



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**VITAMINA B12 EN DIABÉTICOS TIPO 2
CON USO PROLONGADO DE METFORMINA EN EL
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
DURANTE EL AÑO 2017**

**PRESENTADA POR
ANGEL DANILO ARDILES MELGAREJO**

**ASESOR
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

LIMA – PERÚ

2017



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**VITAMINA B12 EN DIABETICOS TIPO 2
CON USO PROLONGADO DE METFORMINA EN EL
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
DURANTE EL AÑO 2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTADO POR

ANGEL DANILO ARDILES MELGAREJO

ASESOR

DR. FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS

LIMA, PERÚ

2017

ÍNDICE

1	CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.1	Descripción de la situación problemática	3
1.2	Formulación del problema.....	4
1.3	Objetivos.....	5
1.3.1	Objetivo general.....	5
1.3.2	Objetivos específicos	5
1.4	Justificación	5
1.4.1	Importancia	5
1.4.2	Viabilidad	6
1.5	Limitaciones.....	7
2	CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	8
2.1	Antecedentes.....	8
2.2	Bases Teóricas	10
2.3	Definición de términos básicos.....	19
3	CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	20
4	CAPITULO IV: METODOLOGÍA.....	21
4.1	Diseño metodológico.....	21
4.2	Diseño muestral	21
4.3	Procedimiento de recolección de datos.....	22
4.4	Procesamiento y análisis de datos.....	23
4.5	Aspectos éticos.....	23
5	CRONOGRAMA	24
6	FUENTES DE INFORMACIÓN	25
7	ANEXOS.....	31
7.1	Matriz de consistencia.....	32
7.2	Instrumento de recolección de datos.....	33

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la situación problemática

La Diabetes es una patología crónica caracterizada por eventos de hiperglicemias, la cual fisiopatológicamente es causada por una disminución o pérdida de la secreción de insulina.¹

La American Diabetes Association (ADA) la define como una patología compleja, con tendencia a la cronicidad, que requiere atención médica continua, además de múltiples estrategias de reducción de riesgos, y un efectivo control glicémico. Según los conceptos de este importante ente, la Diabetes tipo 2 consiste en hiperglicemia que se instaura en el contexto de una pérdida progresiva de la secreción de Insulina, asociada a la presencia de Insulinorresistencia; mientras que la Diabetes tipo 1 es definida como hiperglicemia asociada a una falta absoluta de Insulina ocasionada por la destrucción inmune de las células beta pancreáticas. Por este motivo y todas las consecuencias relacionadas a ella, representa un problema de salud pública, tanto a nivel local como mundial.²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, mediante su Informe Mundial sobre la Diabetes, informó que al término del 2014 alrededor de 422,000,000 de personas en el mundo padecían de esta enfermedad; correlacionándose con una prevalencia de hasta 8,5% aproximadamente en algunas regiones.³

De la misma manera, en nuestro país, la prevalencia de Diabetes se ha ido incrementando progresivamente en las últimas décadas, como lo señala recientemente Seclen S, et al, en un estudio en el que calcula cifras alrededor de 7,2 % a nivel nacional, reportando además una incidencia anual de 19,5 casos nuevos por cada 1000 habitantes.⁴

A nivel mundial, se ha establecido por consenso a la Metformina, de la familia de las Biguanidas, como la opción terapéutica de inicio a elegir para el manejo de la diabetes, por ser una de las drogas que mejor perfil beneficioso oferta a los pacientes. Un gran número de autores han descrito sus diversos aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, mecanismos de acción, y parámetros de su perfil farmacológico, encontrándose un efectivo control de las glicemias, una reducción de las cifras de morbimortalidad, y un índice muy bajo de episodios de hipoglicemia, así como también un bajo costo financiero, en comparación con otras drogas.⁵

Sin embargo, en estudios recientes en los que se enrolaron sujetos diabéticos en tratamiento con Metformina, se han reportado valores sanguíneos de vitamina B12 en niveles inferiores al rango normal, lo cual ha sido descrito como importante efecto adverso de este medicamento.⁶

La disminución de los niveles sanguíneos de vitamina B12 se ha descrito como una condición de gran importancia desde el punto de vista médico por asociarse a un mayor riesgo de padecer múltiples consecuencias clínicas negativas por parte de los pacientes, lo cual finalmente conllevará a incrementar sus cifras de morbi-mortalidad.⁷

Es importante mencionar que no existen estudios peruanos que hayan podido demostrar contundentemente la asociación entre el uso de metformina y la disminución de los niveles sanguíneos de vitamina B12, en nuestro medio a nivel ambulatorio ni hospitalario.

1.2. Formulación del problema

¿Cuál es el nivel sérico de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con uso prolongado de metformina en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el año 2017?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar el nivel sérico de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, medicados con metformina por más de tres años en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2017.

1.3.2. Objetivos específicos

Establecer la frecuencia de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, medicados con metformina por más de tres años en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2017.

Precisar las características demográficas, metabólicas y de exámenes de laboratorio de pacientes con diabetes tipo 2 con uso prolongado de metformina y de pacientes con deficiencia de vitamina B12 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el 2017.

