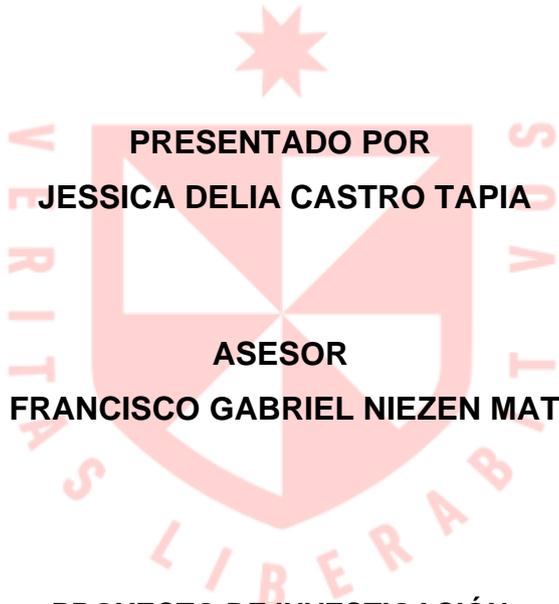


FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A DEFICIENCIA DE VITAMINA  
B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON  
METFORMINA EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA**



PRESENTADO POR  
JESSICA DELIA CASTRO TAPIA

ASESOR  
DR FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO  
DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

LIMA, PERÚ  
2018



**CC BY-NC-ND**

**Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 EN  
PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA EN EL  
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
JESSICA DELIA CASTRO TAPIA**

**ASESOR  
DR FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

	<b>Páginas</b>
Portada	
Índice	
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	
1.4.1. Importancia	6
1.4.2. Viabilidad	7
1.5 Limitaciones	8
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	14
2.3 Definición de términos básicos	18
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	19
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Diseño metodológico	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Procedimientos de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	25
<b>CRONOGRAMA</b>	26
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	27
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Formulario de consentimiento informado	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

La metformina constituye una de las bases del tratamiento farmacológico de pacientes con diabetes tipo 2, principalmente en pacientes con sobrepeso, en quienes se logra disminuir las complicaciones. Sin embargo, como todo fármaco, no está exento de reacciones adversas, y una de las reacciones que se ha descrito desde hace algunos años es la posibilidad de disminuir los niveles séricos de vitamina B12. Es así que se recomienda incluso considerar esta posible etiología en pacientes que presentan anemia megaloblástica.<sup>1</sup>

En general, los estudios primarios coinciden al encontrar que los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben metformina disminuyen el valor promedio de dosaje sérico de vitamina B12 cuando se comparan con pacientes no diabéticos o con pacientes también diabéticos pero que reciben otros fármacos. Se ha reportado incluso que la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 es alta en pacientes diabéticos tipo 2 que son tratados con metformina a largo plazo.<sup>2-4</sup>

Sin embargo, a pesar de lo descrito, las revisiones sistemáticas que existen sobre la asociación han tenido heterogeneidad en los estudios incluidos y sesgos importantes que son reportados por los mismos autores que las publicaron, por lo que si bien sugieren que los valores promedio de vitamina B12 disminuyen en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con metformina, no han podido dar conclusiones sólidas sobre otras precisiones de esta asociación y menos aún sobre las causas asociadas a esta deficiencia.<sup>4-6</sup>

Incluso la guía de práctica clínica de diabetes publicada por la Asociación Americana de Diabetes, tal vez la más reconocida entre las guías de diabetes, no ha podido establecer una recomendación fuerte sobre los suplementos de vitamina B12 en pacientes que reciban tratamiento con metformina y en quienes no se haya demostrado deficiencia, ni establecer pautas claras para el dosaje de vitamina B12 en este grupo de pacientes, sugiriendo considerarlo ante la presencia de anemia o neuropatía periférica, ambas consecuencias posibles de la deficiencia de esta vitamina. No queda establecido entonces en qué pacientes se debe prestar más atención a una posible deficiencia de vitamina B12 por estar en mayor riesgo de presentarla.<sup>7,8</sup>

El reporte de factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos es variable en la literatura. Existe, por ejemplo, un estudio transversal que encontró que la raza negra tenía un menor riesgo de presentar la deficiencia, situación que no ha sido analizada en otros estudios, y dado que se trata de un estudio cuyo objetivo principal era conocer la prevalencia, no tuvo necesariamente el tamaño muestral para confirmar la asociación entre deficiencia de vitamina B12 y la raza. En otro estudio realizado en Hong Kong, la dosis, el tiempo de tratamiento, ser vegetariano y la edad sí fueron factores asociados. Sin embargo, los datos son variables en los reportes y existe, por ejemplo, otro estudio de tipo transversal que pareo los pacientes con y sin deficiencia por edad y sexo, por lo que estos factores no fueron analizados.<sup>2,3,9</sup>

Al realizar una búsqueda de información en las bases de datos Pubmed, Scielo y Google Académico, no hemos encontrado estudios en la población Peruana que

analicen los factores que pueden estar asociados a deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina.

Es por ello que, considerando la ausencia de información en nuestra población y que podrían existir variaciones en ella con respecto a los factores asociados a deficiencia de la vitamina mencionada al recibir tratamiento con metformina, además del hecho de haber diferencias entre los estudios en los factores con los que se ha demostrado asociación; consideramos necesario realizar un estudio en búsqueda de los factores asociados a esta deficiencia en nuestro medio, con una metodología que no esté dirigida a conocer la prevalencia sino mas bien a medir la magnitud de la asociación con los factores potencialmente asociados.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina en el Hospital María Auxiliadora?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Identificar los factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina en el Hospital María Auxiliadora.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Especificar la asociación del sexo femenino con la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina.

