

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIRIQUÍ

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA B12 EN ADULTOS
DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA, ATENDIDOS EN EL
LABORATORIO J&C ESPECIALIZADO, CHIRIQUÍ, 2025”.**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

POR:

JONATHAN E. GONZALEZ S.

4-818-2026

DANIELA A. NIETO C.

4-817-1875

PROFESORA ASESORA:

DRA. SHERTY PITTÍ

CIUDAD DE DAVID, PROVINCIA DE CHIRIQUÍ

REPÚBLICA DE PANAMÁ

2025



AUTORIZACIÓN PARA LA INCORPORACIÓN DE TRABAJO AL REPOSITORIO JÄ DIMIKE DE LA UNACHI.

Yo, Daniela Aracellys Nieto Cortés, con cédula de identidad personal/ pasaporte 4-817-1875 y Jonathan Efrain González Saldaña, con cédula de identidad personal/ pasaporte 4-818-2026, autorizo que mi trabajo (tesis, trabajo de grado, monografía, artículo, video, conferencia, libro, imagen, fotografía, audio, presentación u otro), titulado “EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA B12 EN ADULTOS DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA, ATENDIDOS EN EL LABORATORIO J&C ESPECIALIZADO, CHIRIQUÍ, 2025”, sea incorporado al Repositorio JÄ DIMIKE de la Universidad Autónoma de Chiriquí, para fines educativos y no lucrativos, por lo que eximo de cualquier tipo de responsabilidad a la UNACHI y al REPOSITORIO JÄ DIMIKE con respecto a violaciones al Derecho de autor y propiedad intelectual, entre otras, y declaro que soy titular de los derechos de la obra arriba descrita, por lo cual asumo personalmente cualquier responsabilidad emanada de la publicación de la misma.

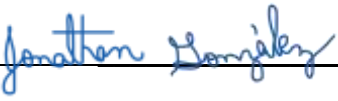
Firmo para constancia, hoy 3 de diciembre de 2025

Nombre: Daniela Aracellys Nieto Cortés

Firma: 

Cédula/Pasaporte: 4-817-1875

Nombre: Jonathan Efrain González Saldaña

Firma: 

Cédula/Pasaporte: 4-818-2026

DEDICATORIA

A mi madre, la base de todo lo que soy, por ser mi fuerza en los días difíciles, mi refugio en los momentos de duda y la voz que siempre creyó en mí, incluso cuando dudé de mis propias capacidades. Este logro es, ante todo, tu reflejo.

A mí, porque sé cuánto costó, porque conozco cada esfuerzo que hay detrás de estas páginas, hoy me dedico este logro, no como un final, sino como prueba de que fui capaz.

A mis hermanos, con la esperanza de que mi esfuerzo y perseverancia puedan servirles de ejemplo, que cada paso que doy hacia adelante los guíe para que no se pierdan en el camino.

A mi compañero de tesis, con quien compartí este camino lleno de retos, incertidumbres y aprendizajes, lo logramos, Jonathan. Juntos demostramos que la disciplina y la perseverancia pueden más que el cansancio.

A aquellos que confiaron en mí, me brindaron su apoyo y me recordaron que cada paso vale la pena. Este logro también les pertenece.

Y finalmente, a quienes aún no lo han logrado, pero cuyos intentos y sueños permanecen en pie, este logro también es por ustedes, porque sus huellas marcaron el suelo que hoy me sostiene.

Lo que un día fue miedo, hoy es historia.

Con profundo afecto, Daniela.

DEDICATORIA

A la memoria de mi bisabuela, Mamagela y mi papá, Alvis González, si bien no están presentes físicamente, seguirán presentes en mi corazón. Su amor, enseñanzas y ejemplos han sido mi inspiración, en todos los pasos de mi camino en la vida. Su ausencia física jamás significará olvido, al contrario, su recuerdo es el impulso que me da fuerzas en los momentos más difíciles.

Un abrazo hasta el cielo, Jonathan

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar esta etapa académica, me gustaría agradecer a las personas que me han acompañado durante la realización de este trabajo de grado. Cada una de ellas aportó algo invaluable en este complejo proceso.

A mi mamá, Migdalia Saldaña, gracias por tu apoyo incondicional en todo momento, por creer en mí incluso cuando yo no lo hacía. Eres mi ejemplo a seguir y la razón de echar para adelante. A mis hermanos, Gisselle y Alvis, por estar siempre presentes, su compañía y los momentos de distracción fueron un refugio muy necesario durante la carrera y la elaboración de esta tesis. A mi familia en general, por su interés en apoyarme siempre para que diera lo mejor de mí, sus muestras de cariño y su orgullo hacia mí, fueron un impulso importante para seguir adelante.

A mi compañera de tesis, Daniela Nieto, por ser más que una compañera, una hermana. Agradezco tu colaboración constante, las largas horas de trabajo compartido y tu genial capacidad para solucionar problemas donde yo no veía la salida. Aún recuerdo las noches que pasamos leyendo artículos para elegir un tema. Fue un privilegio recorrer este camino a tu lado.

A mis amigos, con los que compartí clases en toda mi carrera. Gracias por crear un ambiente de colaboración, por siempre estar para mí y hacer que los días largos fueran más llevaderos.

A todos, muchas gracias por formar parte de esto.

Con estas palabras y todo lo que guardo en el corazón, con cariño, Jonathan

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco profundamente a Dios por escuchar mis oraciones.

A mi madre, Nubia Cortés, por su apoyo incondicional, por brindarme esperanza cuando más lo necesité. Gracias por recordarme cada día, que nací para brillar, como esos hermosos fuegos artificiales que estallan en lo alto y todos salen a admirar. Sin ella no estaría aquí. También quiero agradecer a mi padrastro, Teonilo Santamaría, por creer en mí y por acompañarme incluso desde la distancia, su respaldo ha sido un pilar importante en mi vida y en este logro.

A mi compañero de tesis, Jony, por compartir este viaje desde el día uno, he cometido muchos errores, pero elegirte no fue uno de ellos. Aquí estamos, redactando el agradecimiento, mientras mi mente regresa a aquel 2023, en el que ambos no veíamos un final, te dije que serías mi compañero de tesis y que juntos culminaríamos en el 2025. Y hoy, lo logramos.

A nuestra tutora de tesis, Sherty Pittí por su guía, paciencia y apoyo durante todo este proceso. Agradezco también al Licenciado Jaime Pimentel y a sus colaboradores, por permitirnos desarrollar nuestra investigación en el Laboratorio J&C Especializado.

Mi gratitud se extiende a todos los participantes de este estudio, quienes con su tiempo y disposición hicieron posible este trabajo.

Finalmente, agradezco a todos los que caminaron conmigo en este trayecto, por cada palabra de aliento y cada gesto de apoyo.

Hoy cierro este capítulo con el corazón lleno y la mirada puesta en todo lo que aún está por venir.

Con cada página escrita, dejo aquí mi huella, Daniela.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I - MARCO INTRODUCTORIO	16
1. Introducción	17
1.1 Aspectos generales del problema	19
1.2 Hipótesis	23
1.3 Objetivo general	24
1.4 Objetivos específicos	24
1.5. Alcance del trabajo	24
1.6. Limitaciones	25
1.7 Justificación	26
CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO	28
2.1. Anatomía y fisiología del sistema digestivo y metabólico	29
2.1.1. Absorción intestinal de micronutrientes	30
2.2. Definición y estructura química de la vitamina B12	31
2.2.1 Mecanismos de absorción y transporte	31
2.2.2 Proteínas implicadas en el metabolismo de la vitamina B12	32
2.2.3 Funciones fisiológicas de la vitamina B12	33
2.2.4 Almacenamiento y requerimientos diarios	34
2.2.5 Consecuencias de la deficiencia de vitamina B12	35
2.3. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)-Definición y fisiopatología	36
2.3.1 Criterios diagnósticos y clasificación	38
2.3.2 Epidemiología de la DM2	40
2.3.3 Complicaciones crónicas	41
2.3.4 Complicaciones agudas	42
2.4 Tratamiento farmacológico de la DM2: Objetivos del tratamiento	43
2.4.1 Principales clases de antidiabéticos orales	44
2.4.2 La metformina	44
2.4.3 Mecanismo de acción de la metformina	45
2.4.4 Dosificación, vías de administración y efectos adversos	47
2.5 Metformina: Perfil de seguridad	48
2.5.1 Efectos adversos gastrointestinales	48
2.5.2 Efecto sobre la absorción de vitamina B12	50

2.6 Relación entre uso de metformina y deficiencia de vitamina B12: Estudios previos y evidencia científica.	51
2.6.2 Factores que influyen en la deficiencia de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina.	54
2.7 Consecuencias clínicas específicas en diabéticos.....	57
2.8 Métodos de evaluación de niveles de vitamina B12	60
2.8.1 Tipos de pruebas de laboratorio: Ensayos inmunoquímicos	61
2.8.2 Pruebas complementarias	61
2.8.3 Interpretación clínica de los niveles séricos: Rango normal, niveles bajos y altos	63
2.8.4 Diagnóstico diferencial.....	64
2.8.5 Limitaciones de los métodos diagnósticos	64
2.8.6 Importancia de la evaluación clínica conjunta	66
2.9 Recomendaciones y manejo de la deficiencia de B12.....	66
2.9.1 Prevención en pacientes tratados con metformina	67
2.9.2 Detección temprana.....	67
2.9.3 Protocolos de seguimiento.....	68
2.9.4 Guías clínicas actuales: Recomendaciones ADA 2025	68
CAPÍTULO III – MATERIALES Y MÉTODOS.....	69
3.1 Enfoque	70
3.2 Alcance	70
3.3 Diseño.....	70
3.4 Universo de estudio.....	72
3.5 Tamaño de muestra.....	72
3.6 Proceso Pre- Analítico	73
3.7 Proceso Analítico.....	74
3.8 Proceso Post- Analítico	76
3.9 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con sujetos humanos	77
CAPÍTULO IV – RESULTADOS Y DISCUSIÓN	78
CAPÍTULO V – CONSIDERACIONES FINALES.....	113
5.1 Conclusiones.....	114
5.2 Recomendaciones.....	116
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
ANEXOS.....	135

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definiciones operacionales de las variables.....	71
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	74
Tabla 3. Listado de materiales utilizados.....	76
Tabla 4. Datos demográficos de pacientes diabéticos tratados con metformina incluidos en el estudio.....	79
Tabla 5. Clasificación de los valores obtenidos de la medición de los niveles séricos de Vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina incluidos en el estudio.....	80
Tabla 6. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.....	82
Tabla 7. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.....	83
Tabla 8. Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.....	85
Tabla 9. Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.....	86
Tabla 10. Edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.....	88
Tabla 11. Edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.....	89
Tabla 12. Síntomas de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.....	91
Tabla 13. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de leche.....	97
Tabla 14. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de yogurt.....	99

Tabla 15. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de queso.....	101
Tabla 16. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de cereales fortificados con Vitamina B12.....	103
Tabla 17. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de huevos.....	105
Tabla 18. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de carnes (pollo, res, cerdo).....	107
Tabla 19. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de mariscos.....	109
Tabla 20. CRONOGRAMA.....	136
Tabla 21. PRESUPUESTO.....	138

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Representación de los niveles séricos de vitamina B12 obtenidos	81
Gráfica 2. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.....	82
Gráfica 3. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12 obtenidos.....	83
Gráfica 4. Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.....	86
Gráfica 5. Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.....	87
Gráfica 6. Distribución del porcentaje de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según la edad.....	89
Gráfica 7. Edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12 obtenidos.....	90
Gráfica 8. Sintomatología de los participantes del estudio que presentaron deficiencia de Vitamina de B12.....	93
Gráfica 9. Sintomatología de los participantes del estudio que presentan valores límites de Vitamina de B12.....	94
Gráfica 10. Sintomatología de los participantes del estudio que presentan valores adecuados de Vitamina de B12.....	95
Gráfica 11. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de Leche.....	98
Gráfica 12. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de yogurt.....	100

Gráfica 13. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de queso.....	102
Gráfica 14. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de cereales fortificados con Vitamina B12.....	104
Gráfica 15. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de huevos.....	106
Gráfica 16. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de carnes (pollo, res, cerdo)...	108
Gráfica 17. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de mariscos.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Baraja de cartas estándar que representó las dimensiones de la porción de carnes...148

RESUMEN

La vitamina B12 es considerada un nutriente que fortalece la salud de las células nerviosas y la sangre. Los niveles séricos reducidos de vitamina B12 se observan con frecuencia en diabéticos medicados con metformina. El uso prolongado de este fármaco, acompañado de deficiencia de vitamina B12, puede conducir a un aumento considerable del problema de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estamentos nacionales e internacionales le han dado seguimiento a alertas y reportes que circulan en torno a este tema.

En base a lo antes mencionado, el presente estudio no experimental de corte transversal, evaluó los niveles de vitamina B12 en 50 adultos con diabetes mellitus tipo 2 medicados con metformina, atendidos en Laboratorios J&C Especializado, provincia de Chiriquí, 2025. Adicionalmente, se analizaron factores como la edad, dieta, dosis y años de tratamiento con metformina en relación con los niveles séricos de esta vitamina, los resultados fueron clasificados en 3 categorías: deficientes, límites (bajos) y adecuados, en los cuales no se encontró asociación estadísticamente significativa, no obstante, se logró observar una tendencia favorable hacia valores adecuados de vitamina B12, en pacientes con un mayor consumo de carnes, mariscos, leche y productos lácteos; esto refuerza la importancia de mantener una dieta variada y equilibrada. Esta investigación logró captar valores deficientes de vitamina B12 en el 14% de la población estudiada y casi el doble de esta cifra para valores límites bajos, aunque la deficiencia no es generalizada, existe un grupo de pacientes que podrían estar en riesgo de complicaciones asociadas a bajos niveles de vitamina B12. La vigilancia temprana y el seguimiento adecuado pueden contribuir a la prevención de deficiencias y sus posibles consecuencias clínicas.

Palabras clave: metformina, diabetes mellitus tipo 2, vitamina B12, deficiencia, dieta.

ABSTRACT

Vitamin B12 is considered a nutrient that strengthens the health of nerve cells and blood. Reduced serum vitamin B12 levels are frequently observed in diabetic patients treated with metformin. The prolonged use of this drug, accompanied by vitamin B12 deficiency, may lead to a considerable increase in the problem of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. National and international institutions have followed up on alerts and reports circulating around this issue. Based on the aforementioned, the present non-experimental cross-sectional study evaluated the levels of vitamin B12 in 50 adults with type 2 diabetes mellitus medicated with Metformin, attended at J&C Specialized Laboratories, Chiriquí Province, 2025. Additionally, factors such as age, diet, dosage, and years of treatment with Metformin were analyzed in relation to the serum levels of this vitamin. The results were classified into three categories: deficient, borderline (low), and adequate, in which no statistically significant association was found. Nevertheless, a favorable trend toward adequate vitamin B12 values was observed in patients with higher consumption of meat, seafood, milk, and dairy products; this reinforces the importance of maintaining a varied and balanced diet. This research identified deficient vitamin B12 values in 14% of the studied population and almost twice that figure for borderline low values. Although the deficiency is not widespread, there is a group of patients who may be at risk of complications associated with low vitamin B12 levels. Early monitoring and proper follow-up can contribute to the prevention of deficiencies and their possible clinical consequences.

Keywords: metformin, type 2 diabetes mellitus, vitamin B12, deficiency, diet.

CAPÍTULO I

MARCO INTRODUCTORIO

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada una enfermedad metabólica que va en aumento, a raíz de esto, la concientización pública y su importancia de igual forma ha ido incrementando. Esta patología lleva consigo gran cantidad de problemas sistémicos microvasculares y macrovasculares. La diabetes tipo 2 puede llegar a causar lesiones a nivel del sistema cardiovascular, neurológico y sistema renal, teniendo en cuenta que es una enfermedad con alta tasa de mortalidad (*Tiwari, A., Kumar, R., et al., 2023*).

La Organización mundial de salud (OMS), informa que la cifra de individuos que padecen diabetes avanzó de 200 millones en 1990 a 830 millones para el año 2022 y la prevalencia de esta a ido aumentando de manera más acelerada, en las naciones de ingresos medianos y bajos respecto a las de ingresos altos (*Organización Mundial de la Salud, 2024*). En Panamá, se reportan más de 200 mil personas diabéticas para el año 2024 (*Caja de Seguro Social, Panamá, 2024*).

La vitamina B12 es considerada un nutriente que fortalece la salud de las células nerviosas y la sangre (*National Institutes of Health, 2021*). Los niveles séricos reducidos de vitamina B12 se observan con frecuencia en diabéticos medicados con metformina; un consumo diario de 3 o más comprimidos, durante más de 6 meses, se relaciona de forma considerable, con niveles séricos deficientes de vitamina B12 < 221 pmol/L, independientemente del sexo (*Paucar, 2019*).

El consumo prolongado de metformina, acompañado de deficiencia de vitamina B12, puede conducir a un aumento considerable del problema de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La neuropatía, al ser una anomalía de salud inminente que se produce

debido a la deficiencia de vitamina B12, afecta a alrededor del 30% de los diabéticos mayores de 40 años, quienes manifiestan tener una percepción sensorial disminuida en los pies (*Khan A, Shafiq I, et al., 2017*).

Actualmente, no existe una cifra exacta de personas diabéticas en Chiriquí, sin embargo, para el año 2024 el Doctor endocrinólogo, Rolando Caballero, señaló que fácilmente hay entre 30-40 mil pacientes diabéticos diagnosticados en la provincia (*Panamá América, 2024*); un estimado bastante alto y que incrementa todos los años. Muchas de estas personas viven con la enfermedad desde hace más de una década de evolución y es aquí donde comienzan a evidenciarse los estragos silenciosos de esta condición; un escenario que subraya la relevancia de investigar complicaciones asociadas con la finalidad de prevenirlas.

Esta investigación determina la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos atendidos en el Laboratorio J&C Especializado en la Provincia de Chiriquí, 2025 y analiza la asociación entre la edad, dieta, duración y dosis de metformina con los niveles de cobalamina, un nutriente indispensable para la salud. La determinación de la concentración sérica de vitamina B12 a través del método de inmunoensayo de dos pasos de unión competitiva con detección por quimioluminiscencia empleando los sistemas del analizador de inmunoensayo Access, proporciona una mayor sensibilidad, permitiendo determinar bajas concentraciones de vitamina B12 (*Beckman Coulter, Inc. 2024*).

Adicionalmente, señala la importancia de realizar evaluaciones periódicas de los niveles de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina, quienes presentan mayor riesgo para desarrollar niveles reducidos de esta vitamina. A raíz de la falta de investigaciones y publicaciones nacionales, sumado al desconocimiento de este tema, tanto por parte de los usuarios de metformina como del personal sanitario, se resalta la trascendencia de la salud

preventiva en el marco de adoptar hábitos saludables a través de la concientización sobre el consumo de alimentos fuentes de vitamina B12 y monitoreo constante de los niveles séricos de este nutriente.

1.1 Aspectos generales del problema

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es un trastorno metabólico ampliamente distribuido a nivel mundial, se distingue por una producción insuficiente de insulina, lo que resulta en una elevación de los niveles de glucosa y da lugar a síntomas y complicaciones que comprometen la salud de quienes lo padecen. Para el año 2019, la Encuesta Nacional de Salud de Panamá (ENSPA), reveló que la diabetes mellitus tipo 2 afecta a aproximadamente el 14.4% de la población mayor de 15 años, lo que equivale a unas 200 mil personas. Según datos recientes, la diabetes ocupa el tercer lugar de causa de muerte en Panamá. Esta enfermedad no discrimina, puede surgir a cualquier edad, no respeta sexo, condición social, económica o religión. El tratamiento de DM se adapta a las características individuales del paciente y a la evolución de la enfermedad, no obstante, la metformina es el fármaco de preferencia en pacientes con DM2. Los efectos secundarios más comunes asociados al uso de este medicamento, incluyen: molestias gastrointestinales y deficiencia de vitamina B12 (Arauz, E; Cardoze, D; et al., 2020).

La vitamina B12 (cobalamina), es un micronutriente indispensable en diversos procesos metabólicos en el sistema nervioso central y contribuye en la producción de glóbulos rojos y el mantenimiento de la sangre. Los pacientes con deficiencia de vitamina B12 pueden mantenerse asintomáticos o pueden llegar a manifestar síntomas de anemia megaloblástica, neuropatías, trastornos mentales (depresión, irritabilidad, deterioro cognitivo), glositis, úlceras bucales, trastornos visuales y motores (NIH, 2024).

Como bien se citó en las líneas anteriores, los pacientes que presentan deficiencia de vitamina B12 pueden experimentar síntomas de neuropatía (entumecimiento en extremidades, dolor agudo, debilidad muscular, falta de coordinación, entre otros), los cuales podrían confundirse con la neuropatía diabética asociada a la propia enfermedad, por lo tanto, es importante descartar esta afección ligada al déficit de vitamina B12 antes de iniciar el tratamiento para la neuropatía diabética (Álvarez, M; Rincón, O; et al., 2019).

En el año 2022, el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud de Panamá, llevó a cabo un monitoreo a las alertas y comunicados informativos emitidos por autoridades regulatorias internacionales en el ámbito farmacéutico, como lo es la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, MHRA, la cual publicó información de actualización de seguridad de medicamentos, relacionado al riesgo de niveles reducidos de vitamina B12 con el uso de metformina, luego de una revisión Europea del producto Glucophage (metformina) (MHRA, 2022).

Las investigaciones actuales, sugieren que la frecuencia de este efecto adverso es superior a las estimaciones previas; por lo que la información se actualizó y se indicó que la falta de vitamina B12 constituye un efecto adverso común multifactorial y es capaz de afectar a 1 de cada 10 personas bajo tratamiento con metformina. Se ha publicado material relevante, sin embargo, no se ha alcanzado un acuerdo en cuanto a la necesidad de realizar pruebas de forma preventiva a la población que consume este fármaco. A ello se atribuyen las limitadas investigaciones prospectivas realizadas hasta la fecha. El mecanismo por el cual se produce esta deficiencia aún no se ha establecido de manera exacta, sin embargo, la hipótesis con más respaldo sostiene que actúa como antagonista del calcio durante la absorción de la cobalamina. Factores como la dosis

y la duración del tratamiento se relacionan de forma considerable a la disminución de los niveles de vitamina B12 (Arauz, E; Cardoze, D; et al., 2020).

La prevención de esta afección se puede practicar con los alimentos de la dieta, sin embargo, el salario mínimo de los panameños les dificulta la posibilidad de adquirir diariamente productos naturales, carnes y pescados que son ricos en vitamina B12; por lo que, en ocasiones, recurren a los enlatados, comidas rápidas a bajo costo y carnes con un elevado contenido de grasa. Según la Autoridad de Protección al Consumidor y Defensa de la Competencia (Acodeco, 2024), cada panameño que gana salario mínimo debe destinar aproximadamente 52.53% del ingreso en la compra de algunos alimentos básicos (Acodeco, 2024). La obtención de vitamina B12 depende únicamente del consumo de alimentos de origen animal, los de origen vegetal deben ser fortificados; debido a esto, las poblaciones que no cumplen con los requerimientos de alimentos fuentes, padecen deficiencia de este micronutriente (Bialecamie, J; Bizzozero, L; et al., 2022).

La edad es otro factor importante a considerar; los adultos mayores de 65 años tienen más probabilidades de desarrollar déficit de vitamina B12 debido a una reducción de la absorción de esta vitamina y la reducción de su ingesta en la dieta; diversos estudios indican que hay una alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en personas mayores, entre el 20-30% presentan déficit de este micronutriente (Sánchez, H; Masferrer, D; et al., 2014). 1 de cada 20 personas mayores de 65 años presentan valores bajos de vitamina B12 asociado a trastornos gástricos e intestinales y menos aporte de proteínas a la dieta. Se estima que entre el 10-30% de los pacientes que consumen metformina desarrollan un déficit de cobalamina, que, pese a una ingesta adecuada, podría surgir a partir de los 10-15 años de tratamiento (Cruz, G; Maeshiro, K, 2016). Adicionalmente, algunos procedimientos quirúrgicos que involucran al aparato gastrointestinal generan una secreción inadecuada de factor intrínseco (indispensable para la

absorción de vitamina B12) (Aakriti T; Rakshit, K; et al., 2023). El uso de metformina por largos periodos de tiempo y a dosis altas bloquean la absorción de la vitamina B12. El riesgo de padecer deficiencia de este micronutriente se eleva si también se consumen más de 5 fármacos por día (Diabetrics Healthcare S.A.S, 2023).

La información actualizada también incluye nuevas recomendaciones para los profesionales de la salud en cuanto a la consideración del monitoreo regular de los niveles de vitamina B12 en pacientes con riesgo de deficiencia y la administración de tratamiento correctivo de acuerdo con las guías clínicas actuales; continuar con el uso de metformina siempre que se tolere adecuadamente y no presente contraindicaciones. Actualmente, no se cuenta con guías que determinen criterios para tamizaje de esta deficiencia en usuarios de metformina, pues en el contexto del campo de investigación, implica una inversión significativa aplicar pruebas de niveles séricos de cobalamina, sin embargo, diversas investigaciones han evidenciado la importancia de monitorear los niveles de vitamina B12, especialmente en pacientes que reciben dosis elevadas y tratamiento prolongado (MHRA, 2022).

Muchos autores coinciden en incluir el cribado de atención primaria para la deficiencia de vitamina B12 en la revisión de laboratorio anual de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sobre todo en aquellos de edad avanzada, con dietas ricas en vegetales y consumidores de ciertos medicamentos que también podrían reducir la capacidad de digerir la vitamina B12 de los alimentos. Estudios de atención primaria han demostrado prevalencias de deficiencia de vitamina B12 asociada a la diabetes mellitus tipo 2 superiores al 20%; del total de los pacientes, el 23% nunca se habían sometido a pruebas de detección de niveles de vitamina B12 (Kien, A; Sultana, R, 2023).

Con relación a todo lo mencionado anteriormente, surgen las siguientes interrogantes: ¿Cuáles son los niveles de vitamina B12 en pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento prolongado de metformina, atendidos en el Laboratorio J&C Especializado en David, Chiriquí? y ¿Cuál es la asociación entre la edad, dieta, duración del tratamiento y dosis de metformina con los niveles de vitamina B12 en los pacientes diabéticos atendidos en Laboratorios J&C Especializado?

1.2 Hipótesis

Hipótesis nula (H_0)

No existe asociación significativa entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12 en los pacientes diabéticos atendidos en el Laboratorio J&C Especializado, Chiriquí, 2025.

Hipótesis alternativa (H_1)

Existe asociación significativa entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12 en los pacientes diabéticos atendidos en el Laboratorio J&C Especializado, Chiriquí, 2025.

1.3 Objetivo general

- Evaluar los niveles de vitamina B12 en adultos con diabetes mellitus tipo 2 medicados con metformina, atendidos en Laboratorios J&C Especializado, provincia de Chiriquí, 2025.

1.4 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 medicados con metformina, atendidos en Laboratorios J&C Especializado, provincia de Chiriquí, 2025.
- Evaluar los hábitos alimenticios de los pacientes diabéticos atendidos en Laboratorios J&C Especializado; en relación con la ingesta de alimentos fuentes de vitamina B12.
- Analizar la asociación entre la edad, dieta, duración y dosis de metformina con los niveles de vitamina B12 de los pacientes diabéticos atendidos en Laboratorios J&C Especializado.

1.5. Alcance del trabajo

Posee un alcance explicativo con un diseño no experimental de corte transversal; se evaluaron los niveles de vitamina B12 asociados a la ingesta del fármaco conocido como metformina por un mínimo de 2 años de forma ininterrumpida en individuos de ambos sexos diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2, en edades de 18 a 75 años, pacientes ambulatorios de Laboratorios J&C Especializado, 2025. La selección de los sujetos se llevó a cabo mediante muestreo no probabilístico por conveniencia.