1.4. Justificación

1.4.1. Importancia

La importancia del estudio se justifica por que la Diabetes actualmente es una de las enfermedades de mayor prevalencia a nivel mundial. Siendo los más afectados los países subdesarrollados, entre ellos, países como México y Perú. Sigue siendo un problema de salud pública, siendo un problema incontrolable en muchos países, quienes no pueden adoptar medidas para su prevención y control adecuadas. Su alta tasa de prevalencia se debe a que se encuentra influenciada por otros factores

como la obesidad, sobrepeso, sedentarismo, hábitos inadecuados de alimentación, así como problemas de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Otra importancia de esta investigación es estudiar los efectos que podría tener el uso indiscriminado de la terapia actual y el efecto que podría ocasionar; el uso de la metformina prolongado puede llevar a un descenso de los valores de la vitamina B12. Los pacientes que padecen esta condición pueden presentar múltiples síntomas y diversos desenlaces clínicos negativos, por este motivo este problema médico representa una problemática mayor desde el aspecto epidemiológico. Sin embargo, se ha demostrado que si el tratamiento es instaurado oportunamente, puede lograrse la corrección del cuadro de forma efectiva. Resulta importante mencionar que pese a la gran población de pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la mayoría de hospitales de nuestro medio, existen pocos estudios de prevalencia sobre el déficit de vitamina B12 tanto a nivel ambulatorio, como hospitalario.

1.4.2. Viabilidad

Se considera el presente proyecto viable, porque se cuenta con la autorización del Departamento de Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y de la Unidad de Posgrado de la facultad de medicina humana de la Universidad San Martín de Porres. Se dispone del material humano (médico residente de medicina interna), y de la metodología a emplear (tipo de estudio, sistema operativo SPSS versión 20,0). Además de tener relevancia significativa pues aporta información estadística que permitirá mejorar la situación de salud de los asegurados que se atienden en el mencionado hospital, así como también, intervenir beneficiosamente individuos con este déficit vitamínico de forma temprana.

1.5. Limitaciones

Una de las limitaciones importante al momento de ejecución del estudio es no contar con los datos completos del paciente en la historia clínica o se encuentran ilegibles. Esto podría afectar a la cantidad de pacientes necesarios para completar la muestra.

Otra de las limitaciones del estudio, son los pacientes potenciales que tengan más de 3 años de tratamiento con metformina y que no le hayan dosificado vitamina B12.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Un estudio longitudinal realizado en nuestro país en la población urbana a nivel nacional, publicado en 2017 por Seclen y cols, reportó una prevalencia global de esta enfermedad en cifras de hasta 7,2%, estimando además una incidencia anual de 19,5 casos nuevos por cada 1000 habitantes, reflejando un preocupante incremento exponencial en estos parámetros con respecto a estimaciones de los años anteriores debido principalmente a factores dietéticos, sociales y ambientales.⁴

La guía clínica de la American Diabetes Association (ADA) del año 2016 define a la Diabetes Mellitus como una patología compleja, con tendencia a la cronicidad, que requiere atención médica continua, además de múltiples estrategias de reducción de riesgos, y el efectivo control glucémico. Según los conceptos de esta guía, la Diabetes tipo 2 consiste en hiperglicemia que se instaura en el contexto de una pérdida progresiva de la secreción de Insulina, asociada a la presencia de Insulinoresistencia; mientras que la Diabetes tipo 1 es definida como hiperglicemia asociada una falta absoluta de Insulina ocasionada por la destrucción inmune de las células beta pancreáticas.²

Revilla y colaboradores, en el año 2006, realizó un estudio en Lima, Perú, con el objetivo de determinar la prevalencia de hipertensión y diabetes. Se seleccionó a 1,771 sujetos de estudio, con promedio de edad $39,5 \pm 16,5$ años. De los resultados, el 62% de los pacientes son mujeres, el 20% presentó obesidad, el 16% hipertensión arterial y el 4% diabetes. Se encontró una asociación entre la obesidad y la hipertensión arterial (OR 2,15; IC 95%: 1,57-2,94) y diabetes (OR 1,97; IC 95%: 1,02-3,80).⁸

Zevallos y colaboradores realizaron una investigación con el objetivo de conocer la prevalencia de la hipertensión arterial, diabetes, sobrepeso y obesidad en una población en Lima, Perú. Se realizó un estudio transversal, donde se encontró una prevalencia de sobrepeso de 46.3%, obesidad de 18% y una prevalencia de hipertensión arterial del 12%. Se encontró una asociación entre el valor del índice de masa corporal y la diabetes (OR: 2, IC 95% 1-3.83). La diabetes estuvo relacionado al grado de instrucción ($p < 0,001$). La enfermedad renal crónica estuvo asociada a tener un familiar con el mismo diagnóstico (p menor de 0.05).⁹

Jager y colaboradores, en el año 2010, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar los efectos de la metformina y su relación con la deficiencia de vitamina B12. Se realizó un estudio tipo ensayo aleatorizado multicéntrico controlado con placebo. Los participantes fueron 390 pacientes que tienen diabetes tipo 2 que reciben tratamiento. Se realizó una intervención a los pacientes con 850 mg de metformina 3 veces al día durante 4 años. Se encontró que el tratamiento con metformina redujo la vitamina B12 en 19% (95% IC: 24% - 14%, p menos 0.001) y el folato en 5% (95% IC: 10%-0.4%, $p=0.033$), sin embargo, se aprecia un aumento de la concentración de homocisteína del 5% (95% IC: 1 a 11%, $p=0.091$).¹⁰