Determinar la asociación de la edad con la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina.

Señalar la asociación de la dosis de metformina con la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

Como se ha descrito previamente, no existe información publicada en población Peruana con respecto a los factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos, y esta asociación podría variar según el ámbito geográfico donde se realizan los estudios. Nuestro estudio será el primero en estudiar este fenómeno en Perú, al menos según la búsqueda realizada en Pubmed, Scielo y Google académico. Así, los resultados obtenidos se podrán contrastar con otra literatura para buscar coincidencias o contradicciones con respecto a otras poblaciones en lo que respecta a los factores asociados.

La edad y el sexo han sido factores con asociación contradictoria en los estudios, por lo que consideramos que son características que deben ser estudiadas y conocidas en nuestro medio.

Debido a que no existen recomendaciones sólidas sobre las características de los pacientes a los que se debería prestar más atención para determinar si hay una deficiencia de vitamina B12 al recibir tratamiento con metformina, y por lo tanto no se conoce con precisión cuándo se debe realizar el dosaje de vitamina B12, los

resultados de nuestro estudio permitirán conocer los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar deficiencia para priorizar a quiénes se les debe pedir dosaje. Más aún si tenemos en consideración que en nuestro medio los recursos son limitados, más aún en un hospital público como el Hospital María Auxiliadora, y se debe priorizar las estrategias en búsqueda de un uso eficiente de los mismos.

Sin duda alguna, quedarán muchas interrogantes sin resolver luego de realizar el estudio, pero constituirá la primera información obtenida con base científica en Perú en relación al tema y será un punto de partida para futuras investigaciones.

#### **1.4.2 Viabilidad**

El principal motivo de atención en el consultorio de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora es diabetes tipo 2, y el tratamiento de base de la mayoría de pacientes es con metformina, por lo que no se espera tener inconvenientes para alcanzar el tamaño muestral. Se han realizado las coordinaciones necesarias con el Servicio para poder ejecutar las actividades del estudio, incluyendo la revisión de historias clínicas y obtención de datos directamente de los pacientes.

Así mismo, se ha coordinado con el Servicio de Patología Clínica del Hospital para la toma de muestra y procesamiento del dosaje de vitamina B12 necesario para el estudio. Desde el punto de vista económico, considerando que el costo del dosaje de vitamina B12 debe ser asumido por el estudio, se otorgará el reactivo necesario para procesar las muestras de todos los pacientes incluidos al Servicio de Patología Clínica, y el costo del mismo será asumido por la investigadora.

Desde el punto de vista ético, el estudio es viable dado que se seguirán las pautas éticas de la investigación establecidas en la Declaración de Helsinki<sup>10</sup> y en las pautas CIOMS<sup>11</sup> (los aspectos éticos se detallan en la sección correspondiente de este protocolo).

### **1.5 Limitaciones**

Al tratarse de un estudio que recogerá los datos del paciente y de su historia clínica, podría afectarse la confiabilidad de los datos, incluso con respecto a la adherencia de la medicación. Sin embargo, al obtenerlos de dos fuentes distintas se estará limitando los sesgos relacionados. Así mismo, los datos para el llenado de las fichas serán obtenidos antes de contar con el resultado de dosaje de vitamina B12, por lo que se controlará el sesgo del investigador. Por otro lado, se ha limitado el tiempo de tratamiento con metformina a no más de 5 años para disminuir la posibilidad de sesgo de memoria.

El estudio será realizado en un hospital terciario, por lo que existe una posibilidad de sobre representación de pacientes con complicaciones de diabetes tipo 2. Sin embargo, el incluir entre los datos para ambos grupos el tiempo de enfermedad para diabetes tipo 2 y el hecho que los controles procedan de la misma fuente que los casos, podrá ayudarnos a identificar indirectamente este fenómeno y nos permitirá determinar si existe variación entre los grupos en este aspecto.

Para el estudio sólo se hará un dosaje sérico de vitamina B12 y no otras pruebas que son recomendadas para valorar el estado intracelular de la vitamina (ej: homocisteína).

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En el 2016 se publicó una revisión sistemática con meta-análisis para medir la asociación entre metformina y deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos. La búsqueda fue realizada en Cochrane Library, Scopus, CINAHL, Pubmed, Guías Clínicas NICE y en bases de literatura gris, además de ensayos clínicos en curso. No hubo restricciones en los estudios con respecto a la edad, género ni dosis o duración de tratamiento con metformina. Sólo 4 estudios fueron incluidos en el meta-análisis, y 3 de los ensayos clínicos eran de una duración menor de 4 meses. Los resultados sugerían que la metformina por 6 semanas a 3 meses llevaba a una reducción estadísticamente significativa de vitamina B12, sin embargo los intervalos de confianza eran amplios, por lo que los autores indicaron que los resultados debían interpretarse con precaución. Más aún, considerando que la heterogeneidad de los estudios fue de 72%.<sup>6</sup>

