



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Neuropatía por déficit de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina. Revisión sistemática

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
Médico Cirujano**

**AUTORAS:**

Peña Cabrera, Jacqueline Brenda (orcid.org/0000-0001-9278-3839)

Perez Chau, Ariana Michell (orcid.org/0000-0002-6392-7888)

**ASESORA:**

Dra. Goicochea Rios, Evelyn del Socorro (orcid.org/0000-0001-9994-9184)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades no Transmisibles

**LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:**

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

**TRUJILLO - PERÚ**

**2024**



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

**Declaratoria de Autenticidad del Asesor**

Yo, GOICOCHEA RIOS EVELYN DEL SOCORRO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Neuropatía por déficit de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina. Revisión Sistemática.", cuyos autores son PEÑA CABRERA JACQUELINE BRENDA, PEREZ CHAU ARIANA MICHELL, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 8%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 24 de Octubre del 2024

<b>Apellidos y Nombres del Asesor:</b>	<b>Firma</b>
GOICOCHEA RIOS EVELYN DEL SOCORRO <b>DNI:</b> 17810413 <b>ORCID:</b> 0000-0001-9994-9184	Firmado electrónicamente por: EGOICOCHEA el 24- 10-2024 18:40:01

Código documento Trilce: TRI – 0886161



### Declaratoria de Originalidad de los Autores

Nosotros, PEÑA CABRERA JACQUELINE BRENDA, PEREZ CHAU ARIANA MICHELL estudiantes de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, declaramos bajo juramento que todos los datos e información que acompañan la Tesis titulada: "Neuropatía por déficit de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina. Revisión Sistemática.", es de nuestra autoría, por lo tanto, declaramos que la Tesis:

1. No ha sido plagiada ni total, ni parcialmente.
2. Hemos mencionado todas las fuentes empleadas, identificando correctamente toda cita textual o de paráfrasis proveniente de otras fuentes.
3. No ha sido publicada, ni presentada anteriormente para la obtención de otro grado académico o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados no han sido falseados, ni duplicados, ni copiados.

En tal sentido asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

Nombres y Apellidos	Firma
ARIANA MICHELL PEREZ CHAU <b>DNI:</b> 71320458 <b>ORCID:</b> 0000-0002-6392-7888	Firmado electrónicamente por: APEREZCHA el 24-10-2024 12:17:37
JACQUELINE BRENDA PEÑA CABRERA <b>DNI:</b> 75117378 <b>ORCID:</b> 0000-0001-9278-3839	Firmado electrónicamente por: JPENACA17 el 24-10-2024 22:15:03

## DEDICATORIA

A Dios, por brindarme fuerzas para continuar en el camino de la vida.

A mis padres, especialmente a mi madre por todo el apoyo incondicional que me ha brindado a lo largo de la carrera.

A mi tía Sabina Jara por preocuparse constantemente y por todo el apoyo que me dió durante todos estos años.

*Peña Cabrera, Jacqueline*

A Dios, por darme la fortaleza, la sabiduría y la paz para superar cada desafío en la vida.

A mis padres, por su amor incondicional, por su apoyo constante y por ser mi mayor fuente de inspiración en cada paso que doy.

A mi tía María Elena Perez Leon, por ser mi guía y gran apoyo en cada momento de este viaje. Gracias por tus sabios consejos, tu generosidad y tu cariño que me han acompañado de manera constante dándome fuerzas para seguir adelante.

Y, con amor eterno, a mi abuelita Elena Leon, cuya luz y ternura siguen presentes en cada rincón de mi vida. Aunque ya no esté físicamente, su legado de sabiduría, amor y fortaleza sigue orientando mi camino y viviendo en mi corazón.

*Perez Chau, Ariana*

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a Dios por darnos la paciencia y determinación necesarias para culminar este proyecto. A nuestras familias, les debemos un agradecimiento especial por su amor incondicional, paciencia y apoyo durante todo el proceso.

Así también, nos gustaría expresar nuestro más sincero agradecimiento a la Dra. Evelyn Goicochea, nuestra asesora de tesis, por su inestimable apoyo y orientación durante todo el proceso de investigación y redacción de este trabajo. Su dedicación, compromiso y experticia fueron fundamentales para poder llevar a cabo este proyecto con el rigor académico necesario.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula.....	i
Declaratoria de Autenticidad del Asesor.....	ii
Declaratoria de Originalidad de los Autores.....	iii
Dedicatoria.....	iv
Agradecimiento.....	v
Índice de contenidos.....	vi
Resumen.....	vii
Abstract .....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. METODOLOGÍA .....	9
III. RESULTADOS .....	15
IV. DISCUSIÓN.....	24
V. CONCLUSIONES .....	30
VI. RECOMENDACIONES.....	31
REFERENCIAS .....	32
ANEXOS	

## RESUMEN

**Introducción:** En el Perú la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), concentra su incidencia en el 98% de adultos. Además, 27.2 % de la población con DM2 presenta neuropatía periférica (NDP). La metformina es el antidiabético de primera línea y es usada aproximadamente por 120 millones de pacientes diabéticos. Recientemente diversos estudios han encontrado que el uso prolongado de metformina a largo plazo dependiente de la dosis puede ocasionar NDP por deficiencia de cobalamina. Según el tercer Objetivo de Desarrollo Sostenible, es menester de la sociedad fomentar la salud en la población, por lo que el origen de dicha neuropatía representa un problema emergente. **Objetivo:** El objetivo de la investigación fue determinar si existe mayor riesgo de padecer NDP en pacientes tratados con metformina a largo plazo. **Metodología:** Búsqueda sistematizada en las bases de datos de PubMed, Scopus, LILACS, WOS, MEDLINE, Cochrane, EBSCOhost, EMBASE, Google Académico, redactados en español, portugués e inglés. **Resultados:** Se analizaron 5 estudios seleccionados, dichas investigaciones encontraron una elevada prevalencia de pacientes diabéticos que desarrollan NDP secundaria al tratamiento prolongado con metformina. **Conclusiones:** Existe evidencia tipo B que demuestra que la NDP por déficit de cobalamina es un efecto secundario al uso prolongado de metformina.

**Palabras clave:** Neuropatía periférica, diabetes mellitus, metformina, vitamina B12, adultos, bienestar social, salud, medicina preventiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Peru, type 2 diabetes mellitus (DM2) affects 98% of adults. In addition, 27.2% of the population with DM2 has peripheral neuropathy (PN). Metformin is the first-line antidiabetic drug and is used by approximately 120 million diabetic patients. Recently, several studies have found that prolonged use of metformin in a dose-dependent manner can cause PN due to cobalamin deficiency. According to the third Sustainable Development Goal, it is necessary for society to promote health in the population, so the origin of this neuropathy represents an emerging problem.

**Objective:** The objective of the research was to determine if there is a higher risk of suffering from PN in patients treated with metformin long-term.

**Methodology:** Systematic search in the databases of PubMed, Scopus, LILACS, WOS, MEDLINE, Cochrane, EBSCOhost, EMBASE, Google Scholar, written in Spanish, Portuguese and English.

**Results:** Five selected studies were analyzed, and these investigations found a high prevalence of diabetic patients who develop NDP secondary to prolonged treatment with metformin.

**Conclusions:** There is type B evidence showing that NDP due to cobalamin deficiency is a side effect of prolonged use of metformin.

**Keywords:** Peripheral neuropathy, diabetes mellitus, metformin, vitamin B12, adults, social welfare, health, preventive medicine.



## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM2), es un desorden metabólico crónico definido por hiperglicemia que puede conllevar progresivamente a daños severos a nivel cardiovascular, visual, renal y nervioso. La DM2 es la variante más común y generalmente es padecida por adultos cuyas células son resistentes a la insulina o no producen la cantidad adecuada de este compuesto hormonal. Se calcula que 62 millones de individuos en las Américas padecen de esta enfermedad, la misma que se incrementará a 109 millones para el 2040.<sup>1</sup>

En el Perú, de los casos registrados de DM2, un 98.0% concentra su incidencia en individuos de edad avanzada. Además, 27.2 % de la población con DM2 presenta neuropatía periférica (NDP).<sup>2</sup> En un estudio, realizado en Lima, se halló que el 20% de personas diagnosticadas con DM2 ya tienen NDP y el 56% de pacientes atendidos de forma ambulatoria llevan padeciendo NDP durante una década; lo cual la cataloga como una de las complicaciones más habituales de la DM2.<sup>3</sup> La NDP es una causa destacada de discapacidad ya que conduce al desarrollo de úlceras, anomalías en la marcha y traumatismos derivados de caídas. Las lesiones ulcerosas se asocian con elevados índices de amputación sin tratamiento regular.<sup>4</sup>

La metformina es el antidiabético de primera línea.<sup>5</sup> Es usada aproximadamente por 120 millones de pacientes diabéticos<sup>6</sup> y recientemente diversos estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metanálisis han encontrado que el uso prolongado de metformina a largo plazo dependiente de la dosis puede ocasionar neuropatía por deficiencia de vitamina B12 (cobalamina).<sup>7</sup> Según el tercer Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS), es menester de la sociedad fomentar la salud en la población, por lo que las altas tasas de DM2 en nuestra nación pueden condicionar la presencia de neuropatía lo que representa un problema emergente.<sup>8</sup>

En un análisis conjunto de varios estudios se encontró que los pacientes que utilizaban metformina tenían un riesgo más alto de experimentar déficit de vitamina B12 en contraste con aquellos que no la ingerían. Además, se observaron niveles séricos más bajos de cobalamina en función de la dosificación y la tiempo de

administración de la metformina.<sup>9</sup> En un estudio efectuado en Pakistán, se identificó un mayor riesgo de reducción de cobalamina relacionada con el tiempo de uso de metformina, demostrando que los niveles séricos de cobalamina eran significativamente más bajos en aquellos que habían tomado la medicación durante más de dos años en comparación con los que la habían tomado por menos de un año. Esto indica una conexión significativa entre el empleo de metformina y la carencia de vitamina B12.<sup>10</sup>

Se ha reportado que en un 16% de los usuarios que reciben metformina, presentan malabsorción o deficiencia de vitamina B12. Este déficit puede provocar una serie de consecuencias clínicas que incluyen alteraciones hematológicas, desmielinización axonal progresiva y neuropatía periférica. Teniendo en cuenta, que es el medicamento de primera elección que se viene usando por varias décadas, sería el responsable y desencadenante de neuropatía en pacientes con DM2.<sup>11,12</sup>

El presente estudio fue realizado debido a la elevada frecuencia de DM2 en la población peruana así como la necesidad de conocer el impacto neuropático que tiene el uso prolongado de metformina. Considerando que el 50% de las NDP pueden ser asintomáticas, no detectarlas a tiempo incrementa la probabilidad de que los pacientes experimenten lesiones en los pies insensibles. Es por ello que fue necesario profundizar en la revisión de la literatura sobre esta problemática para desarrollar intervenciones dirigidas al diagnóstico oportuno y prevención de la NDP debida a la disminución sérica de vitamina B12 como consecuencia del tratamiento antidiabético.<sup>4,13</sup>

Se ha demostrado que un tratamiento eficaz podría disminuir la incidencia de complicaciones. Por esta razón, el objetivo de la investigación fue determinar si existe mayor riesgo de padecer NDP en pacientes tratados con metformina a largo plazo para reconocer precozmente los efectos secundarios de la metformina y brindar una atención médica costo-efectiva, mejorando así el nivel de bienestar de pacientes con DM2.