Xavier y colaboradores, en un estudio realizado en Brasil, con el objetivo de determinar la frecuencia de la deficiencia de la vitamina B12 en adultos. Se seleccionó a 500 participantes en centros de salud, se midió la concentración de vitamina B12 y folato con inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Los niveles de MMA fueron más altos en sujetos mayores ($P = 0.007$) en comparación con sujetos más jóvenes. Se observó una mayor correlación de MMA v. RIA que de MMA v. ECI ($P = 0,0017$ v. $P = 0,014$). La cuantificación de MMA estimó que la deficiencia de cobalamina estaba presente en más del 11% de los sujetos para ambos grupos estudiados.¹¹

Este estudio tuvo como objetivo estimar el estado del nivel sérico de vitamina B12 en pacientes que asisten al Hospital Universitario Jordan en Amman y examinar la relación con datos demográficos, enfermedades crónicas, hábitos dietéticos, parámetros hematológicos y síntomas relacionados con los niveles de vitamina B12. Un total de 838 pacientes completaron un cuestionario y dieron muestras de sangre; El 44.6% tenían deficiencia de vitamina B12 (<180 pg / mL) y el 34.2% tenían hipovitaminosis (180-300 pg / mL). La deficiencia de vitamina B12 se asoció con deterioro de la memoria, baja ingesta de carne y estrictas dietas vegetarianas (veganas). La alta frecuencia de bajos niveles de vitamina B12 justifica el desarrollo de una estrategia para corregir este problema en Jordania.¹²

2.2. Bases Teóricas

Vitamina B12

Esta molécula fue descubierta hace más de 60 años. Sin embargo, sus efectos bioquímicos, fisiológicos y neurológicos todavía no han sido completamente definidos.¹³ Esta vitamina es conocida también con el nombre de Cobalamina, debido a que contiene un átomo de Cobalto en su estructura química, siendo la única que presenta esta característica,¹⁴ resultando la más grande y compleja de todas morfológicamente hablando¹⁵. Tiene un peso molecular de 1 335 Da y se encuentra en diferentes formas, siendo las más activas la Hidroxi-cobalamina (OH-Cbl) y la Ciano-cobalamina¹⁶. Gracias a sus propiedades resulta trascendental para el funcionamiento normal de nuestro organismo¹⁷.

Pertenece al complejo B y es de tipo hidrosoluble. Fue descubierta en 1948 en los Laboratorios Merck por los químicos Karl Folkers y Rockers quienes aislaron su forma de Ciano-cobalamina de tejido de hígado de res, identificándola como una molécula con efecto anti anemia perniciosa¹⁸. Alrededor del año 1962, Dorothy Crowfoot Hodgkin

determinó su estructura molecular mediante difracción de rayos X, lo cual le valió el Nobel dos años después¹⁴. En 1978, la vitamina B12 fue totalmente sintetizada por el químico de origen suizo Albert Eschenmoser¹⁹.

El almacén de esta vitamina es principalmente en el hígado, y sus reservas se pueden cuantificar en 2-3 mg aproximadamente²⁰. Es excretada por la bilis y se reabsorbe con la circulación enterohepática mediante un mecanismo dependiente de Factor Intrínseco (FI). Debido a este proceso y a la absorción renal una ingesta diaria de 1-2 µg de vitamina B12 es requerida para mantener unos niveles adecuados en el organismo²¹.

El pool de vitamina B12 almacenado podría suministrar la cantidad metabólica necesaria por día por un lapso de hasta 3 a 5 años en el teórico caso en que cese el aporte o deje de absorberse²⁰. También es sintetizada activamente por numerosas bacterias intestinales, pero su aprovechamiento es mínimo, ya que se elimina mayoritariamente por las heces²¹.

En el ser humano, la entrada de vitamina B12 al organismo se da mediante la ingesta en los alimentos, existiendo dos vías de absorción, una de ellas asociada al Factor Intrínseco (FI) y otra asociada a un mecanismo de difusión pasiva¹⁶.

La primera vía que se produce en el 99% de los casos es un proceso activo para el cual es necesario un estómago intacto, la presencia de Factor Intrínseco (FI), enzimas pancreáticas, así como de un íleon terminal normal¹⁴. Cuando el ser humano ingiere los alimentos, la cobalamina se ingiere junto con las proteínas animales. Una vez en la cámara gástrica, esta vitamina queda libre por efecto tanto de Pepsina como de Ácido Clorhídrico (HCl), ligándose luego a un péptido denominado Proteína R, la cual es sintetizada por las células parietales y

en menor medida por las glándulas salivales. Posteriormente, en el íleon terminal acontece el proceso de absorción mediante el Factor Intrínseco (FI), una glicoproteína que es secretada en el estómago²³.