En el año 2014 se realizó también una revisión sistemática sobre el estado de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina. La búsqueda de estudios se realizó en Pubmed, Embase y registro Cochrane de ensayos clínicos. El objetivo principal era identificar los cambios en la concentración sérica de vitamina B12 después de 6 a 208 semanas de tratamiento con metformina, comparado con placebo u otra terapia anti hiperglicemiante. Se encontraron 6 ensayos clínicos aleatorizados que cumplían los criterios de inclusión, todos ellos publicados entre el 2000 y 2010. En total eran 816 pacientes, de los cuales 610 completaron los estudios, con edad entre 24.1 y 64 años. Metformina tuvo un efecto significativo en

la disminución de vitamina B12 al compararlo con otras intervenciones, de una forma dosis dependiente, por lo que los autores recomendaron que los pacientes tratados con metformina se podrían beneficiar de suplementos de vitamina B12. Los autores también describieron que hubo heterogeneidad entre los estudios y que debido a que pocos estudios han evaluado esta asociación directamente, se requieren ensayos clínicos bien diseñados para confirmar los hallazgos.<sup>5</sup>

El ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, realizado por de Jager J, et. al. y publicado en el 2010 tuvo el objetivo de identificar los efectos del tratamiento con metformina en las concentraciones séricas de vitamina B12, folato y homocisteína en pacientes diabéticos tipo 2. Incluyó 390 pacientes entre 30 y 80 años en tres hospitales de los Países Bajos que fueron asignados a recibir 850 mg de metformina tres veces al día o placebo y fueron seguidos durante cuatro años. El estudio tenía el poder de detectar una disminución de 5% en la concentración de vitamina B12 en el grupo de metformina comparado con el placebo. Encontraron que el tratamiento con metformina estuvo asociado a una disminución de 19% en las concentraciones de vitamina B12 (95% CI 14-24%;  $P < 0.01$ ) y al ajustar los resultados para la edad, tratamiento previo con metformina, duración de diabetes, género, dosis de insulina y tabaquismo, no hubo cambios en los resultados. El riesgo de deficiencia de vitamina B12 fue 7.2% mayor en el grupo con metformina, por lo que concluyeron que si bien no había una recomendación específica para la detección y prevención de deficiencia de vitamina B12 durante el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2, sus datos brindaban un argumento consistente para realizar un dosaje rutinario en pacientes que reciben metformina por periodos prolongados.<sup>12</sup>

Ting R, et al. publicaron en el 2006 un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes de Hong Kong, obteniendo los datos de un sistema informatizado sobre los valores séricos de vitamina B12 en pacientes diabéticos, asignando al grupo de casos los que tenían deficiencia y al grupo de controles los que no. Encontraron que si bien la edad tuvo significancia estadística como factor asociado, la magnitud de esta era baja (OR 1.36 IC 95 % 1.08-1.69; p=0.01). El ser vegetariano (OR 10.9 IC 95 % 1.09-109.00; p=0.04)., la dosis de metformina (OR 3.75 IC 95 % 2.63-5.35; p<0.001).y el uso del fármaco por más de tres años (OR 2.39 IC 95 % 1.46-3.91; p=0.001).también fueron factores asociados de manera independiente, por lo que sugirieron que los pacientes con dosis altas y/o prolongadas de metformina deben ser monitorizados para detectar deficiencia de vitamina B12.<sup>9</sup>

Ahmed M, et al. realizaron un estudio transversal (publicado en el 2016) en dos hospitales de Sudáfrica en 121 pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina por al menos 6 meses, excluyendo a pacientes con anemia perniciosa, alcoholismo, gastrectomía o cirugía de bypass gástrico, insuficiencia pancreática, síndromes de mala absorción, giardiasis, infección por VIH o cirugía del intestino delgado; con el objetivo de determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 e investigar la relación entre vitamina B12 y neuropatía periférica, así como los factores de riesgo para deficiencia de vitamina B12 en estos pacientes. Encontraron que 34 pacientes (28.1%) del total tenían deficiencia de vitamina B12 y en el análisis de algunos factores asociados, el riesgo de deficiencia era menor en los pacientes de raza negra (OR=0.34, CI 95% 0.13-0.92, P=0.03) y la dosis diaria de metformina

incrementaba la probabilidad de tener deficiencia de vitamina B12. No hubo asociación entre la deficiencia de vitamina B12 y neuropatía. Concluyeron que la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en estos pacientes era alta (28.1%) y recomendaron que se realice dosaje de vitamina B12 en pacientes con tratamiento a largo plazo con metformina.<sup>3</sup>

En el año 2016, Aroda, et al. reportaron los resultados de uno de los análisis realizados en el contexto del Programa de Prevención de Diabetes (DPP) y del estudio de resultados del DPP. La muestra de estudio eran 3234 pacientes con intolerancia a la glucosa que tenían al menos 25 años y que tuvieron un seguimiento promedio de 3.2 años. El DPP y el estudio de resultados de DPP incluían dosaje de vitamina B12 y homocisteína, como indicador que corroboraba la deficiencia de vitamina B12. Al analizar la asociación con el tratamiento con metformina, encontraron que la edad no era un factor asociado, sino que la deficiencia se incrementaba con el tiempo de tratamiento en todos los grupos etarios. Los niveles de vitamina B12 eran inferiores en el grupo con metformina, comparado con el grupo placebo, y la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 era mayor en el grupo tratado con metformina, en comparación con el grupo placebo. Concluyeron que se debe considerar el dosaje de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina.<sup>7</sup>