Ante lo mencionado se planteó la siguiente interrogante: ¿El tratamiento con metformina se asocia a neuropatía por deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Como objetivo general se estableció: determinar si el uso de metformina se asocia a neuropatía por déficit de vitamina B12 en en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En cuanto a los objetivos específicos, estos fueron: Determinar los desenlaces secundarios del tratamiento con metformina. Identificar las medidas terapéuticas actuales para el manejo de neuropatía por déficit de vitamina B12.

<b>Población</b>	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
<b>Intervención</b>	Tratamiento con metformina
<b>Comparación</b>	Sin tratamiento con metformina
<b>Outcomes Resultados</b>	<b>Primario:</b> Neuropatía por déficit de vitamina B12 <b>Secundarios:</b> Otras polineuropatías

El problema de investigación se formuló teniendo en cuenta la pregunta PICO.<sup>14</sup>

Las complicaciones crónicas más extendidas de la DM2 son las neuropatías. Se estima que su prevalencia es aproximadamente del 8% en pacientes recién diagnosticados y superior al 50% en pacientes con enfermedad de larga duración. Las neuropatías comprometen diversas áreas del sistema nervioso y se expresan a través de variedad de presentaciones clínicas que involucran una afectación a nivel sensoriomotor y autonómico, caracterizado por dolor, parestesia y pérdida sensorial.<sup>15</sup>

Las neuropatías diabéticas se clasifican en neuropatía difusa, mononeuropatía y radiculopatía. La neuropatía difusa incluye las formas, polineuropatía simétrica distal

(DSPN) crónica, siendo la más común entre las neuropatías diabéticas y representa el 75% de casos, y luego tenemos las de tipo vegetativo. La primera se subdivide en neuropatía principalmente que afectan ya sea las fibras pequeñas, grandes o una combinación de ambas, siendo esta última la más prevalente.<sup>16</sup> Por otro lado, se encuentran las de tipo vegetativo, que incluyen a las de origen cardiaco, digestivo y urogenitales. Además, se describe la disfunción sudomotora que abarca la hipohidrosis, anhidrosis distal y sudoración gustativa; inconsciencia de hipoglucemia y función pupilar anormal.<sup>16</sup>

Entre otras formas se encuentra la mononeuritis, la cual se subdivide en las que afectan nervio craneal o periférico aislado (III par craneal, cubital, mediano, femoral, peroneo) y la mononeuritis múltiple.<sup>16</sup> Con respecto, a la radiculopatía se subdivide en neuropatía radiculoplexa, amiotrofia motora proximal y radiculopatía torácica. Y finalmente tenemos las neuropatías no diabéticas, que se subdividen en parálisis por presión, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía radiculoplexa y neuropatías agudas dolorosas que afectan fibras pequeñas y son inducidas por el tratamiento.<sup>16</sup>

En cuanto a la patogenia de la NDP varios estudios mencionan que está influenciada por múltiples factores, aunque aún se desconocen las causas precisas de la enfermedad. Una teoría predominante sugiere que el estrés oxidativo, factores de inflamación, acumulación de sorbitol y de productos finales de glicosilación avanzada, en conjunción con trastornos metabólicos pueden ocasionar daño progresivo en las fibras nerviosas.<sup>16</sup>

En cuanto al tratamiento aparte del control estricto de la glucemia, adicionado a la dieta, no existe ningún otro enfoque terapéutico para su prevención. El tratamiento sintomático de los síntomas sensoriales de NDP incluyen psicotrópicos tricíclicos, aquellos que reprimen específicamente la nueva captación de serotonina así como noradrenalina, gabapentina, pregabalina y opiáceos.<sup>15,16</sup>

Entre los elementos de riesgo vinculados a la carencia de cobalamina durante la terapia con metformina se encuentran la edad del paciente, la dosis y categoría del

medicamento, la duración de terapia y el patrón alimentario.<sup>17</sup> Desde una perspectiva celular, la vitamina B12 funciona como cofactor de enzimas cruciales en la síntesis del ADN y en la protección neuronal. Esta desregulación del ciclo celular impacta la línea germinal hematopoyética, lo que puede resultar en la presencia de leucopenia y trombocitopenia en conjunto con la anemia.<sup>18</sup>

Las expresiones clínicas de la deficiencia de cobalamina abarcan síntomas como fatiga y debilidad, alteraciones cognitivas, anemia y neuropatía, a menudo catalogados como consecuencias de la DM2. Para abordar precozmente el déficit, se puede optar por la administración intramuscular u oral de vitamina B12, con una dosis de 1,000 mcg diarios por 7 días, seguidos de 1,000 mcg semanales durante un mes. En casos de sospecha de malabsorción, se recomienda la vía intramuscular. La mejoría en los síntomas neurológicos se observa aproximadamente tres meses después de iniciar el tratamiento. La monitorización de la concentración de homocisteína o ácido metilmalónico no es necesaria de manera habitual, aunque podría considerarse después de 14 días desde el inicio de la terapia.<sup>17,19</sup>

La metformina, es un antidiabético aprobado en el año 1994 para manejo de DM 2. Este fármaco está disponible en formulaciones de liberación inmediata y prolongada.<sup>25</sup> En la actualidad se recomienda su uso como el único fármaco antidiabético para manejo de la prediabetes. Los investigadores están explorando potenciales aplicaciones del fármaco, como sus posibles beneficios antienvjecimiento, propiedades anticancerígenas y capacidad neuroprotectora. Este fármaco, clasificado como una biguanida, logra reducir eficazmente la glucosa al bloquear la síntesis hepática de glucosa, retrasar su captación intestinal y aumentar la respuesta tisular a la insulina. Así también, posee efectos hipolipemiantes que reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular. En consecuencia, la metformina logra reducir de manera efectiva la glucosa basal y posprandial.<sup>20</sup>

Para el tratamiento de DM, se sugiere iniciar con la formulación oral de liberación inmediata de metformina a dosis de 850 mg una vez al día durante el primer mes. De ser requerido, la dosis puede ser aumentada a dos ocasiones al día para alcanzar el efecto deseado. Se considera un fármaco seguro y bien tolerado. No obstante, es

común que hasta el 30% de los pacientes que la reciben experimenten efectos digestivos adversos, como diarrea, náuseas y vómitos. Ocasionalmente, algunos individuos pueden presentar molestias torácicas, cefalea, diaforesis, hipoglucemia, debilidad y rinitis durante el tratamiento con metformina. Su administración prolongada ha sido vinculada a la reducción de los niveles de cobalamina, por lo que se sugiere que los profesionales sanitarios supervisen de cerca a los pacientes, especialmente aquellos con anemia o neuropatía periférica. En situaciones particulares, podría ser necesario proporcionar suplementos de vitamina B12.<sup>20</sup>

La reducida concentración circulante de cobalamina es un fenómeno frecuente en sujetos con DM2 que están siendo tratados con metformina. Este efecto, se observa en aquellos que consumen diariamente tres o más tabletas en un intervalo superior a medio año, o en duración con el tratamiento >5 años y a dosis >1g/día. El uso de metformina está estrechamente asociado con bajos niveles de cobalamina (<221 pmol/L). Esta relación se conserva sin importar el género, años de vida, la ingesta de bebidas alcohólicas, el uso de bloqueadores H2 o inhibidores selectivos de la bomba de protones. La absorción de cobalamina puede verse influenciada por la metformina en la parte final del intestino delgado, ya que bloquea de forma competitiva interacción entre el complejo factor intrínseco-vitamina B12 y su sitio de unión que requiere calcio.<sup>21</sup> Y conlleva a la reducción de secreción del factor intrínseco en las células parietales, alteraciones en metabolismo y reabsorción de ácidos biliares, resultando en una alteración en la circulación enterohepática de vitamina B12. Esto provoca aumento de vitamina B12 en el hígado, lo que a su vez resulta en distribución tisular deficiente y metabolismo inadecuado. Como consecuencia de este proceso, se desarrolla anemia y neuropatía periférica.<sup>22,23,17</sup>

En un estudio retrospectivo de cohorte emparejado por propensión, se analizó la correlación entre el tratamiento con metformina, carencia de cobalamina y desarrollo de NDP. En el primer análisis, la incidencia de NDP por cada 10,000 personas-año (PY) fue de 179.7 y 76.6 en los grupos con y sin carencia de cobalamina, respectivamente. El empleo de metformina tuvo un impacto más notable en la aparición de NDP en pacientes con deficiencia de cobalamina. En el segundo análisis, la incidencia de deficiencia de vitamina B12 por cada 10,000 PY fue de 250.6 y 129.4 en los grupos con y sin NDP, respectivamente. Se encontró que la aparición de NDP

aumentó en pacientes con diabetes que ya tenían deficiencia de vitamina B12.<sup>21</sup>