En el duodeno, se induce la disrupción del Complejo Vitamina B12 – Proteína R por acción de unas enzimas, produciéndose luego la unión de esta vitamina al Factor Intrínseco (FI). Posteriormente se produce el reconocimiento del Complejo Factor Intrínseco – Vitamina B12 por unos receptores específicos (Cubilin) presentes en los enterocitos, lo cual permite la absorción de esta vitamina²⁴.

Existen dos reacciones metabólicas esenciales en las que esta vitamina es imprescindible como cofactor²⁵. La primera de estas ocurre en la mitocondria de la célula involucrando el catabolismo de los ácidos grasos que poseen número impar de átomos de carbono y de los aminoácidos valina, isoleucina y treonina, el Propionil-CoA resultante se convierte a Succinil-CoA para la oxidación en el ciclo de Krebs²⁶. La segunda reacción tiene lugar en el citosol de la célula y consiste en que la Homocisteína se convierte en Metionina gracias a la Metionina sintasa. Esta reacción incluye la transferencia del grupo metil del N5-Metiltetrahidrofolato hacia la Hidroxicobalamina obteniéndose como resultantes Tetrahidrofolato (THF) y Metilcobalamina²⁷.

Entre las funciones de la vitamina B12 cabe mencionar el contribuir a la producción de Ácido Desoxiribonucleico, Ácido Ribonucleico y proteínas, así como a la formación de glóbulos rojos²⁸. También está involucrada de forma crucial en la proliferación, maduración y regeneración de neuronas, la producción de neurotransmisores, y la preservación de la integridad de las vainas de mielina⁷. Otras funciones importantes consisten en favorecer la conversión de ácidos grasos en moléculas energéticas para su uso por las células musculares, intervenir en el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico, y mediar reacciones metabólicas de los folatos²⁹.

Deficiencia de Vitamina B12

Las etiologías del déficit de vitamina B12 se dividen clásicamente en tres grupos: deficiencia nutricional, síndromes malabsortivos, y otras causas gastrointestinales³⁰.

Otra forma de clasificarlas es según la fase de la absorción comprometida o dependiendo de los factores metabólicos de vitamina B12 defectuosos.³¹

Entre las explicaciones más frecuentes de la disminución sérica de esta vitamina podemos enlistar principalmente al Síndrome de Malabsorción Alimentaria (SMA) la cual se reporta en más del 60% de los pacientes, y la Anemia Perniciosa (AP), relacionada con el 15-20% los casos. También podemos mencionar causas menos frecuentes como son la ingesta alimentaria insuficiente (5% de los casos) y otras causas malabsortivas como las enfermedades hereditarias del metabolismo de la Cobalamina (aproximadamente 1% de los casos).³²

El Síndrome de Malabsorción Alimentaria (SMA) fue establecido por primera vez en 1995 por el médico investigador Ralph Carmel³³. Se caracteriza por la liberación disminuida de la Cobalamina de los alimentos o de las proteínas de transporte intestinal, asociada a la presencia de hipoclorhidria, donde la absorción de la Cobalamina libre permanece normal.³⁴

Este síndrome, también llamado Síndrome de la no disociación de la Vitamina B12 de su proteína portadora, se ha identificado como la primera causa del déficit de esta vitamina, predominantemente en pacientes añosos, dejando en el segundo lugar a la Anemia Perniciosa.²⁴

Como factores asociados a este síndrome se han descrito: la proliferación microbiana intestinal, el alcoholismo crónico, las cirugías gástricas, la insuficiencia pancreática exocrina, el Síndrome de Sjögren.^{20,29,33}

Es importante mencionar que la proliferación microbiana intestinal puede ser causada por diversos tipos de fármacos, entre los cuales se pueden enlistar algunos antibióticos; antidiabéticos como las Biguanidas como la Metformina, y antiácidos como los antagonistas de receptores H2 o como los inhibidores de la bomba de protones.³⁵

Las alteraciones hematológicas y neuropsiquiátricas son las manifestaciones clínicas más frecuentes, sin embargo, con frecuencia no están presentes. Según Lechner, pese a que la prevalencia de esta condición se estima en cifras importantes, sólo el 5-10% de los que la padecen son sintomáticos.³⁶

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y de gravedad variable; los pacientes pueden presentar desde condiciones leves, como la neuropatía sensorial común o anomalías hematológicas como la macrocitosis y la hipersegmentación de los neutrófilos, hasta trastornos graves, incluida la esclerosis combinada de la médula espinal, anemia hemolítica e incluso la pancitopenia.³⁷

Las alteraciones hematológicas originadas por la deficiencia de esta vitamina se pueden clasificar en Comunes: macrocitosis, hipersegmentación de neutrófilos y anemia megaloblástica; Raras: pancitopenia, trombocitopenia aislada, y neutropenia aislada; e Infrecuentes: Anemia hemolítica, Microangiopatía pseudotrombótica.²²

Las manifestaciones neurológicas asociadas a esta condición fueron descritas por primera vez por Russel a principios del siglo XX. Estas manifestaciones resultan de una desmielinización progresiva de los nervios periféricos de las columnas laterales y posteriores de la médula

