de 2017). *Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type II Diabetes Mellitus on Metformin: A Study from Khyber Pakhtunkhwa*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647126/>
- Aroda, V., Edelstein, S., Goldberg, R., Knowler, W., Marcovina, S., Orchard, T., . . . Crandall, J. (10 de Abril de 2016). *Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900641>
- Sánchez, H., Masferrer, D., Lera, L., Arancibia, E., Ángel, B., & Albala, C. (29 de Junio de 2014). *Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de Metformina en adultos mayores diabéticos*. Obtenido de SciELO: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014000600024
- Alharbi, T., Tourmani, A., Abdelhay, O., Alkhashan, H., Al-Asmari, A., Bin Rsheed, A., . . . AlHarbi, N. (15 de Octubre de 2018). *The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus*. Obtenido de National Center of Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321183>
- Rodulfo, J. A., & Maini, P. A. (Diciembre de 2017). *SciELO*. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2500-50062017000200188
- García, M. (12 de Abril de 2016). *Hemos leído*. Obtenido de <http://www.hemosleido.es/2016/04/12/la-fda-relaja-el-uso-de-Metformina-para-pacientes-con-insuficiencia-renal-leve-moderada/>
- INDEN-UNIBE. (2019). Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 en República Dominicana. *Resumen de Salud*.
- ALAD. (2019). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*, 23-24.
- ADA. (2019). Standards of Medical Care in Diabetes.

Anexos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
Edad	<input type="checkbox"/> 18 – 29 años <input type="checkbox"/> 30 – 39 años <input type="checkbox"/> 40 – 49 años <input type="checkbox"/> 50 – 59 años <input type="checkbox"/> 60 – 69 años <input type="checkbox"/> >70 años
Nivel Educativo	<input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Básico <input type="checkbox"/> Bachiller <input type="checkbox"/> Grado <input type="checkbox"/> Post Grado <input type="checkbox"/> Maestría
Antecedentes mórbidos	<input type="checkbox"/> Úlcera Péptica <input type="checkbox"/> Gastritis <input type="checkbox"/> Sind. de colon irritable <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Otro _____
Dosis de Metformina	<input type="checkbox"/> 500 mg <input type="checkbox"/> 750 mg <input type="checkbox"/> 850 mg <input type="checkbox"/> 1000 mg <input type="checkbox"/> 1500 mg <input type="checkbox"/> 1700 mg <input type="checkbox"/> 2000 mg <input type="checkbox"/> 2500 mg
Tiempo de tratamiento	<input type="checkbox"/> <5 años <input type="checkbox"/> 5 – 10 años <input type="checkbox"/> >10 años
TFG	<input type="checkbox"/> >90 ml/min/1.73m ² (normal) <input type="checkbox"/> 60 – 89 ml/min/1.73m ² (lesión renal leve) <input type="checkbox"/> 30 – 59 ml/min/1.73m ² (lesión renal moderada) <input type="checkbox"/> 15 – 29 ml/min/1.73m ² (lesión renal grave) <input type="checkbox"/> <15 ml/min/1.73m ² (diálisis)
Nivel de Hemoglobina	<input type="checkbox"/> No anemia (>12 mg/dl) <input type="checkbox"/> Anemia leve (9 – 11.9 mg/dl) <input type="checkbox"/> Anemia moderada (7.1 – 8.9 mg/dl) <input type="checkbox"/> Anemia severa (<7 mg/dl)
Tipos de anemia	<input type="checkbox"/> Microcítica <input type="checkbox"/> Normocítica <input type="checkbox"/> Megaloblástica
Hemoglobina glicosilada	<input type="checkbox"/> < 7% <input type="checkbox"/> 7.1% - 8.9% <input type="checkbox"/> >9%

Registro de vitamina B12	<input type="checkbox"/> <135 pg./ml <input type="checkbox"/> 136 – 900 pg./ml <input type="checkbox"/> >900 pg./ml
--------------------------	---

República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Hoja de Evaluación

Final

Sustentantes

Náyade Ercilia Crespo D'Oleo

Mary Carmen Matta Gil

Profesores

Dr. Ángel Campusano Michel

Dra. Jhanna Cueto de la Cruz

Dra. Jacqueline Díaz

Lector / Jurado

**Autoridades Escuela de
Medicina**

Dr. Marcos Núñez

Decano

Dra. Violeta González

Directora Académica

Calificación _____

Fecha _____