En un estudio observacional transversal, se analizó la relación entre la carencia de cobalamina y su vinculación a la NDP. Los hallazgos mostraron que el 15,72% de los 159 pacientes que recibieron tratamiento con metformina tenían niveles bajos de vitamina B12, en comparación con el 23% de los individuos en el grupo que no recibieron suplementos de vitamina B12. Obteniendo una prevalencia significativa en carencia de vitamina B12 y su relación con la duración (>5 años) y la dosis (>1 g/día) del uso de metformina (valor de  $p < 0,0001$ ). En el grupo con neuropatía, se encontró que la duración de la metformina en el grupo con niveles normales de B12 fue de  $5,6 \pm 4,69$  años, mientras que en el grupo con deficiencia fue de  $11 \pm 4,019$  años. Concluyendo así que el uso prolongado de metformina (> 5 años) y dosis superiores a 1 g/día están vinculados con escasez de vitamina B12 y NDP.<sup>22</sup>

En un estudio transversal, aleatorizado, se determinó la asociación entre el uso de metformina y la NDP. Para ello, los pacientes con DM se dividieron en un grupo con NDP confirmada, uno con sospecha y el otro sin NDP. Y como resultado se obtuvo que los pacientes que consumen metformina tenían más riesgo de sufrir y de sospecha de NDP, que aquellos que no estaban medicados con el fármaco. Teniendo así también relación con la dosis y el tiempo que se lleva tratamiento con este fármaco, para elevar el riesgo.<sup>23</sup>

En estudio observacional, prospectivo de corte transversal, que tuvo como fin determinar la polineuropatía en DM2 en relación al uso crónico de metformina y su relación con la hipovitaminosis de cobalamina en un total de 58 pacientes. De los cuales, sólo 30 de ellos respondieron a un cuestionario para la clasificación de la neuropatía, luego se recolectó 5ml de sangre venosa para la determinación bioquímica de cobalamina en el suero. Como resultado se obtuvo que la gran parte de la muestra presentó síntomas de NDP, sin embargo sólo el 10% presentaba deficiencia de cobalamina.<sup>24</sup>

En un estudio realizado, se evaluó si el tratamiento con metformina está asociado a la NDP en pacientes con DM2, en una población de 49,705 pacientes. Se trabajó con

una dosis diaria promedio de metformina durante todo el seguimiento del estudio. Como resultado, en 1.933 se registró NDP durante un promedio de 6,36 años y los pacientes tratados con metformina tuvieron un 84% de riesgo mayor para desarrollar NDP, en comparación con los que no usaban metformina y el riesgo fue de 4,31 veces mayor en pacientes con dosis diarias >2,0 g, respectivamente, que en pacientes que no recibieron tratamiento. Y en aquellos que tomaban cobalamina al inicio del estudio, no hubo un mayor riesgo de NDP en el grupo de metformina.<sup>25</sup>

En una investigación, se analizó si el tiempo de empleo de metformina tiene relación con el surgimiento de NDP. La muestra comprendió a 210,004 individuos que recibieron tratamiento con metformina a dosis superior a 500 mg/día durante medio año. La incidencia de NDP se determinó mediante revisión de registros médicos y los hallazgos indicaron una relación entre el número de meses de administración de este fármaco mencionado está asociada con la incidencia de NDP. Así también aquellos que utilizaron metformina durante al menos un año y medio experimentaron un aumento de 2 a 3 veces más probabilidades de desarrollar NDP en comparación con aquellos que la utilizaron solo durante medio año, sin embargo, se tuvo como sugerencia ver más estudios a futuro que expliquen que realmente este déficit sea por el tratamiento con el fármaco mencionado.<sup>26</sup>

En una investigación observacional con diseño de cohorte retrospectivo se evaluó el riesgo de manifestaciones de NDP por insuficiencia de cobalamina asociada con uso extendido de la metformina en individuos con DM2. Se reclutaron a 200 sujetos y se repartieron en 2 grupos: pacientes con uso del fármaco 1-3 años y con uso >3 años. Los síntomas fueron medidos con el cuestionario DN4 y se evaluaron muestras de sangre. Se encontró la prolongación ( $\geq 3$  años) de metformina puede elevar el riesgo de síntomas de NDP (R 2.36, 95%,  $p=0,000$ ) así como la presencia de alteraciones hematológicas (RR 1.5, 95%,  $p=0,007$ ) entre los grupos.<sup>27</sup>

En un estudio observacional transversal se encontró que los pacientes que utilizaban metformina fueron sometidos a evaluación clínica para detectar retinopatía y neuropatía periférica. Se extrajeron muestras de sangre para medir biomarcadores, registrándose deficiencia de cobalamina cuando los niveles eran  $\leq 187$  pg/ml. Se



evaluaron 66 pacientes de ambos sexos, con edad media de 53,4 años y duración promedio de DM2 de 104,71,8 meses. La dosis promedio de metformina fue de 1135,496 mg y el periodo del empleo de metformina fue de 72,62 meses. El 29% presentaron carencia de cobalamina y se observó una prevalencia notablemente alta de esta condición en pacientes con DM2 que fueron tratados con metformina, sin embargo no se obtuvo correlación significativa con los NDP. <sup>28</sup>

En un estudio transversal, se detectaron elementos de riesgo ligados al desarrollo de NDP al comparar pacientes diabéticos con y sin NDP. Se incluyó a 509 participantes en la investigación, revelando una prevalencia del 28,3% de NDP en la muestra estudiada. Entre factores de riesgo identificados se encuentran tiempo de evolución de la DM2, el índice glucémico (OR: 1,82; IC 95%), retinopatía diabética (OR: 1,65; IC 95% y tratamiento con metformina (OR: 2,08; IC 95%. Concluyendo que la detección precoz de estos elementos puede contribuir a evitar la aparición de NDP.

29

En una investigación de corte transversal se reclutaron aleatoriamente a 90 individuos con DM2 temprana (por <5 años o con fármaco ≤3 años). Se establecieron 3 grupos: aquellos con uso de metformina >6 meses (A), sin uso del fármaco (B) y con otro fármaco hipoglucemiante vía oral (C). Se buscó establecer la frecuencia del déficit de cobalamina además de determinar la conexión entre la exposición a metformina y los niveles de cobalamina(Cbl), ácido fólico y homocisteína, con la gravedad de NDP. Se ejecutaron confrontaciones clínicas, bioquímicas y medidas electrofisiológicas. Los pacientes del grupo A (54.28%) resultaron más propensos a la NDP y tuvieron un bajo nivel de Cbl (media 306,314 pg/ml) en comparación con los grupos B y C. Así también se identificó que los usuarios de metformina por 2 años mostraron evidencia de NDP. <sup>30</sup>

## II. METODOLOGÍA

### 3.1 Tipo y Diseño de investigación

**Tipo de investigación:** Básica.

**Diseño de investigación:** Revisión sistemática.

En esta revisión sistemática se siguieron las sugerencias de la guía PRISMA.<sup>31</sup>

### 3.2. Variables y operacionalización

Se revisaron todos los artículos que incluyeron las variables:

#### **A:Neuropatía por déficit de B12**

Para efectos de estudio se consideraron todos los artículos con la variable neuropatía por déficit de cobalamina.

#### **B:Tratamiento con metformina**

Para efectos de estudio se consideraron todos los artículos que incluyeron el uso de la metformina a dosis de 500mg, 850 mg y 1000 mg para tratamiento de DM2<sup>20</sup> comparado con no usuarios del fármaco. La información a obtener por ser de tipo secundario no requiere operacionalización de variables.

### 3.3 Procedimientos:

En cuanto al método de búsqueda se emplearon descriptores en ciencias sanitarias DeCS y términos MeSH:

**DECS:** Neuropatías Diabéticas, Neuropatías Diabéticas, Acropatía Diabética Úlcero-Mutilante, Diabetes Amiotrófica, Neuralgia Diabética, Neuropatía Autónoma Diabética, Polineuropatía Diabética. Metformina, Dimetilguanilguanidina,Deficiencia de Vitamina B 12, Vitamin B 12, Deficiência de Vitamina B 12.

**MeSH:** Diabetic Neuropathies, Vitamin B 12 Deficiency, Metformin.

Se realizó la búsqueda de artículos en las bases de datos de PubMed, Scopus, LILACS, WOS, MEDLINE, Cochrane, EBSCOhost, EMBASE, Google Académico, redactados en español, portugués e inglés.

#### ***Criterios de Inclusión:***

Se incluyeron los artículos que cumplieran con los siguientes criterios: ensayos clínicos aleatorizados, y estudios prospectivos transversales, con acceso abierto, publicados entre los años 2010 y 2024, centrado en población adulta, en idioma español,

portugués e inglés, con metformina en monoterapia para tratamiento de DM2 comparada con no usuarios de metformina, con informe de desenlaces primarios o secundarios relativos a neuropatía por déficit de vitamina B12.

***Criterios de Exclusión:***

Se descartaron los artículos sin acceso abierto al texto completo, artículos de opinión, cartas al editor, revisiones sistemáticas, reportes de casos individuales, estudios de cohorte así como estudios de casos y controles.

***Tipo de Participantes:***

La población de estudio fueron adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina y diagnosticados con neuropatía por déficit de vitamina B12.

***Tipo de Intervenciones:***

La revisión sistemática abarcó artículos que estudiaron el empleo de la metformina en personas con DM2 y la relación que se tiene con la Neuropatía por deficiencia de cobalamina.