Se han sugerido distintos mecanismos fisiopatológicos para explicar esta desmielinización como son: la alteración en el accionar de las enzimas metionina sintasa o metilmalonilCoA mutasa; el acúmulo de los análogos de la vitamina B12; las anomalías concurrentes en las rutas metabólicas de los folatos, y las alteraciones en la regulación de citoquinas y del factor de crecimiento.¹³

En otro estudio se determinó el aumento del Metilmalonil-CoA como base patogénica de los trastornos neurológicos asociados a esta hipovitaminosis. El Metilmalonil-CoA inhibe competitivamente al Malonil-CoA durante la síntesis de ácidos grasos, sustituyéndolo. En este proceso bioquímico se ha descrito que la incorporación de Metilmalonil-CoA resulta en ácidos grasos con cadenas ramificadas que alteran la morfología normal de las membranas neuronales³⁸. Dado que la mielina en las vainas de las neuronas se compone de ácidos grasos, y está sujeta a un recambio constante, cualquier inhibición de la síntesis de estos ácidos grasos dará lugar a su degeneración.³⁹

Una forma frecuente de presentación clínica de la deficiencia de vitamina B12 son las parestesias en ambos miembros inferiores que ascienden de manera progresiva, y que puede eventualmente seguirse de debilidad en ambas piernas e inestabilidad para la marcha ⁴⁰. La afección de la médula espinal es llamada degeneración combinada subaguda y ocurre aproximadamente en un 10% de los casos ⁴¹. Asimismo, se ha observado una incidencia incrementada de demencia tipo Alzheimer en este grupo de pacientes.⁴²

La lista de las disfunciones neurológicas asociadas a este déficit vitamínico es extensa entre las que se pueden mencionar: disfunción vesical, impotencia sexual, hipotensión ortostática, llegando incluso en algunos casos a presentarse disturbios visuales, reducción de la agudeza visual y de colores ⁴³. Se han descrito alteraciones tanto de los reflejos osteotendinosos como de los signos de Romberg y Babinski.²⁸

Los trastornos neuropsiquiátricos también se pueden describir con frecuencia, siendo en ocasiones la primera y única manifestación. Se pueden constatar casos de demencia, amnesia, depresión, manía, alucinaciones, trastornos de la personalidad, entre otros síntomas psiquiátricos variados ⁴⁴. La incidencia de estos síntomas varía entre el 4% y el 50% ⁴⁵. El diagnóstico diferencial puede resultar complejo, debido a múltiples factores, principalmente la polimedicación de los pacientes con edad avanzada.³⁴

El déficit de vitamina B12 también afecta a otros tejidos como la mucosa intestinal y genitourinaria, describiéndose casos de glositis (Glositis de Hunter) y trastornos de malabsorción por este motivo. Desde el aspecto clínico, se ha demostrado relación entre valores séricos disminuidos de vitamina B12 y el desarrollo de osteoporosis, así como también con un mayor riesgo de presentar fractura de cadera.⁴⁶

Más específicamente desde un punto de vista inmunológico, se reportó una mayor casuística de tuberculosis en individuos vegetarianos estrictos, así como también de casos de respuesta anormal a la vacuna del neumococo en pacientes de edad avanzada con niveles bajos de Cobalamina, lo cual sugiere un rol inmunitario por parte de la vitamina B12. En otro estudio se llegó a describir la relación entre infertilidad en ambos sexos y la deficiencia de esta vitamina.⁴⁷

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus representa una patología con un componente genético, con tendencia a la cronicidad. No es una condición única, por el contrario, es una constelación de manifestaciones clínicas dentro de la cual pueden identificarse diferentes entidades nosológicas, pudiéndose describir hasta 3 tipos de presentaciones clínicas. Se puede mencionar primeramente un Síndrome Metabólico el cual se refleja en hiperglicemia,

glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria, y anormalidades en el metabolismo de lípidos y proteínas, como resultado de la alteración del efecto fisiológico de Insulina, que puede estar disminuida o ausente; en segundo lugar un Síndrome Vascular de tipo macroangiopático o microangiopático, que involucra todos los órganos; y en tercer lugar un Síndrome Neuropático el cual a su vez podría ser de tipo autonómico o periférico.⁴⁸

Metformina

De todas las drogas antidiabéticas, la Metformina es la opción que más se indica terapéuticamente para los sujetos con Diabetes mellitus tipo 2 por sus diversos efectos positivos, como son el mejorar el control glicémico, el reducir el valor de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en 1 a 2% siendo administrada como monoterapia, el no provocar hiperinsulinemia, el tener un efecto favorable sobre el perfil lipídico disminuyendo los valores de LDL y de los triacilglicéridos; el no modificar el peso corporal. Cabe mencionar que en algunos pacientes puede causar anorexia, lo cual ha sido beneficioso para el caso de los pacientes obesos en los que se logró una pérdida de peso secundaria. Por lo tanto, se catalogó a la metformina como el fármaco a elegir para el tratamiento de inicio en los diabéticos no insulino-dependientes. Esta droga se sintetizó procedente de la planta *Galega officinalis* famosa desde la antigüedad por contrarrestar los daños de la Diabetes. Ha sido empleada desde hace siglos, principalmente en Europa, como un remedio casero para esta enfermedad, descubriéndose posteriormente el componente que le otorga su virtud como hipoglicemiante, el cual fue denominado Galegina, derivado de la guanidina.⁴⁹