En el 2016, Pereira C, et al. publicaron un estudio de tipo transversal que tuvo el objetivo de determinar la frecuencia de deficiencia de vitamina B 12 y sus factores asociados en pacientes diabéticos tipo 2 que usaban metformina en un hospital público del sudeste de Brasil. Usaron un grupo control de pacientes no diabéticos

para parear los pacientes con deficiencia según el sexo y la edad. Incluyeron un total de 231 diabéticos con sus respectivos controles y encontraron que el valor promedio de vitamina B12 fue menor en el grupo de diabéticos (272 versus 348 pg/ml;  $p < 0.001$ ), incluso luego de excluir a los pacientes usuarios de inhibidores de bomba de protones o antagonistas H2. La frecuencia de deficiencia de vitamina B12 en los diabéticos fue de 22.5% y en los no diabéticos 7.4% ( $p < 0.001$ ). Los factores que resultaron con asociación estadísticamente significativa fueron precisamente el uso de inhibidores de bomba de protones o antagonistas H2 y la macrocitosis. Concluyeron que en los pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento a largo plazo con metformina y el uso concomitante de inhibidores de bomba de protones o antagonistas H2 están asociados a mayor posibilidad de desarrollar deficiencia de vitamina B12, en comparación con los no diabéticos.<sup>2</sup>

En Israel se realizó un estudio que fue publicado en el 2016 por Fogelman, et al. en el cual incluyeron 5131 pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina por al menos 6 meses sin interrumpirlo durante más de 29 días. En base a la información obtenida de los registros informáticos del sistema de atención primaria, encontraron que 2332 de estos pacientes habían sido referidos para realizar un dosaje de vitamina B12. Compararon las variables de estos pacientes con las del grupo que no había sido referido para dosaje de vitamina B12 ( $n=2799$ ) y encontraron que el grupo de pacientes referidos tenía mayor hemoglobina glicosilada, mayor frecuencia de tratamiento con insulina y mayor frecuencia de comorbilidades como enfermedad coronaria isquémica, hipertensión arterial, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Encontraron que, a pesar que se realizan menos dosajes de vitamina B12 en pacientes mayores, los médicos tienden a

realizar un dosaje de dicha vitamina en pacientes diabéticos con enfermedad más severa y complicaciones.<sup>13</sup>

A nivel nacional, no se ha encontrado estudios en revistas biomédicas indizadas en las bases de datos Pubmed ni Scielo. Sin embargo, al realizar una búsqueda avanzada en Google Académico, el único artículo encontrado respecto al tema es una tesis Rivas M en la Universidad Ricardo Palma y publicada el presente año (2018). Se trató de un estudio de casos y controles en pacientes adultos mayores atendidos en consulta externa del Hospital Nacional Hipólito Unanue con el objetivo de determinar los factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en esta población. Si bien no se realizó un análisis estadístico para determinar si hubo diferencia estadística con relación a metformina, se reporta una frecuencia mayor de uso de metformina en el grupo con deficiencia de vitamina B12, en comparación al grupo sin deficiencia (59 vs 22.5%, respectivamente). Los factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en adultos mayores fue edad, sexo masculino, presencia de dos o más comorbilidades y el uso de dos o más medicamentos.<sup>14</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

La diabetes es una enfermedad crónica, compleja y prevalente que se origina por una cantidad de insulina insuficiente para lograr un óptimo control de la glucemia. Según la causa que la origine, está clasificada en las siguientes categorías:<sup>8,15</sup>

1. Diabetes tipo 1, debida a una destrucción autoinmune de las células Beta, llevando usualmente a una deficiencia absoluta de insulina.

2. Diabetes tipo, debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células Beta, frecuentemente con el antecedente de resistencia a insulina. Está asociada con frecuencia a estilos de vida no saludables.
3. Diabetes gestacional, en la que la enfermedad es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo y era claro que la paciente no sufría de diabetes antes de la gestación.
4. Tipos específicos de diabetes debida a otras causas, como síndromes monogénicos, enfermedades del páncreas exocrino, inducida por drogas y otros.

Los criterios diagnósticos de diabetes son glucosa plasmática en ayunas igual o mayor a 126 mg/dl, considerando un ayuno de al menos 8 horas; glucosa sérica mayor de 200 mg/dl a las 2 horas durante una prueba de tolerancia a glucosa y utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua; hemoglobina glicosilada igual o mayor a 6.5% usando un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la glicohemoglobina (NGSP, por sus siglas en inglés); o glucosa al azar igual o mayor a 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o con crisis hiperglicémica.<sup>8</sup>

En cuanto al tratamiento, la educación del paciente con respecto al autocuidado y la asistencia especializada son cruciales para reducir las complicaciones a largo plazo a las que lleva la diabetes.<sup>8</sup> Se ha demostrado además, que la severidad inicial, valorada como el grado de hiperglicemia es un factor muy importante para lograr el control objetivo de los valores de glucosa y que es mucho más difícil lograr los valores objetivo en los pacientes obesos. Sin embargo, el tratamiento

farmacológico, incluyendo metformina, logra un control en una proporción mayor del doble en pacientes con diabetes tipo 2, comparado con estrategias dirigidas a sólo modificar los estilos de vida, como la dieta. Así, a pesar de los distintos fármacos desarrollados para el tratamiento de diabetes tipo 2, la metformina sigue siendo el tratamiento farmacológico de primera línea.<sup>16</sup>

La metformina es un antidiabético cuyo ingrediente activo es el hidrocloreto de metformina y se administra vía oral para el tratamiento de diabetes tipo 2. Se puede usar como monoterapia o incluso en combinación con otros fármacos antihiper glucemiantes y suele ser bien tolerada, mejorando no sólo el control glicémico, sino también las concentraciones de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2.<sup>17,18</sup> Ayuda al control de glucosa mediante varios mecanismos, entre los que se incluye mejorar la respuesta a la escasa cantidad de insulina que se pueda estar produciendo de manera natural, disminuir la producción de glucosa por parte del hígado y disminuir la absorción de glucosa desde los alimentos a nivel intestinal.<sup>19</sup>