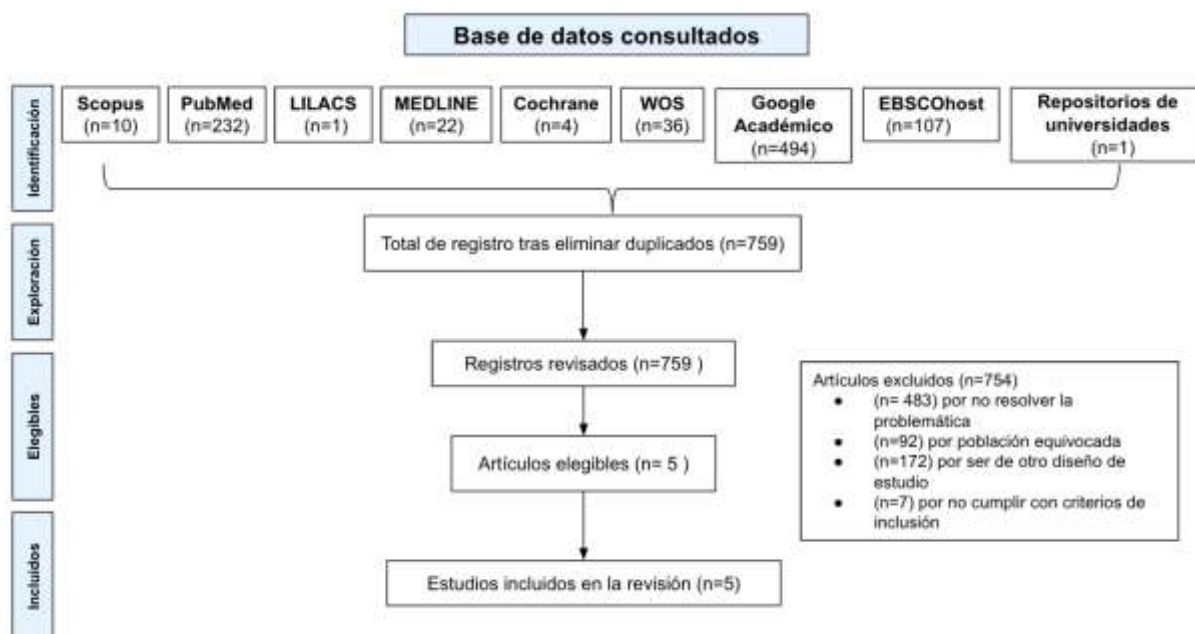
***Tipos de medidas de desenlace:***

Desenlace Primario: Neuropatía por déficit de vitamina B12.

Desenlace Secundario: Otras polineuropatías.

Se utilizó el esquema PRISMA<sup>31</sup> para revisiones sistemáticas que se muestran a continuación.

Figura 1. Esquema PRISMA



### 3.4 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Base de datos	Estrategia-términos	MeSH
<b>PubMed</b>	(Diabetic Neuropathies[Mesh]) OR Neuropa*[tiab]Diabet*[tiab] OR Autonomic Neuropa*[tiab]Diabet*[tiab] OR Diabet*[tiab]Neuropa*[tiab] Painful[tiab] OR Symmetric Diabet* [tiab] Proximal Motor Neuropa*[tiab] OR Asymmetric Diabet*[tiab] Proximal Motor Neuropa*[tiab] OR Polyneurop*[tiab] Diabet*[tiab] Asymmetric[tiab] OR Symmetric Diabet* [tiab], Proximal Motor Neuropa*[tiab] OR Asymmetric Diabet*[tiab] Proximal Motor Neuropa* OR Polyneurop*[tiab] Diabet*[tiab] symmetric[tiab] OR [tiab]OR Mononeurop*[tiab] Diabet*[tiab] OR	232 artículos

	Diabet*[tiab] OR Mononeuropa*[tiab] Simpl*[tiab] OR Diabet* [tiab] Amyotro*[tiab] OR Diabet*[tiab] Polyneuropa*[tiab] AND (Vitamin B 12 Deficiency[Mesh]) OR Vitamin B12*[tiab] Deficienc*[tiab] AND (Metformin[Mesh]) OR HCl[tiab], metformin*[tiab] OR metformin Hydrochloride [tiab] OR Dimethylbiguanidine [tiab] OR Dimethylguanylguanidine [tiab] OR Glucophage [tiab]	
Cochrane	diabetic AND neuropathy AND metformin AND vitamin AND b 12 deficiency	4 artículos
Web of science	diabetic neuropathy AND metformin AND vitamin AND b12 deficiency*	36 artículos
LILACS	*neuropathy diabetic AND vitamin b12 deficiency AND metformin formula español	1 artículo
MEDLINE	*neuropathy diabetic AND vitamin b12 deficiency AND metformin*	22 artículos
Scopus	diabetic AND neuropathy AND metformin AND vitamin AND b 12 deficiency	10 artículos
Google Académico	intitle:Diabetic Neuropathies AND Metformin AND déficit vitamin b12	494 artículos

EBSCOhost	(peripheral neuropathy OR vitamin b12 deficiency AND metformin) AND diabetic	107 artículos
Repositorios de escuelas de Medicina	diabetic AND neuropathy AND metformin AND vitamin AND b 12 deficiency formula español	1 tesis

### 3.5 Método de análisis de datos:

#### **Primera fase**

Las investigadoras tuvieron a cargo la revisión de todos los artículos que tanto en el título como en el resumen contengan las variables del estudio. Ante cierta discrepancia en la selección de los artículos, un tercer investigador se hizo cargo de la revisión. Se utilizó el programa Rayyan<sup>32</sup> en esta fase del estudio, a la cual se ingresaron un total de 907 estudios (Figura 1). Los estudios fueron seleccionados de las bases de datos señaladas en el ítem 3.3 y en la literatura gris, se revisaron los repositorios de las diferentes escuelas de medicina del Perú.

#### **Segunda fase**

Se programó la utilización de la herramienta Rob 2<sup>33</sup> para el análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados, sin embargo producto de esta revisión sólo se encontraron 7 ensayos clínicos aleatorizados. De los cuales, 5 tenían como intervención el uso de placebo versus metformina y de estos 3 no contaban con acceso a texto completo. Por otro lado, 1 ensayo estaba enfocado en la suplementación con cobalamina en la neuropatía diabética y 1 ensayo no incluía la variable neuropatía periférica. Al final, se seleccionaron 5 estudios prospectivos que contenían las variables del estudio en título, resumen y todo el artículo.

#### **Estrategia para la síntesis de datos**

Los datos recopilados no se pudieron ser metanalizados utilizando el programa RevMan<sup>34</sup> por lo que se optó utilizar la herramienta JBI<sup>35</sup> para evaluación crítica de estudios transversales, la cual evalúa los ítems: criterios claros de inclusión para muestra, descripción clara de la población, método adecuado para medición de la exposición, uso de criterios objetivos y estandarizados, hallazgo de factores de

confusión así como estrategias para abordarlos, herramientas válidas para medición de los resultados y método estadístico apropiado<sup>36</sup>. Teniendo como respuesta alternativas de: sí, no, poco claro y no aplicable. Además proporcionó una valoración general para incluir, excluir o solicitar más información de cada estudio (Tabla 2). Así mismo, se elaboró una síntesis descriptiva, para resumir y explicar los hallazgos de los estudios incorporados de los principales desenlaces.

### **3.7 Aspectos éticos:**

Para llevar a cabo la revisión sistemática se respetaron los derechos de autoría, propiedad intelectual y derechos morales derivados de las actividades imprescindibles para la elaboración del estudio así como el asesoramiento recibido. Además, se contó con el dictamen N° 146B-CEI-EPM-UCV-2024 del comité de Ética de la Escuela de medicina.<sup>37</sup>

### III. RESULTADOS

La búsqueda en las bases consultadas identificaron un total de 907 estudios. Después de eliminar 148 artículos duplicados, se obtuvieron 759 fueron analizados de los cuales 483 fueron excluidos por ser de otra temática, 92 por tener otro tipo de población, acceso restringido entre otras razones. Se analizó a texto completo 184 artículos que incluyeron las variables de interés en el título y resumen. De este grupo, 172 artículos fueron descartados por ser de otro diseño de estudios, entre ellos 5 estudios por ser metanálisis. Posteriormente, 12 artículos fueron obtenidos, de dichos estudios 7 fueron ensayos clínicos aleatorizados. De los cuales, 5 tenían como intervención el uso de placebo versus metformina y de estos 3 no contaban con acceso a texto completo. Por otro lado, 1 ensayo estaba enfocado en la suplementación con cobalamina en la neuropatía diabética y 1 ensayo no incluía la variable neuropatía periférica. Finalmente, 5 estudios prospectivos fueron seleccionados por cumplir los criterios de elegibilidad. (Figura 1)

En cuanto al tipo de estudio de los 5 artículos, el 100 % fué de tipo transversal prospectivo, todos publicados en Asia ,comprendidos entre los años 2013 y 2023. Con respecto al país en donde se realizaron los estudios, cuatro estudios ( 80%) fueron en la India <sup>38,39,40,41</sup> , y uno (20%) en China <sup>46</sup>. En cuanto a las características de la población se tuvieron edades promedio de 47.08 +- 16 años en pacientes de ambos sexos, de los cuales tres estudios incluyeron género femenino y masculino, con un total de 509 (52.3%) varones y 464 (47.6%) mujeres, y un estudio no especificó el tipo de género <sup>38,39,40,41</sup>. Además , un estudio sólo trabajó con población masculina, con un total de 1027 varones.<sup>47</sup>

Para el diagnóstico de neuropatía periférica, en dos estudios se utilizó la puntuación clínica de Toronto (TCSS)<sup>38,41</sup> para evaluar la gravedad de la neuropatía, en un estudio se realizó la evaluación de polineuropatía por medio de 5 pruebas (reflejo del tobillo, percepción de vibración con diapasón de 128 Hz, prueba de monofilamento de 10 g, punción con alfiler y sensación de temperatura), así como la prueba de michigan.<sup>38</sup> En otro estudio se utilizó un examen y la puntuación de síntomas de neuropatía diabética <sup>39</sup> y por último en otro se hizo medidas electrofisiológicas