Por lo establecido, metformina es el medicamento de primera elección prescrito para Diabetes mellitus tipo 2. Posee un excelente perfil como droga para disminuir la glicemia por poseer un índice muy bajo de episodios de hipoglicemia, y reducir las cifras de morbi-mortalidad

cardiovascular en pacientes obesos, así reportado en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Adicionalmente a sus conocidos efectos secundarios gastrointestinales, posee un efecto adverso indeseable el cual consiste en impedir la correcta absorción de la vitamina B12. Algunos investigadores postularon su también posible interferencia con la absorción de ácido fólico, así como su incremento en las concentraciones de Homocisteína.⁵⁰

La presencia de Hiperhomocisteinemia específicamente en diabéticos tipo 2 se estimó en cifras importantes, llegando incluso a reportarse hasta en un 31%, según estudios europeos.⁵¹

El incremento de Homocisteína a nivel sanguíneo ha sido ampliamente establecido como un factor de riesgo cardiovascular, por medio de diversos estudios a nivel mundial.⁵²

Desde el aspecto fisiopatológico, la Homocisteína ocasiona daño en el ADN celular, activación de cascadas de señalización apoptóticas que incluyen el p53, Bax, alteraciones mitocondriales, liberación del citocromo C, y activación de las caspasas, conllevando finalmente a disfunción sináptica y a muerte neuronal⁵³. Asimismo, se ha descrito un rol neurotóxico de la Hiperhomocisteinemia mediante un mecanismo de sobreestimulación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), provocando un aumento del flujo de calcio hacia el interior de las células nerviosas ocasionando la muerte neuronal⁵⁴. Finalmente, desde el punto de vista bioquímico, la Homocisteína induce estrés sobre el retículo endoplasmático, lo cual podría contribuir a sus acciones patogénicas.⁵³

2.3. Definición de términos básicos

- Metformina: Un agente hipoglicémico de biguanida utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente que no responde a la modificación de la dieta. La metformina mejora el control glucémico mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo la absorción intestinal de glucosa.⁵⁵
- Deficiencia de Vitamina B12: Una condición nutricional producida por una deficiencia de VITAMINA B 12 en la dieta, caracterizada por anemia megaloblástica. Dado que la vitamina B 12 no está presente en las plantas, los seres humanos han obtenido su suministro de productos de origen animal, de suplementos multivitamínicos en forma de píldoras y como aditivos para los preparados alimenticios.⁵⁶

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su relación	Indicador	Escala de medición	Variable
Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa	-	Media edad	Razón	Edad:____
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Cualitativa	-	%	Nominal	Sexo: F/M
Nivel sérico de Vitamina B12	Dosaje de Vitamina B12 en sangre	Cuantitativa	-	Deficiencia < 211 pg./ml	Razón	Dosaje:____ pg./ml
Metformina	Uso de Metformina	Cualitativa	-	Uso prolongado > 3 años	Nominal	Uso prolongado: Si () No ()

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Diseño metodológico

Estudio observacional, descriptivo, transversal en el que se evaluará la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en la población de diabéticos que son medicados con Metformina por más de tres años y que acuden al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Es observacional porque no se manipularán las variables. Es descriptivo porque describe las dimensiones del estudio, en este caso la presencia de esta hipovitaminosis en los sujetos medicados prolongadamente con el fármaco en cuestión, es decir no posee grupo de comparación, no establece asociación de factores, no pone a prueba hipótesis. Es transversal porque analizará la presencia de este déficit vitamínico durante el año 2017, en los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión.

4.2. Diseño muestral

El criterio de inclusión será que sean individuos diabéticos tipo 2, de ambos géneros, entre 18 y 75 años, medicados de forma ininterrumpida con Metformina por un mínimo de 3 años.

Como criterio de exclusión se estableció cualquiera de los siguientes: individuos con diabetes mellitus tipo 1, historia de anemia perniciosa, historia de insuficiencia pancreática, cirugía de estómago o de intestino, y estar recibiendo o haber recibido vitamina B12 oral o parenteral hasta 3 meses antes de la inclusión al estudio.

Se calculará el valor de (n) usando:

$$n = \frac{Z^2 pq}{E^2}$$

Donde Z es el coeficiente de la distribución normal asociado al 95% del área central bajo la curva, es decir 1.96; p es la prevalencia de este déficit vitamínico en diabéticos usuarios de Metformina, que según un estudio anterior es de 0.24 (Ensayo clínico HOME); q es igual a 1-p; E es el error máximo admisible en la estimación, en el presente trabajo fue de 0.05.

El cálculo del tamaño de muestra (n) brinda como resultado n=281 participantes como mínimo.

El presente estudio incluirá a 285 participantes que reciban atención en un lapso de doce meses en la torre de consultorios externos del hospital.

La muestra será seleccionada del registro de las historias clínicas de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que hayan sido atendidos en el consultorio externo durante el año 2017.

4.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Instrumento

Se utilizará una ficha de recolección de datos para recabar la información pertinente y necesaria, procedente de cada una de las historias clínicas revisadas.

Procedimiento de recolección de datos.