1.6. Limitaciones

Como investigadores, se espera que en el desarrollo del proyecto no surjan limitaciones, no obstante, siempre existe la posibilidad de que se manifiesten durante la ejecución del estudio, entre éstas, destacan las siguientes:

- El tiempo de revisión por parte del comité de bioética, se extendió. Sumado a esto, realizar las correcciones pertinentes señaladas por el comité durante la primera revisión, prolongó la aprobación del estudio; se redujeron los tiempos previstos.
- El tiempo dedicado a cada proceso de la investigación, estaba delimitado; ambos investigadores realizaban sus prácticas profesionales en el periodo del estudio.
- El tamaño reducido de la población de estudio debido al costo de los reactivos e insumos limitó la generalización de los resultados. A demás existió una considerable variabilidad interna de la población, ya que la participación fue voluntaria.
- Se considera que, pese a los criterios de inclusión, no es posible asegurar que los sujetos hayan mantenido un consumo continuo y diario de metformina durante todo el periodo declarado, pudiendo existir lapsos de incumplimiento terapéutico.
- Se reconoce que la información sobre la frecuencia de consumo de alimentos fuentes de vitamina B12 depende de la honestidad de los participantes, no es posible garantizar la veracidad absoluta de las respuestas.
- La metodología utilizada para el análisis de los niveles de vitamina B12 cuantifica la vitamina total, no discrimina la activa de la no activa. Para detectar una deficiencia se necesita más de una determinación en diferentes momentos y complementar con pruebas más sensibles.

1.7 Justificación

PENCYT (2019-2024), presenta una agenda de investigación en el sector salud que reconoce los problemas prioritarios; esta investigación responde al interés en enfermedades crónicas no transmisibles, como lo es la diabetes tipo 2. La agenda Nacional de Investigación e Innovación para la salud en Panamá (2016-2025) presenta como línea estratégica específica, el abordaje de las complicaciones por diabetes mellitus tipo 2 mediante medidas de promoción y prevención primaria. La Dirección Nacional de Farmacia Y Drogas del MINSA (2022), recomienda a profesionales de la salud tomar en consideración las notas informativas sobre el riesgo de disminución de vitamina B12 en usuarios de metformina.

La población panameña se preocupa por su salud, evidencia de esto son las largas filas que se forman para realizarse exámenes de laboratorio en la Caja del Seguro Social y la gran cantidad de personas que se acercan a las oficinas de asociaciones para hacerse exámenes a bajo costo. A lo largo del tiempo se ha demostrado que invertir en medidas preventivas es más efectivo que hacerles frente a enfermedades una vez ya avanzadas.

A través de los resultados de los niveles de cobalamina que se obtendrán en este estudio, se podrá determinar la prevalencia del posible déficit de vitamina B12 en el grupo de diabéticos atendidos en el Laboratorio J&C Especializado, 2025. La información relacionada a los hábitos alimenticios nos permitirá discutir posibles implicaciones nutricionales. Los datos recopilados aportarán información estadística que podría considerarse en futuros estudios más amplios, con un muestreo probabilístico. Al igual que muchos gremios de salud en Panamá, este estudio, resalta la importancia de enfatizar en el control de los pacientes diabéticos, ofrece a los participantes, la oportunidad de detectar a tiempo un posible déficit de vitamina B12 y su vez,

recibir información relevante sobre la importancia de esta vitamina y su relación con la diabetes. Esta investigación se realizó a modo de tesis para optar por el título de Licenciatura en Tecnología Médica en la Universidad Autónoma de Chiriquí. El trabajo final se publicará a través de una base de datos como lo es el repositorio JÁ DIMIKE, el cual se administra desde la biblioteca central de la UNACHI.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Anatomía y fisiología del sistema digestivo y metabólico

El sistema digestivo es un grupo de órganos, glándulas y tejidos, los cuales están encargados de recibir, absorber y descomponer las diversas comidas. Este tiene varias funciones entre las que destacan: la ingestión y digestión de las comidas, la absorción de los diferentes nutrientes y la excreción. El aparato digestivo lo conforman la boca, esófago, estómago, intestinos delgado y grueso, el recto y el ano. Este sistema tiene una característica que presenta una estructura única y continua; es decir es una estructura básica a lo largo de todo el recorrido, de procedencia endodérmica, presenta capas mucosa, submucosa, muscular y serosa, con plexos nerviosos intrínsecos musculares y submucosos, los cuales están regulados por la innervación extrínseca. El aparato digestivo puede medir aproximadamente 11 metros de longitud. La digestión inicia en la boca; los dientes se encargan de triturar los alimentos y las glándulas salivales excretan secreciones las cuales los humedecen, iniciando su degradación química. Seguido el bolo alimenticio, que se formó en la boca, atraviesa la faringe, el esófago y llega al estómago; un órgano que tiene forma de bolsa muscular con capacidad de litro y medio en condiciones normales, donde la mucosa produce el conocido jugo gástrico. Aquí se procesa hasta convertirse en quimo (*Ramos, L. 2019*).

Según M. Guzmán, 2023, cuando el quimo entra a la primera sección del duodeno, va a activar el eje neurohormonal, el cual promoverá la liberación de bilis y otras enzimas pancreáticas. El peristaltismo moverá el quimo por el tracto intestinal. Los intestinos al tener un plegamiento intrincado permitirán una mejor absorción de los nutrientes. Gran parte de estos nutrientes se absorben en el intestino delgado y los que no, atraviesan la válvula ileocecal hasta el ciego. El peristaltismo permite el movimiento hacia el colon, de forma simultánea, genera un aumento en la absorción de electrolitos y agua del quimo, el restante posteriormente se convierte en heces,

almacenándose en el recto. Cuando el recto se distiende, los receptores de estiramiento envían señales al cerebro para estimular la defecación.

2.1.1. Absorción intestinal de micronutrientes.

Posterior a la llegada de los alimentos al estómago, se acelera la liberación de la vitamina B12, también nombrada como cobalamina. En este momento, la cobalamina se une a proteínas y se despegan de las mismas gracias al trabajo de la enzima conocida como pepsina en el medio ácido que presenta el estómago. Simultáneamente, las haptocorrinas (proteínas que se unen a la vitamina B12), son liberadas en el líquido salival y se mezclan con la vitamina, una vez se encuentren en el estómago. Las células gástricas están encargadas de sintetizar el factor intrínseco (una proteína necesaria para absorber la vitamina B12). Al inicio del intestino delgado, conocido como el duodeno, se encontrarán las proteasas del páncreas en un ambiente con pH más elevado permiten la separación de las haptocorrinas, dando paso a que se ligue la cobalamina al factor intrínseco. Apenas que se arma este complejo formado por vitamina B12 y factor intrínseco, será captado por receptores que están presentes en la parte final del intestino delgado, más específicamente la mucosa del íleon. Posterior a esto, la siguiente proteína de ligamiento conocida como transcobalamina, se exportará al torrente sanguíneo la vitamina B12. En la sangre, la cobalamina adherida a las transcobalaminas ya mencionadas será absorbida por diferentes células en todos los órganos mediante unos receptores que la capturarán mediante la endocitosis. Seguido, la vitamina B12 procederá a metabolizarse en el interior de las células de manera activa, como la metilcobalamina o adenosilcobalamina; estas realizan funciones importantes en múltiples procesos del metabolismo. La vitamina B12 generalmente no se

destruirá por la cocción, sin embargo, una pequeña parte puede eliminarse cuando exista presencia de vitamina C y en ambientes con pH alcalinos (*Santana, T; Morales, J. 2023*).

2.2. Definición y estructura química de la vitamina B12

Se puede referir a la cobalamina con una familia de compuestos que tienen estructuras determinadas. Cuando se habla de vitamina B12 se debe conocer que se encuentra en la familia de las cobalaminas, y es una con un PM de 1,355, la cual se produce por una unión no simétrica de cuatro anillos pirrólicos, lo que forma un grupo macrocíclico, que rodea y coordina un átomo central de cobalto. Por otro lado, la hidroxicobalamina y cianocobalamina son consideradas como formas no fisiológicas de la vitamina B12, se transforman en el cuerpo de manera espontánea en metil y 5' desoxiadenosil, la cual es considerada como una de las formas activas de la cobalamina. Por un lado, la cianocobalamina al ser expuesta directamente a la luz u otros agentes reductores de manera rápida pasa a hidroxicobalamina. La gran parte de la cobalamina que se encuentran en el hígado, en las células de este y más específicamente en las mitocondrias como 5' desoxiadenosilcobalamina, mientras que en el plasma la forma principal que se encuentra es metilcobalamina, aunque igual se encuentra en pequeñas cantidades en las células (*Al Amin ASM; Gupta, V. 2023*).

2.2.1 Mecanismos de absorción y transporte

Posterior al ser ingerida, se da inicio al ciclo de absorción, en donde la vitamina B12 que esta junto a las proteínas que se encuentran en las comidas se libera, este proceso requiere del ácido

gástrico y pepsina que están presentes en el estómago. Posteriormente, se adhiere a la haptocorrina de la saliva, que protege a la vitamina B12 de los ácidos del estómago mientras es transportada hacia el intestino delgado. En esta zona, se empareja al factor intrínseco, creado por las células oxínticas. En el íleon, el complejo factor intrínseco-vitamina B12 se une a la cubilina, un receptor específico, el cual se encuentra en la mucosa ileal. Este complejo se traslada al intestino donde es absorbido en el íleon terminal y parte del duodeno. Posterior a esto, la vitamina B12 es transportada en el plasma por la transcobalamina II (B12 activa) y Haptocorrina (B12 no activa) y almacenada en el hígado (*Quirós Porras, F. 2024*).

2.2.2 Proteínas implicadas en el metabolismo de la vitamina B12

La absorción y uso de la vitamina B12 en el interior del organismo necesita la unión de diferentes proteínas transportadoras que se encuentran en el sistema gastrointestinal. Estas son la haptocorrina y el factor intrínseco. Como se mencionó anteriormente el factor intrínseco se sintetiza en las células oxínticas en la mucosa gástrica del íleon. Existe un gen destinado a codificar el factor intrínseco, el cual es conocido como factor intrínseco gástrico o también conocido como factor intrínseco de unión a la cobalamina (CBLIF), ubicado en el cromosoma 11. Es importante mencionar que el factor intrínseco está conformado por 399 residuos de aminoácidos y presenta una organización de dos dominios; la vitamina B12 se une a estos dos dominios a través de enlaces múltiples (*Mucha, P. 2024*).

Por otro lado, la transcobalamina I (TCN1), mejor conocida como haptocorrina, primera proteína en participar en el transporte de la vitamina B12 que es consumida. La haptocorrina es un producto evolutivo generado por la duplicación del CBLIF. Luego de la ingesta de los

alimentos, se unen a la haptocorrina salival, la cual transfiere la vitamina libre al estómago. En el estómago, la haptocorrina protege la vitamina B12 de la hidrólisis parcial por parte del pH ácido. Siguen unidas hasta la entrada del duodeno, donde proteasas pancreáticas, como la quimotripsina, la elastasa y la tripsina, degradan la haptocorrina, permitiendo la liberación de la B12, esto facilita la unión al factor intrínseco. En el líquido ileal y el jugo gástrico se encuentra el factor intrínseco. Al estar unidos el factor intrínseco junto a la vitamina B12, se forma un complejo estable. Esto permite que sea reconocido y absorbido con ayuda de un receptor específico, el receptor de cubam (*Mucha, P. 2024*).

2.2.3 Funciones fisiológicas de la vitamina B12

Según la *National Institutes of Health, 2024*; La vitamina B12 ayuda a preservar la salud de las neuronas y el funcionamiento correcto del sistema sanguíneo. También ayuda con la formación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y ayuda con la prevención de la conocida anemia megaloblástica.

La cobalamina desempeña funciones fundamentales en la estabilidad del ADN, actúa como un cofactor enzimático de la metionina sintetasa y la metilmalonil-CoA mutasa, estas están implicadas en la adición de un grupo metilo del ADN y en la síntesis de los nucleótidos. Siendo estos procesos importantes para procesos como replicación y la transcripción del ácido desoxirribonucleico, donde cualquier alteración, puede provocar inestabilidad en la genética. Sumado a esto la cobalamina tiene propiedades antioxidantes lo que protege al ADN de dañarse a causa de especies reactivas de oxígeno (*Halczuk, K; Kaźmierczak-Barańska, J., et al. 2023*).

2.2.4 Almacenamiento y requerimientos diarios

La cobalamina se puede encontrar en productos naturales, está presente en muchos alimentos de procedencia animal y en algunas comidas fortificadas con vitamina B12, como lo son algunos cereales. Por otro lado, ningún alimento de clase vegetales contiene cobalamina, solo en casos de que estén fortificados con esta vitamina (*García Jiménez, M. 2018*).

Entre las fuentes alimenticias más ricas en vitamina B12 ($>10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ de peso húmedo) incluyen, hígado y otras vísceras, como lo son los riñones, corazón de vaca, oveja y mariscos como algunas almejas y ostras. También existen alimentos que contienen cantidad moderada de cobalamina ($3 \text{ a } 10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ de peso húmedo) entre estos la leche deshidratada, pescados y mariscos como algunos cangrejos, sardinas, salmón, y también en las yemas de los huevos. En las carnes, algunos peces y mariscos como los lenguados, la langosta, tuna, pez espada y algunos quesos presentan cantidades mínimas de vitamina B12 ($1 \text{ a } 3 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ de peso húmedo). Los productos de la leche y quesos de tipo cremoso tienen al menos $1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ de peso húmedo (*García Jiménez, M. 2018*).

La cobalamina no se degrada posterior a la cocción, sin embargo, por pH alcalino y la presencia de vitamina C, puede llegar a eliminarse cierta cantidad de cobalamina cuando se somete a temperaturas muy elevadas. De igual modo, la pasteurización de la leche, podría provocar pérdidas importantes de cobalamina, por lo tanto, no se considera suficiente como única fuente de vitamina B12 (*García Jiménez, M. 2018*).

La Unión Vegetariana Española, recomienda la ingesta de una taza diaria de leche, una taza de yogurt o dos rebanadas de queso, para suplir la necesidad de vitamina B12. Adicionalmente, se recomienda al paciente consumir un huevo de gallina por día (*Unión Vegetariana Española, 2020*).

Se aconseja consumir diariamente 100 g de productos cárnicos como la res, carne de cerdo y el pollo. La ingesta diaria recomendada de mariscos (cangrejos, mejillones y ostras), es la misma, 100 gramos por día; al consumir una cantidad menor de esta, no se obtendrá la concentración de vitamina B12 para suplir al organismo (*Área de Nutrición de la Clínica Universidad de Navarra, 2025*).

Se recomienda a los hombres y mujeres que tengan más de 14 años, ingerir 2.4 µg/día de vitamina B12, por otro lado, mujeres y jóvenes embarazadas, 2.6 µg/día; mujeres y jóvenes en lactancia, 2.8 µg/día. Es relevante mencionar que la mejor forma de suplir los requerimientos diarios es mediante la ingesta de una gran gama de productos animales. Existen suplementos, o multivitaminas, sin embargo, se recomienda que, para el uso de estas, se ingieran junto a otras vitaminas B, como la niacina, riboflavina, vitamina B6, en compañía de magnesio (*MedlinePlus en español 2023*).

2.2.5 Consecuencias de la deficiencia de vitamina B12

Según la *National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. 2022*, el cuerpo humano es capaz de almacenar de 1.000 - 2.000 veces la cantidad de cobalamina que ingerimos en el día. Por esta razón, la sintomatología de la deficiencia por vitamina B12, puede tardar en aparecer. Entre los principales síntomas, se presenta la fatiga, cansancio, debilidad, pérdida de peso, problemas de concentración, mareos, hormigueo en manos y piernas. Puede llegar a desarrollarse anemia de tipo megaloblástica por la deficiencia de cobalamina. El adormecimiento y el hormigueo de extremidades superiores e inferiores puede indicar problemas con el sistema nervioso. Entre otros síntomas que causan la deficiencia de esta

vitamina, se incluyen la depresión, confusión, ulceraciones en boca y lengua, demencia. Como se mencionó anteriormente, la deficiencia de cobalamina puede provocar daños en los nervios, incluso en personas que no padezcan la anemia de tipo megaloblástica. Debido a esto, es recomendable acudir a un especialista para tratar cualquier posible deficiencia.

La anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12, es causada por una secreción alterada del factor intrínseco. Esta anemia se puede desarrollar incluso en edades no avanzadas, es más frecuente en mujeres con gastritis de origen autoinmune, gastritis atrófica o infecciones por *Helicobacter pylori* (Gerber, G. 2025).

La deficiencia de cobalamina, puede traer derivaciones neurológicas desde la neuropatía periférica, hasta anomalías del sistema nervioso central. Esta deficiencia perjudica funciones cognitivas como la velocidad de procesamiento, memoria y capacidad de razonamiento. Existen estudios que demuestran una asociación entre la deficiencia de cobalamina y daño cognitivo leve y Alzheimer. Esto se debe a que, una deficiencia de cobalamina conduce a la degeneración de la mielina, esto alterara la señalización del sistema nervioso; lo que genera los síntomas antes mencionados (Umekar, M., et al, 2025).

2.3. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)-Definición y fisiopatología

La diabetes mellitus (DM) continúa siendo una de las afecciones más comunes con prevalencia mundial, y sigue aumentando cada día. Según las recomendaciones internacionales, se considera a la metformina como el hipoglucemiante de preferencia para controlar pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Sayedali, E., et al. 2023).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es considerada una de las enfermedades metabólicas más frecuentes, se produce por la unión de 2 factores; por un lado, la secreción incorrecta de insulina por parte de las células β del páncreas y, por otro lado, la incapacidad de los tejidos susceptibles a la insulina a responder de manera correcta. La liberación de la insulina es un proceso considerado primordial para una buena homeostasis de la glucosa, los sistemas moleculares que participan en la síntesis, liberación y detección de la insulina están muy regulados. Algún defecto en cualquier parte de estos sistemas que participan en estos procesos, puede llegar a causar un desequilibrio metabólico lo que, conlleva al desarrollo y padecimiento de la enfermedad (*Galicía, U., et al. 2020*).

No se debe subestimar el rol del aumento de glucagón; la diabetes mellitus tipo 2 es considerada una paracrinopatía, de forma más específica, en los islotes de Langerhans, en donde se pierde la relación de reciprocidad entre las células alfa que secretan el glucagón y las células beta que segregan la insulina; esto produce una hiperglucagonemia lo que conduce a hiperglucemia. Como se mencionó anteriormente, para que esté presente la diabetes mellitus tipo 2, debe existir tanto una resistencia a la insulina, como una deficiente secreción de insulina. Por ejemplo, se puede decir que todos los pacientes que presenten sobrepeso, presentan resistencia a la insulina, sin embargo, la diabetes solo se desarrollará en quienes no puedan aumentar una secreción de insulina lo suficientemente buena para compensar la falta de sensibilidad. Las concentraciones de insulina pueden llegar a ser altas, no obstante, serán consideradas bajas para ese nivel de glucosa en sangre (*Khardori, R., 2024*).

2.3.1 Criterios diagnósticos y clasificación

La diabetes mellitus tipo 2 se puede diagnosticar mediante diferentes pruebas como la HbA1c, glucosa en ayuna, glicemia postprandial, estudio oral de tolerancia a la glucosa de 75 g, glucosa al azar. Por lo general, el paciente presenta sintomatología clásica de aumento de azúcar en sangre; polidipsia, poliuria, disminución de peso de manera inexplicable. En casos graves, cetoacidosis diabética, o un estado hiperosmolar con glucosa elevada (*American Diabetes Association Professional Practice Committee 2025*).

Según la *Organización Panamericana de la Salud (2020)* el método convencional por excelencia para el control y notificación de la diabetes mellitus es la determinación de glucosa sérica en ayunas. Este método es el más accesible sin embargo se debe asegurar que la persona este en ayunas. Valores mayores de 126 mg/dL es considerado como criterio diagnóstico. Por otro lado, la glucosa postprandial mayor o igual a 200 mg/dL y la hemoglobina glicosilada mayor a 6.5% son considerados criterios diagnósticos. En personas asintomáticas, es importante que se repita el estudio para confirmar el posible diagnóstico, lo más pronto, después de los primeros exámenes. En la situación en que no se pueda medir la glucemia, se puede medir la glucosa en orina, como confirmación presuntivamente la diabetes en las personas sintomáticas; un resultado negativo no descarta la diabetes, pero descarta que el paciente presente un aumento de glucosa en sangre.

Clasificación de la diabetes mellitus: La diabetes mellitus se puede dividir en dos tipos, la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2; la diabetes tipo 1, se origina por una destrucción autoinmune de células beta que se encuentran en el páncreas, lo cual conduce a una deficiencia completa de insulina. La diabetes mellitus tipo 2, se produce por la pérdida sucesiva

e inadecuada de secreción de insulina. Existe evidencia científica que demuestra que el 95% de pacientes que sufren DM2, padecen de obesidad o sobrepeso (*Apolinario Olaya, E. V., et al., 2024*). La diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 pueden subdividirse en cinco tipos diferentes de diabetes. El primer grupo corresponde a la diabetes mellitus tipo 1 y los demás son subgrupos de la diabetes mellitus tipo 2.

- *Diabetes autoinmune grave (SAID)*: Diabetes mellitus tipo 1 y diabetes autoinmune con latencia en adultos. Se caracteriza por presentarse en edades tempranas, en personas con baja masa corporal, producción de insulina deteriorada y control metabólico no eficiente. Sumado a esto, este subtipo posee positividad a anticuerpos de la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA).
- *Diabetes grave con deficiencia de insulina (SIDD)*: Este subtipo presenta las mismas características que la SAID, sin embargo, es negativo para anticuerpos de la descarboxilasa del ácido glutámico. Además, presenta valores de HbA1c elevados y existe mayor riesgo de desarrollar la retinopatía diabética.
- *Diabetes grave resistente a la insulina (SIRD)*: Desarrollan resistencia a la insulina y pacientes con alto índice de masa corporal tienen mayor riesgo de presentar nefropatía diabética.
- *Diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD)*: Estos pacientes son obesos y presentan esta condición a temprana edad, no presentan resistencia a la insulina.
- *Diabetes leve relacionada con la edad (MARD)*: Pacientes mayores con alteraciones metabólicas moderadas.

(*Khardori, R., 2024*)

2.3.2 Epidemiología de la DM2

En el ámbito global, la cifra de individuos que padecen diabetes mellitus se ha cuadruplicado en las tres últimas décadas. Esta enfermedad actualmente ocupa la novena posición de causa principal de defunciones. La Federación Internacional de Diabetes Mellitus, estima que para el año 2035, existirán 592 millones de personas con algún tipo de diabetes.

Aunque existe la predisposición de la genética como susceptibilidad individual para la diabetes mellitus tipo 2, existen otros factores como dietas no saludables y estilos sedentarios, estos son impulsores en la epidemia de esta enfermedad. Es relevante mencionar que la gran mayoría de pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2, desarrollan una complicación como mínimo. La principal causa de mortalidad y morbilidad en estas personas son la predisposición de sus genes y el sobrepeso (*Sánchez-Delgado J, Sánchez-Lara N., 2022*).

A nivel mundial, las enfermedades no transmisibles son las responsables de la mayoría de muertes; para el 2019 éstas representaron el 73.6% de muertes. La mortalidad a causa de la diabetes ha llegado al 70% a partir del 2000. El aumento es mayor en hombres, un 80%, principalmente en países que tienen bajos y medianos ingresos, donde la diabetes mellitus tipo 2 llega a ocupar los primeros puestos de mortalidad. Por otro lado, en América, las enfermedades de cardio vascularización, diabetes, enfermedades respiratorias crónica, el cáncer, enfermedades no transmisibles, representan el 81,3% de las muertes (*Organización Panamericana de la Salud, 2023*).

La encuesta Nacional Panameña de Salud (ENSPA) que se realizó el 2019, concluyó que la prevalencia en Panamá de diabetes mellitus tipo 2, en pacientes que tienen edades mayores de

15 años, es alrededor de 14,4 % mientras que en años anteriores al 2019 la prevalencia de esta era del 8%.

En Panamá, la diabetes se ubica entre las primeras causas de muerte, con un número de pacientes diagnosticados que va en aumento, debido a factores de riesgo como el sobrepeso y la adiposidad (obesidad) que perjudica a más del 51% del pueblo panameño (*Ministerio de Salud, Panamá, 2023*).

Según la Organización Mundial de la Salud (2020), en Panamá para el 2020, el 6.1% de muertes durante este año, fueron causadas por la diabetes mellitus. Chiriquí y Herrera, son las provincias con más casos de diabetes mellitus tipo dos en la República de Panamá. Sumado a esto, esta enfermedad es una de las principales causas de insuficiencia renal, ceguera, infarto al miocardio, accidente en la vascularización cerebral y, sobre todo, amputación de extremidades inferiores.

2.3.3 Complicaciones crónicas

Según Arranz, E., (2024), la diabetes es una afección que puede volverse crónica y llegar a causar muchas complicaciones, entre las que destacan la retinopatía diabética, neuropatía diabética, enfermedad renal diabética, enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca.

La retinopatía diabética, produce daño en los vasos sanguíneos presentes en los ojos, específicamente en la retina. Al existir gran cantidad de azúcar en sangre, esta daña los capilares y venas que nutren la retina y en ocasiones, los obstruye por completo. Posterior a esto, el fluido se infiltra en la retina lo que causa la afección conocida como edema macular diabético; el cual cursa con inflamación en la mácula del ojo. Un daño prolongado en los vasos sanguíneos

produce nuevos vasos anormales y tejido cicatricial en la retina, ocasionando una retinopatía por diabetes de tipo proliferativa. Los nuevos vasos al ser anormales, no transportan suficiente sangre y junto a las cicatrices, causan un desprendimiento de la retina; es así como se pierde la visión (*The Foundation American Society of Retina Specialists, 2020*).

Según Rubio, J., 2022, la neuropatía diabética es una complicación que se produce principalmente por un daño de los nervios periféricos. Esta afecta el área de los calcetines y guantes. Este ocurre por la hiperglucemia mal controlada, lo que afecta a las neuronas y las células de Schwann; debido a la inflamación que existe en estas células. Además de los nervios periféricos, la neuropatía diabética produce cambios funcionales en las neuronas presentes en la médula espinal y en algunas zonas del cerebro.

La enfermedad arterial periférica es producida por el acúmulo de grasa en los vasos sanguíneos, lo que ocasiona que se estrechen o bloqueen los vasos sanguíneos de las piernas, y a su vez, disminuya el flujo sanguíneo en pies y piernas. Esta complicación junto a la neuropatía diabética, puede desencadenar el temido pie diabético, una infección, que produce úlceras y destrucción del tejido profundo de los pies (*Fernández C., et al, 2022*).

2.3.4 Complicaciones agudas

La propia enfermedad diabética y la medicación, pueden ser posibles complicaciones agudas, las cuales requieren un tratamiento veloz. Entre los efectos agudos más relevantes de la diabetes mellitus tipo 2, destacan la cetoacidosis diabética y el síndrome hiperosmolar no cetósico. La cetoacidosis diabética en personas que padezcan diabetes mellitus tipo 2, está asociada con el estrés orgánico, cirugías, infarto al miocardio y también de forma idiopática. Los pacientes

jóvenes son los que habitualmente lo presentan y se caracteriza por vómitos, náuseas, poliuria, disminución de peso y calambres en extremidades superiores e inferiores. El diagnóstico se confirma con pruebas de laboratorio como glucosa sérica mayor de 250 mg/dL, cuerpos cetónicos en orina y mediante gasometría venosa que revele una acidosis metabólica (*Garrido, N., 2023*).

Por otra parte, el síndrome hiperosmolar no cetósico, tiene mayor prevalencia en personas con diabetes mellitus tipo 2 que en diabetes mellitus tipo 1. Este se presenta con una marcada hiperglucemia, deshidratación e hiperosmolaridad sin cetoacidosis. Se produce por una diabetes mal controlada, ya sea por frenar el tratamiento o transgresiones en la dieta. Existen otras complicaciones agudas de la diabetes mellitus tipo 2, como la acidosis láctica, la cual se desarrolla en pacientes con un tiempo largo de tratamiento, es poco frecuente, y cursa con vómitos, náuseas dolor abdominal e hipotensión. Los accidentes cerebrovasculares, de igual modo, pueden considerarse como una complicación aguda de la DM2 (*Garrido, N., 2023*).

2.4 Tratamiento farmacológico de la DM2: Objetivos del tratamiento

Según *Reyes, S., et al. (2016)*, los objetivos del tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 son:

- Disminuir la sintomatología que esté relacionada con azúcar baja y evitar que se desarrollen posibles complicaciones agudas.
- Evitar o disminuir las posibles complicaciones graves.
- Favorecer la realización de las actividades cotidianas sin molestias y con una mejora en la calidad de vida.

2.4.1 Principales clases de antidiabéticos orales

Existen múltiples clases o familias de antidiabéticos, entre estos podemos mencionar las biguanidas, las sulfonilureas, las glitazonas, los no sintetizadores de alfa glucosidasas, los secretagogos de acción veloz, iDPP4, los análogos de GLP1, iSGLT2, agonista dual GLP1/GIP y la insulina (*García, F., Riveiro, J., 2024*).

Según sus mecanismos de acción, los grupos que facilitan el estímulo para la secreción de insulina (sulfonilureas), los secretagogos que actúan rápido, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (iDPP4); los que reducen la resistencia a la insulina, las biguanidas y glitazonas, otros reducen la absorción de la glucosa, como los inhibidores de las α -glucosidasas (*García, F., Riveiro, J., 2024*).

Las biguanidas (metformina) mejoran la sensibilidad de la insulina y reduce la absorción de la glucosa e inhibe la neoglucogénesis del hígado. Este grupo de fármacos es la alternativa principal para las personas con diabetes mellitus tipo 2. Estos tienen potencia elevada, y son capaces de reducir las complicaciones macrovasculares; existen estudios que demuestran que el uso de estos antidiabéticos ha reducido la tasa de mortalidad de pacientes que sufren esta afección (*García, F., Riveiro, J., 2024*).

2.4.2 La metformina

La metformina proviene de un derivado artificial generado a partir de la galegina, un compuesto de origen natural el cual se extrae de la *Galega officinalis*. Presenta una composición de dos moléculas de guanidina y sustituciones añadidas, por lo que se considera como parte del grupo

de las biguanidas. En la farmacocinética de la metformina, luego de la administración de manera oral, casi el 70% será absorbido por el intestino y el otro porcentaje es excretado por las heces y por la orina sin sufrir cambios. Existen investigaciones que utilizan tomografía a partir de la emisión de positrones, las cuales demuestran que la metformina se concentra en el hígado, riñones, vejiga e intestino, considerándose como los órganos dianas de este (*Espinoza, C., et al. 2020*).

La metformina es el medicamento ideal para el manejo y control de la diabetes mellitus tipo 2. Ayuda a disminuir la síntesis de glucosa hepática, que es una de las causas principales del aumento de azúcar en la sangre en pacientes en ayunas. No obstante, es capaz de aumentar la captación de la glucosa en los músculos sin que se vea comprometida la secreción de insulina; gracias a esto no provoca hipoglucemias (*Vázquez, M., 2023*).

2.4.3 Mecanismo de acción de la metformina

Actualmente, se acepta que la metformina puede reducir la azúcar que se encuentra circulante en el sistema sanguíneo por medio de su acción en el hígado, siendo el efecto principal, reducir la gluconeogénesis en el hígado, lo que conduce a que disminuya la síntesis endógena de la glucosa en el hígado sin aumentar de manera drástica las cantidades plasmáticas de insulina. En este órgano hay una alta expresión de SLC22A1, sumado a una alta concentración de metformina en el sistema circulatorio portal, comparado con otros órganos del cuerpo; esto ayuda a mejorar la acción de las vías de gluconeogénesis hepática. Los datos muestran que la metformina potencia la actividad de IRS-2 (sustrato para el receptor de insulina 2), en las células

ocurre una traslocación en los transportadores de glucosa, (GLUT)-1, esto se hace para impulsar la captación de la glucosa en las células (*Dutta S, Shah RB, 2023*).

La metformina es una molécula básica hidrofílica, lo que hace que su paso a través de la membrana celular este limitado. En el intestino se absorbe por medio de receptores de monoaminas que se encuentran en la membrana plasmática y es excretada en orina sin cambio alguno. Gracias a receptores orgánicos de cationes, logra entrar al espacio intracelular, estos receptores, se dividen en cinco subclases, sin embargo, los principales son el OCT1 y el OCT3 los cuales están estrechamente relacionados con la función antidiabética, debido a que se encuentran en las células hepáticas (hepatocitos). Antes del 2001, la molécula de metformina no estaba clara. Sin embargo, Zhau y colaboradores, lograron reportar que la actividad de la proteincinasa que se activa por la Adenosín Monofosfato (AMPK), se asociaba con los efectos de la medicación. La Adenosín Monofosfato, es una proteína, la cual es capaz de actuar como un mediador del estado de energía en la célula, esta tiene un rol importante en la protección de funciones celulares cuando hay baja energía. Se activa por el aumento en la proporción Adenosín Monofosfato- Adenosín Trifosfato, la cual se modifica cuando existe un desequilibrio en el consumo o producción de ATP. Se produce con cambios de conformación molecular cuando el AMP se logra unir a las subunidades de la AMPK, esto desactiva la desfosforilación en el sitio donde se activa la subunidad alfa de la molécula. Concretando, las vías del catabolismo que logran aumentar la concentración de ATP, como es el uso de la glucosa y la glucólisis, se activan por la enzima AMPK, sin embargo, las vías del anabolismo que consumen el ATP, entre otros mecanismos no primordiales como la síntesis de las proteínas y la gluconeogénesis, se desactivan (*Y. Yang; B. Zhao; et al., 2025*).

Por otro lado, existen investigaciones que demuestran que la estimulación de la AMPK por parte de la metformina es considerada como rol secundario al efecto que tiene sobre la mitocondria, la cual corresponde al sitio en el que tiene acción. Se conoce que la metformina, trabaja por la abstención de la cadena de respiración de la mitocondria de manera muy específica en el primer complejo, sin perjudicar a ninguno de los otros complejos. Se induce la reducción en la oxidación del doble nucleótido presente en la nicotinamida y adenina, el paso de protones a través de la membrana del interior de la mitocondria y el consumo de oxígeno, lo que causa una disminución del gradiente de protones, y por último regula la disminuida síntesis del ATP, esto gracias al ADP, con lo que se estimula la AMPK, que esta conceptualizado como un sensor de regulación de equilibrio energético dentro de la célula (*Arocha, J., Navas, T., et al. 2017*).

2.4.4 Dosificación, vías de administración y efectos adversos

Según *Corcoran, C., Jacobs, T., 2023*, La metformina es una medicación que se ingiere de forma oral, existen diferentes dosis diarias que van de 500 a 2550 mg. Este medicamento se recomienda consumir todos los días a la misma hora. En el caso de personas que padezcan diabetes mellitus tipo 2, se utilizan tabletas de liberación inmediata de metformina, la dosis por lo general es de 850 mg una vez al día, sin embargo, algunos pacientes, deben ingerir dos tabletas de 850 mg por día, una en el desayuno y otra en la cena, esto con el objetivo de lograr el resultado que se desea.

Los efectos adversos principalmente están asociados a la dosis diaria que se consume, entre estos destacan los problemas gastrointestinales como la diarrea (transitoria), náuseas, pérdida del apetito, dolor abdominal, vómitos, alteración del gusto, puede de igual manera desencadenar

deficiencia de la vitamina B12. En casos raros puede generar una acidosis metabólica aguda y una cetoacidosis diabética (*Koslover, J., Bruce, D., et al 2022*).

2.5 Metformina: Perfil de seguridad

Comúnmente, la metformina es el tratamiento de opción inicial para reducir concentraciones elevadas de glucosa en sangre en la diabetes tipo 2, particularmente en personas con sobrepeso y obesidad, si los ajustes en el régimen de vida a través de la educación, dieta y actividad física no logran alcanzar un control glucémico. La metformina se prescribe en conjunto con otros agentes para disminuir el índice de glucosa; la insulina presenta un modo de acción distinto y complementa la farmacodinámica de la metformina. La eficacia terapéutica de la metformina radica en su capacidad para contrarrestar las alteraciones metabólicas de la resistencia a la insulina, reduciendo los niveles sanguíneos de glucosa sin provocar hipoglucemia clínicamente significativa o aumento de peso, sin aumentar los niveles basales de insulina. Adicional al control glucémico, la metformina proporciona otros beneficios clínicos que son altamente importantes en la diabetes tipo 2, proporcionando un perfil lipídico más favorable, una menor coagulabilidad sanguínea y reducción de la inflamación, lo que, en combinación, contribuye a disminuir el riesgo cardiovascular (*Clifford, B. 2024*).

2.5.1 Efectos adversos gastrointestinales

La fórmula de metformina de liberación extendida, en contraste con la de liberación rápida, se relaciona con una reducción de efectos adversos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos,

indigestión y deposiciones líquidas, por lo que su uso representa la medida inicial preventiva frente a dichas reacciones. Si bien el mecanismo de acción por el cual la metformina desencadena síntomas digestivos no se ha dilucidado por completo, la evidencia disponible sugiere que estos se relacionan con fenómenos de disbiosis intestinal. En este contexto, se han reportado alteraciones en la composición de la microbiota luminal en diferentes regiones del intestino, lo cual refleja una disminución en *Intestinibacter spp.* y *Clostridium spp.*, junto con un incremento en *Escherichia/Shigella spp.* y *Bilophila wadsworthia* (Bravard,A; Gérard, C; Defois, D, et al., 2021).

Con base a lo descrito anteriormente, se ha sugerido la administración de metformina acompañada con prebióticos y probióticos para atenuar la aparición de manifestaciones gastrointestinales no deseadas. En un ensayo clínico aleatorizado, se analizó la tolerabilidad y viabilidad del empleo de prebióticos y un modulador del microbioma en el momento del inicio del tratamiento como complemento al aumentar la dosis del fármaco antidiabético. El suplemento prebiótico fue beneficioso en los jóvenes y no se encontró relación con un incremento de los síntomas gastrointestinales ni con efectos secundarios. El tratamiento simultáneo con prebióticos y metformina provoca cambios favorables en la microbiota, no obstante, la sintomatología digestiva no disminuye significativamente (Dixon, et al., 2023).

Otro ensayo controlado evidenció que los pacientes medicados con metformina y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* manifestaron menor incidencia de alteraciones del gusto, dolor abdominal, diarrea y distensión abdominal subjetiva, a diferencia de quienes recibieron exclusivamente metformina. Se ha propuesto que las manifestaciones adversas gastrointestinales de la metformina están relacionadas al efecto negativo de este fármaco sobre la microbiota intestinal productora de folato y a la alteración en la absorción de ácido fólico;

dicho esto, se ha considerado que los probióticos productores de folato, como las *Bifidobacteria*, podrían reducir el impacto de los efectos gastrointestinales provocados por el uso de metformina (Şahin,K; Şahintürk, Y; Köker, G. et al., 2022).

Un metaanálisis realizado por Memon et al., en el año 2023, incorporó 17 ensayos clínicos con una suma de 1009 pacientes, concluyó que la ingesta de metformina en conjunto con probióticos se vincula a una reducción considerable de los efectos adversos gastrointestinales (OR = 0.18, IC 95%: 0.09–0.38). Es fundamental resaltar que los síntomas varían según la enfermedad subyacente y el tipo de fármaco empleado, los síntomas más comunes son la dispepsia con características de síndrome de distrés posprandial, náuseas, vómitos, distensión abdominal, diarrea y estreñimiento.

Bajo esta perspectiva, es relevante comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados, puesto que este conocimiento facilita dirigir las estrategias diagnósticas y terapéuticas de manera más precisa y adaptada a las necesidades de cada paciente.

2.5.2 Efecto sobre la absorción de vitamina B12

Hipótesis y mecanismos: alteración del factor intrínseco, transporte ileal.

Se han señalado múltiples mecanismos por los cuales disminuye la absorción intestinal de vitamina B12 asociado a la ingesta de metformina:

- Alteración de la motilidad gastrointestinal: La metformina interactúa con el intercambiador de sodio-hidrógeno 3 en la mucosa intestinal, lo que ocasiona una pérdida de la capacidad del intestino para reabsorber agua, dando lugar a heces muy

blandas y diarrea. Se acelera el recorrido intestinal, el bolo alimenticio se mueve más rápido y los nutrientes tienen menor tiempo de contacto con la mucosa en el ileón, lugar donde se absorbe la vitamina B12 (Han, Y; Yun, C. 2022).

- Modificaciones en la composición de la microbiota intestinal: El aumento del número de bacterias en el intestino delgado conlleva a un mayor consumo de vitamina B12 por parte de estas, sumado a lo anterior, el exceso de bacterias ocasiona daño a la mucosa intestinal y, por consiguiente, causa mala absorción. Los principales géneros implicados incluyen a los *Streptococos*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Aeromonas* (Malik, Z. 2025).
- Irregularidades en los canales de calcio y de la cubilina: El efecto con mayor aceptación propone que la metformina dificulta la adherencia del complejo FI-vitamina B12 al receptor de cubilina en la pared ileal, que es mediado por calcio, afectando la endocitosis de vitamina B12. Esta hipótesis plantea que la molécula de metformina proporciona una carga positiva a la membrana de la célula ileal y de esta forma se repelen los cationes de calcio divalentes, dando lugar a un acumulamiento iónico que perturba la unión calcio-dependiente del complejo FI-vitamina B12 a la pared del íleon, ocasionando una reducción de su absorción (Sayedali, E; Erdinç, A. et al., 2023).

2.6 Relación entre uso de metformina y deficiencia de vitamina B12: Estudios previos y evidencia científica.

La prevalencia de déficit de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina varía del 6-50% en todos los estudios realizados, esta cifra depende del número y las características de la población objetivo. Los primeros informes que evidenciaban esta asociación se publicaron

a finales de la década de 1960, desde entonces, se sugiere determinar la concentración sérica de vitamina B12 en pacientes medicados con metformina por largos períodos de tiempo (*Infante, M; Leoni, M. et al., 2021*).

En el año 2020 en Argentina se realizó un estudio observacional; se analizaron los niveles de vitamina B12 en adultos con diabetes mellitus tipo 2 bajo medicación con metformina, los hallazgos revelaron una prevalencia de déficit de vitamina B12 en el 12,5% de los 192 pacientes. Se observó mayor déficit a mayor tiempo de uso de metformina, no se encontró diferencias según la edad (*Yamaguchi, A; Ferro, L. et al., 2020*).

Otro estudio observacional transversal realizado en 504 participante de Arabia Saudita en el año 2021, asoció la deficiencia de vitamina B12 con la dosis de metformina. La prevalencia fue de 3.6% y la mayoría de los pacientes presentaron niveles limítrofes de vitamina B12. Los individuos que consumían dosis superiores a 1000 mg/día presentaron niveles más bajos de esta vitamina (*Roqaih, R; Muneera, A. et al., 2021*).

Un estudio transversal realizado en Qatar publicado en el año 2021, incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayores de 18 años en tratamiento con metformina por un mínimo de 3 meses; el estudio reclutó a 3124 participantes, la prevalencia general de deficiencia de vitamina B12 fue de 30.7%, estos pacientes consumían dosis más altas del fármaco, encontraron factores de riesgo como dosis diarias de metformina superiores a 2000 mg, IMC alto, tabaquismo, baja glucemia en ayuna y baja hemoglobina (*Fahmi, Y; Abdelmonem, B. et al., 2021*).

Otro estudio realizado en Malasia en el año 2020, incluyó un total de 205 participantes a quienes se les determinó los niveles de vitamina B12 dando como resultado una prevalencia de

deficiencia del 28.3%, el consumo de metformina durante más de 5 años demostró un riesgo elevado para desarrollar déficit de vitamina B12 (*Krishnan, G; Hiriyanti, M. et al., 2020*).

En mayo del año 2020 se publicó un estudio realizado en Pakistán, en el cual se examinó la tasa de deficiencia de vitamina B12 en 645 sujetos bajo tratamiento con metformina vs 287 sin tratamiento; obtuvieron hallazgos del 3.9% de prevalencia de deficiencia en pacientes medicados con el fármaco vs 2.1% en pacientes no medicados, 197 sujetos presentaron insuficiencia de vitamina (200-300 pg/ml). Este estudio sugiere que la insuficiencia de vitamina B12 es frecuente en la población y puede progresar a deficiencia de vitamina B12 (*Zahid, M; Guerra, N. 2020*).

Un estudio realizado en Argentina, Buenos Aires para el año 2022, reclutó a 200 pacientes tratados con metformina durante más de 18 meses, se analizó el consumo de alimentos ricos en vitamina B12 y se observó que el 29% de los sujetos no los consumían en cantidad suficiente, el 0.8% resultó con niveles séricos deficientes de esta vitamina, observándose asociación significativa a dosis de metformina superiores a 1500 mg/día (*Marquéz, G; Linari, A. et al., 2022*).

En Pakistán, 2023, se llevó a cabo una investigación que reclutó a 260 pacientes diabéticos tratados con metformina, con base en los niveles séricos de cobalamina, se observó que la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 era del 36.54%, fue mayor en los individuos con 41-50 años de edad, la prevalencia fue más alta en pacientes con un historial de diabetes superior a 2 años, no hubo relación estadística discernible entre quienes recibieron diferentes dosis de metformina (*Asghar, S. et al., 2024*).

Un metaanálisis publicado en el año 2022 exploró el efecto del consumo de metformina y los niveles reducidos de vitamina B12 en pacientes diabéticos, la tasa combinada de deficiencia de esta vitamina fue notablemente mayor (23.16%) en pacientes medicados en relación con los no medicados. Los determinantes de riesgo asociados incluyen la duración del tratamiento y la dosis (*Kakarlapudi, Y. et al., 2022*).

En el año 2023 se dio a conocer un estudio de cohorte transversal retrospectivo que evaluó los niveles de vitamina b12 en 592 pacientes de atención primaria con diabetes tipo 2 en un policlínico de Singapur. La deficiencia estuvo presente en un 27.7% de los pacientes y se asoció con una mayor dosis diaria de metformina. El 29.3% de los pacientes con deficiencia de vitamina B12 necesitó más de una prueba de cribado antes de detectar la deficiencia (*Kien, A. et al., 2023*).

2.6.2 Factores que influyen en la deficiencia de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina.

Edad

Los adultos con más de 75 años tienen mayor riesgo de presentar concentraciones bajas de vitamina B12 debido a una dieta pobre en alimentos fuentes de este micronutriente, malabsorción y mayor frecuencia de casos de anemia perniciosa. Esto se ha demostrado en investigaciones previas, en las cuales, los pacientes en edades más avanzadas tienen mayor riesgo de padecer deficiencia de vitamina B12, aún sin consumir metformina (*Araú, E; Cardoze, D. et al., 2020*).

Muchos ancianos no producen ácido gástrico en cantidades suficientes; la vitamina B12 presente en los alimentos se libera en el estómago con ayuda de la pepsina y el ácido clorhídrico, a lo largo de todo el proceso se generan complejos que luego son degradados, cualquier cambio fisiopatológico en el estómago, páncreas, e intestino pueden provocar alteraciones en la absorción de la vitamina B12 (*Terrade, J; Méndez, M. et al., 2025*).

Duración del tratamiento

Algunos estudios han demostrado que la reducción de vitamina B12 ligada al consumo de metformina logra evidenciarse luego de 3-4 meses de permanecer bajo tratamiento, no obstante, diversas investigaciones han reportado que el déficit significativo se produce posterior a los 5-10 años de tratamiento (*Araú, E; Cardoze, D. et al., 2020*).

La vitamina B12 almacenada es abundante, superior a 2.500 mcg a comparación con los requerimientos diarios de esta vitamina, que por lo general son de 1-2 mcg/día. En un estudio observacional de Curriá, et al., se reportó que el déficit de vitamina B12 fue elevado en los pacientes que consumieron metformina por más de 6 años (5.8%) a comparación con quienes lo hicieron por un menor tiempo (2.9%) (*Cean, P; Folino, P. et al., 2022*).

Dosis administrada

Diversas investigaciones han descrito una relación directa en cuanto a la dosis administrada de metformina y reducción de los niveles de cobalamina, a mayor dosis del fármaco, mayor es el descenso de los niveles de vitamina B12, por lo tanto, se eleva el riesgo de desarrollar un déficit. Por cada incremento de 1 mg en la dosis diaria de metformina, se produce un descenso de los

niveles de vitamina B12 de 0.042 pg/mL. No se ha establecido un valor de cohorte para hablar de riesgos. No obstante, las investigaciones proponen que a partir de dosis mayores o iguales a 1500 mg/día de metformina, asciende sustancialmente el riesgo de presentar niveles séricos reducidos de cobalamina (*Araú, E; Cardoze, D. et al., 2020*).

Dieta

La vitamina B12 no se produce en el organismo humano, la fuente principal de vitamina B12 son los alimentos de procedencia animal como las carnes, lácteos, huevos; las personas que mantiene una dieta vegana o vegetariana o que no incluyan alimentos fortificados son más propensos a desarrollar déficit de vitamina B12 (*Cean, P; Folino, P. et al., 2022*).

Las bacterias y levaduras pueden producir cobalamina, algunas bacterias del colon humano con capaces de producirla, sin embargo, la síntesis se lleva a cabo en lugares lejanos al sitio de absorción, y, por ende, es excretada casi por completo en las heces. Para los seres humanos, la dieta es la única forma de obtener este nutriente. El suministro de este nutriente es la carne (principalmente el hígado y el riñón), los pescados y mariscos de igual forma contienen niveles altos (mayores a 10 ug/100 g de alimento); los derivados de la leche poseen menos de 1 ug por cada 100 g de alimento, sin embargo, aportan dosis considerables cuando el consumo de este alimento es frecuente. Los huevos tienen una mayor concentración de vitamina B12 en la yema, alrededor de 3-10 ug de vitamina B12, no obstante, su absorción es reducida. Las carnes rojas, el lenguado, la merluza, el atún y los quesos fermentados poseen concentraciones entre 1-3 ug de vitamina B12. En los vegetales no se encuentran formas activas de cobalamina. Las

cianobacterias y algas tienen concentraciones elevadas, sin embargo, la cantidad aprovechable no es capaz de mantener las reservas en el organismo (*Bialecamie, J; Bizzozero, L. et al., 2022*).

2.7 Consecuencias clínicas específicas en diabéticos

Neuropatía diabética

Niveles sanguíneos elevados de glucosa ocasionan daños graves a los nervios de todo el cuerpo. La neuropatía diabética afecta, comúnmente, los nervios de las piernas y los pies, causando sensación de hormigueo en ambas extremidades, dolor y entumecimiento. De igual forma, puede provocar afectaciones en el sistema digestivo, urinario, sanguíneo y cardíaco. La neuropatía diabética tiende a ser altamente dolorosa, es un problema clínico significativo que puede repercutir hasta el 50 % de las personas diabéticas. Existen 4 tipos de neuropatías a raíz de la diabetes, sin embargo, la neuropatía periférica es la más frecuente (Mayo Clinic, 2022).

Existen múltiples factores detrás de la neuropatía diabética periférica. La hiperglucemia, la dislipidemia y la resistencia a la insulina activan diversas vías metabólicas, lo que ocasiona estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación y daño microvascular, que resulta en lesión neuronal, daño de las células de Schwann y degeneración de la vaina de mielina. Los cambios degenerativos relacionados con la edad provocan que los adultos mayores de 50 años sean más propensos al daño nervioso y a desarrollar neuropatía diabética (*Yang, Y; Zhao, B. et al., 2025*).

Neuropatía Periférica por deficiencia de vitamina B12

Las manifestaciones neurológicas a causa de la deficiencia de cobalamina son menos conocidas. La desmielinización del Sistema Nervioso Central es algo que plantean diversos estudios. El sello distintivo de la deficiencia de vitamina B12 es el deterioro combinado subagudo de la médula espinal. La vitamina B12 es un cofactor en la conversión de homocisteína en metionina, la cual es precursora de la S- Adenosilmetionina que se involucra en reacciones de metilación indispensables para la síntesis de fosfolípidos de la mielina, un déficit de vitamina B12 disminuye la producción de S- Adenosilmetionina y a su vez, disminuye la síntesis de mielina (Niranjan, N. et al., 2025).

La neuropatía periférica se puede asociar a la desnutrición o mala nutrición a raíz de una dieta desequilibrada. Al no cumplir con los requerimientos diarios, disminuyen las reservas hepáticas y disminuye la producción de mielina que recubre y protege las células nerviosas, sin esta protección, estas células dejan de funcionar correctamente y se desarrolla la neuropatía periférica. Los síntomas incluyen: falta de coordinación, dolor, entumecimiento en las extremidades superiores e inferiores, desequilibrio, pérdida sensorial y debilidad (FPN, 2024).

Deterioro cognitivo y demencia

Los adultos en edades superiores a los 65 años son más susceptibles a presentar deterioro cognitivo debido a muchos factores, incluyendo las carencias nutricionales, en este caso, la vitamina B12. En los estadios tempranos, la deficiencia de vitamina B12 puede provocar demencia reversible, principalmente cuando se presenta como única causa. Los primeros casos de deterioro cognitivo y demencia asociados al déficit de cobalamina se empezaron a registrar desde 1988 gracias a los aportes de Lindenbaum, et al, demostrando que los ancianos

desarrollaban deterioro cognitivo con niveles bajos de esta vitamina, pero se corregían al suplementar dicha carencia (*Badilla, A. 2022*).

Una investigación llevada a cabo por la Universidad de California en San Francisco, demostró que voluntarios mayores y sanos, con concentraciones más bajas de vitamina B12, pero dentro del rango normal mostraban signos de deficiencia neurológica y cognitiva. Lo mencionado anteriormente, se asoció a un mayor daño de las fibras nerviosas que propician la comunicación entre áreas cerebrales. Los autores sugieren que se deben actualizar las recomendaciones y requisitos actuales de vitamina B12, puesto que estudios previos que definían niveles saludables de vitamina B12 podrían haber omitido pequeñas alteraciones funcionales (*Leigh, S. 2025*).

Depresión

Se están llevando a cabo numerosos estudios con relación a la vitamina B12 y la depresión. La cobalamina es uno de los elementos esenciales para la síntesis de neurotransmisores monoamínicos en el cerebro. La vitamina B12 es interdependiente con otros nutrientes como la vitamina B6 y el folato, esto último afecta diversas vías neuronales; alteraciones en el funcionamiento de estas vías puede provocar depresión. La metilcobalamina junto al 5-metiltetrahidrofolato ayudan a convertir la homocisteína en metionina, que forma la S-adenosilmetionina, esencial para la síntesis de neurotransmisores, fosfolípidos y nucleótidos (*Prerna, S; Osama, S. et al., 2020*).

Riesgo de anemia

La anemia por deficiencia de vitamina B12 se representa por un descenso en la producción de eritrocitos, lo que provoca una alteración en la hematopoyesis, aumentando el tamaño de las células sanguíneas (macrocitosis). Los principales síntomas incluyen: fatiga, debilidad, piel pálida, trastornos neurológicos. Según la Organización Mundial de la Salud, la anemia causada por déficit de vitamina B12 es una de las más comunes, alcanzando el 6-15 % de la población en países desarrollados y el 20-30% en países en desarrollo. Los grupos más susceptibles son los ancianos y personas con dietas a base de frutas y vegetales (*Dr. Korzhykov, 2024*).

La anemia macrocítica y megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 genera alteraciones en la síntesis de ADN en los precursores hematopoyéticos; con la síntesis alterada, las células precursoras nucleadas en la médula ósea, generan núcleos anormales y eritrocitos macrocíticos. El desencadenante predominante de deficiencia de vitamina B12 es la anemia perniciosa causada por atrofia gástrica autoinmune, que resulta en una disminución del factor intrínseco indispensable para la absorción de la vitamina B12 (*Hariz, A; Priyanka, T. 2023*).

2.8 Métodos de evaluación de niveles de vitamina B12

Los exámenes de laboratorio para estimar los niveles de vitamina B12 se realizan en muestras de suero o plasma al extraer sangre venosa. Generalmente no es necesario ayunar. La prueba de vitamina B12 generalmente es la primera opción para evaluar una deficiencia de vitamina B12, actualmente no existe estándar de oro para definir esta deficiencia (*Apollo, 2025*).

2.8.1 Tipos de pruebas de laboratorio: Ensayos inmunoquímicos

El Inmunoensayo de vitamina B12 utiliza la metodología de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la cuantificación de la concentración de vitamina B12 en muestras de suero y plasma (heparina) empleando Sistemas de Inmunoensayo Access, Beckman Coulter. La metilcobalamina es la forma más predominante en el suero de los pacientes. La cianocobalamina es la forma más estable y es empleada como compuesto de referencia para cuantificar concentraciones de cobalamina en suero. Este es un tipo de ensayo inmunoenzimático de unión competitiva. Se adiciona la muestra a una cubeta de reacción en conjunto con cianuro potásico alcalino y ditiotreitól. Lo anterior desnaturaliza las proteínas de unión a la vitamina B12 y transforma la vitamina B12 a una forma equivalente a la cianocobalamina. Luego de la neutralización, se adicionan a la muestra el conjugado de fosfatasa alcalina de factor intrínseco y las partículas paramagnéticas recubiertas con IgG de cabra antimurinas. La vitamina B12 se une al conjugado de factor intrínseco, se realiza la incubación de la cubeta de reacción y se añade el sustrato quimioluminiscente, se mide la luz generada mediante un luminómetro. La luz generada es inversamente proporcional a la concentración de vitamina B12 en la muestra (Beckman Coulter, 2025).

2.8.2 Pruebas complementarias

Ácido Metilmalónico

La vitamina B12 es un cofactor indispensable para la L-metilmalonil-CoA mutasa, que participa en la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA. Los niveles bajos de vitamina B12

afectan la actividad de la L- metilmalonil-CoA mutasa, lo que ocasiona la conversión de metilmalonil-CoA en Ácido metilmalónico (*Minovic, I; Riphagen, I. et al., 2020*).

Los niveles séricos de Ácido metilmalónico (metabolito relacionado con la vitamina B12), se conocen como los marcadores más sensibles de los niveles de vitamina B12, niveles de ácido metilmalónico superiores a 0,271 umol/L establecen su deficiencia. La insuficiencia renal y la vejez pueden ser interferentes al momento de realizar esta prueba, puesto que aumentan los niveles del mismo (*Bialecamie, J; Bizzozero, L. et al., 2022*).

Homocisteína

La Homocisteína es un aminoácido que contiene azufre y se origina en el cuerpo como un subproducto del metabolismo de la metionina; la vitamina B12 es necesaria para metabolizar este aminoácido, por lo tanto, un aumento de homocisteína puede relacionarse al déficit de vitamina B12. Hay que considerar que no es un marcador exclusivo del déficit de vitamina B12, existen otras causas de hiperhomocisteinemia, que incluyen: Niveles de folato y vitamina B6, riesgo cardiovascular, enfermedad neurológica, insuficiencia renal, hipotiroidismo (*Dans, E. s.f*).

Niveles de homocisteína sérica superiores a 15 micromol/L sugieren deficiencia de vitamina B12. No obstante, este indicador tiene poca especificidad, debido a que factores como los niveles reducidos de folato y el deterioro de la función renal pueden causar interferencia (*Bialecamie, J; Bizzozero, L. et al., 2022*).

Holotranscobalamina

Es un complejo que se forma al unirse la vitamina B12 a la transcobalamina II, cuando se produce un déficit de vitamina B12 los niveles de este complejo disminuyen, por lo que se considera un medidor temprano de la deficiencia de vitamina B12 sérica. Los valores de referencia van desde 40 a 200 pmol/L. Es el primer parámetro que disminuye su concentración cuando existe baja ingesta de alimentos fuentes de vitamina B12 (*Dans, E. s.f.*).

2.8.3 Interpretación clínica de los niveles séricos: Rango normal, niveles bajos y altos

Los niveles normales de la vitamina B12 y la deficiencia difiere según la metodología empleada y el laboratorio que realice la medición, sin embargo, la mayoría establecen los valores en suero o plasma por debajo del rango normal aquellos inferiores a 200 - 250 pg/mL (148 - 185 pmol/L). Para captar un déficit real, se deben obtener estos valores al menos en dos ocasiones por separado con intervalos de tiempo (*Bialecamie, J; Bizzozero, L. et al., 2022*).

Siguiendo lo establecido por un consenso de expertos, valores séricos de vitamina B12 ≤ 200 pg/mL (≤ 148 pmol/L) son relacionados con la deficiencia; entre 201 y 300 pg/mL (149-221 pmol/L) son valores límites, considerados habitualmente como insuficientes; por el contrario, valores por encima de 300 pg/mL (> 221 pmol/L) son considerados como suficientes o adecuados (*Longa, J; Dinamarca J. et al., 2024*).

Niveles bajos de vitamina B12 pueden ser indicativo de anemias, trastornos de mala absorción, abuso crónico de alcohol, uso prolongado de algunos fármacos, dieta vegana o vegetariana.

Niveles altos de vitamina B12 son menos frecuentes, pero podrían indicar enfermedad hepática, ciertos tipos de leucemias, nefropatía, suplementación (*Apollo, 2025*).

2.8.4 Diagnóstico diferencial

La determinación de los niveles de vitamina B12 se emplea para evaluar enfermedades como la anemia perniciosa, anemia megaloblástica, alteraciones neurológicas y cognitivas. Sin embargo, existen múltiples factores que pueden reflejar alteraciones en los niveles de esta vitamina. Para establecer realmente un diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 es necesario realizar pruebas adicionales como la medición de los niveles séricos de ácido metilmalónico, concentración de homocisteína, contenido de holotranscobalamina. De igual forma, podría indicarse una prueba adicional, conocida como prueba de Schilling en adultos jóvenes y media edad. La anterior consiste en cuantificar la absorción de vitamina B12 radiomarcada libre, la cual se administra por vía oral, entre 1 y 6 horas por 1000 mcg de vitamina B12 parental, esta vitamina radiomarcada se excreta a través de la orina y se debe recolectar durante 24 horas, si la absorción es normal, más del 9% de la dosis administrada se encontrará en la orina. Para confirmar deficiencia de vitamina B12 también deben evaluarse resultados de biometrías hemáticas (*Larry, E. 2024*).

2.8.5 Limitaciones de los métodos diagnósticos

Existen algunas limitaciones al momento de interpretar los resultados de la prueba, estas incluyen: resultados falsos normales en los cuales el paciente presente síntomas de una

deficiencia y esta no se vea reflejada en los niveles determinados, lo que se conoce como deficiencia funcional de vitamina B12. No es un diagnóstico único, esta prueba debe interpretarse en conjunto con otras pruebas complementarias. La suplementación puede elevar temporalmente los niveles séricos, lo que podría enmascarar una deficiencia (*Apollo, 2025*).

Adicionalmente, en las pruebas en las que se utilicen anticuerpos, podrían generarse interferencias debido a la presencia de anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia perniciosa posee anticuerpos contra el factor intrínseco. La prueba debe evaluarse en conjunto con los síntomas, historial clínico y otros datos de interés (*Beckman Coulter, 2025*).

Falsos negativos

Hay factores que pueden ocasionar que los niveles de vitamina B12 parezcan más altos de lo que son, enmascarando una deficiencia y causando un falso negativo: trastornos sanguíneos como leucemia mieloide crónica, policitemia vera, enfermedad hepática, nefropatía, trastornos autoinmunes (*Testing, 2022*).

Falsos Positivos

Existen ciertos trastornos que aumentan el riesgo de detectar niveles reducidos de vitamina B12: Mieloma múltiple, infección por VIH, embarazo, uso de anticonceptivos orales, uso del fármaco fenitoína (*Testing, 2022*).

2.8.6 Importancia de la evaluación clínica conjunta

La deficiencia de vitamina B12 debe evaluarse exhaustivamente en conjunto con la historia clínica de cada paciente, un examen físico, haciendo énfasis en hallazgos gastrointestinales, neurológicos y hematológicos. Es importante rastrear antecedentes de enfermedad celíaca, procedimientos quirúrgicos, enfermedad de Crohn, molestias gastrointestinales, daño a la médula espinal, demencia, neuropatía periférica, estado mental. Siempre debe abordarse la etiología de la deficiencia, por ende, se debe complementar los resultados de laboratorio con la evaluación médica para realizar las correcciones pertinentes (*Ankar, A; Kumar, A. 2024*).

El cuadro clínico es el punto más importante al momento de evaluar la deficiencia de vitamina B12 sérica. Los niveles de vitamina B12 no se correlacionan fácilmente con los síntomas clínicos. Habitualmente, aquellos pacientes con niveles inferiores a 200 pg/mL presentan evidencia clínica significativa (*NICE, 2024*).

2.9 Recomendaciones y manejo de la deficiencia de B12

En el caso de los pacientes diabéticos se debe considerar la evaluación periódica de los niveles de vitamina B12, sobre todo en aquellos con mayor riesgo. La metformina tiende a reducir los niveles séricos de cobalamina con el paso de los años, por lo que la detección de dicha deficiencia podría tomar mucho tiempo antes de que se haga evidente. Se debe administrar tratamiento correctivo de acuerdo con las guías médicas actuales (*Dirección nacional de Farmacia y Drogas, Panamá, 2022*).

Suplementación oral

La vitamina B12 está presente en suplementos multivitamínicos y se encuentra principalmente en forma de cianocobalamina. Otras presentaciones frecuentes son la adenosilcobalamina, metilcobalamina e hidroxicobalamina. No hay estudios que demuestren que una presentación sea mejor que la otra. Algunos suplementos logran aportar dosis superiores a las recomendadas, 500 mcg o 1000 mcg, el organismo solo absorbe una pequeña cantidad (*NIH, 2024*).

Suplementación intramuscular

En el caso de la anemia perniciosa, el paciente requerirá la suplementación intramuscular de por vida. La dosis dependerá del cuadro clínico y la edad del paciente. Habitualmente se administran alrededor de 1000 mcg/día durante 2-7 días iniciando el tratamiento, seguido de 100 mcg/semana durante 1 mes (*Dra. Munsey, A; Brendle, D. et al., 2022*).

2.9.1 Prevención en pacientes tratados con metformina

Altas dosis de metformina aumentan el riesgo de niveles más bajos de vitamina B12. De igual forma, el consumo de este fármaco durante muchos años representa un factor de riesgo para desarrollar déficit de cobalamina (*Dirección nacional de Farmacia y Drogas, Panamá, 2022*).

2.9.2 Detección temprana

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios en Reino Unido (2022), sugieren la vigilancia periódica de los niveles de vitamina B12 en usuarios de metformina a

partir de los 2 años de consumo de este fármaco. Esto es útil para prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas al déficit de este nutriente.

2.9.3 Protocolos de seguimiento

Una vez confirmada la deficiencia se deben realizar las correcciones pertinentes dependiendo de la clínica del paciente. Algunos estudios han demostrado que la suplementación de vitamina B12 en conjunto con la ingesta de calcio oral en aquellos pacientes que consumen metformina logra una reversión de la mala absorción. Se deben monitorear constantemente los niveles de vitamina B12 para evaluar la concentración de vitamina B12 luego del tratamiento correctivo (*Ramzan, N; Khan, N. et al., 2024*).

2.9.4 Guías clínicas actuales: Recomendaciones ADA 2025

Monitoreo periódico de niveles de vitamina B12

- Dosis > 1 500 mg/día.
- Duración prolongada de tratamiento.
- Presencia de factores de riesgo (edad avanzada, neuropatía, anemia).

Intervenciones ante resultados bajos (<150 pmol/L)

- Iniciar suplementación de vitamina B12.
- Reevaluar niveles para asegurar normalización.
- Continuar tratamiento con metformina cuando no existan contraindicaciones clínicas.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Enfoque

Esta investigación presenta un enfoque cuantitativo, se realizó un análisis de suero sanguíneo para medir los niveles de vitamina B12 de los participantes; se aplicó un instrumento (encuesta validada por el juicio de 3 expertos; Dr. Endocrinólogo, Nutricionista y dietista y Tecnóloga Médica) para conocer la frecuencia de consumo de alimentos fuentes de vitamina B12. Según *Ramos, C (2020)*, en el método cuantitativo se analizan datos básicos para identificar la frecuencia de aparición del fenómeno objeto de estudio.

3.2 Alcance

El alcance es explicativo; se analizó la asociación entre las diversas variables y se explicó si estas influyen o no con la deficiencia de vitamina B12 (*Ramos, C. 2020*). Se identificó si existía o no asociación y cómo la edad, dieta, dosis y tiempo de tratamiento afectan o explican la variación de los niveles de vitamina B12.

3.3 Diseño

Posee un diseño no experimental; según *Rajiv, S. et al.*, en este tipo de estudios no se manipulan las variables, se analizaron datos de pacientes que ya estaban en tratamiento. Esta investigación es de corte transversal; se recolectaron los datos en un solo momento por participante, se evaluaron los niveles de vitamina B12 de pacientes diabéticos medicados con metformina atendidos en el Laboratorio J&C Especializado durante los meses de julio y agosto.

Tabla 1. Definiciones operacionales de las variables

Variables		Dimensiones	Definición conceptual	Tipo de variable según su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Unidad de medida
Independientes	Pacientes diabéticos tipo 2	Edad	Tiempo vivido por una persona desde su nacimiento (RAE, 2025).	Cuantitativa	18-49 50-75	Razón	años
		Dieta	Conjunto de alimentos sólidos y líquidos que una persona consume a diario (Claudia Ascencio, 2011).	Cuantitativa	Lácteos leche: Deficiencia <1 Adecuado ≥1 Yogurt: Deficiencia <1 Adecuado ≥1 Queso: Deficiencia <1 Adecuado ≥2 Cereales fortificados con B12 Deficiencia <1 Adecuado ≥1 Carnes: Deficiencia <100 Adecuado ≥100 Huevos: Deficiencia ≤3 Adecuado ≥4	Razón	taza/día taza/día rebanadas/día taza/día g/día número/día

					Mariscos: Deficiencia <100 Adecuado ≥100		g/día
	Metformina	Dosis	Cantidad de medicamento que debe administrarse en un momento dado (<i>Kumar, 2021</i>).	Cuantitativa	<850 850 >850	Razón	mg/día
		Tiempo de tratamiento	El intervalo de tiempo entre el inicio de la terapia y su última administración (<i>OpenHealth, 2019</i>).	Cuantitativa	Uso prolongado ≥ 2 años	Razón	años
Dependiente	Nivel de vitamina B12	Análisis de concentración de vitamina B12 en suero sanguíneo	Cantidad de vitamina B12 que hay en la sangre (<i>MedlinePlus, 2024</i>).	Cuantitativa	Deficiencia: ≤ 200 Límite: 201 - 300 Adecuado: > 300	Razón	pg/mL

3.4 Universo de estudio

Individuos de ambos sexos de 18-75 años diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina durante 2 o más años, pacientes ambulatorios de Laboratorios J&C Especializado, Chiriquí, 2025.

3.5 Tamaño de muestra

50 individuos formaron parte de este estudio.

3.6 Proceso Pre- Analítico

Reclutamiento

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

- Se acudió periódicamente a las instalaciones del Laboratorio J&C Especializado ubicado en la provincia de Chiriquí, Distrito de David, Corregimiento de David – San Mateo, Calle C sur, en Plaza Q (locales 6,5,7 y 8). Se llevó a cabo un abordaje con los pacientes; se les proporcionó un flyer con información referente al estudio sobre salud metabólica y vitamina B12 en personas que consumen el fármaco metformina, se les consultó si actualmente estaban bajo esa medicación y al ser una respuesta afirmativa, se les proporcionó información detallada sobre la investigación y se les invitó a participar.
- Se publicó un anuncio en la cuenta oficial del laboratorio (@labjespecializado) en redes sociales y se colocaron los contactos de los investigadores para mayor información e inscripciones.
- Se les solicitó a los participantes que mostraran algún documento que nos permitiera confirmar su diagnóstico y medicación (receta médica, certificado/informe médico o carnet). El cuestionario que se les aplicó, una vez obtenido el consentimiento, contenía preguntas sobre síntomas y medicación adicional que nos ayudó a verificar que no cumplieran con los criterios de exclusión.
- Los individuos aceptados fueron citados en el Laboratorio J&C Especializado. Se les explicó nuevamente en qué consistía el estudio, se les solicitó la firma del consentimiento informado, respuestas a la encuesta y se les realizó la toma de muestra sanguínea para el análisis de los niveles de vitamina B12.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
• Individuos de ambos sexos diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2. • Edad de 18-75 años. • Individuos medicados de forma ininterrumpida con Metformina por un mínimo de 2 años.	• Antecedentes de anemia perniciosa, insuficiencia pancreática, gastrectomía, cirugía bariátrica, cirugías intestinales. • Diagnóstico de enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, insuficiencia renal crónica, cáncer, gastritis atrófica, enfermedad hepática. • Veganos o vegetarianos estrictos. • Suplementación de vitamina B12 hasta 3 meses antes de la inclusión al estudio. • Tratamiento con fenitoína, isoniazida, omeprazol, aminosalicilatos, metrotexato, colchicina, neomicina. • Consumo de alcohol ≥ 1 bebidas por día. • Embarazo.

3.7 Proceso Analítico

Para asegurar resultados confiables en la determinación de los niveles de vitamina B12 de los pacientes, se les anunció las recomendaciones a seguir previo a la extracción sanguínea (no consumir suplementos multivitamínicos, no suspender tratamiento con metformina, no requiere

ayuno). Una vez completada la recolección de las muestras sanguíneas, se realizó la medición de los niveles séricos de vitamina B12 mediante el método de inmunoensayo de dos pasos de unión competitiva con detección por quimioluminiscencia empleando los sistemas del analizador de inmunoensayo Access 2. Se calibró el equipo correctamente y se utilizaron controles de calidad internos antes de la corrida analítica para garantizar la precisión, prevención de errores y cumplimiento de normativas según las guías de calidad en los laboratorios (ISO 15189).

Procedimientos de la prueba:

1. Registrar en el sistema del equipo Access 2 Beckman Coulter, los datos del paciente y la prueba solicitada (vitamina B12).
2. Verter 200 μL muestra de suero del paciente en una cubeta y colocarla en la posición correspondiente en el rack del equipo.
3. El sistema convierte todas las formas de vitamina B12 en un equivalente de cianocobalamina al añadir cianuro potásico y ditiotritol.
4. La vitamina B12 de la muestra compite con la vitamina B12 marcada con fosfatasa alcalina por los sitios de unión al factor intrínseco inmovilizado en micropartículas paramagnéticas.
5. Tras la incubación, se realizan lavados automáticos para eliminar el material no unido.
6. Se añade el sustrato quimioluminiscente y se genera una reacción que libera fotones.
7. El luminómetro del equipo mide la señal emitida; la intensidad de la luz es inversamente proporcional a la concentración de vitamina B12 en la muestra.

3.8 Proceso Post- Analítico

En el proceso de digitación de datos, se verificó el número de participantes y se analizó la información registrada utilizando el software Excel, SPSS y pruebas como t-Student, ANOVA y X^2 .

Tabla 3. Listado de materiales utilizados

Proceso Pre-analítico	Proceso Analítico	Proceso Post-analítico
• Flyer informativo • Consentimiento libre e informado. • Encuesta sobre alimentación. • Baraja de cartas • Jeringuillas y agujas calibre 21 y 23 • Alcohol • Torniquete • Algodones • Guantes • Tubo de tapa amarilla con gel separador. • Centrífuga	• Reactivo Access vitamina B12. • Calibrador para test de vitamina B12. • Control LYPHOCHEK LEVEL 1. • Control LYPHOCHEK LEVEL 2. • Equipo Access 2 Beckman Coulter e Immunoassay System. • Cubetas de muestras • Guantes	• Computadora • Software Excel y SPSS.

3.9 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con sujetos humanos

Aspectos éticos

El artículo 37 de la Ley 84 del 14 de mayo del 2019 en Panamá, establece que toda investigación con participantes humanos tendrá que ser aprobada de manera ética por un comité de bioética de investigación que esté debidamente acreditado. Atendiendo a lo anterior, este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Investigación del Hospital DR. Luis “Chicho” Fábrega (*Nota 080 CBI-HRLCHF/2025*).

Según el artículo 59 de la Ley 14 de mayo del 2019 en Panamá, tanto el investigador principal como los demás investigadores que participen deben garantizar los derechos de los participantes de la investigación, disminuyendo riesgos y protegiendo la atención integral.

Lineamientos internacionales:

- Para garantizar que esta investigación sea científicamente válida, éticamente aceptable y socialmente responsable, respetando la dignidad, derechos, bienestar y seguridad de los participantes, este estudio se desarrolló en base a lo establecido por la Declaración de Helsinki, informe de Belmont, Normas de Buenas Prácticas clínicas, Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en humanos (CIOMS). Cada una de las anteriores actúan como normativas éticas y estándares internacionales en la investigación.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se utilizó el programa estadístico SPSS para ordenar y analizar los datos obtenidos en esta investigación. Los resultados que se presentan a continuación corresponden a la información recolectada durante la fase de muestreo realizada a los pacientes diabéticos tratados con metformina incluidos en el estudio, quienes fueron atendidos en el Laboratorio J&C Especializado en la provincia de Chiriquí durante los meses de julio y agosto del año 2025. Los resultados se organizaron en gráficas y tablas para facilitar su interpretación y comprensión.

Tabla 4. *Datos demográficos de pacientes diabéticos tratados con metformina incluidos en el estudio.*

Sexo de la población					
Válido		Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Femenino	33	66.0	66.0	66.0
	Masculino	17	34.0	34.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	
Grupo etario (años)					
Válido		Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	18-49 años	9	18.0	18.0	18.0
	50-75 años	41	82.0	82.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

En la tabla 4, se pueden observar los porcentajes de la población del estudio, en total, participaron 50 personas. Se observó una mayor participación femenina, representando un 66.0% de la población total estudiada, mientras que los varones un 34.0%.

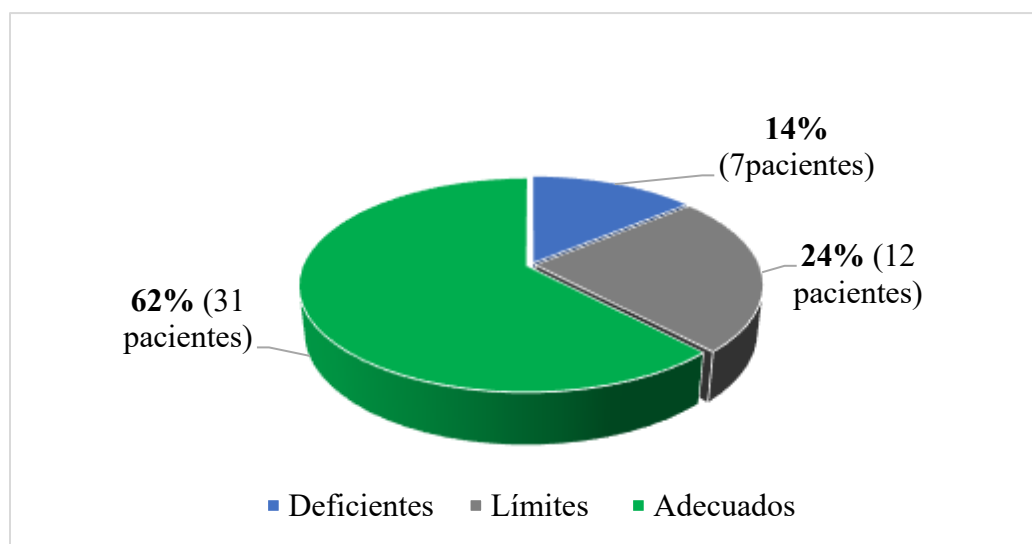
Se dividieron en dos grupos etarios, de 18 a 49 años, quienes representan el 18% (9 pacientes) de la población total del estudio y el grupo de 50 a 75 años un 82% (41 pacientes). Las edades de los pacientes oscilan entre los 35 y 74 años, siendo la edad promedio 59 años.

Estadísticas de la Encuesta Nacional de Salud (2020), reveló que, en Panamá, la mayor prevalencia de diabetes mellitus se observa en las edades de 60 a 69 años.

Tabla 5. *Clasificación de los valores obtenidos de la medición de los niveles séricos de Vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina incluidos en el estudio.*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
				válido	acumulado
Válido	Deficientes				
	< 200 pg/mL	7	14.0	14.0	14.0
	Límites (bajos)				
	201-300 pg/mL	12	24.0	24.0	38.0
	Adecuados				
	> 300 pg/mL	31	62.0	62.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

Gráfica 1. Representación de los niveles séricos de vitamina B12 obtenidos



La gráfica 1 muestra la distribución de los niveles séricos de vitamina B12 en la población estudiada. Se observa que el 14% de los pacientes presentaron valores deficientes (valor promedio: 166 pg/mL), lo cual coincide con un estudio transversal publicado en Países Bajos por Groothkamphuis et al, quienes determinaron que el 14.1% de los pacientes que tomaban metformina presentaban deficiencia de vitamina B12.

El 24% de los participantes de este estudio se encuentra en el rango límite (valor promedio: 267 pg/mL), y la mayoría, un 62%, posee niveles adecuados de vitamina B12 (valor promedio: 432 pg/mL). Estos resultados indican que, aunque la mayoría de los participantes mantienen concentraciones normales de esta vitamina, un porcentaje relevante presenta niveles subóptimos que podrían requerir seguimiento o intervención.

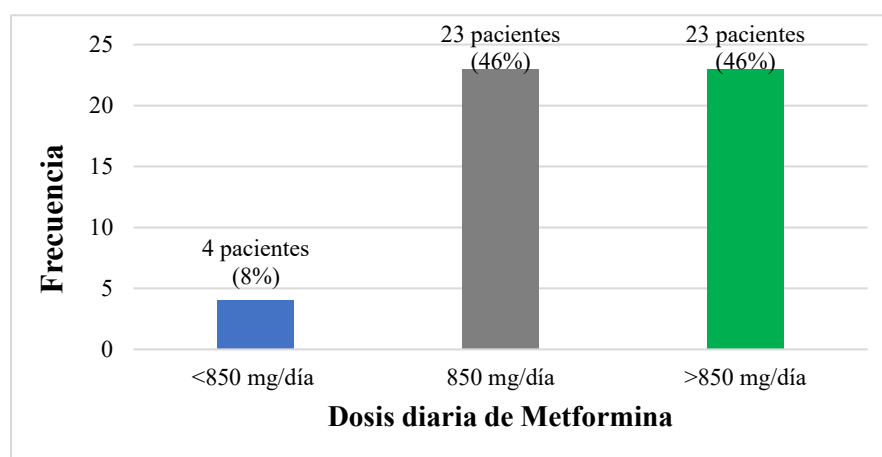
Niveles inferiores a 200 pg/mL concuerdan con deficiencia, niveles dentro del rango límite de 200-300 pg/mL pueden presentar deficiencia, no obstante, es necesario recurrir a pruebas adicionales más sensibles como lo son la determinación de ácido metilmalónico y homocisteína,

en ambos casos, estos deben encontrarse elevados cuando exista déficit de vitamina B12 (Paniagua, I; Pamos, M; Pere J. 2023).

Tabla 6. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.

	Metformina	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<850 mg/día	4	8.0	8.0	8.0
	850 mg/día	23	46.0	46.0	54.0
	>850 mg/día	23	46.0	46.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

Gráfica 2. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.



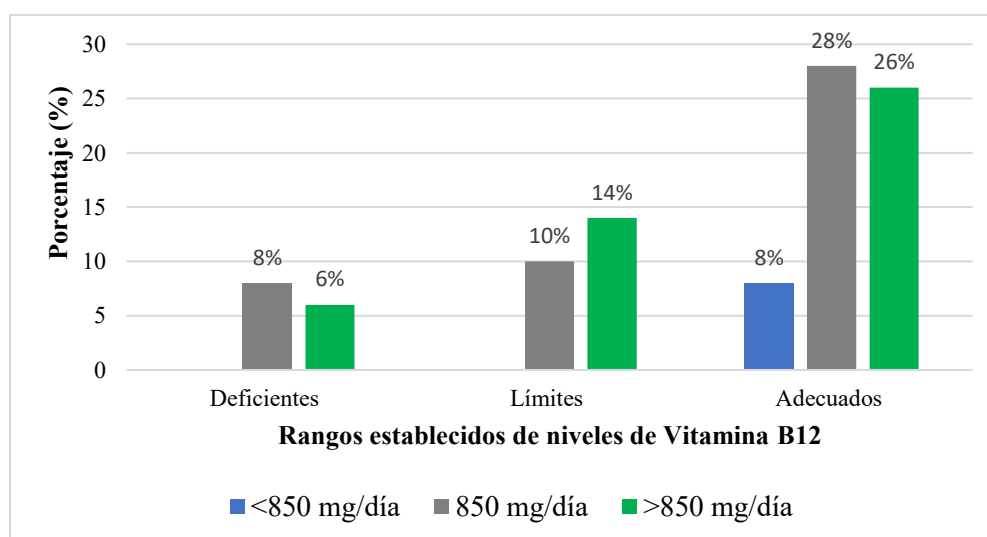
En la tabla 6 y la gráfica 2 se observa la distribución de los pacientes según la dosis diaria de metformina consumida. El 8% de los pacientes (4 individuos) consumen dosis inferiores a 850

mg/día, mientras que el 46% (23 pacientes) consumen una dosis de 850 mg/día. De igual forma, los 23 individuos restantes (46%) ingieren metformina a dosis superiores a 850 mg/día. Esto indica que la mayoría de los pacientes consumen dosis iguales o mayores a 850 mg/día.

Tabla 7. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.

		Deficientes		Límites		Adecuados		Total
		<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	%
Válido	<850 mg/día	0	0.0	0	0.0	4	8.0	8.0
	850 mg/día	4	8.0	5	10.0	14	28.0	46.0
	>850 mg/día	3	6.0	7	14.0	13	26.0	46.0
Población total = 50								100.0

Gráfica 3. Dosis diaria de metformina en pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12 obtenidos.



La tabla 7, relaciona la dosis diaria de metformina (menos de 850 mg/día, 850 mg/día y más de 850 mg/día) con los rangos de los niveles de vitamina B12 en los pacientes (Deficiente, Límites, Adecuados). En la gráfica 3 se observa que los pacientes con niveles deficientes y límites no consumen dosis menores a 850 mg/día; de los 31 pacientes que presentaron niveles adecuados de vitamina B12, 4 consumen dosis inferiores a 850 mg/día, lo que representa el 8% de la población total. Dosis bajas de metformina parecen asociarse a niveles adecuados de esta vitamina.

Del grupo de los deficientes, 4 pacientes (8%), consumen dosis de 850 mg/día, de igual forma, 5 pacientes (10%) con valores límites son tratados con este fármaco. Con esta dosis, hay mayor riesgo de desarrollar deficiencia o niveles límites de vitamina B12, aunque una gran parte todavía mantiene niveles adecuados.

3 de los participantes deficientes y 7 de los pacientes con valores límites, consumen dosis superiores a 850 mg/día, lo que representa el 6 y 14% de la población total estudiada. Lo cual sugiere que a mayores dosis hay mayor tendencia a padecer valores límites de vitamina B12.

Un estudio realizado por Al Saeed y Baraja en el 2021, reveló que el 4.3% de las personas que consumían dosis superiores a 1000 mg/día de metformina presentaron deficiencia, y quienes consumían dosis inferiores a esta, representaban un 2.5%.

En el presente estudio un 13% de quienes consumen dosis superiores a 850 mg/día padecen deficiencia y un 30% valores límites de vitamina B12. El 22% de los pacientes que consumen dosis inferiores a 850 mg/día se encuentran dentro del rango límite bajo y el 17% en el rango con déficit.

Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre la dosis de metformina y los niveles séricos de vitamina B12 en los 50 pacientes evaluados, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

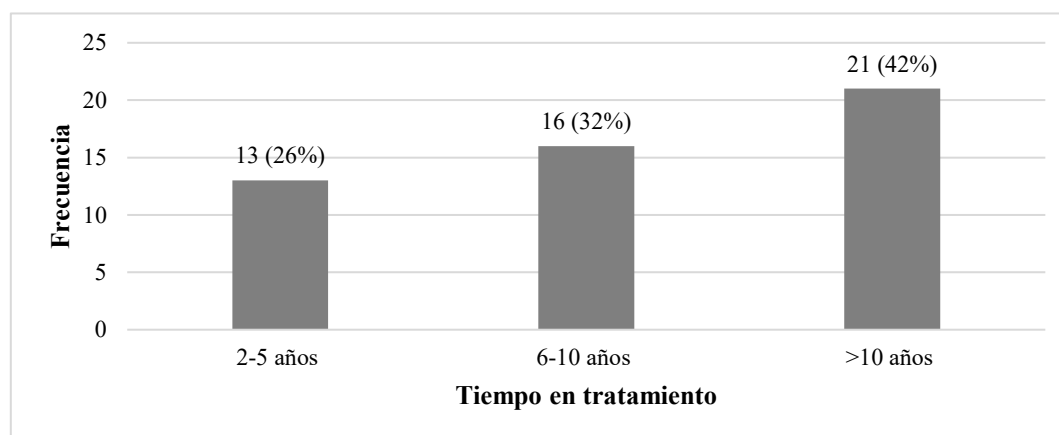
$$X^2 = 3.76; \text{gl} = 4; p = 0.44$$

Aunque se observó que los pacientes con dosis superiores a 850 mg/día presentaron una mayor proporción dentro del subgrupo con valores límites de vitamina B12, esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico, lo que sugiere que la dosis del fármaco por sí sola, no explica las variaciones en los niveles de vitamina B12 en esta población.

Tabla 8. *Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.*

Válido		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	2-5 años	13	26.0	26.0.0	26.0
	6-10 años	16	32.0	32.0	74.0
	>10 años	21	42.0	42.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

Gráfica 4. *Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.*

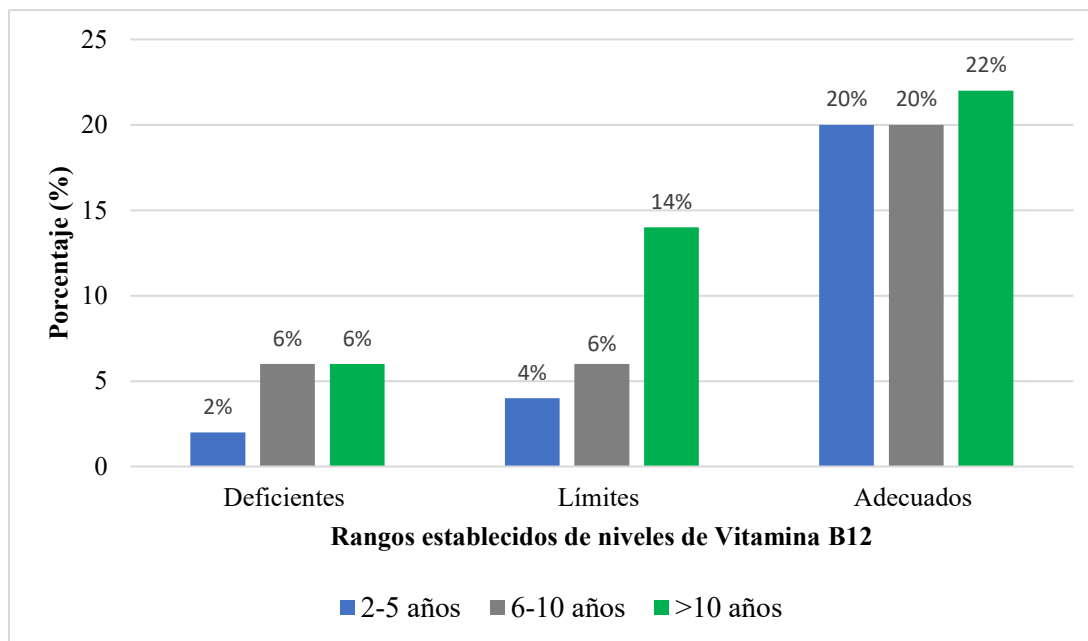


La gráfica 4 representa la cantidad de pacientes que han consumido metformina durante determinados periodos tiempo. La tabla 8 indica que el 26% de los pacientes han estado consumiendo el fármaco durante 2-5 años, el 32% durante 6-10 años y el 42% de los pacientes del estudio, han consumido este fármaco por más de una década.

Tabla 9. *Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.*

		Deficientes		Límites		Adecuados		Total
		<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	%
Válido	2-5 años	1	2.0	2	4.0	10	20.0	26.0
	6-10 años	3	6.0	3	6.0	10	20.0	32.0
	>10 años	3	6.0	7	14.0	11	22.0	42.0
	Población total = 50							

Gráfica 5. *Tiempo de tratamiento con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12 obtenidos.*



La tabla 9 muestra la distribución de los niveles de vitamina B12 (deficientes, límites y adecuados) según el tiempo de uso del medicamento (años) con sus respectivas frecuencias y porcentajes. En la gráfica 5 se aprecia que los casos deficientes se observan mayoritariamente en los grupos de 6 a 10 y más de 10 años de consumo de metformina (6%). La deficiencia de vitamina B12 parece aumentar con el tiempo de uso del antidiabético.

El grupo que ha consumido el medicamento por más de 10 años concentra la mayoría de los casos en rango límite, un 14% de la población total, esto se sugiere que los pacientes con más de una década de tratamiento muestran con mayor frecuencia valores limítrofes de vitamina B12.

En relación con aquellos individuos con niveles adecuados de vitamina B12, se observa una proporción más equilibrada, siendo el 20% quienes han consumido el fármaco durante 2 a 5 y 6

a 10 años, por su parte, el 22% con niveles adecuados de vitamina B12 lo han consumido por más de una década, lo que sugiere que no todos los individuos a largo plazo desarrollan deficiencia, posiblemente por variaciones individuales, dieta o suplementación.

Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre el tiempo de consumo de metformina y los niveles séricos de vitamina B12 en los 50 pacientes evaluados, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

$$X^2 = 2.75; \text{ gl} = 4; \mathbf{p = 0.60}$$

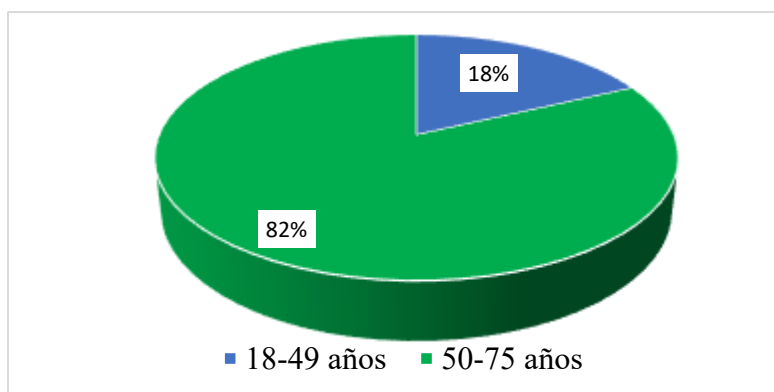
Un estudio publicado por Hurley, K; Kim, P; et al en el año 2023 reveló que, por cada año de tratamiento, aumentaba el 5% en la probabilidad de deficiencia.

Aunque los resultados del presente estudio mostraron una tendencia creciente en la proporción de sujetos con deficiencia o niveles límites de vitamina B12 conforme aumentó el tiempo de tratamiento con metformina, la asociación obtenida no fue estadísticamente significativa, esto sugiere que, si bien podría existir una asociación entre ambas variables, los datos de esta investigación no permiten confirmarla con un nivel de confianza del 95%, aun así, los resultados concuerdan parcialmente con investigaciones previas que señalan un incremento progresivo del riesgo de deficiencia conforme aumenta la duración del tratamiento.

Tabla 10. *Edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio.*

		Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	18-49 años	9	18.0	18.0	18.0
	50-75 años	41	82.0	82.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

Gráfica 6. *Distribución del porcentaje de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según la edad.*

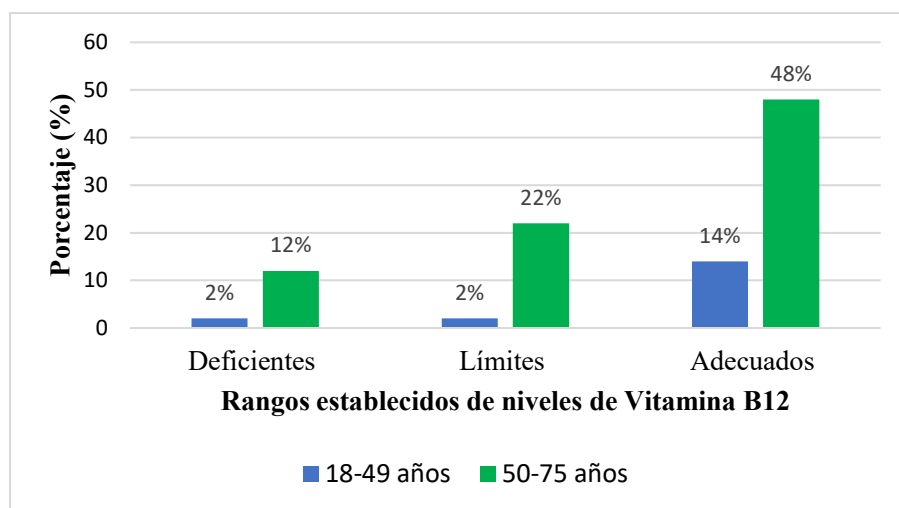


En la gráfica 6 se observa que el 82% (41 pacientes) tenían 50 años o más, siendo la edad promedio, 63 años. El 18% (9 pacientes) tenían de 18 a 49 años, siendo la edad promedio, 43 años.

Tabla 11. *Edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.*

		Deficientes		Límites		Adecuados		Total
		<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	%
Válido	18-49 años	1	2.0	1	2.0	7	14.0	18.0
	50-75 años	6	12.0	11	22.0	24	48.0	82.0
Población total = 50								100

Gráfica 7. *Edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en el estudio según los rangos establecidos de los niveles de vitamina B12 obtenidos.*



La gráfica 7 sugiere que los pacientes con valores de vitamina B12 deficientes y límites predominan en el grupo de 50 a 75 años, con porcentajes de 12 y 22%, respectivamente, con una edad promedio de 64 años. Del mismo modo, la mayoría de los pacientes con niveles adecuados pertenecen también a este grupo etario (48%). No obstante es importante señalar que 41 de los 50 participantes del estudio tienen más de 50 años, por lo que, la frecuencia de resultados en este grupo puede deberse principalmente a la composición de la muestra; aun así, los resultados coinciden con la literatura científica, que indica que los adultos mayores presentan una mayor susceptibilidad a la disminución de los niveles de vitamina B12, ya sea debido a una menor absorción intestinal, cambios fisiológicos asociados a la edad o uso de metformina.

Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre la edad de los pacientes los niveles séricos de vitamina B1, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

$$X^2 = 1.23; \text{gl} = 4; p = 0.54$$

Aunque se observó que los pacientes mayores de 50 años mostraron una tendencia a presentar valores deficientes o límites de vitamina B12, esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico en esta muestra.

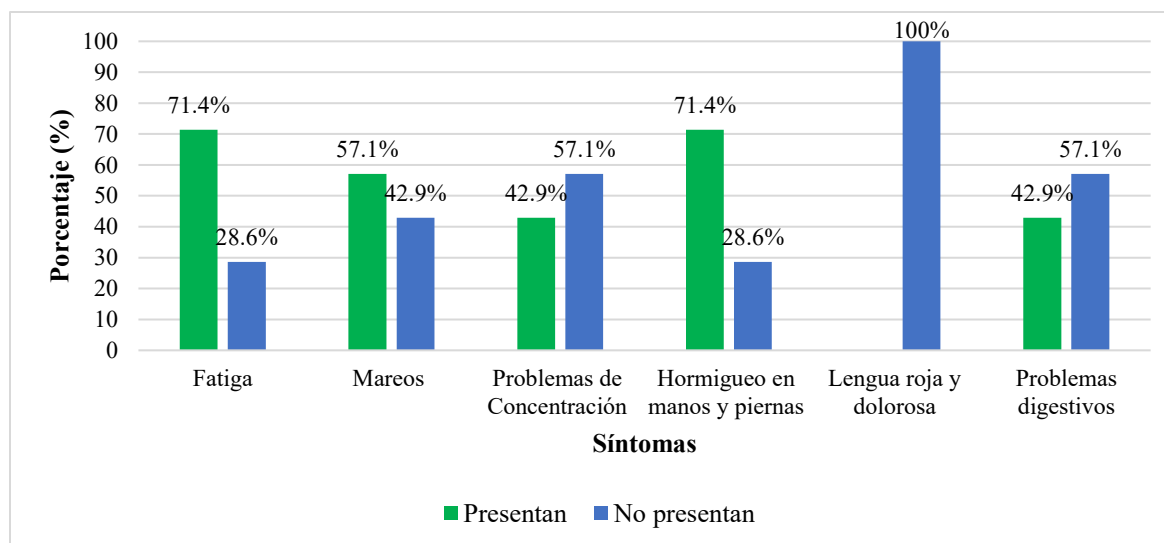
La deficiencia de vitamina B12 tienen mayor prevalencia en personas de edad avanzada, principalmente en aquellos mayores de 65 años, quienes tienen una prevalencia entre el 10-15%. Las causas probables incluyen una reducción en la producción de factor intrínseco y una menor eficiencia en la absorción. Lo anterior concuerda con un estudio publicado por Wong et al., que documentó una mayor prevalencia de deficiencia en las poblaciones de mayor edad (*Sahar, M; Fatma, E; et al., 2025*).

Tabla 12. *Síntomas de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12.*

	Fatiga	Deficientes		Límites		Adecuados	
		<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Válido	Presentan	5	71.4	4	33.3	19	61.3
	No presentan	2	28.6	8	66.7	12	38.7
	Total	7	100.0	12	100.0	31	100.0
	Mareos	Deficientes		Límites		Adecuados	
		<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Válido	Presentan	4	57.1	7	58.3	14	45.2
	No presentan	3	42.9	5	41.7	17	54.8
	Total	7	100.0	12	100.0	31	100.0

Problemas de concentración		Deficientes		Límites		Adecuados	
		<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Válido	Presentan	3	42.9	4	33.3	10	32.3
	No presentan	4	57.1	8	66.7	21	67.7
	Total	7	100.0	12	100.0	31	100.0
Hormigueo en manos y piernas		Deficientes		Límites		Adecuados	
		<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Válido	Presentan	5	71.4	9	75.0	20	64.5
	No presentan	2	28.6	3	25.0	11	35.5
	Total	7	100.0	12	100.0	31	100.0
Lengua roja y dolorosa		Deficientes		Límites		Adecuados	
		<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Válido	Presentan	0	0.0	1	8.3	1	3.2
	No presentan	7	100.00	11	91.7	30	96.8
	Total	7	100.0	12	100.0	31	100.0
Problemas digestivos		Deficientes		Límites		Adecuados	
		<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Válido	Presentan	3	42.9	7	58.3	14	45.2
	No presentan	4	57.1	5	41.7	17	54.8
	Total	7	100.0	12	100.0	31	100.0

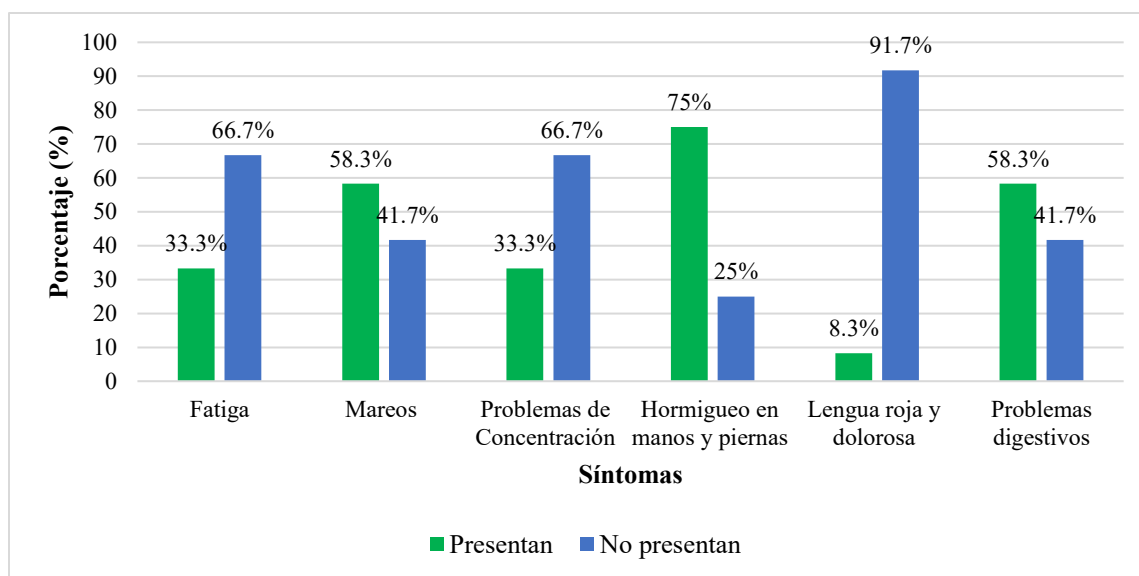
Gráfica 8. *Sintomatología de los participantes del estudio que presentaron deficiencia de Vitamina de B12.*



En el grupo de los participantes que presentaron niveles deficientes de vitamina B12, se realizó una clasificación según la presencia o ausencia de diversos síntomas asociados a esta condición. Los resultados se expresan en porcentajes con base en el total de los participantes con deficiencia (n=7), los síntomas fueron analizados de forma independiente.

De acuerdo con los datos obtenidos, los síntomas con mayor frecuencia fueron la fatiga y el hormigueo en extremidades inferiores y superiores, ambos reportados por el 71.4% de los participantes con deficiencia; seguido de mareo, presente en un 57.1% de individuos pertenecientes a este grupo, así como problemas digestivos y de concentración, ambos con un 42.9%.

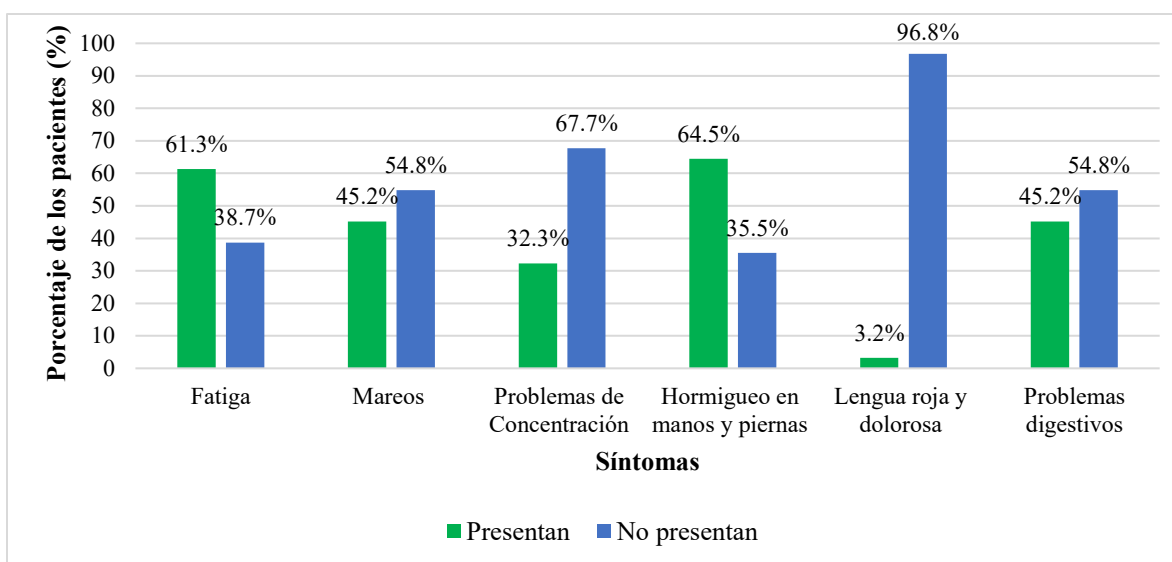
Gráfica 9. *Sintomatología de los participantes del estudio que presentan valores límites de Vitamina de B12.*



De igual forma, en el grupo de los participantes que presentaron niveles límites de vitamina B12, se realizó una clasificación según la presencia o ausencia de diversos síntomas asociados a esta condición. Los resultados se expresan en porcentajes con base en el total de los participantes con valores límites ($n=12$), los síntomas fueron analizados de forma independiente.

De acuerdo con los datos obtenidos, en orden de mayor a menor frecuencia, los pacientes de esta categoría refirieron, hormigueo en manos y piernas (75%), mareos y problemas digestivos (58.3%), problemas de concentración y fatiga (33.3%), lengua roja y dolorosa (8.3%).

Gráfica 10. *Sintomatología de los participantes del estudio que presentan valores adecuados de Vitamina de B12.*



Por otra parte, en el grupo de los participantes que presentaron niveles adecuados de vitamina B12, se realizó una clasificación según la presencia o ausencia de diversos síntomas asociados a esta condición. Los resultados se expresan en porcentajes con base en el total de los participantes con valores adecuados (n=31), los síntomas fueron analizados de forma independiente.

Los datos obtenidos se observan en la gráfica 10, en orden de mayor a menor frecuencia, los pacientes de esta categoría refirieron, hormigueo en manos y piernas (64.5%), fatiga (61.3%), mareos y problemas digestivos (45.2%), problemas de concentración (32.3%) y lengua roja y dolorosa (3.2%).

La literatura indica que el síntoma principal es la fatiga, la cual se acompaña de otros síntomas iniciales; una deficiencia grave de vitamina B12 suele provocar alteraciones neurológicas, lo que, a su vez, genera hormigueo en extremidades superiores e inferiores, confusión y demencia (Johnson, L. 2024).

Los síntomas con mayor prevalencia en la población de esta investigación incluyen: Hormigueo en manos y piernas, fatiga, mareos y problemas digestivos, un pequeño porcentaje refirió lengua roja y dolorosa, si bien podría ser un indicativo de deficiencia de vitamina B12, de igual forma puede asociarse al síndrome de boca ardiente que se atribuye a la propia enfermedad, con mayor impacto en quienes lleven un estilo de vida poco saludable y niveles glucémicos mal controlados (Rohani, B. 2019).

En el presente estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las diversas variables evaluadas y la deficiencia de metformina en pacientes diabéticos tratados con metformina. Esta ausencia de asociación puede atribuirse a múltiples factores, principalmente al tamaño de la muestra y la distribución de los pacientes por grupo. De igual forma se observó una alta variabilidad en los niveles individuales de vitamina B12, especialmente en los grupos de dosis más altas, lo que podría enmascarar patrones claros. Adicionalmente es relevante señalar la importancia de la complementariedad de ciertas pruebas que ayuden a la detección de una deficiencia de vitamina B12, se requiere más de una determinación para lograr captar el déficit, por lo que ciertos valores límites podrían estar excluidos de una deficiencia real. Aunque no se observó una asociación significativa los valores límites de vitamina B12 merecen atención clínica y podrían funcionar como indicador temprano de alteraciones nutricionales. Cuando se suspende el consumo suficiente de vitamina B12, las reservas del organismo suelen agotarse durante los próximos 3-5 años. Los trastornos hepáticos pueden interferir con el almacenamiento de esta vitamina, puesto que se almacena en el hígado, el daño al tejido hepático libera parte de la vitamina B12 al torrente sanguíneo y esto aumenta artificialmente la concentración sérica, aun cuando los tejidos puedan permanecer deficientes y pierdan funcionalidad, de igual manera,

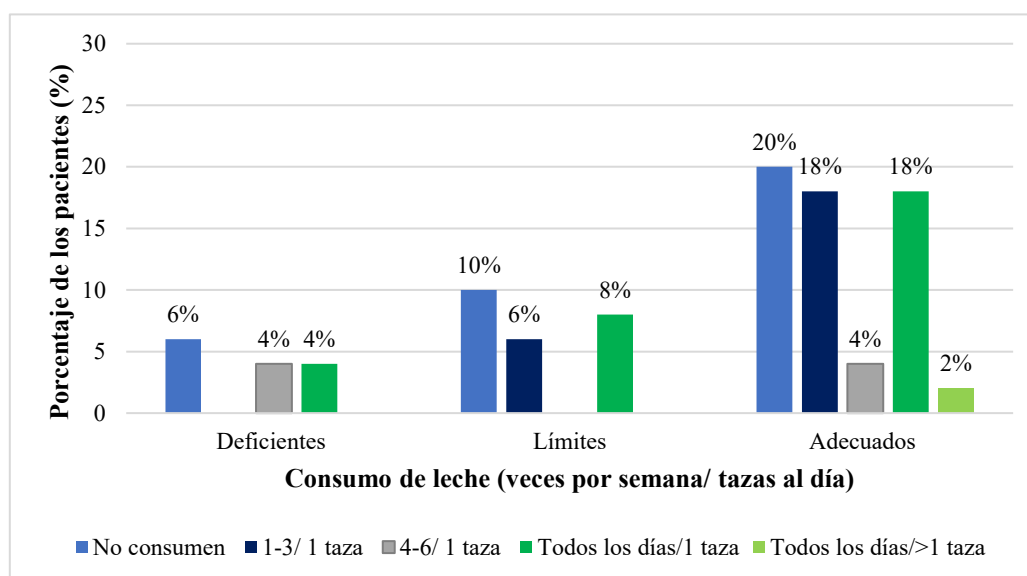
puede producirse un aumento de haptocorrina y el resultado aparecerá elevado o normal, aun cuando la fracción activa esté disminuida (*Johnson, L. 2024*).

El método utilizado cuantifica la concentración total de la cobalamina, no distingue las fracciones activas, unidas a transcobalamina II, e inactivas, unidas a haptocorrina (*Beckman Coulter, 2025*).

Tabla 13. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de leche.*

Dieta según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12								
	Leche	Deficientes		Límites		Adecuados		Total
	(veces por semana/ tazas al día)	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	%
Válido	No consume	3	6.0	5	10.0	10	20.0	36.0
	1-3/ 1 taza	0	0.0	3	6.0	9	18.0	24.0
	4-6/ 1 taza	2	4.0	0	0.0	2	4.0	8.0
	Todos los días/ 1 taza	2	4.0	4	8.0	9	18.0	30.0
	Todos los días/>1 taza	0	0.0	0	0.0	1	2.0	2.0
Población total: 50								100.0

Gráfica 11. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de Leche.*



En todos los grupos se observa una mayor prevalencia de pacientes que no consumen leche; los pacientes con deficiencia de Vitamina B12, un 6% (3 participantes); en los pacientes con valores límites, un 10% (5 participantes) y en los pacientes con valores adecuados de Vitamina B12, un 20% (10 participantes), no consumen leche del total de los participantes.

Los pacientes que consumen todos los días a la semana leche, en cantidades de 1 taza diaria, suman el 30% de la población total, distribuidos de la siguiente manera: pacientes con deficiencia de Vitamina B12, representan el 4% (2 participantes), mientras que pacientes con valores límites de Vitamina B12, un 8% (4 pacientes) y pacientes con valores adecuados de Vitamina B12, representan el 18% (9 participantes).

Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre el consumo de leche de los pacientes y los niveles séricos de vitamina B12, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

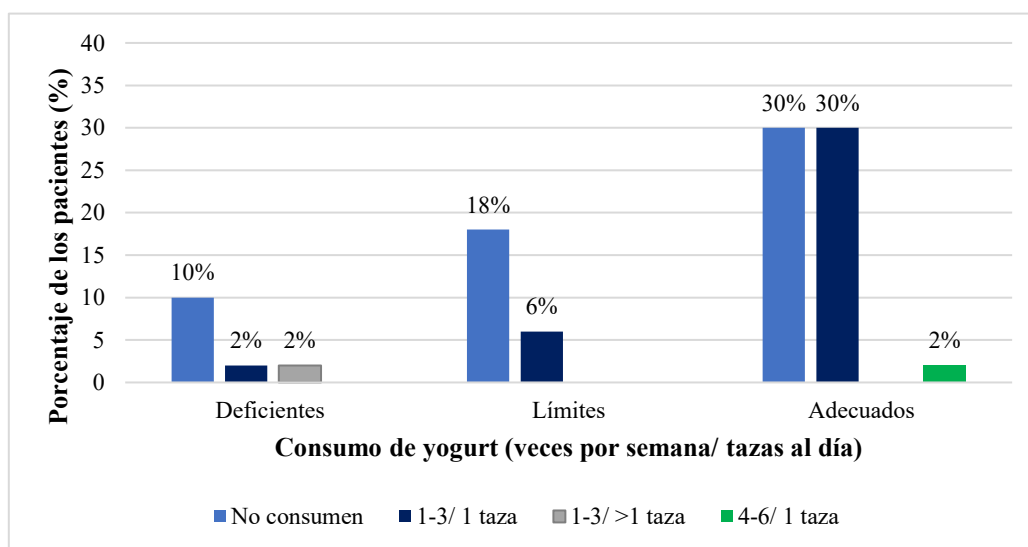
$$X^2 = 10.24; p = 0.248$$

Aunque se observó que los pacientes con mayor consumo de leche muestran una tendencia a presentar valores adecuados de vitamina B12, esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico en esta muestra.

Tabla 14. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de yogurt.*

Dieta según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12								
	Yogurt	Deficientes		Límites		Adecuados		Total
	(veces por semana/ tazas al día)	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	%
Válido	No consume	5	10.0	9	18.0	15	30.0	58.0
	1-3/ 1 taza	1	2.0	3	6.0	15	30.0	38.0
	1-3/ >1 taza	1	2.0	0	0.0	0	0.0	2.0
	4-6/ 1 taza	0	0.0	0	0.0	1	2.0	2.0
Población total: 50								100.00

Gráfica 12. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de yogurt.*



Los pacientes con déficit de vitamina B12 representan un 14% (7 pacientes) del total, de estos, un 10% (5 pacientes) no consumen yogurt, mientras que el otro 4% lo consumen de 1 a 3 veces a la semana, un 2% consume 1 taza diaria y el otro 2% más de 1 taza.

Los pacientes con valores límites representan un 24% (12 pacientes) del total, del cual un 18% (9 pacientes) no consumen yogurt y el otro 6% (3 pacientes) lo consumen de 1 a 3 veces a la semana, 1 taza diaria.

Los pacientes con valores adecuados de vitamina B12 representan el 62% (31 pacientes), de los cuales un 30% (15 pacientes) no consumen yogurt, otro 30% lo consumen 1 a 3 días a la semana, 1 taza por día y el otro 2% de 4 a 6 días a la semana, 1 taza diaria.

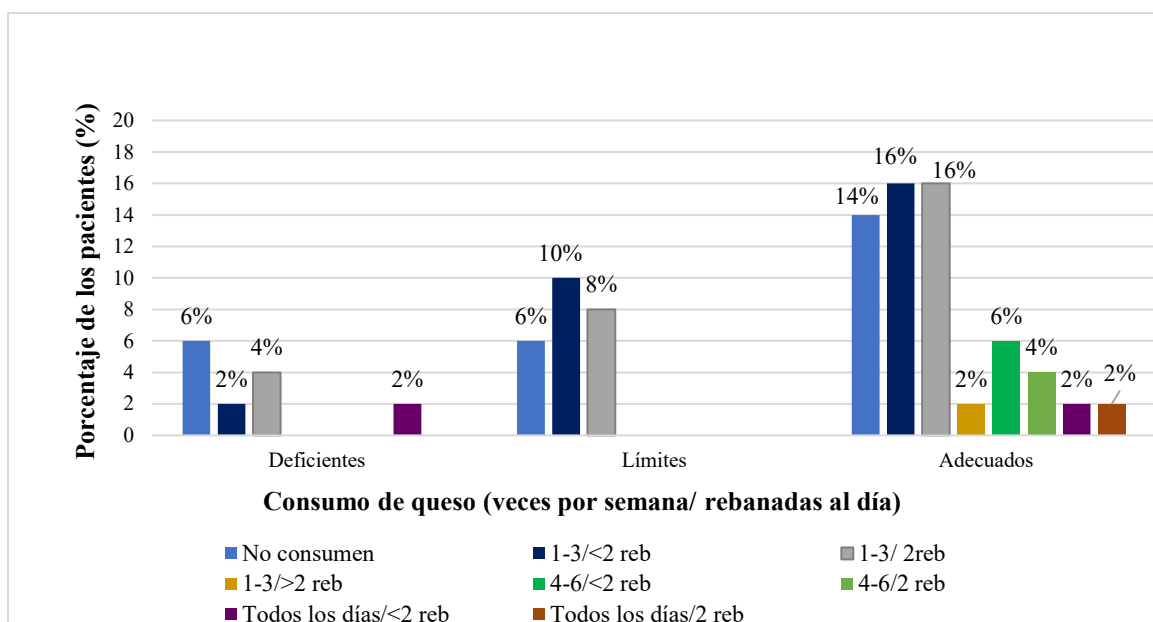
Al realizar la prueba estadística X^2 para comprobar si existía asociación entre el consumo de yogurt y los valores de vitamina B12 séricos, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

$X^2 = 5.84$; **Valor p = 0.441**

Tabla 15. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de queso.*

Dieta según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12								
	Queso	Deficientes		Límites		Adecuados		Total
	<i>(veces por semana/ rebanadas al día)</i>	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	%
Válido	No consume	3	6.0	3	6.0	7	14.0	26.0
	1-3/ <2 reb.	1	2.0	5	10.0	8	16.0	28.0
	1-3/ 2 reb.	2	4.0	4	8.0	8	16.0	28.0
	1-3/>2 reb.	0	0.0	0	0.0	1	2.0	2.0
	4-6/<2 reb.	0	0.0	0	0.0	3	6.0	6.0
	4-6/2 reb.	0	0.0	0	0.0	2	4.0	4.0
	Todos los días/<2 reb.	1	2.0	0	0.0	1	2.0	4.0
	Todos los días/2 reb.	0	0.0	0	0.0	1	2.0	2.0
Población total: 50								100

Gráfica 13. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de queso.*



El 14% (7 pacientes) del total de participantes corresponde a pacientes con deficiencia de vitamina B12, de este 14%, el 6% (3 pacientes) no consume queso mientras que un 2% (1 paciente), lo consume 1 a 3 días a la semana, menos de 2 rebanadas diarias. Los pacientes con valores límites de vitamina B12 representan un 24% (12 pacientes) del total, de este 24%, un 10% (5 pacientes) consumen queso, 1 a 3 veces a la semana, <2 rebanadas y un 6% no consume queso. Los pacientes con valores adecuados de vitamina B12 representan un 62% (31 pacientes) del total, de este 62% un 32% (16 pacientes), consumen queso de 1 a 3 veces por semana, sin embargo, un 16% ingiere <2 rebanadas diarias y el otro 16%, 2 rebanadas por día, un 14% (7 pacientes) no consumen queso.

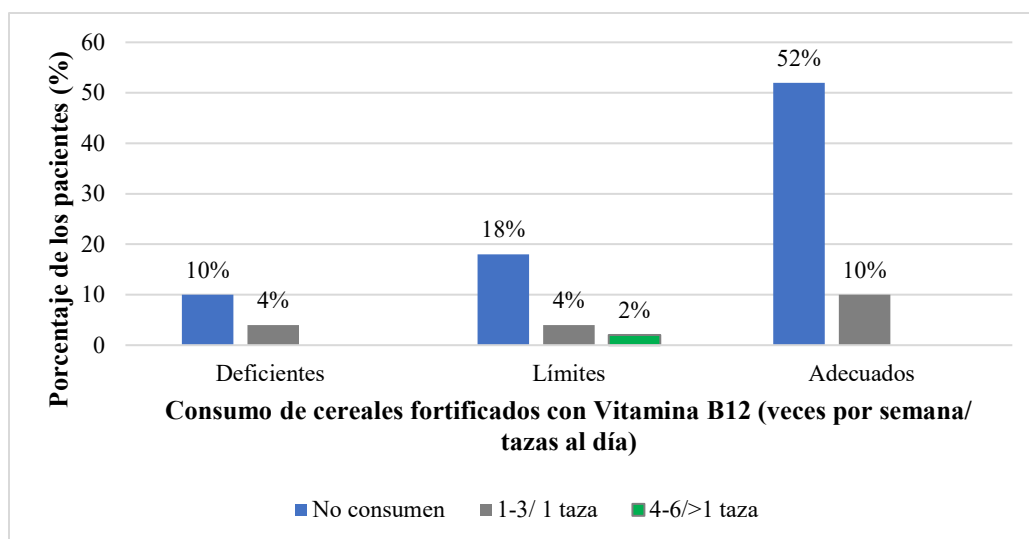
Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre el consumo de queso de los pacientes y los niveles séricos de vitamina B12, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

$$X^2 = 8.92 \quad \text{Valor } p = 0.350$$

Tabla 16. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de cereales fortificados con Vitamina B12.*

Dieta según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12								
Cereales fortificados con B12.		Deficientes		Límites		Adecuados		Total %
<i>(veces por semana/ tazas al día)</i>		Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Válido	No consume	5	10.0	9	18.0	26	52.0	80.0
	1-3/ 1 taza	2	4.0	2	4.0	5	10.0	18.0
	4-6/ >1 taza	0	0.0	1	2.0	0	0.0	2.0
Población total: 50								100

Gráfica 14. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de cereales fortificados con Vitamina B12.*



Los pacientes con deficiencia de vitamina B12, representan el 14%, el cual se desglosa de la siguiente manera, un 10% (5 pacientes) no consumen cereales fortificados con vitamina B12 y un 4% (2 participantes), los consumen de 1 a 3 días por semana, 1 taza al día.

Por otro lado, los pacientes con valores límites de B12 representan el 24% del total de participantes, de los cuales un 18% (9 pacientes) no consumen cereales fortificados con B12, un 4% (2 pacientes) los consumen de 1 a 3 veces por semana, 1 taza diaria y un 2% (1 paciente), 4 a 6 veces a la semana, más de una taza al día. Y el 62% restante está formado por pacientes con valores adecuados de vitamina B12, de los cuales un 52% (26 pacientes) no consumen cereales fortificados con B12 y un 10% (5 pacientes) los consumen de 1 a 3 veces a la semana, 1 taza diaria.

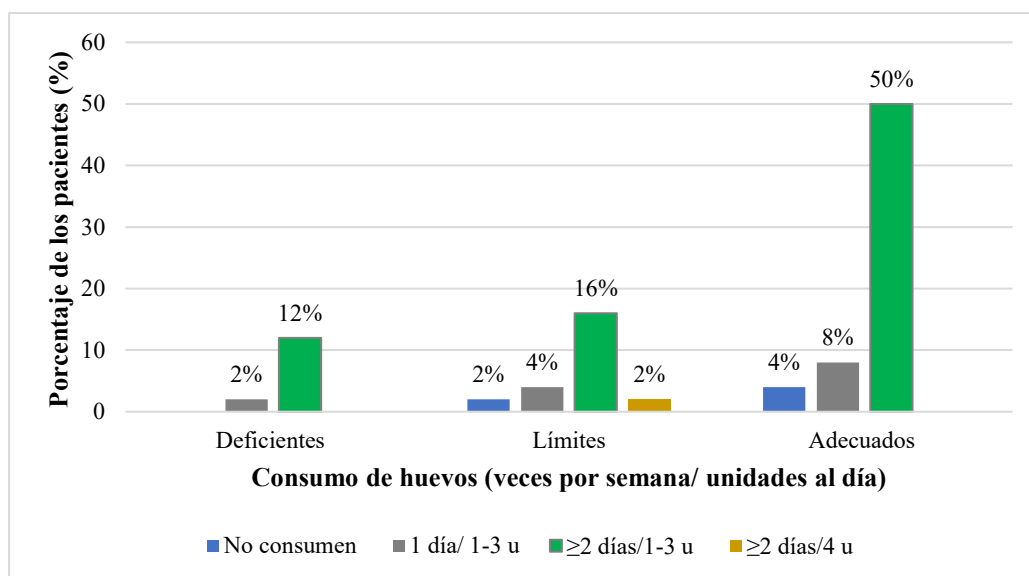
Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre el consumo de cereales fortificados con vitamina B12 de los pacientes y los niveles séricos de vitamina B12, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

$X^2 = 2.47$; **Valor p = 0.650**

Tabla 17. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de huevos.*

Dieta según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12								
Válido	Huevos	Deficientes		Límites		Adecuados		Total
	<i>(veces por semana/ unidades al día)</i>	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	%
	No consume	0	0.0	1	2.0	2	4.0	6.0
	1 día/1-3 unidades	1	2.0	2	4.0	4	8.0	14.0
	≥2 días/1-3 unidades	6	12.0	8	16.0	25	50.0	78.0
	≥2 días/4 unidades	0	0.0	1	2.0	0	0.0	2.0
Población total: 50								100.0

Gráfica 15. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de huevos.*



El 14% del total está representado por los pacientes con deficiencia de vitamina B12, de los cuales el 12% (6 pacientes) consumen huevos, dos o más días a la semana, de 1 a 3 unidades diarias mientras que un 2% no consume.

El grupo de pacientes con valores límites de vitamina B12 está representado por el 24% (12 pacientes) del total, de este grupo destaca el 16% (8 pacientes) que consumen huevos dos o más veces a la semana, 1 a 3 unidades diarias y un 4% (2 pacientes) que consumen huevos 1 día a la semana, 1 a 3 unidades. El 62% restante corresponde a pacientes con valores adecuados de vitamina B12, de estos, el 50% del total, consumen huevos 1 día a la semana, 1 a 3 unidades y un 4% del total no consumen huevos.

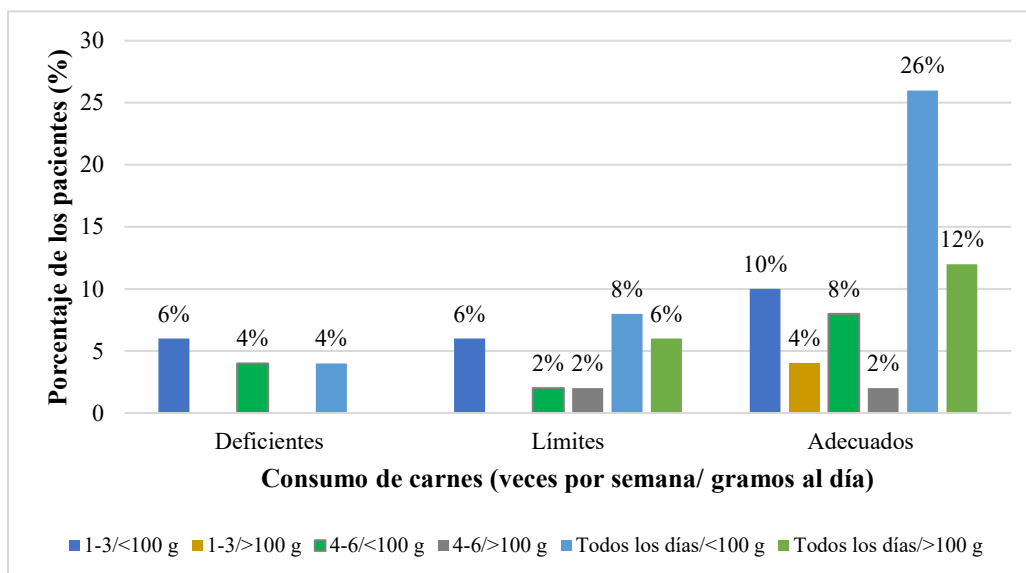
Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre el consumo huevos y los niveles séricos de vitamina B12, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

$X^2 = 1.92$; **Valor p = 0.928**

Tabla 18. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de carnes (pollo, res, cerdo)*

Dieta según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12							
Carnes (pollo, res, cerdo)	Deficientes		Límites		Adecuados		Total %
	<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	<i>Frecuencia</i>	%	
(veces por semana/ gramos al día)							
1-3v/<100 g	3	6.0	3	6.0	5	10.0	22.0
1-3v/>100 g	0	0.0	0	0.0	2	4.0	4.0
4-6v/<100 g	2	4.0	1	2.0	4	8.0	14.0
4-6v/>100 g	0	0.0	1	2.0	1	2.0	4.0
Todos los días/<100 g	2	4.0	4	8.0	13	26.0	38.0
Todos los días/>100 g	0	0.0	3	6.0	6	12.0	18.0
Población total: 50							100

Gráfica 16. *Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. Consumo de carnes (pollo, res, cerdo).*

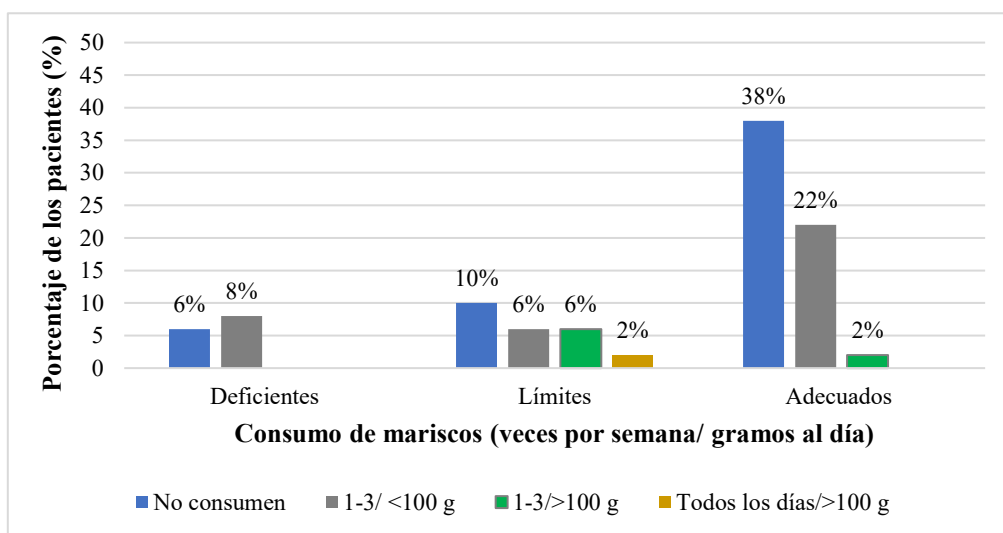


El 14% del total representa a pacientes con deficiencia de B12, este 14% se divide en 6% (3 pacientes) que consumen carnes, 1 a 3 días, 4% (2 pacientes), 4 a 6 días a la semana y el otro 4% que las consume todos los días; el 14% de estos pacientes consumen <100 gramos diarios de carnes. Los pacientes con valores límites representan el 24% del total, de estos, un 4% (2 pacientes) consumen carnes de 4 a 6 días en la semana, sin embargo, un 2% consume <100 g/día y el otro 1%, >100 g/día y un 14% que las consume todos los días, de los cuales un 8% ingiere <100 g al día y el otro 6%, >100 g/día. Del 62% restante que corresponde a pacientes con valores adecuados, un 26% consume carnes todos los días, en porciones menores de 100 g al día, y un 2% las consume de 4 a 6 días de la semana, más de 100 gramos al día. Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre el consumo de carnes (pollo, res, cerdo) y los niveles séricos de vitamina B12, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. $X^2 = 13.28$; Valor $p = 0.350$

Tabla 19. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. *Consumo de mariscos.*

Dieta según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12								
	Mariscos	Deficientes		Límites		Adecuados		Total
	(veces por semana/ gramos al día)	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	%
Válido	No consume	3	6.0	5	10.0	19	38.0	54.0
	1-3v/<100 g	4	8.0	3	6.0	11	22.0	36
	1-3v/>100 g	0	0.0	3	6.0	1	2.0	8.0
	Todos los días/>100 g	0	0.0	1	2.0	0	0.0	2.0
Población total: 50								100

Gráfica 17. Dieta de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el estudio según rangos establecidos de los niveles de vitamina B12. *Consumo de mariscos.*



Un 54% (27 pacientes) del total de participantes no consume mariscos, de este 54%, el 6% representa a pacientes con deficiencia de vitamina B12, un 10% de pacientes con valores límites y un 38% de pacientes con valores adecuados. Un 2% del total de pacientes consume todos los días, más de 100 gramos, este pertenece al grupo de pacientes con valores límites. Y el otro 44% del total consume mariscos de 1 a 3 días a la semana. De este 44%, el 8% representa a pacientes con deficiencia de B12, un 12% a pacientes con valores límites y el otro 24% representa a los pacientes con valores adecuados.

Al aplicar la prueba de X^2 de independencia para analizar la asociación entre el consumo de carnes (pollo, res, cerdo) y los niveles séricos de vitamina B12, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. $X^2 = 11.32$ Valor $p = 0.124$

Se les aplicó la prueba estadística ANOVA y t-Student a todas las categorías de dietas, al analizarlas, la mayoría no presentaron una asociación estadística significativa ($p > 0.05$), excepto las categorías carnes y mariscos. En el análisis de la prueba ANOVA, las carnes y mariscos tuvieron una asociación marginalmente significativa, es decir presentaban tendencia cercana a la significancia estadística. Las carnes con un valor $p = 0.065$ y mariscos con un valor $p = 0.054$. Mientras que en la prueba estadística t-student, que analiza si las respuestas por categoría son significativas. Las carnes y mariscos en esta prueba demuestran que existe una asociación estadística significativa entre consumidores y no consumidores del producto. Las carnes con un valor $p = 0.023$ y mariscos con un valor $p = 0.008$. En general, esto sugiere que no existen diferencias relevantes entre los productos de la dieta de los pacientes que se estaban comparando.

Los hallazgos respecto al consumo de leche y productos lácteos coinciden de manera parcial con Tucker et al. (2000), quien reportó que los lácteos se asociaban de manera positiva con

niveles de B12. En nuestro estudio, aunque observamos tendencias similares, especialmente con el queso (100% de pacientes con valores adecuados con consumo de 4 a 6 veces/semana) y yogurt (78.9% de pacientes con valores adecuados), sin embargo, estas no alcanzaron la significancia estadística, posiblemente debido a una gran diferencia en el tamaño muestral (n=50 vs n=3,000 en Framingham) y la homogeneidad en el consumo de lácteos en la población de este estudio.

Podemos correlacionar que la efectividad del consumo regular y constante de lácteos coinciden con resultados del estudio de tipo prospectivo de Obeid et al. (2023), en este se examinaron a 5,000 participantes demostrando que un consumo diario de lácteos como el yogurt y el queso se asocian con la reducción del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en un 40%, de manera independiente sin el consumo de carnes.

Un estudio realizado por *Cifelli, C. J., et al. (2022)* en los Estados Unidos de América a través de NHANES (2008) se observó que un mayor consumo de lácteos, en especial la leche y el yogurt, está asociado a niveles más elevados de vitamina B12, sumado a esto, disminuyen el riesgo de deficiencia por esta vitamina.

Powers, H. et al. (2016) y *Laird, E. et al. (2018)*, registraron que, si bien los cereales fortificados son una fuente accesible de esta vitamina, su consumo en la población general es limitado o bajo. Esto concuerda con los resultados obtenidos; se observó que la población evaluada consumía este producto de manera poco frecuente.

No existe asociación significativa entre el consumo de huevos y niveles de vitamina B12 en este estudio, esto coincide con lo reportado por Falla, E., et al. (2023), en el cual se señala que, aunque los huevos contengan vitamina B12, su biodisponibilidad puede ser no tan ilimitada ya

que factores como métodos de cocción y matriz del alimento. Esto podría explicar por qué, a pesar de un alto consumo reportado en pacientes de este estudio no se observa un efecto protector de significancia.

En cuanto al consumo de carnes rojas y aves, los hallazgos de esta investigación concuerdan con el estudio de *Rojas et al. (2022)*; este concluyó que los pacientes adultos que consumen dichos productos en porciones mayores de 100 g o todos los días, presentan mejores niveles de vitamina B12, mientras que los pacientes que no los consumen diariamente o menos de 100 g, presentan niveles deficientes o límites de vitamina B12.

Una asociación obtenida entre el consumo de mariscos y niveles de vitamina B12 bajos, se puede relacionar con la investigación de *Smith et al (2024)* en la cual se propone que factores existentes como la cocción y combinación con otros alimentos, pueden llegar a la biodisponibilidad de B12 en productos marinos.

La población en estudio registró un consumo poco frecuente de productos del mar, por lo que no ejercen un efecto protector contra una deficiencia de vitamina B12; esto concuerda con el análisis de *Allen et al. (2021)*, el cual indica que si bien estos productos contienen vitamina B12, la contribución significativa en los valores séricos de vitamina B12 dependerá de la frecuencia de consumo; y que en grupos donde el consumo de mariscos no es habitual, la asociación entre la ingesta y los niveles de vitamina B12 será débil o inexistente.

CAPÍTULO V

CONSIDERACIONES FINALES

5.1 Conclusiones

- Al evaluar a adultos diabéticos tratados con metformina, se concluye no rechazar la hipótesis nula al no existir una asociación estadísticamente significativa entre sus niveles séricos de vitamina B12 y el uso del antidiabético, considerando dosis, tiempo de tratamiento, edad de los participantes y dieta. Aunque se observó una ligera tendencia a la disminución de los niveles de vitamina B12 en algunos casos, esta tendencia no alcanzó significancia estadística, lo que indica que, dentro de la variabilidad existente en la muestra, no puede considerarse una asociación concluyente entre el tratamiento con metformina y los niveles séricos de vitamina B12. Estos hallazgos reflejan complejidad entre el tratamiento farmacológico y parámetros bioquímicos; destacan la importancia de considerar otros factores individuales que pueden influir en la concentración de esta vitamina y hacer uso de pruebas complementarias para una mejor detección y diagnóstico.
- Se logró determinar que la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en los pacientes de este estudio con diabetes mellitus tipo 2 medicados con metformina es del 14%; un 24% se encontró dentro de los rangos límites inferiores. Estos hallazgos indican que, aunque la deficiencia no es generalizada, existe un grupo de pacientes que podrían estar en riesgo de complicaciones asociadas a bajos niveles de vitamina B12. La vigilancia temprana y el seguimiento adecuado pueden contribuir a la prevención de deficiencias y sus posibles consecuencias clínicas.

- Si bien no existe asociación estadística significativa respecto a la dieta de los pacientes y sus niveles de vitamina B12, existe una tendencia a valores séricos disminuidos de vitamina B12 en pacientes que no consumen, o ingieren en menores cantidades los alimentos que contienen vitamina B12.
- Se logró observar una tendencia favorable hacia valores adecuados de vitamina B12, en pacientes con un mayor consumo de carnes, mariscos, leche y productos lácteos; esto refuerza la importancia de mantener una dieta variada y equilibrada, en especial los pacientes diabéticos, que utilizan la metformina como tratamiento.

5.2 Recomendaciones

Con base en los resultados obtenidos, y con el propósito de mejora en el manejo médico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina, y la prevención de la deficiencia de Vitamina B12, se formulan las siguientes recomendaciones.

Panamá actualmente no cuenta con estudios de Vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que consuman metformina como anti diabético. Debido a su importancia, es necesario sugerir que se realicen nuevos estudios con diferentes enfoques, para conocer y ampliar el tema, de modo que permita entender el comportamiento de la metformina sobre la Vitamina B12. De igual modo, los nuevos estudios que se realicen, deben emplear un tamaño de muestra mayor para poder observar si existe asociación entre los niveles de vitamina B12, el uso de metformina y la dieta de pacientes con diabetes mellitus 2.

Es importante concientizar a los pacientes que padecen esta enfermedad y que estén bajo tratamiento con metformina, que deben realizarse evaluaciones periódicas para cuantificar sus niveles séricos de Vitamina B12. Esto ayudará a prevenir alguna posible deficiencia o tratarla antes que surjan complicaciones.

En pacientes con valores límites y deficientes de Vitamina B12, se sugiere buscar alternativas alimenticias y suplementación como prevención, que promuevan el incremento de valores séricos de Vitamina B12, siempre bajo la supervisión de un médico.

Se recomienda darle capacitaciones al personal de salud, tantos médicos, nutricionistas y laboratoristas, sobre la relación que existe entre la deficiencia de Vitamina B12 y el uso de la metformina, para que puedan orientar a la población en general y cómo proceder ante un resultado alterado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aakriti, T; Rakshit, K. et al. (2023). *Deficiencia de vitamina B12 inducida por metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*. Sitio web: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10688235/>
2. ACODECO (2024). *Informe de Canasta Básica Familiar de Alimentos 2024*. Sitio web: Precios – Acodeco
3. ADA, (2025). *Resumen de las revisiones: estándares de atención en diabetes- 2025*. Sitio web: https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S6/157564/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes
4. Agenda Nacional de Investigación e Innovación para la salud en Panamá (2016-2025). Archivo: 2.-ANPIS.pdf
5. Al Amin ASM, Gupta V. (2023). *Vitamina B12 (cobalamina)*. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559132/>
6. Allen, A., et al. (2021). *Seafood intake and biomarkers of vitamin B12 status in adults: Evaluating dietary contribution and population variability*. *Journal of Nutrition*.
7. Álvarez, M; Rincón, O; et al., (2019). *Deficiencia de vitamina B12 y neuropatía diabética en pacientes que toman metformina: un estudio transversal*. Sitio web: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6790897/>
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2025). 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes*. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S27–S49. Sitio web: <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
9. Ankar, A; Kumar, A. (2024). *Deficiencia de Vitamina B12*. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>

10. Apolinario Olaya, E. V., et al (2024). *Diferenciaras de la diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. RECIMUNDO*, 8(2), 35-44. Sitio web: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=10293573&orden=0&info=link>
11. Apollo, (2025). *Prueba de vitamina B12: rango normal, propósito, procedimiento e interpretación de los resultados*. Sitio web: <https://www.apollo247.com/blog/article/vitamin-b12-test-normal-range-purpose-procedure-results-interpretation>
12. Arauz, E; Cardoze, D. et al. (2020). *DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 RELACIONADA AL USO DE METFORMINA ARTÍCULO DE REVISIÓN*. Rev méd cient. 2020; Volumen 33 (1): página 52-63. DO: 10.37416/rmc.v33i1.585
13. Área de Nutrición de la Clínica Universidad de Navarra (2025). *Alimentos ricos en vitamina B12 o cianocobalamina*. Sitio web: <https://www.cun.es/chequeos-salud/vida-sana/nutricion/alimentos-ricos-vitamina-b12>
14. Arocha, J., Navas, T., et al. (2017). *Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. ARTÍCULO DE REVISIÓN*. Sitio web: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1009223/409-787-1-sm.pdf>
15. Arranz, E., (2024). *Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Grupo de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo SEMERGEN*. Sitio web: <https://semergen.es/files/docs/biblioteca/docConsultaRapida/2024/diabetesMellitusTipo2.pdf>
16. Asghar, S. et al., (2024). *Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina: un estudio transversal*. Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39445039/>

17. Asociación Médica Mundial. (2013). *Declaración de Helsinki de la AMM- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil. Sitio web: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

18. Badilla, A. (2022). *Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia*. Sitio web: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/830/1619>

19. Beckman Coulter, (2025). *Access Vitamin B12 Cobalamina*. Instrucciones de uso C64657 F

20. BECKMAN COULTER. (2024). Inserto de Access Vitamin B12. Obtenido de: <https://es.scribd.com/document/677874032/Vit-B12>

21. Bialecamie, J. Bizzozero, L. et al., (2022). *Consumo de vitamina B12 en personas con baja ingesta de alimentos fuentes*. Sitio web: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/162833/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

22. Bravard, A; Gérard, C; Defois, C. et al., (2021). *El tratamiento con metformina durante 8 días afecta a múltiples parámetros intestinales en ratones alimentados con una dieta rica en grasas y sacarosa*. Sitio web: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95117-0>

23. Caja de Seguro Social, Panamá. (2024). *Alrededor del 14% de la población panameña es diabética, es decir, 200 mil personas*. Sitio web: <https://prensa.css.gob.pa/2024/12/16/alrededor-del-14-de-la-poblacion-panamena-es-diabetica-es-decir-200-mil-personas/>

24. Cean, P; Folino, C. et al., (2022). *La asociación del déficit de vitamina B12 y metformina*.
Sitio web: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513702002/>
25. Cifelli, C. J., et al. (2022). *Association between intake of total dairy and individual dairy foods and markers of folate, vitamin B6 and vitamin B12 status in the U.S. population*. *Nutrients*, 14(12), 2441. Sitio web: <https://doi.org/10.3390/nu14122441>.
26. Claudia Ascencio. (2011). *Fisiología de la nutrición*. ISBN 9786071506702
27. Clifford, B. (2024). *Metformina: Perfil terapéutico en el tratamiento de la diabetes tipo 2*.
Sitio web: https://dom--pubs-onlinelibrary-wiley-com.translate.goog/doi/full/10.1111/dom.15663? x_tr_sl=en& x_tr_tl=es& x_tr_hl=es& x_tr_pto=tc
28. Corcoran, C., Jacobs, T. (2023). *METFORMIN*. *National Library of Medicine*. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>
29. Cruz, G; Maeshiro, K. (2016). *Importancia de descartar factor de riesgo por edad en la deficiencia de vitamina B12 inducida por uso de metformina*. Sitio web: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000100032
30. Dans, E. (s.f). *Cómo analizar correctamente nuestros niveles de vitamina B12*. Sitio web: <https://nutridans.com/blog/como-analizar-correctamente-nuestros-niveles-de-vitamina-b12/>
31. Diabetrics Healthcare S.A.S (2023). *Deficiencia de vitamina B12 y su relación con la diabetes tipo 2*. Sitio web: <https://www.diabetrics.com/deficiencia-de-vitamina-b12>
32. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. (2022). *Metformina- Riesgo de disminución vitamina B12 o deficiencia de vitamina B12*. 020-22/CNFV/DFV/DNFD

33. Dr. Korzhykov, (2024). *Anemia causada por deficiencia de vitamina B12*. Sitio web:
<https://valintermed.com/es/medlibrary/anemiya-vyzvannaya-defitsitom-vitamina-b12/>
34. Dra. Munsey, A; Brendle, D. et al., (2022). *Vitamina B12 oral vs intramuscular para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12*. Sitio web:
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0600/p663.html>
35. Dutta S, Shah RB, (2023). *Metformina: Una revisión del mecanismo potencial y la utilidad terapéutica más allá de la diabetes*. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1907-1932. Sitio web:
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
36. Espinoza, C., et al. (2020). *Metformina: más allá de la Diabetes Mellitus*. Sitio web:
https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_4_2020/7_metformina.pdf
37. Fahmi, Y; Abdelmonem, B. et al., (2021). *Asociación de la deficiencia de vitamiba B12 con el uso de metformina en pacientes con diabetes tipo 2 tratados en el hospital de atención terciaria más grande de Qatar*. Sitio web:
<https://www.qscience.com/content/journals/10.5339/qmj.2021.39>
38. Falla, E., Lobo, G. P., & Mastrogiacono, M. (2023). The role of eggs in human nutrition: A review of the evidence. **Nutrients*, 15*(3), 735. <https://doi.org/10.3390/nu1503073>
39. Fernández C., et al, (2022). *Enfermedad arterial periférica en un paciente diabético. Presentación de un caso*. *UNIMED*; 4(1). Sitio web:
<https://revunimed.sld.cu/index.php/revestud/article/download/113/pdf>
40. FPN, (2024). *Neuropatía por deficiencia nutricional y vitamínica*. Sitio web:
<https://www.foundationforpn.org/causes/nutritional-and-vitamin-deficiency-neuropathy/>

41. Galicia, U., et al. (2020). *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. Sitio web: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
42. García Jiménez M. C. (2018). *Cuando sospechar y cómo manejar una deficiencia de vitamina B₁₂ en la infancia . Form Act Pediatr Aten Prim.* 2018;11;225-30. Sitio web: <https://fapap.es/articulo/503/cuando-sospechar-y-como-manejar-una-deficiencia-de-vitamina-b12-en-la-infancia->
43. García, F., Riveiro, J. (2024). *Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2.* Elsevier Espana, ~ S.L.U. Sitio web: <http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>
44. Garrido, N., (2023). *COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS.* Centro de Salud Nuestra Señora del Gavellar de Úbeda. Jaén. Sitio web: https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2023/12/2023_guiaDMsamfyc_cap12.pdf
45. Gerber, G., (2025). *Anemias macrocíticas megaloblásticas.* MD, Johns Hopkins School of Medicine, Division of Hematology Reviewed By Jerry L. Spivak, MD; MACP, Johns Hopkins University School of Medicine. Sitio web: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-deficiencia-de-la-eritropoyesis/anemias-macro%C3%ADticas-megalobl%C3%A1sticas>
46. Grootkamphuis DM, Van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N: *Deficiencia de vitamina B12 y la falta de sus consecuencias en pacientes con diabetes tipo 2 que usan metformina.* Neth J Med. 2013, 71:386-90.
47. Guzmán, M., (2023). *El Sistema Digestivo.* Sitio web: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/sistema-digestivo>

48. Halczuk, K., Kaźmierczak-Barańska, J., et al. (2023). *Vitamin B12-Multifaceted In Vivo Functions and In Vitro Applications*. *Nutrients*, 15(12), 2734. Sitio web: <https://doi.org/10.3390/nu15122734>
49. Han, Y; Yun, C. (2022). *Metformin Inhibits Na⁺/H⁺ Exchanger NHE3 Resulting in Intestinal Water Loss*. Doi: 10.3389/fphys.2022.867244
50. Hariz, A; Priyanka, T. (2023). *Anemia Megaloblástica*. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>
51. Hurley, K; Kim, P; et al., (2023). *Effect of Metformin Use on Vitamin B12 Deficiency Over Time (EMBER): A Real-World Evidence Database Study*. Sitio web: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X23005268#:~:text=Resultados,P%20%3C%200%2C05>
52. Infante, M; Leoni, M. et al., (2021). *Terapia largo plazo con metformina y deficiencia de vitamina B12: una asociación a tener en cuenta*. Sitio web: <https://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v12/i7/916.htm>
53. Johnson, L. (2024). *Carencia de vitamina B12*. Sitio web: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-nutricionales/vitaminas/carencia-de-vitamina-b12>
54. Kakarlapudi, Y. et al., (2022). *Efecto de la metformina sobre la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y factores asociados: un metaanálisis*. Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36628003/>
55. Khan, A; Shafiq, I. et al. (2017). *Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type II Diabetes Mellitus on Metformin: A Study from Khyber Pakhtunkhwa*. *Cureus* 9(8):

e1577. DOI 10.7759/cureus.1577. Sitio web:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5647126/>

56. Khardori, R., (2024). *Diabetes mellitus tipo 2: antecedentes, fisiopatología y etiología*. Medscape. Sitio web: <https://emedicine.medscape.com/article/117853-overview#a2>
57. Kien, A. et al., (2023). *Determinantes de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de cohorte retrospectivo de atención primaria*. Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37081390/>
58. Koslover, J., Bruce, D., et al. (2022). *Metformin—‘BRAINS & AIMS’ pharmacological/prescribing principles of commonly prescribed (Top 100) drugs: Education and discusion. British Journal of Clinical Pharmacology*. Sitio web: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15653>
59. Krishnan, G; Hiriyanti, M. et al., (2020). *Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 y sus factores asociados entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina en un distrito de Malasia*. Sitio web: <https://asean-endocrinejournal.org/index.php/JAFES/article/view/803>
60. Kumar. (2021). *Consideraciones biofarmacéuticas y farmacocinéticas*. Sitio web: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128144251/biopharmaceutics-and-pharmacokinetics-considerations>
61. Laird, E. et al. (2018). *Voluntary fortification is ineffective to maintain the vitamin B12 and folate status of older Irish adults: Evidence from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)*. *British Journal of Nutrition*, 120(1), 111–120. Sitio web: <https://doi.org/10.1017/S0007114518001356>

62. Larry, E. (2024). *Deficiencia de Vitamina B12*. Sitio web: <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-b12-deficiency>
63. Leigh, S. (2025). *Los niveles “saludables” de vitamina B12 no son suficientes para prevenir el deterioro neurológico*. Sitio web: <https://www.ucsf.edu/news/2025/02/429491/healthy-vitamin-b12-levels-not-enough-ward-neuro-decline>
64. Longa J, Dinamarca J, et al. (2024). *Vitaminas B1, B6, B12 y neuropatías periféricas: Consenso de expertos*. Sitio web: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312024000100101
65. Malik, Z. (2025). *Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado*. Sitio web: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-gastrointestinales/síndromes-de-malabsorción/sobrecrecimiento-bacteriano-en-el-intestino-delgado>
66. Marquéz, G; Linari, A. et al., (2022). *Frecuencia de consumo inadecuado de vitamina B12 y sus niveles séricos en personas con diabetes mellitus tipo 2 tratadas con metformina en centros de salud de la Provincia de Buenos Aires*. Sitio web: <https://revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/29>
67. Mayo Clinic, (2022). *Neuropatía diabética*. Sitio web: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/diabetic-neuropathy/symptoms-causes/syc-20371580>
68. MedlinePlus (2024). *Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU). Nivel de vitamina B12*. Obtenido de:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003705.htm#:~:text=Es%20un%20examen%20sangu%C3%ADneo%20que,que%20hay%20en%20la%20sangre>.

69. MedlinePlus en español (2023). *Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.) Vitamina B12 [actualizado 19 enero. 2023].* Sitio web: <https://medlineplus.gov/spanish/heartattack.html>
70. Memon, H; Abdulla, F; Reljic, T. et al., (2023). *Effects of combined treatment of probiotics and metformin in management of type2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.* Sitio web: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110806>
71. Ministerio de Salud, Panamá. (2023). *Diabetes: Un enemigo silencioso que aumenta dentro de la población.* Sitio web: <https://www.minsa.gob.pa/noticia/diabetes-un-enemigo-silencioso-que-aumenta-dentro-de-la-poblacion>
72. Minovic, I; Riphagen, I. et al., (2020). *Ácido metilmalónico, vitamina B12, función renal y riesgo de mortalidad por cualquier causa en la población general: resultados del estudio prospectivo Lifelines- MINUTHE.* Sitio web: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7726887/>
73. Mucha, P., Kus, F., Cysewski, D., Smolenski, RT y Tomczyk, M. (2024). *Metabolismo de la vitamina B12 : Una red de procesos mediados por múltiples proteínas.* *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* , 25 (15), 8021. Sitio web: <https://doi.org/10.3390/ijms25158021>
74. Nathional Institute of health. 2021. DATOS SOBRE LA VITAMIJA B12. Sitio web: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol.pdf>

75. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. (1979). *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Site web: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>
76. National Institutes of Health (2024). *Dietary Supplement Fact Sheets- Vitamin B12*. Sitio web: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol/#h7>
77. National Institutes of Health, NIH. 2024. *Hoja informativa para consumidores Vitamina B12*. Sitio web: <https://ods.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol/>
78. National Institutes of Health, NIH. 2024. *Vitamina B12*. Sitio web: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol/>
79. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. (2022). *Datos sobre la vitamina B12*. Sitio web: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol.pdf>
80. NICE. *Deficiencia de vitamina B12 en mayores de 16 años: diagnóstico y tratamiento*. Directriz NICE NG239. Publicada en marzo de 2024.
81. NIH, (2024). *Vitamina B12*. Sitio web: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol/>
82. Niranjana, N. et al., (2025). *Enfermedades neurológicas asociadas a la vitamina B12*. Sitio web: <https://emedicine.medscape.com/article/1152670-overview#a4>
83. Obeid, R., et al. (2023). "Dairy products as sustainable dietary sources of vitamin B12: Evidence from the B-PREDICT study". *American Journal of Clinical Nutrition*, 117(2), 345-356. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac043>

84. OpenHealth (2019). *Duración media del tratamiento*. Sitio web:
<https://success.openhealth.fr/es/articles/3920967-duracion-media-del-tratamiento>
85. Organización Panamericana de la Salud (2020). *Diagnóstico y manejo de la diabetes de tipo 2 (HEARTS-D)*. Washington, D.C.: Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Sitio web:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53007/OPSWNMHNV200043_spa.pdf
86. Organización Panamericana de la Salud (2023). *Panorama de la diabetes en la Región de las Américas*. Washington, D.C.: OPS; 2023. Sitio web:
<https://doi.org/10.37774/9789275326336>.
87. Panamá América, (2024). MINSA de Chiriquí atiende cerca de 12 mil pacientes con diabetes. Sitio web: <https://www.panamaamerica.com.pa/provincias/minsa-de-chiriqui-atiende-cerca-de-12-mil-pacientes-con-diabetes-1243032>
88. Paniagua, I; Pamos, M; Pere J. (2023). Déficit de cianocobalamina o vitamina B12: fisiopatología, clínica y tratamiento. Sitio web:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9309898>
89. Paucar, M. (2019). *NEUROPATIA CLINICA*. Sitio web:
<https://inicib.urp.edu.pe/cgi/viewcontent.cgi?article=1018&context=rfmh>
90. PENCYT (2019-2024). Archivo: GacetaNo_2893b_202001081-1.pdf
91. Powers, H. et al. (2016). *Fortified breakfast cereal consumed daily for 12 weeks leads to a significant improvement in micronutrient intake and micronutrient status in adolescent girls: A randomised controlled trial*. *Nutrition Journal*, 15(1), 69. Sitio web:
<https://doi.org/10.1186/s12937-016-0185-6>
92. Prerna, S; Osama, S. et al., (2020). *Suplementación con vitamina B12: prevención de la aparición y mejora del pronóstico de la depresión*. Sitio web:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251075/>

93. Quirós Porras F. (1 de agosto de 2024). *Actualización sobre la deficiencia de vitamina B12*. *Rev.méd.sinerg.* [Internet].;9(8):e1171. Sitio web: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/1171>
94. Rajiv, S. et al., (2022). *Visión general de la investigación no experimental*. Sitio web: [https://espanol.libretexts.org/Bookshelves/Ciencias_Sociales/Psicologia/Libro%3A_M%C3%A9todos_de_investigaci%C3%B3n_en_psicolog%C3%ADa_\(Jhangiani%2C_Chiang%2C_Cuttler_y_Leighton\)/06%3A_Investigaci%C3%B3n_no_experimental/6.02%3A_Visi%C3%B3n_general_de_la_investigaci%C3%B3n_no_experimental](https://espanol.libretexts.org/Bookshelves/Ciencias_Sociales/Psicologia/Libro%3A_M%C3%A9todos_de_investigaci%C3%B3n_en_psicolog%C3%ADa_(Jhangiani%2C_Chiang%2C_Cuttler_y_Leighton)/06%3A_Investigaci%C3%B3n_no_experimental/6.02%3A_Visi%C3%B3n_general_de_la_investigaci%C3%B3n_no_experimental)
95. Ramos, C. (2020). *Los Alcances de una Investigación*. Sitio web: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7746475.pdf>
96. Ramos, L., (2019). *Aparato digestivo*. Instituto San Pedro. Sitio web: <https://es.scribd.com/document/413546696/APARATO-DIGESTIVO>
97. Ramzan, N; Khan, N. et al., (2024). *Deficiencia de vitamina B12 en pacientes que toman metformina: patogenia y recomendaciones*. Sitio web: <https://www.cureus.com/articles/277204-vitamin-b12-deficiency-in-patients-taking-metformin-pathogenesis-and-recommendations>
98. Real Academia Española. (2025). *Edad*. En Diccionario de la lengua española. Obtenido de <https://dle.rae.es/edad?m=form>
99. Reyes, S., et al. (2016). *Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2*. *Correo Científico Médico*, 20(1), 98-121. Sitio web: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009

100. Rohani, B. (2019). *Manifestaciones orales en pacientes con diabetes*. Sitio web: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6748880/#:~:text=Glositis%20romboidea%20media.-,BOCA%20ARDIENTE,depresi%C3%B3n%5B%201%20%2C%204%20%5D>.
101. Rojas et al. (2022). *Dietary patterns and vitamin B12 status among adults: the role of meat consumption in preventing deficiency*". Revista: nutrients.
102. Roqaih, R; Muneera, A. et al., (2021). *Deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que usan metformina y los factores asociados en Arabia Saudita*. Sitio web: <https://smj.org.sa/content/42/2/161>
103. Rubio J. (2022). *Neuropatía dolorosa: una indeseable compañera de noche en personas con diabetes mellitus*. Sociedad Española de Diabetes. Sitio web: <https://www.revistadiabetes.org/complicaciones/neuropatia-dolorosa-una-indeseable-companera-de-noche-en-personas-con-diabetes-mellitus/>
104. S.A. Dixon, S. Mishra, K.B. Dietsche, et al., (2023). *The effects of prebiotics on gastrointestinal side effects of metformin in youth: A pilot randomized control trial in youth-onset type2 diabetes*. Sitio web: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1125187>
105. Sahar, M; Fatma, E; et al., (2025). *Impacto del tratamiento con metformina en los niveles de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*. Sitio web: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11995175/>
106. Şahin, K; Şahintürk, Y; Köker, G. et al., (2022). *Metformin with versus without concomitant probiotic therapy in newly diagnosed patients with type2 diabetes or prediabetes: A comparative analysis in relation to glycemic control, gastrointestinal side effects, and treatment compliance*. Sitio web: <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2022.211063>