(estudios de conducción nerviosa de las cuatro extremidades).<sup>40</sup>

Y para el diagnóstico de la deficiencia de B12 cinco estudios evaluaron los niveles cobalamina, de ellos cuatro a nivel sérico estableciendo así parámetros como B12 sérica >221 pmol/L, deficiencia limítrofe de B12 de 150 a 221 pmol/ y déficit de B12 < 148 pmol/L<sup>38,30,40,41</sup> además de valorar niveles de homocisteína y ácido fólico <sup>140</sup> y un estudio midió los niveles de B12 mediante un inmunoensayo electroquimioluminiscente ,clasificando a los niveles de B12 en niveles normales (>220 pmol/L), deficiencia limítrofe de B12 (150–220 pmol/L) y deficiencia definida (<150 pmol/L).<sup>39</sup>

En el estudio de Gao L et al<sup>38</sup>, en cuanto a la relación de dosis dependiente de tiempo de metformina, se obtuvieron los siguientes resultados en el grupo que consumían  $\geq 1000$  y <1500 mg/día  $\geq 1$  y <3 años , sólo 10 (4.8%) presentaban NDP de un total de 208 personas, en el grupo B  $\geq 1500$  mg/día durante  $\geq 1$  y <3 años, sólo 8 (4,6%) presentaban NPD de un total de 174 personas , del grupo C  $\geq 1000$  y <1500 mg/día durante  $\geq 3$  años sólo 19 (7,4 %) de un total de 257 personas y en el grupo D  $\geq 1500$  mg/día de metformina durante  $\geq 3$  años sólo 22 (5,7%) de 388 pacientes la presentaban.Y en relación a la prevalencia de deficiencia de B12 fue de 2,13 %, la deficiencia limítrofe de 13.95% y la NPD de 16.4%, respectivamente, siendo mayor la deficiencia limítrofe de B12 cuando se consume metformina dosis  $\geq 1500$  mg/día durante  $\geq 3$  años , que aquellos que recibían una dosis <1500 mg/día de metformina.

Farooq MD et al <sup>39</sup> , de los 451 pacientes del grupo A que recibían metformina sólo 203 mostraron una prevalencia del 45% al presentar neuropatía, que a su vez tuvieron una puntuación de 6,3+- 3,4 según TCSS , que concierne neuropatía leve a moderada. Y del grupo que no recibió metformina se obtuvo una prevalencia del 31.8% de las 80 personas que presentaron neuropatía, con una TCSS de 5,1 +- 3,9. Y en cuanto a la relación con los niveles de B12 , del grupo A el 45.5 % presentó deficiencia de B12 , el 9,3% deficiencia limítrofe de B12 y 45,2% tenían valores normales de cobalamina . Teniendo en cuenta la asociación con la duración del tratamiento se evidenció que los pacientes con larga duración de consumo del fármaco mostraron un aumento significativo de deficiencia de B12 en un 11,16%.

En el estudio de Nishant R et al<sup>40</sup>, el grupo A que recibió metformina de 3 a 180 meses con una dosis máxima de 500-2550 mg, del cual el 35.5 % mostró deficiencia de B12, el 22,3 % deficiencia límite y del grupo B sin metformina el 33.8% mostró deficiencia de B12 y el 21% deficiencia límite. A su vez del total de pacientes, se obtuvo una prevalencia de 37.1% de neuropatía periférica, del cual el 32.8% se relacionó con valores < 150 pmol/L de cobalamina y 39,2% de la población con valores >150 pmol/L de cobalamina.

Roy RP et al<sup>41</sup>, de los 90 individuos con DM2 temprana (por <5 años o con fármaco ≤3 años). Se establecieron 3 grupos: aquellos con uso de metformina >6 meses (A), sin uso del fármaco (B) y con otro fármaco hipoglucemiante vía oral (C). Los pacientes del grupo A (54.28%) resultaron más propensos a la NDP y tuvieron un bajo nivel de Cbl (media 306,314 pg/ml) en comparación con los grupos B (28,57%) y C (35%). A su vez el grupo A mostró niveles altos de homocisteína (media 17,35%), que se relaciona directamente con niveles bajos de B12 en este grupo. Así también se identificó que los usuarios de metformina por 2 años mostraron evidencia de NDP.

Kumar Ak et al<sup>42</sup> Los hallazgos mostraron que el 15,72% de los 136 pacientes que recibieron tratamiento con metformina tenían niveles bajos de vitamina B12, teniendo así deficiencia definitiva <150 pg/ml 6 (7.1%) y posible deficiencia <220 pg/ml 18 (21.4%), en comparación con el 23% de los individuos del grupo que no recibió metformina. Obteniendo una prevalencia significativa en carencia de B12 y su relación con la duración (>5 años) y la dosis (>1 g/día) del uso de metformina. Además se presentó neuropatía en el grupo A en un 26,78%, con una puntuación clínica de 5,72±2,04 y en el grupo B en un 12.5% con una puntuación clínica de 4,62±2,12

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor/ año/ país	Tipo de estudio	Características de la población	Resultado primario	Resultado secundario	Método diagnóstico
Gao L, Ran X, Liu X, Shen et al. <sup>38</sup> 2023 China	transversal prospectivo	<p>Población: 1027, varones con DM2 que habían tomado <math>\geq 1000</math> mg/día de metformina durante <math>\geq 1</math> año.</p> <p>Edad: 40-75 años</p> <p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A <math>\geq 1000</math> y <math>&lt; 1500</math> mg/día de metformina durante <math>\geq 1</math> y <math>&lt; 3</math> años ( 208 pacientes)</li> <li>• B <math>\geq 1500</math> mg/día de metformina durante <math>\geq 1</math> y <math>&lt; 3</math> años ( 174 pacientes)</li> <li>• C <math>\geq 1000</math> y <math>&lt; 1500</math> mg/día de metformina durante <math>\geq 3</math> años (257 pacientes)</li> <li>• D <math>\geq 1500</math> mg/día de metformina durante <math>\geq 3</math> años (388 pacientes)</li> </ul>	<p>Neuropatía periférica</p> <p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A (4,8%)</li> <li>• B (4,6%)</li> <li>• C (7,4%)</li> <li>• D (5,7%)</li> </ul>	<p>Deficiencia de B12 (<math>&lt; 148</math> pmol/L):</p> <p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 2 (1,0%)</li> <li>• B 5 (2,9%)</li> <li>• C 6 (2,3%)</li> <li>• D 9 (2,3%)</li> </ul> <p>Deficiencia límite de B12 (<math>148 \text{ pmol/L} \leq B12 \leq 221</math> pmol/L):</p> <p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 23 (11,1%)</li> <li>• B 36 (20,8%)</li> <li>• C 23 (9,0%)</li> <li>• D 58 (14,9%)</li> </ul> <p>Vitamina B12 sérica <math>\leq 221</math> pmol/L</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 25 (12,0%)</li> <li>• B 41 (23,7%)</li> <li>• C 29 (11,3%)</li> <li>• D 67 (17,3%)</li> </ul>	<p>Medición de Cbl sérica, y cinco pruebas para evaluar polineuropatía (reflejo del tobillo, percepción de vibración con un diapasón de 128 Hz, prueba de monofilamento de 10 g, punción con alfiler y sensación de temperatura) y la prueba de Michigan</p>

<p>Farooq MD, Tak FA, Ara F, Rashid S et al.<sup>39</sup> 2022 India</p>	<p>transversal prospectivo</p>	<p>Población:700 pacientes con DM2 Género : 366 varones y 334 mujeres Edad:31-70 años Grupos :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• A Tratamiento con metformina:451</li> <li>• B Sin tratamiento con metformina:249</li> </ul> </p>	<p>Neuropatía periférica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 203 (45%)</li> <li>• B 80 (31.8)</li> </ul> <p>Puntuación TCSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 6,3 ± 3,4</li> <li>• B 5,1 ± 3,9</li> </ul>	<p>Deficiencia de B12 (&lt;150): Grupos:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 205 ( 45.5%)</li> </ul> <p>Deficiencia limítrofe de B12 (150–220): Grupos:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 42 ( 9.3%)</li> </ul> <p>Vitamina B12 valores normales (&gt;220): Grupos:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• A204 (45.2%)</li> </ul> </p> </p></p>	<p>Se utilizó el inmunoensayo electroquimioluminiscente de vitamina B12 Roche E-170 y se clasificaron los niveles de B12, en niveles normales (&gt;220 pmol/L), deficiencia limítrofe de B12 (150–220 pmol/L) y deficiencia definida (&lt;150 pmol/L) . Además se utilizó el sistema de puntuación clínica de Toronto (TCSS)</p>
<p>Nishant R, Viveka P, Jyotsna V, et al.<sup>40</sup> 2017 India</p>	<p>transversal prospectivo</p>	<p>Población:183 pacientes con DM2 Mujeres: 96 Hombres: 87 Edad: 49,8 ± 10,2 años. Grupos:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• A con MTF(3-180 meses) :121</li> </ul> <p>Dosis diaria máxima:500-2550 mg</p> <p>Dosis acumulada: 75-10.950 g</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B sin MTF:62</li> </ul> </p>	<p>Neuropatía periférica: 37.1% (68 pacientes)</p> <p>Subgrupos:</p> <p>-32.8% en población con deficiencia &lt;150 pmol/L de Cbl (58 pacientes)</p> <p>-39.2% en población con &gt;150pmol/L de Cbl (125 pacientes):</p>	<p>Grupos: A con MTF:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia de B12 (35.5%)</li> <li>- Deficiencia limítrofe de B12 22,3%</li> </ul> <p>B sin MTF:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia de B12 (33.8%)</li> <li>- Deficiencia limítrofe de B12 21%</li> </ul> </p> </p>	<p>Medición de niveles séricos de vitamina B12.Se estableció como deficiencia &lt;150 pmol/L y deficiencia limítrofe: 150-221 pmol/L. Se utilizaron la puntuación de síntomas de neuropatía diabética y la puntuación de examen de neuropatía diabética para evaluar la neuropatía periférica, mientras que la Hb y el VCM se utilizaron para evaluar la anemia.</p>