Se iniciará el proceso, con la identificación de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, para ello, se solicitará un permiso al Hospital para acceder a las historias clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se atendieron en consulta externa durante el año 2017. Una

vez identificado este grupo de pacientes se procederá, al azar, a seleccionar las 285 historias clínicas y a evaluar cada una de ellas con respecto a los criterios de inclusión. Una vez completada la selección se procederá a llenar las fichas de recolección de datos de cada historia clínica seleccionada. Una vez completado este proceso, se procederá a resguardar las fichas en un sobre cerrado y este será enviado al punto de digitación.

4.4. Procesamiento y análisis de la información

En el punto de digitación se comprobará el número de fichas que han sido enviadas. Se analizará rápidamente la consistencia de los datos registrados. Posteriormente, se elaborará una base de datos preliminar con el software Excel, donde se irán pasando cada dato de la ficha, identificando con un código cada registro. Una vez terminado se procederá a pasar los datos a una base de datos en SPSS. Se respaldará los archivos con copia respectiva. Se iniciará el proceso de análisis de datos, con la generación de datos descriptivos de las variables y posteriormente se realizará las frecuencias por cada objetivo planteado.

4.5. Aspectos éticos.

Anonimato de los pacientes

Se mantendrá reservada la información obtenida durante el procesamiento, la tabulación y la exposición de los resultados obtenidos del estudio.

Consentimiento Informado

No se utilizará consentimiento informado, debido a que solo se realizará la revisión de historias clínicas de los pacientes y no se extraerán datos personales.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES Y TAREAS	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017	Setiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018
Identificación del público objetivo y definición del tema	X												
Recopilación de información y antecedentes	X												
Análisis de la información obtenida	X												
Conceptualización	X												
Realización de metodología	X												
Definición de materiales y presupuesto	X												
Coordinación y permisos con personal administrativo del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen	X												
Revisión de las historias clínicas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis e interpretación de datos													X
Redacción final y mejoras de elaboración													X
Entrega final													X

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr.* 2013;21(3):98–106.
2. Association American Diabetes. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* 2016;34(1):3.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes: resumen de orientación. 2016 [citado 13 de enero de 2018]; Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204877>
4. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Medina CA. Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 1 de julio de 2017;5(1):e000401.
5. Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, et al. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. *Inst Clin Syst Improv.* 2014;
6. Iftikhar R, Qadir A, Iqbal Z, Usman H. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: a case control study from Pakistan. *Pan Afr Med J.* 2014;16(1).
7. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 10 de enero de 2013;368(2):149-60.
8. Revilla L, López T, Sánchez S, Yasuda M, Sanjinés G. Prevalencia de hipertensión arterial y diabetes en habitantes de Lima y Callao, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* julio de 2014;31(3):437-44.
9. Zevallos C, Antonio J, Pimentel R, Isabel M. Prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y obesidad en una población urbana de los distritos de Carabayllo, Comas e Independencia en los años 2014 y 2015. *Acta Médica Peru.* octubre de 2016;33(4):296-303.

10. Jager J de, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Kolk J van der, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 20 de mayo de 2010;340:c2181.
11. Xavier JM, Costa FF, Annichino-Bizzacchi JM, Saad STO. High frequency of vitamin B12 deficiency in a Brazilian population. *Public Health Nutr*. agosto de 2010;13(8):1191-7.
12. Barghouti FF, Younes NA, Halaseh LJ, Said TT, Ghraiz SM. High frequency of low serum levels of vitamin 12 among patients attending Jordan University Hospital. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. agosto de 2009;15(4):853-60.
13. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. mayo de 2007;21(3):113-30.
14. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*. mayo de 2013;95(5):1002-7.
15. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med* Maywood NJ. noviembre de 2007;232(10):1266-74.
16. Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. enero de 2010;13(1):24-7.
17. Bosco C, Favrat B, Cheseaux M. [Vitamin B12 and iron deficiencies: from diagnostic to follow-up]. *Rev Med Suisse*. 20 de junio de 2012;8(346):1348-51.
18. Olson RE. Karl August Folkers (1906–1997). *J Nutr*. 2001;131(9):2227–2230.
19. Garritz A. La Química de la Segunda Mitad del Siglo XX. *Educ Quím*. 1999;10(1):13–21.
20. Schrier SL. Physiology of vitamin B12 and folate deficiency. *UpToDate* Walth MA. 2014;
21. Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(4):315–329.

22. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev Med Chil.* 2012;140(11):1464–1475.
23. Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(3):227–231.
24. Braillard O, Casini A, Samii K, Rufenacht P, Junod PN. Vitamin B12 deficiency: what's new? *Rev Med Suisse.* 2012;8(355):1805–1810.
25. Kräutler B. Biochemistry of B12-cofactors in human metabolism. En: *Water Soluble Vitamins.* Springer; 2012. p. 323–346.
26. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2_suppl1):S5–S16.
27. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(6):345–354.
28. Estrada KM, Rodriguez TC, Blanco IM, Méndez LG. Manifestaciones neurológicas por déficit aislado de vitamina B12. *SEMERGEN-Med Fam.* 2013;39(5):e8–e11.
29. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(40):680.
30. Suárez JEM, Pradas LI, Vegas AM. Deficiencia de vitamina B 12 en pacientes diabéticos tratados con metformina. *Med Clínica.* 2012;138(11):499–500.
31. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency: early treatment may prevent devastating complications. *Postgrad Med.* 2001;110(1):99–105.
32. Andrès E, Perrin A-E, Demangeat C, Kurtz J-E, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med.* 2003;14(4):221–226.