La biodisponibilidad de una tableta de 500 mg de metformina administrada en condiciones de ayuno es de aproximadamente 50 a 60% y los estudios indican que al administrar dosis orales simples en tabletas de 500 a 1500 mg y 850 a 2550 mg disminuye la proporcionalidad de las dosis conforme se van incrementando, lo que se debe a una disminución en la absorción más que a una alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen y retrasan levemente la absorción de metformina, sin embargo no se conoce con exactitud la relevancia clínica de esta disminución. Una vez absorbida, la metformina se une a proteínas plasmáticas y la concentración plasmática a las 24 a 48 hrs de administrada es generalmente menor

de 1 ug/ml. Es excretada sin cambios por la orina y no tiene metabolismo hepático ni excreción biliar. El aclaramiento renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que el de la creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal ruta de eliminación. Aproximadamente 90% del fármaco absorbido es eliminado vía renal en las primeras 24 hrs.<sup>20</sup>

Entre las principales reacciones adversas del tratamiento con metformina se encuentran náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida del apetito, y la mayor parte de las veces suelen resolverse de manera espontánea. Algunas otras reacciones incluyen alteraciones del gusto, trastornos hepatobiliares como alteración de las pruebas de función hepática o hepatitis en casos aislados que se han recuperado al suspender el tratamiento, reacciones en la piel como eritema, prurito y urticaria y entre los trastornos del metabolismo y nutrición, se ha descrito con un poco frecuencia la aparición de acidosis láctica y disminución en los niveles de suero de vitamina B 12.<sup>1</sup>

En cuanto a la vitamina B12, esta cumple varias funciones importantes en el organismo, entre las que se incluyen el proveer energía celular, protección cardiovascular, metabolismo óseo, y algunas otras, siendo tal vez sus acciones a nivel del sistema nervioso las más conocidas. Las causas de su deficiencia son varias, incluyendo anemia perniciosa, que se produce cuando el propio sistema inmune destruye células gástricas alterando la absorción de la vitamina; ingesta insuficiente en la dieta, por ejemplo en los veganos; medicación como los anticonvulsivantes e inhibidores de bomba de protones.<sup>21</sup>

Cuando existe deficiencia de vitamina B12, se desencadena un cuadro de anemia debido a la producción de glóbulos rojas anormalmente grandes que son incapaces de cumplir su función de manera adecuada. El cuadro clínico de la deficiencia de vitamina B12 es variable, incluso ante la ausencia de anemia, e incluye síntomas como parestesia, astenia, úlceras orales, debilidad muscular, alteración de la visión, problemas psicológicos, entre otros.<sup>21</sup>

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Diabetes tipo 2:** Enfermedad crónica y compleja, debida a la pérdida progresiva de la secreción de insulina por células Beta, frecuentemente con el antecedente de resistencia a la insulina. Requiere de múltiples estrategias de reducción de riesgo más allá de sólo el control glicémico.<sup>8</sup>

**Deficiencia de vitamina B12:** Disminución de la concentración sérica de vitamina B12 por debajo de 203 pg/ml.<sup>22</sup>

**Inhibidores de bomba de protones:** Medicamentos cuyo mecanismo de acción es la inactivación no reversible de la H + K + trifosfatasa de adenosina (ATP asa) gástrica o bomba de protones, enzima encargada de la producción de ácido clorhídrico en el estómago.<sup>23</sup>

**Bloqueadores H2:** Fármacos antagonistas de los receptores de histamina de tipo H2. Bloquean de manera reversible y competitiva con la histamina estos receptores, principalmente los ubicados en las células gástricas pariecales.<sup>24</sup>

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

El sexo femenino, la edad y la dosis de metformina son factores asociados a la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina en el Hospital María Auxiliadora.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valor	Medio de Verificación
Edad	Años cumplidos a la fecha de recojo de datos	Cuantitativa	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	No corresponde	18 a más	Paciente
Sexo	Condición orgánica femenina o masculina	Cualitativa	Sexo	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino	0: femenino 1: masculina	Paciente
Dosis de metformina	Última dosis de metformina que recibe el paciente en mg/día	Cuantitativa	mg/día	Cuantitativa	No corresponde	1000 a más	Paciente / Historia Clínica
Consumo de alcohol	Consumo de al menos 1 copa/vaso por día de alguna bebida alcohólica	Cualitativa	Copa/vaso de bebida alcohólica por día	Cualitativa dicotómica	Sí No	0: No 1: Sí	Paciente
Tabaquismo	Consumo de al menos 5 cigarrillos por semana	Cualitativa	Consumo de cigarrillos por semana	Cualitativa dicotómica	Sí No	0: No 1: Sí	Paciente
Dieta vegetariana	Consumo de dieta sin carne de origen animal	Cualitativa	-	Cualitativa dicotómica	Sí No	0: No 1: Sí	Paciente
Uso de inhibidores de bomba de protones o bloqueadores H2	Uso de medicamentos pertenecientes al grupo de inhibidores de bomba de protones o bloqueadores del receptor H2 por al menos un mes en los últimos 6 meses	Cualitativa	-	Cualitativa dicotómica	Sí No	0: No 1: Sí	Historia clínica / Paciente
Tiempo de uso	Tiempo	Cuantitativa	Meses	Cuantitativa	No corresponde	6 a 60	Historia