<p>Roy RP, Ghosh K, Ghosh M et al.<sup>41</sup> 2016 India</p>	<p>transversal prospectivo</p>	<p>Población: 90 pacientes con DM2 Mujeres: 34 Hombres: 56</p> <p>Pacientes que reciben tratamiento para DM2 no más de 3 años y hasta 2 g por día de metformina</p> <p>Edad:35-70 años</p> <p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● A (35 pacientes) &gt;6 meses de terapia con metformina (MFT)</li> <li>● B (35 pacientes) sin exposición a MFT</li> <li>● C (20 pacientes) MFT + otro hipoglucemiante oral</li> </ul>	<p>Neuropatía periférica sensorial: Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● A (54,28%)</li> <li>● B (28,57 %)</li> <li>● C (35 %)</li> </ul>	<p>Niveles de B12: Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● A: media 306,314 pg/ml</li> <li>● B: media 627,543 pg/ml</li> <li>● C: media 419,920 pg/ml</li> </ul> <p>Niveles de ácido fólico Grupos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● A (16,47 ng/ml)</li> <li>● B (16,81 ng/ml)</li> <li>● C (22,50 ng/ml)</li> </ul> <p>Nivel de Hcy Grupos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● A (media 17,35 µmol/L)</li> <li>● B (media 13,22 µmol/L).</li> <li>● C (media 16,99 µmol/L)</li> </ul>	<p>Comparaciones clínicas, bioquímicas (Cbl sérica, Hcy en ayunas y ácido fólico) y con medidas electrofisiológicas (estudios de conducción nerviosa de las cuatro extremidades).</p>
<p>Singh AK, Kumar A, Karmakar D. et al.<sup>42</sup> 2013 India</p>	<p>transversal prospectivo</p>	<p>Población: 136 pacientes con DM2 Edad:53 ± 12,2 años Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● A expuesto a MTF: 84 por (&gt;5 años) y la dosis (&gt;1 g/día)</li> <li>● B no expuesto a MTF: 52</li> </ul>	<p>Neuropatía periférica Puntuación media de neuropatía Toronto Grupos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: 5,72 ± 2,04</li> <li>- B: 4,62 ± 2,12</li> </ul> <p>Neuropatía presente: A: 26,78 % B: 12.5%</p>	<p>Niveles bajos de B12 La deficiencia de B12 se definió como: Grupo A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Deficiencia definitiva &lt;150 pg/ml 6 (7.1%)</li> <li>● Deficiencia posible &lt;220 pg/ml. 18 (21.4%)</li> </ul>	<p>Compararon los niveles de Cbl y la gravedad de la neuropatía periférica utilizando el Sistema de Puntuación Clínica de Toronto en ambos grupos.</p>

				Grupo B: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia definitiva &lt;150 pg/ml 3(5.7%)</li> <li>• Deficiencia posible &lt;220 pg/ml. 0 (0%)</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--

*Notas:*

*Cbl: Cobalamina*

*Hcy: Homocisteína*

*Hb: Hemoglobina*

*HCM: Hemoglobina corpuscular media*

*HbA1c: Hemoglobina glicosilada*

*MTF: Metformina*

*VCM: Volumen corpuscular media*

**Tabla 2.** Resultados de la evaluación crítica para los estudios incluidos utilizando la Evaluación Crítica Cualitativa del JBI.<sup>41</sup>

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES									
Autor	1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?	3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	5. ¿Se identificaron factores de confusión?	6. ¿Se indicaron estrategias para abordar los factores de confusión?	7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Valoración general
Gao L, Ran X, Liu X, et al. X 2023 China <sup>38</sup>	S	S	S	S	PC	PC	S	S	Incluir
Farooq MD, Tak FA, Ara F, Rashid S et al. X 2022 India <sup>39</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	Incluir
Nishant R, Viveka P, Jyotsna V, et al. X 2017 India <sup>40</sup>	PC	S	S	S	S	S	S	S	Incluir
Roy RP, Ghosh K, et al. X 2016 India <sup>41</sup>	S	S	S	S	PC	PC	S	S	Incluir
Singh AK, Kumar A, Karmakar D et al. X 2013 India <sup>42</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	Incluir

Respuestas: (S) Sí, (N) No, (PC) Poco claro, (NA) No Aplicable

#### IV. DISCUSIÓN

En la presente revisión se incluyeron un total de 5 estudios de tipo transversal prospectivo. Como objetivo principal se tuvo determinar si existe mayor riesgo de padecer NDP en pacientes tratados con metformina a largo plazo. En cuanto a los objetivos específicos, fueron: Determinar los desenlaces secundarios del tratamiento con metformina. Identificar las medidas terapéuticas actuales para el manejo de neuropatía por déficit de vitamina B12.

Los estudios revisados en su totalidad fueron publicados en Asia, publicados en la base de datos de Pubmed en idioma inglés (Figura 1). En cuanto a las características de la población, los estudios evidencian una población de 2136 pacientes con diabetes mellitus. abordan las edades comprendidas entre los 31 a 70 años.<sup>38,39,40,41,42</sup> Las poblaciones incluidas fueron de 31 a 70 años, de ambos sexos. De las cuales 1536 de hombres, 464 mujeres y 136 personas del estudio de Kumar et al.<sup>50</sup> donde no se especifica el número de pacientes de cada sexo. No obstante en su mayoría los pacientes fueron del sexo masculino. El 100% de estudios que expresaron el dx de neuropatía.<sup>38,39,40,41,42</sup>

Algunos estudios formaron 2 grupos A y B,<sup>39,40,42</sup> con pacientes usuarios y no usuarios de MTF respectivamente. Mientras que otro estudio incluyó 3 grupos A, B y C<sup>41</sup> los cuáles agruparon pacientes que recibieron metformina versus pacientes sin metformina y otro grupo con metformina más otros hipoglucemiantes, respectivamente. Finalmente otro estudio dividió a los pacientes en 4 grupos A,B,C y D<sup>38</sup> clasificándolos según el tiempo de uso y dosis administrada de MTF (Tabla 1).

Con respecto al método empleado en cada estudio para evaluar niveles séricos de cobalamina, en todos los artículos se tomaron muestras séricas, sin embargo el valor límite para indicar el déficit fue ligeramente variable para cada estudio. Un estudio consideró como deficiencia limítrofe de  $148 \text{ pmol/L} \leq \text{B12} \leq 221 \text{ pmol/L}$ <sup>38</sup>, otro estudio consideró B12 (150–220 pmol/L)<sup>39</sup>, mientras que otra investigación empleó cifras de deficiencia limítrofe: 150-221 pmol/L<sup>40</sup> y el siguiente artículo con deficiencia posible <220 pg/ml.<sup>50</sup> Sin embargo, tres estudios coinciden en la cifra empleada para



catalogar deficiencia de cobalamina  $<150$  pmol/L.<sup>39,40,42</sup> y uno difiere por considerar para déficit la cifra de  $<148$  pmol/L.<sup>39</sup>

En base a la literatura analizada el resultado primario que muestra una mayor prevalencia es la NDP desencadenada por el déficit de cobalamina en diabéticos tratados con metformina. Diferentes estudios evidenciaron la presencia de NDP a través de estudios de conducción nerviosa y la puntuación Clínica de Toronto.<sup>39,40,41,42</sup> No obstante, un estudio realizó diferentes pruebas para la detección de NDP, siendo estas el reflejo del tobillo, percepción de vibración con un diapason de 128 Hz, prueba de monofilamento de 10 g, punción con alfiler y sensación de temperatura y la prueba no invasiva de Michigan.<sup>38</sup>

En cuanto a los resultados secundarios, se demuestran niveles elevados de otros biomarcadores que pueden tener mayor validez en la detección del déficit de cobalamina.<sup>41</sup>

Ensayos clínicos aleatorios han demostrado que recibir el medicamento durante unos 6 meses puede reducir significativamente los niveles de vitamina B12.<sup>47,48,49</sup> Un estudio proporcionó evidencia de una reducción del 19% B12 está asociada a metformina con un tiempo de uso de 4,3 años en tratamiento con el fármaco, además de informar que este déficit requiere de sustitución farmacológica.<sup>49</sup> Es por ello que la medición periódica de B12 en pacientes que usan metformina por largos tiempo es una recomendación basada en la evidencia tipo B en pacientes que usan metformina por un periodo de tiempo largos y especialmente cuando se asocia a manifestaciones neurológicas y anemia.<sup>5,55</sup>

La NDP es una complicación primaria de DM2 y a su vez una manifestación directa de deficiencia de vitamina B12. Y debido a que estudios clínicos demostraron el efecto reductor de B12, diferentes estudios se propusieron examinar la relación entre la vitamina B12 y NDP en los usuarios de metformina. En un análisis conjunto de varios estudios se encontró que aquellos pacientes que usaban metformina tenían un riesgo más alto de presentar déficit de vitamina B12 en contraste con aquellos que no la ingerían.<sup>43,44,45,46,54</sup> Además, se observaron niveles séricos más bajos de cobalamina en función a la dosificación y tiempo de administración del medicamento, y en aquellos que habían tomado la medicación durante más de dos años en

comparación con los que la habían tomado por menos de un año. Esto indica una asociación directa significativa entre el empleo de metformina y la carencia de vitamina B12.<sup>9,10</sup>

La Metformina siendo un antidiabético de primera línea usada por varias décadas por aproximadamente 120 millones de pacientes con DM.<sup>5,6</sup> Se ha reportado que un 16% de usuarios que la reciben, presentan malabsorción o deficiencia de vitamina B12. Y como consecuencia clínica puede ocasionar alteraciones hematológicas, desmielinización axonal progresiva y neuropatía periférica.<sup>11,12</sup> Y Considerando que el 50% de las NDP pueden ser asintomáticas, no detectarlas a tiempo incrementa la probabilidad de que los pacientes experimenten lesiones en las extremidades por la lesión en los nervios produciendo insensibilidad.<sup>4,13</sup>

La neuropatía periférica es la presentación más común de la deficiencia de vitamina B12. Según el tipo de nervio involucrado, puede generar manifestaciones como: dolor, entumecimiento, hormigueo, pérdida de sensibilidad, disminución de la actividad motora o disminución de la masa muscular.<sup>56</sup>