33. Carmel R. 10 Malabsorption of food cobalamin. *Baillières Clin Haematol.* 1995;8(3):639–655.
34. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Can Med Assoc J.* 2004;171(3):251–259.
35. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1110–1121.
36. Lechner K, Födinger M, Grisold W, Püspök A, Sillaber C. [Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme]. *Wien Klin Wochenschr.* septiembre de 2005;117(17):579-91.
37. Iqtidar N, Chaudary MN. Misdiagnosed vitamin B12 deficiency a challenge to be confronted by use of modern screening markers. *JPMA J Pak Med Assoc.* noviembre de 2012;62(11):1223-9.
38. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* 28 de junio de 1999;159(12):1289-98.
39. Rodríguez MH, Gallego AS. *Tratado de nutrición.* Ediciones Díaz de Santos; 1999.
40. McCaddon A. Vitamin B 12 in neurology and ageing; Clinical and genetic aspects. *Biochimie.* 2013;95(5):1066–1076.
41. Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B 12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol.* 2005;192(2):463–479.
42. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004;50(1):3–32.
43. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 1999;15(3):159–174.

44. Dogan M, Ariyuca S, Peker E, Akbayram S, Dogan Ş, Ozdemir O, et al. Psychotic disorder, hypertension and seizures associated with vitamin B12 deficiency: a case report. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(4):410–413.
45. Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):5–15.
46. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):627–635.
47. Pront R, Margalioth EJ, Green R, Eldar-Geva T, Maimoni Z, Zimran A, et al. Prevalence of low serum cobalamin in infertile couples. *Andrologia*. 2009;41(1):46–50.
48. González Marante CA, Bandera Chapman S, Valle Alonso J, Fernández Quesada J. Conocimientos del diabético tipo 2 acerca de su enfermedad: estudio en un centro de salud. *Med Gen Fam*. 1 de enero de 2015;4(1):10-5.
49. King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Zinc Review. *J Nutr*. 9 de marzo de 2016;
50. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(5):643–648.
51. Buyschaert M, Dramais A, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1816–1822.
52. Rudy A, Kowalska I, Strączkowski M, Kinalska I. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2005;31(2):112–117.
53. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2003;26(3):137–146.

54. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C→ T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):618–626.
55. Buckley G. MARTINDALE: THE EXTRA PHARMACOPOEIA (29th edition). *J R Coll Gen Pract*. octubre de 1989;39(327):440.
56. Goldman L, Ausiello DA. *Cecil Textbook of Medicine*. Elsevier Health Sciences; 2007. 3120 p.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Problema de investigación	Objetivos	Variables	Tipo de Investigación	Población y muestra	Técnica e instrumento	Plan de análisis estadístico.
¿Cuál es el nivel sérico de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con uso prolongado de metformina en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el año 2017?	<p>Objetivo General Determinar el nivel sérico de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, medicados con metformina por más de tres años en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2017.</p> <p>Objetivo Específico Determinar la frecuencia de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, medicados con metformina por más de tres años en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2017.</p> <p>Determinar las características demográficas, metabólicas y de exámenes de laboratorio de pacientes con diabetes tipo 2 con uso prolongado de metformina y de deficiencia de vitamina B12 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el 2017.</p>	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Nivel sérico de Vitamina B12</p> <p>Uso de Metformina</p>	<p>El presente proyecto de investigación consistirá en un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal</p>	<p>El presente estudio incluirá a 285 participantes los cuales serán seleccionados mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes de Consultorio Externo de Medicina Interna, en un lapso de 12 meses.</p> <p>La muestra será no probabilística y se incluirán a los pacientes, que según los datos consignados en sus respectivas historias clínicas, cumplan con los criterios de inclusión.</p>	<p>Se iniciará el proceso, con la identificación de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, para ello, se solicitará un permiso al Hospital para acceder a las historias clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se atendieron en consulta externa durante el año 2017</p>	<p>Se elaborará una base de datos preliminar con el software Excel, donde se irán pasando cada dato de la ficha, identificando con un código cada registro. Una vez terminado se procederá a pasar los datos a una base de datos en SPSS. Se respaldará los archivos con copia respectiva</p>

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
CONSULTORIO EXTERNO DE MEDICINA INTERNA

CODIGO: _____ FECHA: ___/___/_____

N° HISTORIA CLINICA: _____

EDAD: _____ AÑOS

SEXO: MASCULINO: _____ FEMENINO: _____

1.- DIABETES MELLITUS TIPO 2: SI _____ NO _____

2.- TIEMPO DE ENFERMEDAD: _____ AÑOS

3- TRATAMIENTO CON METFORMINA: SI _____ NO _____

4.- TIEMPO DE TRATAMIENTO CON METFORMINA: _____

5.- NIVEL SÉRICO DE VITAMINA B12: _____