de metformina	transcurrido en meses que el paciente viene recibiendo metformina de manera continua. En caso de interrupción mayor a un mes, se considera desde el reinicio	va		discreta			clínica / Paciente
Tiempo de enfermedad (diabetes mellitus)	Tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico de diabetes mellitus	Cuantitativa	Meses	Cuantitativa discreta	No corresponde	1 a 60	Historia clínica / Paciente
Lugar de nacimiento	Lugar donde nació	Cualitativa	Provincia	Cualitativa nominal	No corresponde	Provincias del Perú	Historia clínica / Paciente
Distrito de residencia	Distrito donde vive	Cualitativa	Distrito	Cualitativa nominal	No corresponde	Distritos	Historia clínica / Paciente

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Es un estudio cuantitativo, de casos y controles en el que se trabajará con casos incidentes; según la intervención, observacional; según relación causal, analítico; según medición de variables, longitudinal; según cronología de los hechos, prospectivo

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital María Auxiliadora que reciben tratamiento con metformina.

#### **Población de estudio**

Pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en consultorio de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora que reciben tratamiento con metformina por al menos 6 meses y a dosis mínima de 1000 mg/día.

#### **Muestreo o selección de la muestra**

Considerando que la frecuencia de deficiencia de vitamina B12 en pacientes que reciben metformina, según la literatura,<sup>3</sup> es de aproximadamente 28%, se espera encontrar más controles que casos durante el muestreo consecutivo de pacientes. Se usará una razón de 3 controles por cada caso y, por lo descrito, no se espera dificultades para alcanzar el tamaño muestral del grupo control. Se incluirá pacientes en tratamiento con metformina por al menos 6 meses y con dosis mínima

de 1000 mg/día para mejorar las posibilidades de detectar pacientes con deficiencia de vitamina B12 y tamizar una menor cantidad de pacientes hasta completar el número de casos requeridos, en concordancia con la metodología reportada por otros autores.<sup>7,13</sup> Luego de la revisión de datos en la literatura<sup>2,7,9,12</sup> en relación a la proporción de exposición en los controles y casos para cada uno de los factores de riesgo que se estudiarán, y considerando un nivel de confianza de 95% y una potencia del estudio de 80%, se determinó que el tamaño muestral requerido es de 49 casos y 146 controles (tamaño total de la muestra 195 pacientes). Se considerará 10% adicional de pacientes en cada grupo, por lo que la muestra será de 55 casos y 161 controles (total 216 pacientes).

**Casos:** Pacientes atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora con diagnóstico de diabetes tipo 2 y que reciben metformina de manera continua por al menos 6 meses y no más de 5 años a dosis mínima de 1000 mg, con resultado de dosaje de vitamina B12 menor de 203 pg/ml.

**Controles:** Pacientes atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora con diagnóstico de diabetes tipo 2 y que reciben metformina de manera continua por al menos 6 meses y no más de 5 años a dosis mínima de 1000 mg, con resultado de dosaje de vitamina B12 igual o mayor a 203 pg/ml.

### **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora.
- Edad  $\geq$  18 años.

- Diagnóstico de diabetes tipo 2 diagnosticado en los últimos 5 años.
- Recibe metformina por al menos 6 meses y no más de 5 años, en dosis mínima de 1000 mg/día.
- La dosis de metformina se ha mantenido sin variación en los últimos 6 meses.
- Manifiesta voluntad de colaborar con el estudio y otorga consentimiento informado por escrito.
- Se realiza dosaje de vitamina B12

### **Criterios de exclusión**

- Antecedente de enfermedad renal crónica estadio 3b, con depuración de creatinina menor de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- Antecedente de gastrectomía (total o parcial) o resección intestinal.
- Antecedente de cirrosis o insuficiencia hepática.
- Pacientes cuya historia clínica o cuyos datos brindados por ellos mismos para las principales variables de interés se encuentran ausentes o no son confiables según criterio del investigador.
- Pacientes que reciben anticonvulsivantes.

### **4.3 Procedimientos de recolección de datos**

Los pacientes serán reclutados de manera consecutiva conforme acuden al consultorio de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora. A todos los pacientes potencialmente participantes (diabéticos en tratamiento con metformina) se les invitará a participar del estudio siempre y cuando cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Se obtendrá el consentimiento

informado de los pacientes que acepten. Luego, para cada uno de los pacientes que haya aceptado se llenará una ficha de datos recolectando la información de la historia clínica y del propio paciente. En caso de incongruencia, se tomará como válido el dato de la historia clínica y en caso de no contar con el dato, se dejará en blanco en la ficha de datos. Una vez llenada la ficha, se procederá con la toma de muestra para el dosaje de vitamina B12 en el laboratorio del Hospital María Auxiliadora, cuyo resultado determinará si el paciente será asignado al grupo de casos o de controles. Si se cumpliera con la cuota de pacientes en alguno de los grupos, se conservará los datos recogidos pero no serán analizados sino que serán usados de manera consecutiva sólo si hubiera que reemplazar alguno de los sujetos incluidos inicialmente, por ejemplo por haber datos faltantes (*missing data*) para alguna de las variables principales del estudio.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Las fichas serán digitadas en una base de datos en el programa Microsoft Excel y luego se utilizará el programa estadístico Stata 13 para el análisis de los datos. En una primera tabla se presentarán las características basales de los pacientes incluidos, mostrando las frecuencias absolutas y relativas de ambos grupos por separado y como total. Las variables cuantitativas serán presentadas como medidas de tendencia central y dispersión. El análisis bivariado de las variables cualitativas será realizado utilizando el test de  $\chi^2$  o test exacto de Fisher, y las variables cuantitativas serán analizadas mediante la prueba T de Student si se cumplen los criterios de distribución normal, o el equivalente no paramétrico, prueba U de Mann Withney si no se cumplen dichos criterios. Se calculará además la correlación entre la dosis de metformina y los valores de vitamina B12 en ambos

grupos.