Existe evidencia que ocurre en grupos de mayor edad, pacientes con diabetes y otros con antecedentes de enfermedad ácido péptica. Puede causar trastornos neuropsiquiátricos o empeorarlos. El déficit de vitamina B12 por tiempo prolongado puede ser mortal. Asimismo, las vías visuales son muy vulnerables a la deficiencia de vitamina B12. El potencial evocado visual suele encontrarse prolongado en pacientes con síndrome neurológico por deficiencia de vitamina B12, incluso si son asintomáticos.<sup>56,57</sup>

También se han asociado varios problemas psiquiátricos con la deficiencia de vitamina B12 como: depresión, delirios, cambios cognitivos, demencia, manía, psicosis y pensamientos suicidas. Esto se ha adjudicado a la disminución de la síntesis de neurotransmisores y aumento de la cantidad de homocisteína, así como de ácido metilmalónico.<sup>56,57,10</sup>

Estas manifestaciones se deben a que la vitamina B12, desempeña una función

importante en las reacciones enzimáticas intracelulares relacionadas con síntesis de ADN, el metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos y estas reacciones son esenciales para el funcionamiento del SNC y la eritropoyesis.<sup>6</sup> La disminución de la absorción intestinal de vitamina B12 sugiere una teoría donde esta vitamina se ve influenciada por la metformina en la parte final del intestino delgado, bloqueando de forma competitiva la interacción entre el complejo factor intrínseco-vitamina B12 y su sitio de unión que requiere calcio. Y conlleva a la reducción de secreción del factor intrínseco en las células parietales, alteraciones en metabolismo y reabsorción de ácidos biliares, resultando en una alteración en la circulación enterohepática de vitamina B12. Lo que provoca aumento de vitamina B12 en el hígado, y a su vez resulta en distribución tisular deficiente y metabolismo inadecuado, afectando así el funcionamiento de las fibras nerviosas y como consecuencia de este proceso surge el daño a los nervios periféricos y además la anemia<sup>6,17</sup>. A su vez este mecanismo apoyó que el usar calcio como suplemento previene la malabsorción B12 asociada al tratamiento con metformina.<sup>6</sup>

Por otro lado, la deficiencia de vitamina B12 interfiere con las dos vías y provoca un aumento de los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína, que también se consideran indicadores bioquímicos de la deficiencia celular (metabólica) de vitamina B12.<sup>41,43</sup> Según un estudio<sup>41</sup>, estos biomarcadores indirectos del déficit de vitamina B12, se encuentran aumentados ante la deficiencia de cobalamina. Sin embargo cabe mencionar que la medición del ácido metilmalónico plasmático puede ser inasequible para quienes no cuentan con los recursos económicos necesarios y no está disponible como una prueba de rutina en muchos laboratorios, mientras que la homocisteína podría ser influenciada por la deficiencia de folato y con base a ello su aplicación clínica sería cuestionable. Así también se ha demostrado que el deterioro renal es un factor que puede afectar su metabolismo. Es por ello que pocos estudios utilizan estas mediciones para evaluar la deficiencia de cobalamina relacionada a metformina.<sup>41</sup>

En cuanto a la evaluación crítica de los estudios, esta se inspeccionó con la herramienta JBI<sup>36</sup> (Tabla 2), se analizaron los criterios para la síntesis e interpretación de los resultados de los estudios teniendo como resultado, 5 artículos transversales incluidos en la revisión,<sup>38,39,40,41,42</sup> de los cuales, 3 cumplen al 100% los ítems de calificación en cuanto a que se definieron claramente los criterios de inclusión, se

describieron en detalles a los sujetos del estudio y el entorno , se midió la exposición de sujetos de manera válida y confiable, utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección, se identificaron factores de confusión y se indicaron estrategias para abordarlos, se midieron los resultados de manera válida y confiable y se utilizó un análisis estadístico confiable para su análisis. Además en 2 artículos se encontró tanto que en el estudio de Roy R et al<sup>41</sup> y Gao L et al<sup>38</sup> son poco claros en cuanto a si existieron factores de confusión y de haberlos qué estrategias utilizaron para esto.

Una revisión sistemática reveló que la reducción en la concentración de cobalamina dependía de la dosis diaria de metformina. El principal criterio de evaluación fue la variación en los niveles séricos de vitamina B12 tras un periodo de tratamiento con metformina de entre 6 y 208 semanas, en comparación con placebo u otro tratamiento antihiper glucémico.<sup>47</sup> Asimismo, otra revisión concluye que los niveles bajos de cobalamina , tienen un relación dosis dependiente con el uso de este fármaco <sup>51</sup> En otra revisión sistemática , realiza en el País determinó que el uso de metformina se asocia tanto a neuropatía leve como a moderada, sin embargo, se encontró una mayor asociación a neuropatía leve.<sup>53</sup>

Por otro lado, un metanálisis también halló que el tratamiento con metformina está significativamente asociado con un aumento en la incidencia de deficiencia de cobalamina.<sup>52</sup> Se analizaron un total de 29 estudios con 8,015 pacientes se centraron en el tratamiento con metformina para pacientes diabéticos que desarrollan deficiencia de vitamina B12, en los cuales el resultado primario sugirió una mayor incidencia de deficiencia de VB12 en el grupo de metformina (OR = 2,45, IC del 95%: 1,74-3,44, P < 0,0001). Por tanto este estudio informó una asociación positiva entre la dosis que reciben los usuarios de metformina y su relación con la reducción de las concentraciones de B12 en sangre y su deficiencia posterior.<sup>54</sup>

En este trabajo se propuso trabajar con ensayos clínicos actualizados para la evidencia científica, ya que son el estándar de oro en la investigación clínica, sin embargo por escasez de la literatura revisada solo se encontró 5 estudios transversales prospectivos que cumplieran con nuestros criterios de inclusión.(Figura 1). Y Si bien es cierto que los ensayos clínicos controlados aleatorios, son el gold

standard para la investigación, no obstante carecen de la practicidad para dar respuestas inmediatas a la pregunta de la asociación de la deficiencia de vitamina B12 inducida por metformina con la NPD debido a ello. A su vez, los estudios transversales son quizás los diseños más convenientes para examinar la posible asociación. Sin embargo, este tipo de estudio presenta más debilidades en comparación con los ensayos controlados aleatorios y los estudios de cohortes, y sus resultados son generalmente menos confiables.

En la actualidad, existe un consenso sobre la influencia que tiene la metformina para reducir los niveles de B12. Sin embargo aún no existe una evidencia clara en cuanto cómo la deficiencia de B12 y la neuropatía periférica pueden presentarse los usuarios de MTF con un periodo largo de tiempo largos. Ante escasas medidas preventivas, se expone a una gran población que confía su salud a dicho antidiabético cuyos efectos adversos podrían perjudicar a largo plazo la salud física y mental de los pacientes.

## V. CONCLUSIONES

- Existe evidencia tipo B que demuestra que el uso prolongado de metformina afecta los niveles de cobalamina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Los desenlaces secundarios del tratamiento con metformina incluye la elevación de otros biomarcadores que medirían indirectamente el déficit de cobalamina y podrían ser de utilidad en su detección precoz.
- Existen teorías que sugieren que la metformina puede afectar la absorción de cobalamina en el intestino delgado impidiendo su unión en un sitio que depende de calcio.
- Aún no existe un consenso sobre el manejo de neuropatía por déficit de cobalamina en pacientes diabéticos pues se requieren más estudios para su elaboración.
- Es necesario evaluar otras repercusiones a largo plazo del tratamiento con metformina, dado que es necesario mitigar los efectos adversos de su uso prolongado.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- En la presente revisión no se obtuvieron la cantidad de estudios que se plantearon analizar al inicio del estudio por lo que se tuvo que optar por estudios que cumplieran los criterios de inclusión.
- Se requieren estudios a largo plazo, ideales para el estudio de biomarcadores como homocisteína y el ácido metilmalónico así como otros que puedan ser de ayuda diagnóstica para la detección precoz del déficit de cobalamina.

## REFERENCIAS

1. Diabetes [Internet]. Paho.org. [citado el 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
2. Luis R.T. Epidemiología de la diabetes en el Perú [Internet]. Gob.pe. 2021 [citado el 15 de Febrero de 2024]. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2022/01/Unidad-I-Tema-1-Epidemiologia-de-la-diabetes\\_pub.pdf](https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2022/01/Unidad-I-Tema-1-Epidemiologia-de-la-diabetes_pub.pdf)
3. Solís-Villanueva J, Michahelles-Barreno C, Rodríguez-Lay EG, Farfán-García J, Anticona-Sayán M, Curo-Carrión N, et al. Prevalencia y factores de riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes recientemente diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 en un hospital nacional. Rev Soc Peru Med Interna (línea) [Internet]. 2019;32(1):6–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36393/spmi.v32i1.14>
4. Cobos-Palacios L, Sampalo AL, Carmona MDL. Neuropatía diabética. Medicine [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero de 2024];13(16):911–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2020.09.013>
5. Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, Skolnik N, Trujillo J. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: Synopsis of the 2020 American diabetes association's standards of medical care in diabetes clinical guideline. Ann Intern Med [Internet]. el 17 de noviembre de 2020 [citado el 17 de febrero de 2024];173(10):813–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/m20-2470>
6. Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency: Where do we stand? J Pharm Pharm Sci [Internet]. 2016 [citado el 17 de febrero de 2024];19(3):382. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806244/>
7. Bell DSH. Metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. Diabetes Obes Metab [Internet]. agosto de 2022 [citado el 18 de febrero de 2024];24(8):1423–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491956/>
8. Moran M. Salud [Internet]. Desarrollo Sostenible. 2015 [citado el 18 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>



9. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes* [Internet]. septiembre de 2019 [citado el 18 de febrero de 2024];11(9):729–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866414/>
10. Baig FA, Khan S, Rizwan A. Frequency of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients taking metformin. *Cureus* [Internet]. el 17 de febrero de 2022 [citado el 18 de febrero de 2024];14(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866414/>
11. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. *World J Diabetes* [Internet]. el 15 de julio de 2021 [citado el 18 de febrero de 2024];12(7):916–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866414/>
12. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract* [Internet]. 2020 [citado el 18 de febrero de 2024];26(1):107–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022600/>
13. Donnelly LA, Dennis JM, Coleman RL, Sattar N, Hattersley AT, Holman RR, et al. Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: A MASTERMIND study. *Diabetes Care* [Internet]. octubre de 2020 [citado el 18 de febrero de 2024];43(10):2493–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866414/>
14. Sánchez-Martín M, Pedreño Plana M, Ponce Gea AI, Navarro-Mateu F. And, at first, it was the research question... The PICO, PECO, SPIDER and FINER formats [Y, al principio, fue la pregunta de investigación ... Los formatos PICO, PECO, SPIDER y FINER]. *ESPIRAL CUAD DEL PROFR* [Internet]. 2023;16(32):126–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25115/ecp.v16i32.9102>
15. Feher G. Peripheral Diabetic Neuropathies. En: *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues, Second Edition*. 2023. p. 923-37.

16. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* [Internet]. enero de 2017 [citado el 17 de febrero de 2024];40(1):136–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2042>
17. Cean P, Folino C, Pagotto V, Bragagnolo JC, Dagum AE, Daín A, et al. La asociación del déficit de vitamina B12 y metformina. *Rev Soc Argent Diabetes* [Internet]. 2022;56(2Sup):02–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47196/diab.v56i2sup.529>
18. Forrellat Barrios Mariela, Gómis Hernández Irma, Gautier du Défaix Gómez Hortensia. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. diciembre de 1999 [citado el 18 de febrero de 2024] ; 15( 3 ): 159-174. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02891999000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300001&lng=es)
19. Ouvarovskaia V, Portillo K, Delgado MT, Requeno MN, Torrente JI, Pinilla M, et al. Deficiencia de vitamina B12 en diabéticos tipo 2 tratados con metformina. *Aten Primaria* [Internet]. febrero de 2013 [citado el 20 de febrero de 2024];45(2):121–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866414/>
20. Corcoran C, Jacobs TF. Metformina. [Actualizado el 17 de agosto de 2023]. En: *StatPearls* [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>
21. Jin HY, Lee KA, Kim YJ, Gwak IS, Park TS, Yeom SW, et al. Bidirectional association between diabetic peripheral neuropathy and vitamin B12 deficiency: Two longitudinal 9-year follow-up studies using a national sample cohort. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2023 [citado el 20 de febrero de 2024];17(5):436–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37344286/>
22. Kumar S, Varadan S, Viswanathan, Sekar V, Singh T, Singh RBS. Prevalence of vitamin B12 deficiency and its associated neuropathy in patients taking long term metformin therapy in Type 2 diabetes mellitus. *J Appl Pharm Res* [Internet]. 2023 [citado el 20 de febrero de 2024];11(5):39–43. Available from: <https://www.japtronline.com/index.php/joapr/article/view/434>
23. Pan QI, Luo J, Guo L. 467-P: The relationship between diabetic peripheral

- neuropathy and metformin treatment in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* [Internet]. de junio de 2022 [citado el 20 de febrero de 2024];71(Supplement\_1):467-P. Available from: [https://diabetesjournals.org/diabetes/article/71/Supplement\\_1/467-P/145726/467-P-The-Relationship-between-Diabetic-Peripheral](https://diabetesjournals.org/diabetes/article/71/Supplement_1/467-P/145726/467-P-The-Relationship-between-Diabetic-Peripheral)
24. Mattos L de J, Diniz JB, Siqueira L de O. Polineuropatia diabética assintomática induzida pelo uso crônico de metformina e sua correlação com a vitamina B12. *Clinical and Biomedical Research* [Internet]. 29 de mayo de 2023 [citado 1 de abril de 2024];43(1). Disponible en: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/123482>
25. Yang R, Yu H, Wu J, Chen H, Wang M, Wang S, et al. Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [citado 1 de abril de 2024];14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1082720>
26. Serra MC, Kancherla V, Khakharia A, Allen LL, Phillips LS, Rhee MK, et al. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;170(108486):108486. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108486>
27. Hendrawati Y. The risk of cobalamin deficiency symptoms related to long-term metformin use in T2dm patients. *Acta Endocrinol (Buchar)* [Internet]. 2018 [citado el 01 de abril de 2024 ];14(1):49–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4183/aeb.2018.49>
28. Khalaf KM, Khudhair MS, Ashor AW. Vitamin B12 status and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2019 [citado el 01 de abril de 2024];69(Suppl 3)(8):S40–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31603875>
29. Sánchez-Pozos K, Monroy-Escutia J, Jaimes-Santoyo J, Granados-Silvestre M de LÁ, Menjivar M, Ortiz-López MG. Factores de riesgo asociados a neuropatía diabética en pacientes mexicanos. *Cir Cir* [Internet]. 2021 [citado el 01 de abril de 2024];89(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33784285/>
30. Ghosh K, Roy R, Ghosh M, Acharyya A, Bhattacharya A, Pal M, et al. Study of Vitamin B 12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early Type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [citado el 01 de abril de 2024];20(5):631. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/2230->

[8210.190542](https://doi.org/10.190542)

31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021;74(9):790–9. Disponible en : <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
32. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1). Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019;I4898. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.I4898>
34. Departamento Cochrane de Informática y Gestión del Conocimiento. En: *RevMan 5.3*. 2014. Disponible en: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>
35. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>
36. JBI. Herramientas de evaluación crítica [Internet]. Jbi.global. [cited 2024 Oct 17]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
37. Universidad César Vallejo. Reglamento de Propiedad Intelectual.2021.Disponible en: <https://www.ucv.edu.pe/wp-content/uploads/2020/08/ANEXO-01-RCUNo0531-2021-UCV-REGLAMENTO-DE-PROPIEDAD-INTELECTUAL-V03-1.pdf>
38. Gao L, Ran X, Liu X, Shen X, Chen S, Liu F, Zhao D, Bi Y, Su Q, Lu Y, Lei M, Wang Y, Ji L. The effects of daily dose and treatment duration of metformin on the prevalence of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter cross-sectional study. *J Diabetes*. 2023 Sep;15(9):765-776. doi: 10.1111/1753-0407.13428. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37310028; PMCID: PMC10509512.
39. Farooq MD, Tak FA, Ara F, Rashid S, Mir IA. Vitamin B12 Deficiency and Clinical Neuropathy with Metformin Use in Type 2 Diabetes. *J Xenobiot*. 2022 May 31;12(2):122-130. doi: 10.3390/jox12020011. PMID: 35736024; PMCID:

PMC9225352.

40. Raizada N, Jyotsna VP, Sreenivas V, Tandon N. Serum Vitamin B12 levels in type 2 diabetes patients on metformin compared to those never on metformin: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;21(3):424–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_529\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_529_16).
41. Roy RP, Ghosh K, Ghosh M, Acharyya A, Bhattacharya A, Pal M, Chakraborty S, Sengupta N. Study of Vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early Type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Sep-Oct;20(5):631-637. doi: 10.4103/2230-8210.190542. Erratum in: *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Nov-Dec;20(6):895. doi: 10.4103/2230-8210.192929. PMID: 27730072; PMCID: PMC5040042.
42. Singh, Alaska; Kumar, A; Karmakar, D; Jha, RK .Asociación de la deficiencia de vitamina B12 y la neuropatía clínica con el uso de metformina en pacientes con diabetes tipo 2. *Revista de Medicina de Postgrado* 59(4):p 253-257, Oct–Dic 2013. | DOI: 10.4103/0022-3859.123143
43. Rojbi I, Kalthoum M, Mekni S, Bouzid K, Khiari K, Ben Nacef I. Vitamin B12 levels in type 2 diabetic patients on Metformin compared to those never on Metformin: a cross sectional study in Tunisia. *Tunis Med*. 2023;101(4):433–9.
44. 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;17(1):44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0088-3>
45. Qureshi SA, Ainsworth A, Winocour PH. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: is it necessary? *Pract Diabetes* [Internet]. 2011;28(7):302–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pdi.1619>
46. Vista do Polineuropatia diabética assintomática induzida pelo uso crônico de metformina e sua correlação com a vitamina B12 [Internet]. *Ufrgs.br*. [citado el 14 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/123482/88718>
47. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JB1 Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>
48. 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* [Internet]. 2016;101(4):1754–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3754>
49. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele 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. *BMJ* [Internet]. 2010;340(may19 4):c2181–c2181. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2181>
50. 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* [Internet]. 2017;29(2):135–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-016-0546-1>
51. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(6):e100379. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100379>
52. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2014;10(1):93–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5>
53. Atauqui Solís, Víctor. Uso de metformina y su asociación con la neuropatía diabética: una revisión sistemática. Tesis para optar por el título profesional de Médico Cirujano. Universidad Ricardo Palma. 2023. Disponible en: [https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/6455/T030\\_762\\_94806\\_T%20%20%20ATAUQUI%20SOLI%cc%81S%20VI%cc%81CTOR%20AGUSTI%cc%81N.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/6455/T030_762_94806_T%20%20%20ATAUQUI%20SOLI%cc%81S%20VI%cc%81CTOR%20AGUSTI%cc%81N.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
54. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* [Internet]. 1997 [cited 2024 Apr 24];315(7109):629–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9310563/>
55. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 [citado el 1 de mayo de

2024];47(Supplement\_1):S158–78.

Disponible

en:

[https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement\\_1/S158/153955/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment](https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S158/153955/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment)

56. Badar A. Neuropsychiatric Disorders Associated With Vitamin B12 Deficiency: An Autobiographical Case Report. *Cureus*. 2022 Jan 21;14(1):e21476. doi: 10.7759/cureus.21476. PMID: 35223256; PMCID: PMC8858590.
57. Las muchas caras de la deficiencia de cobalamina (vitamina B12). Wolffenbuttel BH, Wouters HJ, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. *Resultados cualitativos de Mayo Clin Proc Innov*. 2019;3:200–214. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002.

**ANEXOS**

**JBI Critical Appraisal Checklist for analytical cross sectional studies**

Reviewer----- Date-----

Author-----Year-----Record Number-----

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:                      Include     Exclude     Seek further info