107. Sánchez, H; Masferrer, D. et al. (2014). Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. Sitio web: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014000600024
108. Sánchez-Delgado J, Sánchez-Lara N., (2022). *Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Revista Finlay [revista en Internet]*. Sitio web: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1121>
109. Santana, T. & Morales, J. (2023). *Riesgo de déficit de vitamina B12 a causa del uso de metformina. Código Científico Revista de Investigación*, 4(1), 689-708. Sitio web: <https://revistacodigocientifico.itslosandes.net/index.php/1/article/view/137/277>
110. Sayedali E., et al. (2023). *Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. World J Diabetes* 2023; 14(5): 585-593. Sitio web: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10236989/#_ci93
111. Smith, A. D., Ret al. (2024). Bioavailability of vitamin B12 from different food matrices: An updated systematic review. **Advances in Nutrition*, 15*(1), 100156. <https://doi.org/10.1093/advances/nmad100>
112. Terrade, J; Méndez, M. et al., (2025). *Desentrañando el enigma: la malabsorción de cobalamina en los alimentos y la sombra persistente de la deficiencia de cobalamina*. Sitio web: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12027676/>
113. Testing, (2022). *Prueba de vitamina B12*. Sitio web: <https://www.testing.com/tests/vitamin-b12/>
114. The Foundation American Society of Retina Specialists, (2020). *SERIE SOBRE LA SALUD DE LA RETINA Información de la ASRS*. Sitio web:

https://www.asrs.org/content/documents/fact-sheet-22-diabetic-retinopathy-2020_spanish.v2.pdf

115. Tiwari, A; Kumar, R. et al. (2023). Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. DOI: 10.7759/cureus.47771. obtenido de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10688235/>
116. Tucker, K. L., et al. (2000). Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 514–522. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.514>
117. Umekar, M., et al, (2025). *Vitamin B12 deficiency and cognitive impairment: A comprehensive review of neurological impact. Department of Pharmaceutics, Smt. Kishoritai Bhoyar College of Pharmacy, Kamptee, Nagpur, Maharashtra 441002, India.*
Sitio web: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266645932500040X#abs0001>
118. Unión Vegetariana Española (2020). *Tabla de alimentos con vitamina B12*. Sitio web: <https://unionvegetariana.org/tabla-de-alimentos-con-vitamina-b12/>
119. Vázquez, M. (2023). *Nuevos mecanismos en los efectos antidiabéticos de la metformina. Sociedad Española de Diabetes.* Sitio web: <https://www.revistadiabetes.org/tratamiento/nuevos-mecanismos-en-los-efectos-antidiabeticos-de-la-metformina/>
120. Y. Yang; B. Zhao; et al., (2025). *Neuropatía diabética: investigación de vanguardia y direcciones futuras*. Sitio web: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02175-1>

121. Yamaguchi, A; Ferro, L. et al., (2020). *Déficit de vitamina b12 en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina: estudio observacional*. Sitio web: <https://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/521>
122. Zahid, M; Guerra, N. (2020). *Asociación de la deficiencia de vitamina B12 en personas con diabetes tipo 2 que toman metformina y sin metformina: un estudio multicéntrico, Karachi, Pakistán*. Sitio web: <https://drc.bmj.com/content/8/1/e001151>

ANEXOS

Tabla 20. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	MES/ 2024	MESES DEL AÑO 2025											
	D I C	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O	S E P	O C T	N O V	D I C
Reunión con la Asesora, selección del Tema de Investigación, búsqueda de información bibliográfica, planteamiento del problema, identificación del público objetivo.													
Redacción de Anteproyecto.													
Reunión con la Asesora, revisión de anteproyecto y correcciones.													
Coordinación y permisos con el personal administrativo de Laboratorios J&C Especializado.													
Entrega y aprobación de anteproyecto.													
Presentación de solicitud al Comité de Bioética del Hospital Dr. Luis Chicho Fábrega.													
Revisión de Anteproyecto por el CBI-HRLCHF.													
Respuesta de revisión CBI-HRLCHF, aprobación condicional.													
Redacción de correcciones y reunión con la Asesora.													
Validación del nuevo instrumento.													
Solicitud al CBI-HRLCHF para reevaluación de anteproyecto.													
Revisión de nueva versión de anteproyecto por el CBI-HRLCHF.													
Aprobación de anteproyecto por parte del CBI-HRLCHF.													
Compra de reactivos e insumos para la determinación vitamina B12.													
Reclutamiento de los participantes (Presentación de la información sobre el estudio, obtención del consentimiento libre e informado).													

Recopilación de datos clínicos de los participantes (encuestas).													
Toma de muestra a los participantes													
Análisis en el laboratorio													
Entrega de resultados a los participantes													
Inicio de redacción de Tesis													
Análisis e interpretación de datos													
Culminación de redacción de Tesis													
Revisión de Tesis (redacción, ortografía, antiplagio).													
Mejoras de elaboración de Tesis													
Entrega Final													
Presentación del proyecto de Tesis para optar por el título de Licenciatura en Tecnología Médica.													

Tabla 21. PRESUPUESTO

CONCEPTO	MONTO (B/.)	JUSTIFICACIÓN
Papelería		
(2) resma de páginas blancas 8 ½ “x 11” (500 hojas).	10. ⁰⁰	Material para la impresión de flyers que se les proporcionarán a los participantes, documentación adicional (permisos, publicidad, acuerdos de consentimiento, encuestas, hojas de reporte de resultados, impresión de proyecto final).
(2) tinta Canon Black	44. ⁰⁰	
(2) Tinta Canon Color	55. ⁰⁰	
Reactivos de laboratorio		
Reactivo Access vitamina B12 para 100 pruebas + calibrador y controles	450. ⁰⁰	Análisis de laboratorio para la evaluación de los niveles de vitamina B12 de los participantes.
Insumos de Flebotomía		
(2) Caja de 100 guantes de látex talla M	12. ⁰⁰	Extracción y recolección de muestras de sangre venosa de los participantes.
(1) Caja de torniquetes desechables	8. ⁰⁰	
(2) Paquete de algodón	5. ⁰⁰	
(1) Caja de 100 jeringas NIPRO 3 cc agujas 21G x1 ½	8. ⁰⁰	
(10) agujas mariposa 23 G x ¾ NIPRO	4. ⁰⁰	
(1) Caja de 100 unidades aguja 23G x 1” NIPRO	5. ⁰⁰	
(2) Alcohol etanol 70% 100 mL	4. ⁰⁰	
(1) Caja de 100 tubos de recolección de muestras sanguíneas con gel separador.	25. ⁰⁰	
Monto total para financiar el proyecto de investigación: B/. 630. ⁰⁰		

Nota. Los gastos expuestos en el presupuesto de esta investigación serán asumidos íntegramente por los estudiantes a cargo del desarrollo del proyecto, sin contar con financiación externa o de



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Protocolo: *“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA B12 EN ADULTOS DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA, ATENDIDOS EN EL LABORATORIO J&C ESPECIALIZADO, CHIRIQÚI, 2025”.*

Investigador (a): Daniela Nieto (investigadora principal) y Jonathan González (sub-investigador), estudiantes cursando el último año de Licenciatura en Tecnología Médica en la UNACHI asesorados por la Dra. Sherty Pittí, Docente y Tecnóloga Médica.

Lugar del Estudio: Laboratorios J&C Especializados, David, provincia de Chiriquí, Distrito de David, Corregimiento de David – San Mateo, Calle C sur, en Plaza Q (locales 6,5,7 y 8).

Teléfono del establecimiento: 730-4779 / 6303-7384

INFORMACIÓN QUE DEBE CONOCER ANTES DE ACEPTAR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Le invitamos a participar de un estudio de investigación, el cual está siendo realizado como trabajo de tesis para obtener el título de Licenciatura en Tecnología Médica. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Bioética de la Investigación del Hospital Dr. Luis Chicho Fábrega. Esta investigación se llevará a cabo con pacientes atendidos en el Laboratorio J&C Especializado, sucursal de David. La naturaleza del estudio, objetivos, beneficios, y otra información importante se describen a continuación. Por favor, lea cuidadosamente este documento para tomar una decisión con respecto a su participación y siéntase en la libertad de realizar las preguntas que le surjan.

Objetivos del Estudio: El estudio se realiza con la finalidad de evaluar los niveles de vitamina B12 en pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo 2 bajo tratamiento con metformina, atendidos en el Laboratorio J&C Especializado, 2025. Para tal fin, haremos uso de la información que aporta la encuesta que se le proporcionará y el análisis de laboratorio de su muestra de sangre.



Procedimientos del estudio:

- Se anunciará en la instalación y cuenta oficial en redes del laboratorio (@labjcespecializado) el reclutamiento de 50 participantes voluntarios; al cumplir con los criterios de inclusión y decidir participar, usted deberá estar presente o dirigirse al Laboratorio J&C Especializado ubicado en la provincia de Chiriquí, Distrito de David, Corregimiento de David – San Mateo, Calle C sur, en Plaza Q (locales 6,5,7 y 8) en la fecha y horario asignado. Una vez se alcance el número de 50 participantes, finalizará el reclutamiento.
- Para la recolección de sus datos se hará uso de un cuestionario que le tomará de 5 a 10 minutos responder. Puede solicitar ayuda con la lectura del mismo y escritura de sus respuestas frente a un testigo imparcial que usted designe. Todas las respuestas de este cuestionario serán guardadas y protegidas durante los próximos 3 años en las instalaciones del Laboratorio J&C Especializado, sucursal de David; después de transcurrido este periodo de tiempo, éstas serán trituradas.
- Para el análisis de laboratorio se le realizará una toma de muestra de 3 mL de sangre mediante punción de una vena con una aguja, esta prueba no requiere ayuno, ni suspensión de tratamiento.
- La entrega de los resultados del nivel de vitamina B12 se realizará en formato físico (entregado de manera presencial al participante en la fecha y horario asignado) o digital (por medio de un correo electrónico institucional), se dejará a su disposición la elección del formato de entrega de sus resultados.

Beneficios:

- Usted recibirá una evaluación de sus niveles de vitamina B12 de forma gratuita, lo que contribuye a la detección de una posible deficiencia que podría no haber sido detectada previamente.
- Usted podrá aprender sobre la importancia de la vitamina B12 y su relación con la diabetes, lo que podría motivarle a tener un estilo de vida más saludable y hacer un cambio de hábitos en caso de ser necesario.

Riesgos:

- Usted podría experimentar una ligera sensación de ardor al momento de que se realice la punción venosa en el proceso de extracción de la muestra de sangre.
- Se podría realizar más de una punción para localizar venas difíciles (máximo 3 punciones si usted lo permite).



Compensación: No recibirá ninguna compensación económica por formar parte en este estudio.

Privacidad y Confidencialidad: Todos los datos almacenados serán objeto de estudio en esta investigación. Toda la información personal se mantendrá confidencial, solo el equipo de investigación tendrá acceso a los datos. Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se discutan en conferencias, no se incluirá información que pueda revelar su identidad.

Participación Voluntaria/Retiro: Su participación en esta investigación es voluntaria. Usted no debería sentir ninguna clase de presión para formar parte de este estudio. Su decisión de participar o no en este proyecto no afectará sus relaciones actuales o futuras con su médico o laboratorio de preferencia. Si usted decide participar en este estudio y luego cambia de opinión, usted podrá retirarse en cualquier momento o dejar de responder cualquier pregunta de la encuesta sin enfrentar ningún tipo de penalización por parte del equipo de investigación.

Usted puede obtener respuestas a sus preguntas, preocupaciones o quejas con los investigadores:

- Daniela Nieto (investigadora principal) al correo daniela.nieto1@unachi.ac.pa o al número celular 6240-0356.
- Jonathan González (subinvestigador) al correo jonathan.gonzalez9@unachi.ac.pa o al número celular 6691-6997.





Página N°4
Versión 2/2
16 de abril de 2025

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si desea participar en este estudio, favor firme el formulario, si las siguientes afirmaciones son verdaderas: “Manifiesto que he leído y entendido la información que se me ha entregado, que he realizado las preguntas que me surgieron sobre el proyecto y que he recibido información suficiente sobre el mismo. Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando lo desee y sin que esto afecte en mis cuidados médicos. **Otorgo libremente mi consentimiento para participar en este estudio.** Entiendo que al firmar este formulario estoy de acuerdo con participar en la investigación.”

Nombre del participante en el estudio

Firma del participante en el estudio

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

Parentesco: _____

Fecha: _____ Hora: _____

Declaración de la Persona que Obtiene El Consentimiento Informado

Por medio de la presente certifico que cuando esta persona firmó este formulario, según mi conocimiento, ha entendido: De qué se trata el estudio, cuál es el procedimiento del mismo, los beneficios y riesgos que implica su participación. Puedo confirmar que el/la participante del estudio habla, lee y/o entiende el idioma español y que está recibiendo una copia del formulario de consentimiento informado. El/la participante no padece dificultades médico/psicológicas, ni está bajo ningún tipo de medicación o sustancia que pueda nublar su juicio, por lo tanto, puede considerarse competente para dar su consentimiento informado.

Nombre de la persona autorizada que
obtiene el consentimiento informado

Firma de la persona autorizada que
obtiene el consentimiento informado

Fecha: _____ Hora: _____



ENCUESTA PARA PARTICIPANTES DE LA INVESTIGACIÓN

Universidad Autónoma de Chiriquí

Facultad de Medicina

“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA B12 EN ADULTOS DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA, ATENDIDOS EN EL LABORATORIO J&C ESPECIALIZADO, CHIRIQUÍ, 2025”.

Estimado paciente, la siguiente encuesta es un instrumento de investigación con el fin de recolectar datos de interés como parte de este estudio. Todas las respuestas serán tratadas con la más estricta confidencialidad y se utilizarán únicamente con fines investigativos. Le agradecemos por el apoyo brindado al llenar la encuesta, teniendo en cuenta que representan variables a evaluar en nuestro proyecto. Su participación es de gran ayuda para el éxito de esta investigación.

Por favor, responda a todas las preguntas con sinceridad.

Marque con un gancho (✓) o una equis (X) la respuesta a la pregunta señalada.

Fecha:		Hora:
N° de Participante:		
Edad: _____ años		
1- ¿Cuántos años lleva en tratamiento con metformina?		
2-5 años ☐	6-10 años ☐	Más de 10 años ☐
2- ¿Cuál es la dosis diaria que consume de metformina?		
Menos de 850 mg/día ☐	850 mg/día ☐	Más de 850 mg/día ☐
3- ¿Qué otra medicación consume?		
4- ¿Ha sido diagnosticado con alguna de las siguientes enfermedades?		
Anemia perniciosa ☐	Enfermedad Celíaca ☐	Gastritis atrófica ☐
Insuficiencia pancreática ☐	Insuficiencia Renal Crónica ☐	Enfermedad hepática ☐
Enfermedad de Crohn ☐	Cáncer ☐	
Ninguna de las mencionadas ☐		



5- ¿Se ha sometido a alguna de las siguientes cirugías? Gastrectomía (remoción total o parcial del estómago) ☐ Cirugía bariátrica (modificación del sistema digestivo) ☐ Cirugía intestinal (remoción total o parcial del intestino delgado) ☐ Ninguna de las mencionadas ☐							
6- ¿Recientemente ha experimentado alguno de los siguientes síntomas/signos de forma constante? Fatiga ☐ Mareos ☐ Problemas de concentración ☐ Hormigueo en las manos y piernas ☐ Lengua roja y dolorosa ☐ Problemas digestivos ☐ Ninguno de los mencionados ☐							
7- ¿Con qué frecuencia consume leche de origen vacuno? <table border="1"> <tr> <td>No consumo ☐</td> <td>1-3 veces por semana ☐</td> <td>4-6 veces por semana ☐</td> <td>Todos los días ☐</td> </tr> </table>				No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐
No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐				
8- ¿Qué cantidad de leche de origen vacuno ingiere cada vez que la incluye en su dieta? <table border="1"> <tr> <td>No consumo ☐</td> <td>1 taza ☐</td> <td>Más de 1 taza ☐</td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> </tr> </table>				No consumo ☐	1 taza ☐	Más de 1 taza ☐	
No consumo ☐	1 taza ☐	Más de 1 taza ☐					
9- ¿Con qué frecuencia consume yogurt? <table border="1"> <tr> <td>No consumo ☐</td> <td>1-3 veces por semana ☐</td> <td>4-6 veces por semana ☐</td> <td>Todos los días ☐</td> </tr> </table>				No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐
No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐				
10- ¿Qué cantidad de yogurt ingiere cada vez que lo incluye en su dieta? <table border="1"> <tr> <td>No consumo ☐</td> <td>1 taza ☐</td> <td>Más de 1 taza ☐</td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> </tr> </table>				No consumo ☐	1 taza ☐	Más de 1 taza ☐	
No consumo ☐	1 taza ☐	Más de 1 taza ☐					
11- ¿Con qué frecuencia consume queso? <table border="1"> <tr> <td>No consumo ☐</td> <td>1-3 veces por semana ☐</td> <td>4-6 veces por semana ☐</td> <td>Todos los días ☐</td> </tr> </table>				No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐
No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐				
12- ¿Qué cantidad de queso ingiere cada vez que lo incluye en su dieta? <table border="1"> <tr> <td>No consumo ☐</td> <td>Menos de 2 rebanadas ☐</td> <td>2 rebanadas ☐</td> <td>Más de 2 rebanadas ☐</td> </tr> </table>				No consumo ☐	Menos de 2 rebanadas ☐	2 rebanadas ☐	Más de 2 rebanadas ☐
No consumo ☐	Menos de 2 rebanadas ☐	2 rebanadas ☐	Más de 2 rebanadas ☐				
13- ¿Con qué frecuencia consume cereales fortificados con vitamina B12? (Ejemplo: Kellogg's, Nestlé, entre otras). <table border="1"> <tr> <td>No consumo ☐</td> <td>1-3 veces por semana ☐</td> <td>4-6 veces por semana ☐</td> <td>Todos los días ☐</td> </tr> </table>				No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐
No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐				



14- ¿Qué cantidad de cereales fortificados con vitamina B12 ingiere cada vez que lo incluye en su dieta? (Ejemplo: Kellogg's, Nestlé, entre otras).			
No consumo ☐	1 taza ☐	Más de 1 taza ☐	
15- ¿Con qué frecuencia consume huevos?			
No consumo ☐	1 vez por semana ☐	2 o más veces por semana ☐	
16- ¿Qué cantidad de huevos consume cada vez que los incluye en su dieta?			
No consumo ☐	1-3 ☐	4 ☐	Más de 4 ☐
17- ¿Con qué frecuencia consume carnes (cerdo, res, pollo)?			
No consumo ☐	1 – 3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐
18- ¿Qué cantidad de carnes (cerdo, res, pollo) ingiere cada vez que la incluye en su dieta? Nota: Para estimar los gramos de carne que consume, utilice como referencia el ejemplo de la porción que se le presenta.			
No consumo ☐	Menos de 100 g ☐	Más de 100 g ☐	
19- ¿Con qué frecuencia consume mariscos (ostras, mejillones, langosta, cangrejos)?			
No consumo ☐	1-3 veces por semana ☐	4-6 veces por semana ☐	Todos los días ☐
20- ¿Qué cantidad de mariscos (ostras, mejillones, langosta, cangrejos) ingiere cada vez que los incluye en su dieta? Nota: Para estimar los gramos de mariscos que consume, utilice como referencia el ejemplo de la porción que se le presenta.			
No consumo ☐	Menos de 100 g ☐	Más de 100 g ☐	



GUÍA DE EVALUACIÓN DEL INSTRUMENTO

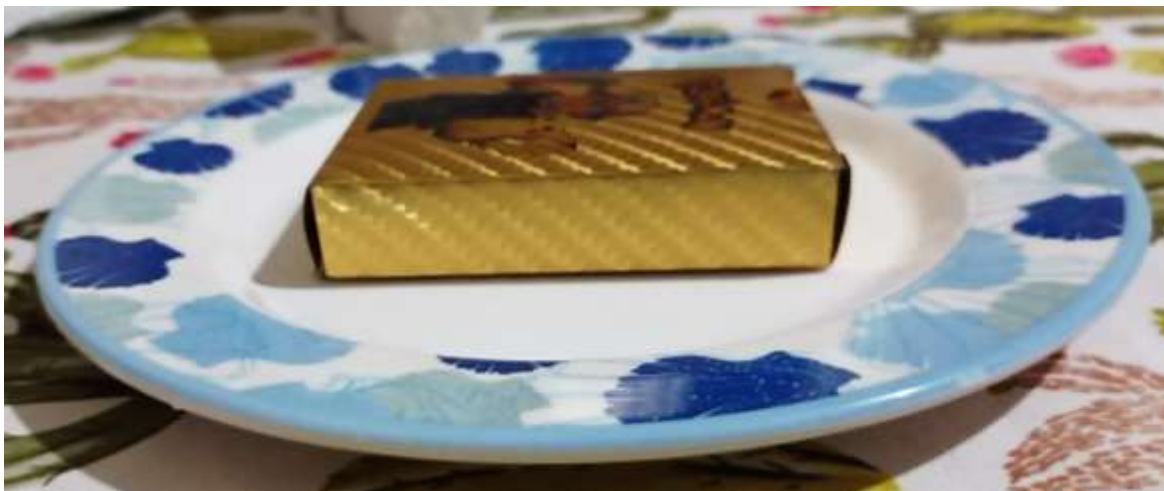
Indicaciones: Coloque en la constancia de validación un gancho en el recuadro de evaluación correspondiente al aspecto cualitativo que, según su criterio, cumplen los ítems.

Criterios a evaluar: Suficiencia, Relevancia, Coherencia, Redacción, Formato de respuesta, Secuencia y organización.

Criterios a evaluar	Descripción	Indicadores
Suficiencia	Evalúa si el conjunto de ítems incluidos en el instrumento es suficiente para cubrir adecuadamente el tema de estudio.	1 = Los ítems no son suficientes para cubrir el tema de estudio. 2 = Los ítems miden algún aspecto del tema en estudio. 3 = Los ítems miden casi en su totalidad las dimensiones del estudio. 4 = Los ítems miden completamente las dimensiones del estudio.
Relevancia	Analiza si cada ítem es importante y pertinente en relación con los objetivos del instrumento. Se valora si cada pregunta aporta información valiosa.	1 = La mayoría de los ítems pueden ser eliminados sin afectar la medición de las dimensiones. 2 = Los ítems tienen alguna relevancia, pero más de un ítem incluye la misma medición. 3 = Los ítems son relativamente importantes. 4 = Los ítems son muy relevantes y deben ser considerados.
Coherencia	Revisa si hay una relación lógica y consistente entre los ítems y las dimensiones o variables que pretende medir el instrumento.	1 = Los ítems no tienen relación lógica con las dimensiones. 2 = Los ítems tienen una relación indirecta con las dimensiones del estudio. 3 = Los ítems tienen una relación moderada con las dimensiones del estudio. 4 = Los ítems se encuentran relacionados con las dimensiones del estudio en su totalidad.
Redacción	Evalúa la claridad, precisión y corrección gramatical de los ítems. Se considera que el lenguaje utilizado es comprensible.	1 = Los ítems son confusos, ambiguos o contienen errores gramaticales. 2 = Los ítems son comprensibles, pero contienen errores como interpretaciones múltiples.

		3 = Los ítems están redactados de forma clara, pueden mejorarse ligeramente. 4 = Los ítems están redactados con claridad, el lenguaje es preciso y directo.
Formato de respuesta	Se enfoca en la adecuación de las opciones de respuesta ofrecidas. Se analiza si son claras y equilibradas.	1 = Las opciones de respuesta son inadecuadas o inexistentes. 2 = El formato de respuesta es funcional, pero presenta errores como escalas mal definidas. 3 = El formato de respuesta es adecuado y permite recoger la información esperada, puede mejorarse. 4 = Las opciones de respuesta son claras, coherentes con el enunciado.
Secuencia y organización	Examina si la disposición y el orden de los ítems favorecen una lectura fluida y lógica.	1 = Los ítems están desordenados o mal estructurados. 2 = Hay una intención de orden, pero la secuencia no es completamente lógica. 3 = Los ítems están organizados de forma mayormente lógica. 4 = La secuencia de los ítems es clara, lógica y fluida.

Figura 1. Baraja de cartas estándar que representó las dimensiones de la porción de carnes.





Universidad Autónoma de Chiriquí
Vicerrectoría Académica
Sistema de Bibliotecas e Información
Certificado de originalidad



Fecha: 6/11/25

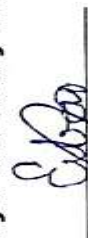
FACULTAD DE MEDICINA.

ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA.

Se certifica que, tras llevar a cabo el proceso de análisis de originalidad y detección de similitudes en el trabajo de investigación titulado "EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA B12 EN ADULTOS DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA. ATENDIDOS EN EL LABORATORIO J&C ESPECIALIZADO, CHIRIQUÍ, 2025" presentado por el/la estudiante JONATHAN E. GONZALEZ S./DANIELA A. NIETO C. con número de cédula N.º 4-818-2026/4-817-1875, con la asesoría del profesor DRA. SHERTY PITTI; el trabajo cumple con el 100% de originalidad, de acuerdo con el informe emitido por el profesor asesor.

Es importante señalar que el proceso de análisis de plagio se ha realizado utilizando la herramienta Turnitin y siguiendo procedimientos estandarizados para asegurar la precisión de los resultados.

Nota: El uso de la herramienta Turnitin fue aprobada por el Consejo Académico #5 - Sesión extraordinaria - 22 de mayo de 2023 y modificada el 6 de octubre de 2023.


Eibar Amaya
Responsable de
departamento




Ada Chávez
Directora del
SIBIUNACHI

David, 30 de octubre de 2025

CERTIFICACIÓN

Yo, **Damaris Itzel Peña Pinto**, con cédula de identidad personal **1-29-745**, Magíster en Lingüística Aplicada con Especialización en Redacción y Corrección de Texto, certifico que he realizado la corrección de estilo del trabajo de grado titulado **“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA B12 EN ADULTOS DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA, ATENDIDOS EN EL LABORATORIO J&C ESPECIALIZADO, CHIRIQUÍ, 2025”**, elaborada por los estudiantes **Jonathan E. González S.**, portador de cédula de identidad personal **4-818-2026** y **Daniela A. Nieto C.**, portadora de cédula de identidad personal **4-817-1875**.


M.L. DAMARIS I. PEÑA P.
1-29-745

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIRIQUÍ

LA FACULTAD DE

Humanidades

EN VIRTUD DE LA POTESTAD QUE LE CONFIEREN LA LEY Y EL ESTATUTO UNIVERSITARIO
HACE CONSTAR QUE

Damaris Hazel Peña Pinto

HA TERMINADO LOS ESTUDIOS DE MAESTRÍA Y CUMPLIDO CON LOS REQUISITOS
QUE LE HACEN ACREEDOR AL TÍTULO DE

*Magíster en Lingüística Aplicada con Especialización
en Redacción y Corrección de Textos*

Y EN CONSECUENCIA, SE LE CONCEDE TAL GRADO CON TODOS LOS DERECHOS, HONORES
Y PRIVILEGIOS RESPECTIVOS, EN TESTIMONIO DE LO CUAL SE LE EXPIDE ESTE DIPLOMA,
EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, A LOS *diecinueve* DÍAS DEL MES DE
mayo DEL AÑO DOS MIL *catórcete*.

Manuel J. Gattuso

Diplo - 30281 -

Identificación - 1-29-745

Alfonso...

Decano

Alfonso...

Vicepresidente
de Investigación y Postgrado

Alfonso...

Rector