Luego, se hará un análisis de regresión logística múltiple para identificar la asociación independiente entre los principales factores estudiados (edad, sexo femenino, dosis), ajustando el análisis según las otras variables incluidas. Se presentará el odds ratio e intervalo de confianza 95%. Se considerarán significativas las variables con  $p < 0.05$ .

#### **4.5 Aspectos éticos**

El presente proyecto será presentado a la Sección de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres. Contando con dicha aprobación, será presentado para evaluación y aprobación al Comité de Ética en Investigación del Hospital María Auxiliadora.

A los potenciales participantes se les invitará a participar del estudio y se obtendrá el consentimiento informado de quienes acepten participar. Las fichas de datos no incluirán identificadores de los pacientes sino que serán codificadas a fin de salvaguardar la confidencialidad de los datos.

## CRONOGRAMA

MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
<b>FASE I: Elab. de proyecto</b>																				
Recolección de información																				
Redacción y revisión																				
Presentación y evaluación																				
<b>FASE II: Ejecución</b>																				
Recolección de datos																				
Tabulación de datos																				
Análisis e interpretación de datos																				
<b>FASE III</b>																				
Elaboración de informe final																				
Presentación																				

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Metformina. 2010.
2. Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFMC, Filho C, Da RA, Cardoso GP, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J. diciembre de 2016;134(6):473-9.
3. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. BMC Pharmacol Toxicol [Internet]. 2016 [citado 27 de junio de 2018];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054613/>
4. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. Intern Emerg Med. febrero de 2015;10(1):93-102.
5. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review. Pietropaolo M, editor. PLoS ONE. 24 de junio de 2014;9(6):e100379.
6. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. noviembre de 2016;42(5):316-27.
7. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. abril de 2016;101(4):1754-61.
8. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S4-5.
9. Ting RZ-W, Szeto CC, Chan MH-M, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. Arch Intern Med. 9 de octubre de 2006;166(18):1975-9.
10. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013 [citado 28 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
11. Organización Mundial de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Geneva: CIOMS; 2017.
12. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, 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. The BMJ [Internet]. 20 de mayo de 2010;340. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874129/>
13. Fogelman Y, Kitai E, Blumberg G, Golan-Cohen A, Rapoport M, Carmeli E. Vitamin B12 screening in metformin-treated diabetics in primary care: were elderly patients less likely to be tested? *Aging Clin Exp Res.* abril de 2017;29(2):135-9.
  14. Rivas Chunga MN. Factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina b12 en población adulto mayor atendidos por consultorio externo en el servicio de geriatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue en periodo Enero–Diciembre del 2016. [Lima]: Universidad Ricardo Palma; 2018.
  15. OMS | Diabetes [Internet]. WHO. [citado 30 de junio de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/es/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/)
  16. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, Group for the UPDS (UKPDS). Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). *JAMA.* 2 de junio de 1999;281(21):2005-12.
  17. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 31 de agosto de 1995;333(9):541-9.
  18. Metformin (Glucophage) Medication - Treatment for Type 2 Diabetes [Internet]. [citado 30 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.diabetes.co.uk/insulin/diabetes-and-metformin.html>
  19. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron B, Stanifer J, Mock CK, et al. FDA SAFETY ANNOUNCEMENTS FOR METFORMIN [Internet]. Department of Veterans Affairs (US); 2016 [citado 30 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409379/>
  20. Metformin - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Drugs.com. [citado 30 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/metformin.html>
  21. Vitamin B12 or folate deficiency anaemia [Internet]. nhs.uk. [citado 30 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/vitamin-b12-or-folate-deficiency-anaemia/>
  22. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2\_suppl1):S238–S244.
  23. Espinoza O, Julio T. Seguridad de los Inhibidores de la bomba de protones. *Rev Gastroenterol Perú.* enero de 2011;31(1):49-55.
  24. Formulario Nacional de Medicamentos. CUBA. - RANITIDINA [Internet]. [citado 29 de junio de 2018]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=540>

## **ANEXO**

## Anexo 1: Matriz de consistencia

TÍTULO	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIÓTESIS	TIPO DE DISEÑO	POBLACIÓN Y MUESTRA	INSTRUMENTO
FACTORES ASOCIADOS A DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA	¿Cuáles son los factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina en el Hospital María Auxiliadora?	<p>General: Identificar los factores asociados a deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina en el Hospital María Auxiliadora.</p> <p>Específicos: Determinar la asociación del sexo femenino con la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina.</p> <p>Determinar la asociación de la edad con la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina.</p> <p>Señalar la asociación de la dosis de metformina con la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos.</p>	El sexo femenino, la edad y la dosis de metformina son factores asociados a la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina en el Hospital María Auxiliadora.	<p>Estudio de casos y controles</p> <p>Según la intervención observacional</p> <p>Según relación causal: analítico;</p> <p>Según medición de variables: longitudinal;</p> <p>Según cronología de los hechos: prospectivo</p>	<p>Población de estudio: Pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en consultorio de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora que reciben tratamiento con metformina por al menos 6 meses y a dosis mínima de 1000 mg/día</p> <p>Muestra 55 casos y 161 controles</p> <p>Casos: Pacientes atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora con diagnóstico de diabetes tipo 2 y que reciben metformina de manera continua por al menos 6 meses y no más de 5 años a dosis mínima de 1000 mg, con resultado de dosaje de vitamina B12 menor de 203 pg/ml.</p> <p>Controles: Pacientes atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital María Auxiliadora con diagnóstico de diabetes tipo 2 y que reciben metformina de manera continua por al menos 6 meses y no más de 5 años a dosis mínima de 1000 mg, con resultado de dosaje de vitamina B12 igual o mayor a 203 pg/ml.</p>	Ficha de datos

## Anexo 2: Instrumentos de recolección de datos

### FICHA DE DATOS

N° sujeto incluido (consecutivo) : \_\_\_\_\_

Edad en años : \_\_\_\_\_

Sexo : a) Masculino b) Femenino

Provincia de nacimiento : \_\_\_\_\_

Distrito donde vive : \_\_\_\_\_

Dosis de metformina (mg/día) : \_\_\_\_\_

Consumo de alcohol (mínimo 1 copa/vaso por día) : a) Sí b) No

Consumo de cigarrillo (mínimo 5 por semana) : a) Sí b) No

Dieta vegetariana (sin carne de origen animal) : a) Sí b) No

Uso de inhibidores de bomba de protones o bloqueadores H2: a) Sí b) No

Tiempo de tratamiento con metformina (en meses) : \_\_\_\_\_

Tiempo desde el diagnóstico de diabetes (en meses) : \_\_\_\_\_

## **Anexo 3: Formulario de Consentimiento Informado**

### **CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO DEL ESTUDIO**  
FACTORES ASOCIADOS A DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 EN  
PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA EN EL  
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA

**INVESTIGADORA**  
DRA. JESSICA DELIA CASTRO TAPIA

#### **Propósito del estudio:**

Este estudio de investigación es conducido por la Dra. Jessica Delia Castro Tapia, médico endocrinóloga, y se le está invitando a participar debido a que usted es diabético y recibe tratamiento con un medicamento llamado metformina. En este documento se le brindará información sobre el estudio. Si hubiera palabras que no entienda o tiene preguntas, siéntase libre de realizarlas.

El objetivo de este estudio es averiguar qué condiciones pueden contribuir a que algunos pacientes diabéticos que toman metformina tengan una disminución en el valor de vitamina B12 en el organismo.

#### **Procedimientos:**

El estudio es realizado sólo en el Hospital María Auxiliadora y se requiere de 216 participantes en total, todos ellos diabéticos y en tratamiento con metformina.

Si acepta participar, su participación no demandará mucho tiempo ni mayor compromiso de su parte. Si decide participar, su participación consiste en dar su permiso para obtener algunos datos de su historia clínica y hacerle algunas preguntas. La información será registrada en una ficha de datos que no lleva su nombre ni algún dato personal suyo. Esta información será utilizada sólo para efectos del estudio y no para algún otro motivo. Luego de obtener los datos, le pediremos que se acerque al laboratorio del hospital y se tome un examen de sangre para hacer un dosaje de vitamina B12.

#### **Riesgos y beneficios:**

El único riesgo de la participación en este estudio está relacionado a la muestra de sangre que se tomará para el análisis de vitamina B12. Para ello, se necesita extraer una pequeña cantidad de sangre, similar a exámenes de glucosa u otros que usted se ha realizado previamente. Los riesgos de este procedimiento son los mismos que ha tenido en cualquiera de las otras oportunidades que se ha tomado exámenes de sangre, y son principalmente el dolor que produce la aguja al tomar la muestra, equimosis en la zona donde se toma la muestra ("moretón") y muy rara vez infección en la zona donde se toma la muestra. En caso ocurra alguno de estos eventos, puede consultar con la investigadora del estudio el tratamiento más recomendable para usted. El resultado del dosaje de vitamina B12 le será comunicado por la investigadora del estudio, y en caso requiera de tratamiento por

tener un resultado bajo, la investigadora lo orientará sobre el tratamiento a recibir o le dirá qué especialista consultar.

**Costos:**

El estudio no tendrá ningún costo o pago para usted. El examen para dosaje de vitamina B12 tampoco le costará.

**Confidencialidad:**

Los datos que se obtengan para este estudio serán conocidos sólo por la investigadora y personas involucradas en la investigación. No se incluirá ningún dato que permita identificarlo.

**Derechos del paciente:**

Su participación es completamente voluntaria. Puede decidir no participar sin perjuicio alguno. Así mismo, si decide no participar, no se afectará la atención que viene recibiendo en el Hospital. Si tiene alguna duda, puede consultarla con la investigadora del estudio, Dra. Jessica Delia Castro Tapia al teléfono 993640062 o con alguien más que usted considere conveniente.

Si usted tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Comité de Ética en Investigación del Hospital María Auxiliadora, al **teléfono anexo , cuyo presidente es**

**Consentimiento:**

Acepto voluntariamente participar en este estudio. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y han sido contestadas satisfactoriamente. Entiendo que puedo decidir no participar.

\_\_\_\_\_  
**Participante:**  
DNI:

Fecha:

\_\_\_\_\_  
**Investigadora:**  
DNI:

Fecha: