



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

USO DE METFORMINA Y SU ASOCIACIÓN CON LA NEUROPATÍA

DIABÉTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

TESIS

para optar por el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Atauqui Solís, Víctor Agustín

ORCID: 0000-0002-6334-1895

ASESOR

Arango Ochante, Pedro Mariano

ORCID: 0000-0002-3267-1904

Lima, Perú

2023

Metadatos Complementarios

Datos del autor

Atauqui Solís, Víctor Agustín

DNI

76294806

Datos del asesor

Arango Ochante, Pedro Mariano

DNI

09807139

Datos del jurado

PRESIDENTE (Vera Ponce, Victor Juan, 40070007, <https://orcid.org/0000-0003-4075-9049>)

Miembro (Pichardo Rodriguez, Rafael, 46687078, <https://orcid.org/0000-0003-3316-4557>)

Miembro (Espinoza Rojas, Ruben, 10882248, <https://orcid.org/0000-0002-1459-3711>)

Datos de la investigación

Campo de conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del programa: 912016

DEDICATORIA

A toda mi familia ya que fueron ellos los que siempre me apoyaron en los momentos más difíciles de la carrera y así me ayudaron a cumplir las metas que me había propuesto.

A mis amigos y las personas que me apoyaron y escucharon durante toda mi carrera, gracias a ellos pude completar todo lo que me propuse

AGRADECIMIENTO

Deseo dar mi agradecimiento a la Universidad Ricardo Palma por haberme formado como profesional, por todo lo aprendido durante los años de carrera y por el compromiso que tiene con los alumnos para alcanzar sus metas.

Agradezco al Doctor Jhony De la Cruz, Director del curso de Tesis por habernos enseñado la importancia de la investigación en un país como el Perú.

Agradezco a mi asesor Pedro Mariano Arango Ochante, por estar presente siempre que necesite una guía para el desarrollo de este trabajo y tener la paciencia de enseñarme como hacer un buen trabajo.

RESUMEN

Introducción:

La diabetes mellitus es una de las enfermedades endocrinológicas más frecuentes en el mundo por lo cual se ha vuelto un problema de salud pública, además, la diabetes mellitus presenta múltiples complicaciones como el pie diabético, retinopatía diabética, neuropatía diabética, entre otras. La metformina es uno de los fármacos que se usan como primera opción para el tratamiento de la diabetes, a pesar de ser un buen fármaco anti hiperglucemiante presenta reacciones adversas como la malabsorción de vitamina B12 que puede llevar a una deficiencia vitamina B12 y esta a su vez intervenir en cierto grado en la gravedad de la neuropatía diabética.

Objetivo:

Determinar la asociación del uso de metformina y la neuropatía diabética.

Material y Métodos:

El presente trabajo es una revisión sistemática de estudios observacionales transversales con metaanálisis. Se realizó la búsqueda de información en distintos repositorio clínicos como son Pubmed, EMBASE, SCOPUS, Google Scholar, Scielo, y Cochrane, tomando términos claves como son: Metformina, Neuropatía diabética, Deficiencia de vitamina B12 y otras palabras relacionadas. El metaanálisis se realizó de los estudios que evaluaban la neuropatía mediante el Toronto Clinical Scoring System, el riesgo de sesgo se evaluó mediante la escala NewCastell-Otawa modificada para estudios transversales.

Resultados:

Se encontró que el uso de metformina y la neuropatía diabética presentaba una asociación estadísticamente significativa (OR = 2,68; IC 95% 1,44 a 5,01), sobretodo a los casos de neuropatía leve (OR = 2,26; IC 95% 1,13 a 4,53).

Conclusiones:

En este estudio se revelo que el uso de metformina en personas con diabetes mellitus tipo 2 se asocia significativamente a la neuropatía diabética, sin embargo, no es claro el mecanismo fisiopatológico que asocie estas dos variables, por lo tanto, hace falta más estudios primarios para corroborar esta asociación.

Palabras clave: (DeCS):

Metformina, Neuropatías Diabéticas, Deficiencia de Vitamina B 12

ABSTRACT

Introduction:

Diabetes mellitus is one of the most frequent endocrinological diseases in the world, which is why it has become a public health problem, in addition, diabetes mellitus presents multiple complications such as diabetic foot, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, among others. Metformin is one of the drugs used as the first option for the treatment of diabetes, despite being a good antihyperglycemic drug, it presents adverse reactions such as vitamin B12 malabsorption that can lead to vitamin B12 deficiency and this may intervene to some degree in the severity of diabetic neuropathy.

Aim:

To determine the association of metformin use and diabetic neuropathy.

Material and methods:

The present work is a systematic review of cross-sectional observational studies with meta-analysis. The information search was carried out in different clinical repositories such as Pubmed, EMBASE, SCOPUS, Google Scholar, Scielo, and Cochrane, taking key terms such as: Metformin, diabetic neuropathy, vitamin B12 deficiency and other related words. The meta-analysis was performed of the studies that evaluated neuropathy using the Toronto Clinical Scoring System, the risk of bias was assessed using the modified NewCastell-Ottawa scale for cross-sectional studies.

Results:

It was found that the use of metformin and diabetic neuropathy had a statistically significant association (OR = 2.68; 95% CI 1.44 to 5.01), especially in cases of mild neuropathy (OR = 2.26; CI 95% 1.13 to 4.53).

Conclusions:

In this study, it was revealed that the use of metformin in people with type 2 diabetes mellitus is significantly associated with diabetic neuropathy, however, the pathophysiological mechanism that associates these two variables is not clear, therefore, more primary studies are needed to corroborate this association.

Palabras clave: (MESH):

Metformin, Diabetic Neuropathies, Vitamin B 12 Deficiency

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.2. BASES TEÓRICAS

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

- 4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES
- 4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS
- 4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS
- 4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- 4.7. ASPECTOS ÉTICOS

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 5.1. RESULTADOS
- 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- 6.1. CONCLUSIONES
- 6.2. RECOMENDACIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

ANEXO 11: TORONTO CLINICAL SCORING SYSTEM

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es una enfermedad que ha estado en aumento en los últimos años, según la OMS, actualmente la prevalencia mundial de esta enfermedad está entre 4,7% a 8,5 %⁽¹⁾ y en América hay alrededor de 62 millones de personas con diabetes mellitus tipo 2⁽²⁾.

La neuropatía diabética es una complicación crónica de la diabetes mellitus, depende del tiempo de enfermedad y control glucémico del paciente⁽³⁾, alrededor del 50% de personas con más de 10 años de enfermedad tienen la neuropatía^(4,5), En Perú, el 27,2% presenta la neuropatía⁽⁶⁾, sin embargo esta complicación no es una causa que lleve al paciente a acudir a su doctor a no ser que le cause molestias que interfieran con su vida diaria, como lo son los estadios moderados a severos⁽⁷⁾.

La metformina es uno de los fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y es un fármaco muy usado por tener pocos efectos adversos, sin embargo, uno de sus pocos efectos adversos son la deficiencia de absorción de vitamina B12 y este a su vez podría relacionarse con el desarrollo de la neuropatía⁽⁸⁾. En vista de esto se ha realizado una revisión sistemática y metaanálisis de la asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética.

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DE INVESTIGACION

1.1. DESCRIPCION DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica que con el tiempo ha ido en aumento, según la OMS, actualmente la prevalencia mundial de esta enfermedad está entre 4,7% a 8,5 %.⁽¹⁾ El tipo de presentación más frecuente de la diabetes mellitus es el tipo 2, que representa el 85 % de casos, en este tipo de presentación de la diabetes hay una deficiencia de insulina y una resistencia a la insulina, que causara un aumento de glucosa en sangre ⁽²⁾.

En América, se estima que 62 millones de personas tienen diabetes mellitus tipo 2, de los cuales entre el 50% a 70% de casos no están controlados ⁽²⁾. Según la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de diabetes en Perú es del 7% y en Lima Metropolitana llega a 8,4%, además, el 40% de la población nacional y mundial desconoce tener la enfermedad.⁽¹⁾

La diabetes mellitus causa múltiples complicaciones, entre ellas tenemos: nefropatía diabética, retinopatía diabética, pie diabético, neuropatía diabética, etc. La neuropatía diabética se presenta tanto en diabéticos tipo 1 y 2, además, el desarrollo de esta complicación está directamente relacionado con la duración de la diabetes y el control glucémico ⁽³⁾.

Los estudios sobre prevalencia e incidencia de neuropatía diabética son variados ya que los resultados dependen mucho del momento de la enfermedad en que se realizó dicho trabajo, aproximadamente entre un 7 a 10% tienen neuropatía al momento del diagnóstico de diabetes, esto se eleva a un 50 % cuando se evalúa la neuropatía a los 10 años de tener la enfermedad. Además, la prevalencia de estadio leve fue de 60.7%, moderado 8% y severo 0.3% en neuropatías evaluadas según el score MNSI ^(4,5).

Según el MINSA se registró que entre 2018 y 2021 se presentaron 22458 casos de complicaciones diversas de diabetes mellitus, la polineuropatía diabética tuvo una frecuencia

de 27.2% (6098 casos) de los cuales 19.7% (1201) fueron casos nuevos y 80.3% (4897) fueron casos prevalentes ⁽⁶⁾.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, puede afectar todo el sistema nervioso y dar diversas manifestaciones clínicas de acuerdo al segmento del sistema nervioso que afecte, hay factores de riesgo que predisponen a desarrollar esta complicación con más rapidez como la obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y tabaquismo ⁽³⁾.

La clasificación de neuropatía diabética lo divide en 3 grupos: difusas, mononeuropatías y polirradiculopatías. Las neuropatías difusas incluyen a la polineuropatía simétrica distal, que es la más frecuente de todas, y las neuropatías autonómicas diabéticas; otra forma de clasificarlas son en neuropatías típicas que incluye a las neuropatías difusas y las neuropatías atípicas que incluyen a las mononeuropatías y polirradiculopatías ^(3,7).

El tratamiento de la neuropatía diabética se basa en medicamentos sintomáticos, prevención de factores de riesgo como el tabaquismo, alcoholismo, dislipidemia y mantener niveles glucémicos adecuados, además, de dar suplementos vitamínicos para prevenir la posible deficiencias de alguno de estos, en este contexto, es importante recordar que el medicamento más usado para el tratamiento de diabetes es la metformina, sin embargo, uno de los efectos adversos que causa es la deficiencia de absorción intestinal de vitamina B12, por tal motivo, al ser un medicamento muy usado es frecuente que los pacientes diabéticos desarrollen deficiencia de vitamina B12 que puede llevar a otras complicaciones como anemia megaloblásticas, asimismo se ha visto cierta asociación entre el uso de metformina y la gravedad de la de neuropatía ⁽⁸⁾.

En vista de que es importante tomar decisiones sustentadas en evidencia, consideramos que es indispensable hacer una revisión sistemática con el objetivo de encontrar la asociación entre uso de metformina y la neuropatía diabética, para que así los profesionales en salud puedan tomar una decisión basada en evidencia acerca de esta probable asociación.

1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA

¿El uso de metformina en personas diabetes mellitus tipo 2 se asocia a neuropatía diabética?

Pregunta PICO

Población: personas con diabetes mellitus tipo 2

Exposición: usuarios de metformina

Comparación: no usuarios de metformina

Outcome (resultado): Neuropatía diabética

1.3. LINEA DE INVESTIGACION Y DE LA URP VINCULADA

El presente estudio siguió la línea de investigación: “Enfermedades crónicas cardio metabólicas”, que esta incluida en las prioridades nacionales de investigación del área de salud del Instituto Nacional de Salud del Perú 2019 – 2023. Del mismo modo, sigue la línea de investigación “Enfermedades metabólicas y cardiovasculares” de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma – INICIB.

1.4. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

La neuropatía diabética es una enfermedad que ha ido aumentando a nivel mundial, Perú no es la excepción ya que se encontró una prevalencia del 27.2% de esta complicación, por lo tanto, se ha convertido en un serio problema de salud pública⁽⁶⁾.

La metformina es una biguanida con efecto anti hiperglucemiante, todos sus efectos no son conocidos, pero sí se sabe que disminuye la resistencia a la insulina, disminuye los niveles de triglicéridos y colesterol, disminución de peso, disminuye la producción de glucosa

hepática, aumento del uso de glucosa por el intestino y reduce la tasa de oxidación de ácidos grasos.⁽⁹⁾

En nuestro país existen estudios sobre la relación entre deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina como tratamiento en pacientes diabéticos ya que este medicamento es uno de los más usados en esta patología para controlar la glucemia, por tal motivo algunos estudios sugieren al suplementación de vitamina B12 en los pacientes que tiene uso crónico de metformina ya que interfiere con la absorción intestinal de esta vitamina y puede llevar al desarrollo de otras complicaciones como la anemia megaloblástica o la neuropatía diabética⁽¹⁰⁾.

La vitamina B12 o Cobalamina es importante para el funcionamiento del SNC, por lo tanto, su deficiencia no solo causa la disfunción cerebral, sino también daño estructural, con respecto a la patología actúa a 2 niveles: alteración en la producción de neurotransmisores y lesiones relacionadas con la mielina por aumento de los valores de homocisteína y Ac. Metilmalónico. La deficiencia de esta vitamina hace que se presente la clínica de adormecimiento, hormigueo, pérdida de sensibilidad, sensación de quemazón, etc., todo lo anterior mencionado sobre todo en la parte distal de miembros inferiores⁽¹¹⁾.

El presente trabajo se ha realizado con el fin de conocer la asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética, a pesar de que la evidencia no es del todo clara, algunos médicos recomiendan el uso de refuerzo de vitamina B12 en pacientes que usan metformina para reducir así sus efectos adversos, por tal motivo, se debe investigar cual es la asociación de estas dos variables para poder prevenir un posible efecto adverso de la metformina en paciente que usan este medicamento de forma crónica.

1.5. DELIMITACION

El presente trabajo es una revisión sistemática en el cual se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos para recopilar estudios primarios que evalúen la asociación del uso de metformina y la neuropatía diabética.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso de metformina en personas con diabetes mellitus tipo 2 se asocia a neuropatía diabética.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética leve.

Determinar la asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética moderada.

1.7. VIABILIDAD

El investigador del presente trabajo accedió a las principales bases de datos para recopilar la información acorde al tema de investigación. Asimismo, posee los conocimientos que se requieren para realizar la búsqueda bibliográfica, la presentación final y el análisis estadístico del estudio.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

Serra et al. “Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans”.(USA, 2020). Este estudio evaluar si la duración del tratamiento con metformina se relaciona a la aparición de neuropatía diabética. La población fue de 210004 personas que recibieron tratamiento con metformina >500mg/día por 6 meses consecutivos, la incidencia de neuropatía diabética se definió con la revisión de historia clínicas. En los resultados se encontró la cantidad de meses de tratamiento con metformina si se relacionó a la incidencia de neuropatía diabética ya que los pacientes que usaron metformina durante al menos 18 meses tuvieron 2 a 3 veces más probabilidad de desarrollar neuropatía diabética que los que los que usaron metformina solo por 6 meses⁽¹²⁾.

Chen et al. “An observational study of the effect of metformin on B12 status and peripheral neuropathy”.(China, 2012). El estudio tuvo una población de 202 pacientes que se dividieron en 2 grupo: 152 en el grupo de usuarios de metformina por 6 meses y 50 en el grupo que no usaba metformina, la función neurológica se midió mediante la neurotensiometría, monofilamento, cuestionario NTSS-6 y s-LANSS. Los resultados mostraron que con la neurotensiometría el 40 % de cada grupo presento neuropatía y con los cuestionarios NTSS-6 y s-LANSS se presentó similar puntaje en cada grupo. Por lo tanto, se concluye que la terapia de metformina no se asocia a la presencia de neuropatía diabética⁽¹³⁾.

Sanchez et al. “Factores de riesgo asociados a neuropatía diabética en pacientes mexicanos”.(Mexico, 2021). Este estudio tuvo como objetivo investigar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de neuropatía diabética. Tuvo una población de 509 pacientes y entre los factores de riesgo que fueron identificados fueron la duración la diabetes mellitus, índice glucémico, tratamiento con metformina y tabaquismo. Concluyen que la identificación temprana de estos factores de riesgo ayudara a prevenir el inicio de la neuropatía o al menos disminuir la gravedad de esta⁽¹⁴⁾.

Ruso et al. “Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin”.(Italia, 2016), Se realizó este estudio con la intención de evaluar la influencia de la metformina como factor de riesgo para neuropatía diabética. La población fue de 263 personas diabéticas de las cuales 152 no usaban metformina y 111 si usaban metformina, en los resultados no se encontró una diferencia significativa entre los pacientes que presentaban neuropatía (184) y usaban metformina (33%) y los que no usaban metformina (27%). En conclusión la terapia con metformina no se asocia a Neuropatía diabética⁽¹⁵⁾.

Reyes et al. “Neuropatía periférica y deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 con uso crónico de metformina”. (Guatemala, 2019). El objetivo de este estudio fue describir a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan neuropatía periférica y que además presentan uso crónico de metformina y deficiencia de vitamina B12. La población fue de 144 pacientes a los que se les tomó una muestra de sangre para cuantificar los niveles de vitamina B 12, también se usó el Test DN4 para evaluar la presencia de neuropatía periférica. En los resultados se obtuvo que la media de edad fue de 59 años, el 44% presento neuropatía diabética (63 pacientes), entre los pacientes a los que se les diagnostico neuropatía solo el 15% presentó deficiencia de vitamina B 12, es decir, solo 12 pacientes de 63 que presentaron neuropatía tuvieron deficiencia de vitamina B12. Por lo tanto, se concluye que la neuropatía se presenta en 4 de cada 10 pacientes que usan metformina, y solo 1 de cada 10 pacientes presenta neuropatía diabética y deficiencia de vitamina B12, es correcto decir entonces, que los niveles bajos de vitamina B12 no se asocia a neuropatía diabética sin embargo si se ve cierto grado de asociación entre neuropatía diabética y metformina pero no se debe a deficiencia de vitamina B 12⁽¹⁶⁾.

Biemans et al. “Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin”. (Países Bajos, 2015). El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre los estados de vitamina B12 y la depresión, la cognición y la neuropatía en pacientes diabéticos usuarios de metformina, la población fue de 550 pacientes y la deficiencia de vitamina B12 se definió como niveles menores a 148pmol/L, la neuropatía se detectó mediante el Michigan Neuropathy Screening

Instrument (MNSI). Los resultados mostraron que la duración de uso de metformina fue de 64.1 meses con una dosis media de metformina de 1306mg/día, la neuropatía diabética fue más frecuente en pacientes que usaban metformina pero tenía deficiencia de vitamina B12⁽¹⁷⁾.

Alvarez et al. “Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study”. (Colombia, 2019). En este estudio la población fue de 162 pacientes con uso crónico de metformina, el objetivo fue evaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina b12 y su relación con neuropatía diabética. Los niveles de vitamina B12 se midieron por inmunoensayo de quimioluminiscencia y se consideró como bajos si eran menores a 200pg/ml y limítrofes si tenían valores entre 201pg/ml y 300pg/ml, la neuropatía diabética se detectó mediante el Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). En los resultados se encontró que el 27% de pacientes que usan metformina presentaron neuropatía diabética, además, el 23 % de pacientes con neuropatía diabética presento deficiencia de vitamina B12 y el 76% presentó neuropatía con niveles de vitamina B12 normales o limítrofes. Se concluye que no hay una asociación directa entre el uso de metformina y la aparición de neuropatía diabética, además, la deficiencia de vitamina B12 es muy prevalente en pacientes que usan metformina pero no se asocia a la neuropatía diabética⁽¹⁸⁾.

Ahmed et al. “Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy”. (South Africa, 2016). El siguiente estudio obtuvo una población de 121 participantes que era pacientes con diabetes mellitus y usuarios de metformina, se les realizó la medición de los niveles de vitamina B12 y evaluaron la neuropatía diabética con el cuestionario Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6). Se definió deficiencia de vitamina B12 por niveles < 150pmol/L y neuropatía periférica como puntajes > 6 en el NTSS-6. Los resultados mostraron una prevalencia de deficiencia de vitamina B12 fue de 28.1%, la prevalencia de pacientes que tuvieron neuropatía diabética con niveles normales de vitamina B12 fue de 36.8% y con los que sí tuvieron deficiencia de vitamina B12 fue de 32.3%. En conclusión, un tercio de los pacientes que usaron metformina presentaron deficiencia de vitamina B12, sin embargo, esta deficiencia inducida por metformina no se asoció a una incidencia de neuropatía diabética⁽¹⁹⁾.

2.2. BASES TEORICAS

Metformina

Es un medicamento que pertenece a la familia de las biguanidas, se usa en el tratamiento de la diabetes mellitus al ser un antihiperglucemiante por no da riesgo de hacer hipoglucemia, entre sus efectos tenemos que: disminuye la gluconeogénesis y glucogenólisis, aumenta la captación de glucosa por el músculo, disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal⁽²⁰⁾.

Su absorción ocurre a nivel del intestino delgado, metabolismo hepático y excreción renal. Las indicaciones para el uso de metformina no se limitan solamente a la diabetes mellitus tipo 2, sino también al Síndrome de ovario poliquístico, prediabetes, esteatosis hepática no alcohólica y diabetes mellitus gestacional, además, se considera que puede tener efectos beneficiosos en enfermedades cardiovasculares pero aún no está del todo clara la evidencia^(20,21).

Como todo medicamento la metformina también cuenta con efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y disgeusia; los efectos adversos gastrointestinales se deben a un acumulo de metformina en el intestino por tal motivo se recomienda iniciar la metformina a dosis bajas e ir aumentando la dosis progresivamente. La metformina no permite una correcta absorción de vitamina B12 aunque el mecanismo no está del todo claro, por tal motivo, se recomienda el refuerzo de vitamina B12 en pacientes que usan metformina y así poder evitar más complicaciones por los niveles bajos de esta vitamina como la anemia megaloblástica o empeoramiento de neuropatía⁽²⁰⁾.

Vitamina B12

La vitamina B12 o cobalamina es conformada por un anillo corrina, cobalto, 5,6 dimetilbenzimidazol, ribosa y un grupo amino propanolol. En la dieta humana, esta vitamina se encuentra unida a proteínas y se separa gracias a la acidez y proteólisis gástrica, una vez libre se une al factor intrínseco en el duodeno formándose así el complejo Factor intrínseco-

vitamina B12 y recién puede ser captada por endocitosis mediada por cubilina dependiente del calcio en el enterocito del íleon distal. Dentro del enterocito se separa del factor intrínseco para unirse a la Transcobalamina II y así poder pasar a la circulación portal, en sangre periférica la vitamina B12 es transportada en un 70% por la Transcobalamina I y un 30% por la Transcobalamina II^(22,23).

La vitamina B12 es almacenada en el hígado (1000 – 3000ug), los signos clínicos de deficiencia de vitamina b12 empiezan cuando la cantidad corporal total es de menos de 300ug, por eso la clínica de deficiencia recién aparecen a los 3 – 6 años desde que empezó a haber una ingesta inadecuada de esta vitamina⁽²³⁾.

La deficiencia de vitamina B12 puede tener múltiples etiologías:

- Bajo consumo: veganismo o poco consumo de carnes.
- Malabsorción: atrofia gástrica tipo A, enfermedad ileal, diarrea crónica, pancreatitis crónica, resecciones intestinales.
- Incremento de requerimientos: hipertiroidismo y enfermedades neoplásicas.
- Fármacos: Omeprazol, Cimetidina, Metformina

Los niveles bajos de vitamina B12 puede traer complicaciones como: anemia megaloblástica, hiperhomocisteinemia, deficiencia binomio madre – hijo, defectos en el cierre del tubo neural, neuropatías periféricas^(22,23).

La metformina ocasiona una deficiencia de vitamina B12, sin embargo, el mecanismo de esta complicación no está del todo claro, lo que si es cierto es que reduce la absorción de esta vitamina y entre las teorías tenemos que disminuye la producción de ácido clorhídrico, inhibe la cubilina, disminuye la producción de factor intrínseco, no obstante la teoría más aprobada es que actúa como antagonista de los cationes de Ca que intervienen al momento de la absorción del complejo cobalamina – factor intrínseco por el enterocito y no permite la entrada de este complejo a la célula⁽⁸⁾, por tal motivo, alguno estudios sugieren que la

solución a deficiencia de vitamina B12 en usuarios de metformina no es solamente dar suplemento de esta vitamina, sino también aumentar la ingesta de Calcio⁽²⁴⁾.

Neuropatía diabética

Es una complicación crónica de la diabetes mellitus y se relaciona directamente con el tiempo de enfermedad, afecta el sistema nervioso a distintos niveles por lo cual se clasifica de la siguiente manera:

- a) Neuropatías Difusas
 - Polineuropatía simétrica distal
 - Neuropatías autonómicas diabéticas: cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, disfunción sudomotora
- b) Mononeuropatías: Craneanas o de nervios periféricos, mononeuritis múltiple.
- c) Radiculopatía o poliradiculopatía: radiculopatía torácica, lumbosacra, amiotrofia proximal motora⁽⁷⁾.

Las neuropatías difusas son las más frecuentes, y dentro de estas la polineuropatía simétrica distal es la forma más frecuente de neuropatía en el paciente diabético, se estima que alrededor del 50% de diabéticos tienen esta complicación al momento del diagnóstico solamente que lo tienen en forma asintomática y con los años de enfermedad recién va dando una clínica más florida^(7,25).

La patogenia de la polineuropatía simétrica distal se asocia con múltiples vías:

Vía vascular: se caracteriza por la disminución en el flujo sanguíneo, aumento de la resistencia vascular periférica y disminución de la tensión de oxígeno, además de la presencia de trombos plaquetarios oclusivos⁽²⁵⁾.

Vía metabólica: la hiperglucemia crónica promueve la formación de productos finales de glicosilación avanzada, estos modifican componentes extracelulares la laminina y fibronectina que son importantes para la regeneración axonal, además la misma

hiperglucemia genera la activación excesiva de la proteína C quinasa que lleva a una lesión isquémica del nervio periférico⁽²⁵⁾.

Vía inflamatoria: los pacientes diabéticos se encuentran en un estado proinflamatorio, esto lleva a la producción de células inflamatorias y citoquinas además de reducción del flujo sanguíneo que llevan a una hipoxia e isquemia del nervio periférico y hacen difícil su regeneración⁽²⁵⁾.

Vía neurodegenerativa: Hay una disminución de la producción de proteínas esenciales que sirven para producción de neurofilamentos y mantenimiento del transporte axonal, esto lleva a una generación axonal y probablemente a la apoptosis del cuerpo neural y la consecuente neuropatía⁽²⁵⁾.

El diagnóstico de la neuropatía diabética se puede realizar mediante distintos instrumentos, uno de estos es el Umbral de percepción de vibraciones (VPT) en el cual se utiliza un neurotensiómetro para generar una vibración en el miembro del paciente, esta vibración es medida en voltios y de acuerdo a la cantidad de voltios que se utilizaron para que el paciente perciba la vibración se clasifica: < 15 V: normal, 16 V – 25 V: Intermedio y >25 V: Anormal o Neuropatía ⁽²⁶⁾; también encontramos otro instrumento que es el Toronto Clinical Scoring System (TCSS), este score evalúa 13 pruebas y cada una tiene el valor de 1 punto si es que esta alterada, según el puntaje obtenido en el score se clasifica en: no neuropatía : 0 - 5 puntos, neuropatía leve: 6 - 8 puntos, neuropatía moderada: 9 - 11 puntos y neuropatía severa: > 12 puntos⁽²⁷⁾. (anexo 10)

2.3. DEFINICION DE CONCEPTOS OPERACIONALES

Diabetes Mellitus tipo 2: Subclase de diabetes mellitus que no es sensible o dependiente de la insulina. Se caracteriza inicialmente por la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo y en ocasiones por intolerancia a la glucosa, hiperglicemia y diabetes evidente. La Diabetes Mellitus Tipo 2 ya no se considera una enfermedad exclusiva de los adultos. Los pacientes raramente desarrollan cetosis pero a menudo presentan obesidad.

Hiperglucemia: Nivel alto anormal de la glucemia

Metformina: Agente hipoglucemiante biguanídico utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente que no responde a modificaciones de la dieta. La metformina mejora el control glucémico al mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la absorción intestinal de glucosa.

Neuropatía diabética: Trastornos de los nervios periféricos, autonómicos y craneales que se asocian con la diabetes mellitus. Estas afecciones usualmente se producen por lesiones microvasculares diabéticas que afectan a los vasos sanguíneos pequeños que suministran a los nervios (vasa nervorum). Entre las afecciones relativamente comunes que pueden asociarse con la neuropatía diabética incluyen la parálisis del tercer par ; mononeuropatía; mononeuropatía múltiple; amiotrofia diabética; polineuropatía dolorosa; neuropatía autonómica; y neuropatía toracoabdominal.

Toronto Clinical Scoring System: Escala clínica que evalúa reflejos, síntomas y pruebas sensoriales para determinar la lesión y gravedad del nervio del miembro afectado.

Vibration Perception Threshold: Prueba que sirve para determinar la afectación del nervio a través de vibraciones en el miembro afectado

CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPOTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1. HIPOTESIS GENERAL

El uso de metformina en personas con diabetes mellitus tipo 2 se asocia la neuropatía diabética.

3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

Si hay asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética leve.

Si hay asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética moderada.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACION

Diabetes Mellitus

Hiperglucemia

Metformina

Neuropatía diabética

Toronto Clinical Scoring System

Vibration Perception Threshold

CAPITULO IV: METODOLOGIA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo será una revisión sistemática de estudios observacionales transversales donde se seguirá las recomendaciones de acuerdo con la guía PRISMA.

4.2. POBLACIÓN

La población del trabajo de investigación son los estudios transversales que evalúen la asociación del uso de metformina y la neuropatía diabética.

La muestra del estudio estuvo conformada por los estudios que cumplan con los criterios de selección de muestra.

4.2.1. CRITERIOS DE SELECCION DE MUESTRA

4.2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Estudios cuya población de pacientes con diabetes mellitus que usen tratamiento con metformina.
- Estudios de tipo observacionales transversales
- Estudios en idiomas: inglés y español

4.2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Reporte de casos, ensayos editoriales, biografías, cartas al editor y revisiones narrativas
- Resúmenes de congresos
- Estudios no disponibles en su versión completa

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipos de variables	Escala de medición	Valores finales	Instrumento de medición
Metformina	Agente hipoglucemiante biguanídico utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente que no responde a modificaciones de la dieta	Uso de medicamento para control glucémico en diabetes mellitus.	Categórica	Dicotómica Presente=0 Ausente=1	Tabletas de Metformina 850 mg	Historias clínicas
Neuropatía diabética	Complicación de diabetes que daña sistema nervioso a distintos niveles	Grado de lesión de nervios periféricos	Categórica	Continua No neuropatía = 0 Leve = 1	no neuropatía: 0 - 5 puntos neuropatía leve: 6 - 8 puntos	Toronto Clinical Scoring System (TCSS)

				Moderada = 2 Severa= 3	neuropatía moderada: 9 - 11 puntos neuropatía severa: > 12 puntos	
				Normal Intermedio Anormal	< 15 V: normal 16 V – 25 V: Intermedio >25 V: Anormal o Neuropatía	Umbral de percepción de vibraciones (VPT)

4.4. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

4.4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El trabajo se realizará usando estrategias de búsqueda por bases de datos, las cuales serán Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane Central, Google Scholar basada en los términos clave: diabetes mellitus, neuropatía diabética y metformina. La estrategia de búsqueda completa por cada base de datos se encuentra disponible en el anexo 8.

Una vez elegidos todos los estudios para la revisión sistemática, proveniente de todas las bases de datos, se revisarán sus referencias bibliográficas y aquellos estudios que los citan, con el objetivo de hallar nuevos estudios no incluidos en la búsqueda inicial

4.4.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de estudios se utilizará el programa Zotero con el objetivo de guardar los artículos encontrados en la búsqueda de cada base de datos. Se utilizará también para remover artículos duplicados, luego dos investigadores se encargarán de realizar la revisión de títulos y resúmenes de los artículos encontrados. El objetivo de esta revisión fue comprobar si los artículos encontrados cumplieron los criterios de selección anteriormente mencionados.

Luego, los investigadores ordenaran los artículos para posteriormente comparar sus resultados. Si ambos investigadores estaban de acuerdo con que un artículo debía incluirse, entonces lo será, de igual manera si consideraban que debería ser excluido. En caso de discrepancia, un tercer revisor tomara la decisión final luego de evaluar el artículo en cuestión. Luego de la revisión inicial, se procederá a revisar el texto completo de todos los artículos incluidos en el paso anterior, con el objetivo de selección a los artículos que finalmente serán incluidos en la presente revisión sistemática.

Finalmente, cuando se tenga los artículos seleccionados para la revisión sistemática, se revisarán sus referencias bibliográficas que usaron en busca de artículos no incluidos. Este proceso también será realizado por duplicado y siguiendo la

metodología anteriormente descrita. Así mismo, se revisará también todos los artículos que citaron los artículos seleccionados, utilizando el buscador de Google Scholar.(<https://scholar.google.com/>).

4.5. RECOLECCION DE DATOS

4.5.1. RECOLECCIÓN DE DATOS

Previa a la extracción de datos se realizó una ficha de recolección de datos en Microsoft Excel 2019. Luego, los investigadores extrajeron los datos de los artículos incluidos en la revisión sistemática. Se extraerá la siguiente información de cada artículo seleccionado: autor, año de publicación, país, título, muestra, variable de resultado y medida de variable de resultado.

4.5.2. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Para poder evaluar la calidad de los estudios elegidos se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo New Castle Ottawa modificado en la revisión de Modesti et al ⁽²⁸⁾. Este proceso fue ejecutado por dos investigadores independientes y en caso de un desacuerdo se resolvió mediante consenso, esta escala se divide en tres categorías principales: selección, comparabilidad y resultado. Por cada elemento enumerado en las categorías de selección y exposición, se otorgó un máximo de un punto, y por comparabilidad, se otorgó un máximo de dos puntos. Por lo tanto, la puntuación máxima que se puede obtener en las categorías de selección, comparabilidad y resultado es de ocho puntos.

4.6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTOS Y ANALISIS DE DATOS

4.6.1. FLUJOGRAMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se empleo un flujograma para presentar todas las situaciones observadas y revisadas, también para los estudios que fueron incluidos, se realizó un diagrama de flujo PRISMA. Este flujograma permite una observación en su totalidad de los estudios que fueron elegidos para esta revisión y también los artículos que fueron excluidos. (Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA)

4.6.2. ANÁLISIS CUALITATIVO

Se realizará un análisis de todos los estudios recolectados con el objetivo de tener un mejor entendimiento de las características de las herramientas de ayuda para las decisiones compartidas. Se describieron características clínicas y metodológicas, fortalezas y debilidades de todos los estudios incluidos. Además, se incluyen datos de los estudios que pudieron sesgar los resultados de este.

4.6.3. ANÁLISIS CUANTITATIVO

El meta-análisis se realizará solo si los estudios seleccionados estiman un mismo efecto y responden a una misma pregunta. La variable independiente fue el uso de metformina, y se trabajó de forma dicotomizada, se expresó en sí lo usaba o no, según los registros de historia clínica. La variable dependiente fue neuropatía diabética, que se trabajó de forma continua, según la gravedad de la neuropatía guiándonos por el Toronto Clinical Scoring System (TCSS), que posteriormente fueron categorizados según el puntaje (ver operacionalización de variables). Estos datos categóricos se expresaron posteriormente como odds ratios (OR) como medida principal de asociación, los odds ratios de los estudios seleccionados fueron calculados por el investigador a partir de los datos consignados en los resultados de los estudios, para esto se uso el programa Rstudio.

Para la síntesis cuantitativa primeramente se estimó la heterogeneidad mediante el I cuadrado (alta y baja hetero) y la Q de Cochran (se considera estadísticamente significativo un valor de $p > 0.05$). Posteriormente se sintetizó la medida de asociación mediante un modelo de efectos aleatorios (derSimonian Laird). Se consideró como criterio de significancia un valor de $p < 0,05$. A su vez, las medidas de asociación fueron calculadas con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los datos fueron procesados en el software estadístico R en la interfaz Rstudio.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

El siguiente estudio hizo un análisis secundario de estudios primarios publicados en revistas científicas, por lo cual no se solicitó ningún consentimiento a los autores para analizar y presentar la siguiente información.

El presente protocolo será sometido a evaluación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

5.1.1. ESTUDIOS ELEGIBLES

Se identifico un total de 48636 publicaciones, Después de remover los duplicados (48457) se evaluaron 179 manuscritos a través del título y resumen. Luego se excluyeron 144 estudios y se obtuvieron 35 artículos a texto completo. Finalmente, luego de aplicar criterios de selección, se quedó con 8 artículos (Figura 1). Las razones de la exclusión del último grupo de estudios están listadas en el material suplementario.

5.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

En la tabla 1 se muestran las características de los artículos. De los 8 estudios incluidos (n=1533), la muestra estuvo conformada por 92 hasta 700 sujetos. Los 5 estudios son de tipo transversal analíticos. En 6 artículos se usó la Escala de Toronto para el diagnóstico de neuropatía diabética, en 1 artículo se usó el umbral de percepción de vibraciones para el diagnóstico de la neuropatía y en 1 artículo se recopila el dato del diagnóstico de la neuropatía mediante la historia clínica.

Los estudios que utilizaron el TCSS encontraron más casos de neuropatía diabética en personas que usan metformina en comparación con los que no usan metformina. El estudio de Singh et al⁽²⁹⁾ dividió su muestra de 136 pacientes en 2 grupos, uno de 84 pacientes que usaron metformina y el otro grupo de 52 pacientes que no eran usuarios de metformina, en el grupo de metformina fueron 45 (53.5%) los que presentaron neuropatía y en el grupo de los que no eran usuarios de metformina fueron 13 (25%) los que presentaron neuropatía, Jehangir et al⁽³⁰⁾ tuvo una muestra de 92 pacientes en su estudio, los dividió en 2 grupos, uno de 53 pacientes que usaron metformina y el otro grupo de 39 pacientes que no eran usuarios de metformina, en el grupo de metformina fueron 28 (52.8%) los que presentaron neuropatía y en el grupo de los que no eran usuarios de metformina fueron 8 (20.5%) los que presentaron neuropatía, Adbelgawad et al⁽³¹⁾, en su estudio presento una muestra de 230 pacientes

en su estudio, los dividió en 2 grupos, uno de 150 pacientes que usaron metformina y el otro grupo de 80 pacientes que no eran usuarios de metformina, en el grupo de metformina fueron 37 (24.6%) los que presentaron neuropatía y en el grupo de los que no eran usuarios de metformina fueron 9 (11.25%) los que presentaron neuropatía, Pinelli et al⁽³²⁾ tuvo una muestra de 100 pacientes en su estudio, los dividió en 2 grupos de 50 pacientes cada uno, en el grupo de usuarios de metformina se encontró neuropatía en 37 (74%) pacientes y en el grupo de los que no usaban metformina se encontró 11 (22%) casos de neuropatía, Fakkar et al⁽³³⁾ en su estudio presento una muestra de 230 pacientes en su estudio, los dividió en 2 grupos, los dividió en 2 grupos de 50 pacientes cada uno, en el grupo de usuarios de metformina se encontró neuropatía en 32 (64%) pacientes y en el grupo de los que no usaban metformina se encontró 36 (72%) casos de neuropatía, por último, Farooq et al. ⁽³⁴⁾ tuvo una muestra de 700 pacientes de los cuales 451 eran usuarios de metformina y 249 no eran usuarios de metformina, en el grupo de metformina se encontró neuropatía en 203 (45%) pacientes y en el grupo de los que no usaban metformina se encontró neuropatía en 80 (32,1%) pacientes.

En el estudio de Elhadd et al ⁽³⁵⁾ se utilizó el instrumento que mide el umbral de percepción de vibraciones (VPT), tuvo una muestra de 299 pacientes, al igual que en todos los estudios los dividió en 2 grupos, el grupo de usuarios de metformina lo conformaban 235 personas de las cuales 71 presentaron neuropatía y el grupo de los no usuarios de metformina que eran 64 personas de las cuales 25 desarrollaron neuropatía, en este estudio se puede evidenciar que la neuropatía se presenta más en el grupo de los que no eran usuarios de metformina, este tipo de resultado se repite en el estudio de de Groot-Kamphuis et al ⁽³⁶⁾ pero en este caso no se utilizó ningún instrumento para medir la neuropatía solamente recogió la información de la historia clínica, tuvo una muestra de 298 personas y lo dividió en 2 grupos, el grupo de usuarios de metformina era de 164 personas de las cuales 28 desarrollo neuropatía y el otro grupo era de 134 personas de las cuales 38 presentaron neuropatía.

5.1.3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Los 8 estudio seleccionados fueron evaluados usando la herramienta escala Newcastle-Ottawa para estudios transversales. Se evaluó el sesgo y se encontró que 5

artículos tenían 8 puntos, 2 artículos tenían 7 puntos y 1 artículo tenía 4 puntos, entonces 7 artículos tuvieron bajo nivel de sesgo y 1 artículo tuvo alto nivel de sesgo. (Tabla 2)

5.1.4. METAANÁLISIS

Se realizó el metaanálisis de los estudios que tenían como desenlace principal la neuropatía diabética medida mediante la Toronto Clinical Scoring System, La mayoría de estudios presentaron de forma independiente una asociación estadísticamente significativa, estos fueron los estudios de Singh et al⁽²⁹⁾ (OR = 3,46; IC 95% 1,62 a 7,40), Farooq et al⁽³⁴⁾ (OR = 1,73; IC 95% 1,25 a 2,39), Pinelli et al⁽³²⁾ (OR = 10,09; IC 95% 4,02 a 25,33), Abdelgawad et al⁽³¹⁾ (OR = 2,58; IC 95% 1,18 a 5,67) y Jehangir et al⁽³⁰⁾ (OR = 4,34; IC 95% 1,69 a 11,18). Finalmente, de forma global, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables de interés (OR = 2,68; IC 95% 1,44 a 5,01). Los estudios incluidos en el análisis presentaron alta heterogeneidad: I cuadrado (79%).(Figura 3)

Con respecto al análisis de metformina y la neuropatía leve, Singh et al⁽²⁹⁾ (OR = 3,55; IC 95% 1,61 a 7,84), Pinelli et al⁽³²⁾ (OR = 3,41; IC 95% 1,40 a 8,29), Abdelgawad et al⁽³¹⁾ (OR = 1,99; IC 95% 0,82 a 4,84) y Jehangir et al⁽³⁰⁾ (OR = 4,22; IC 95% 1,51 a 11,76) mostraron una asociación estadísticamente significativa. De manera global también se encontró una asociación estadísticamente significativa (OR = 2,26; IC 95% 1,13 a 4,53).(Figura 4)

En relación al análisis de la metformina y la neuropatía moderada, Singh et al⁽²⁹⁾ (OR = 1,25; IC 95% 0,22 a 7,08), Pinelli et al⁽³²⁾ (OR = 9,33; IC 95% 1,12 a 77,70), Fakkar et al⁽³³⁾ (OR = 1,56; IC 95% 0,61 a 3,93) Abdelgawad et al⁽³¹⁾ (OR = 3,70; IC 95% 0,81 a 16,83) y Jehangir et al⁽³⁰⁾ (OR = 1,93; IC 95% 0,35 a 10,50) mostraron una asociación estadísticamente significativa. De manera global también se encontró una asociación estadísticamente significativa (OR = 2,12; IC 95% 1,13 a 4,00).(Figura 5)

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

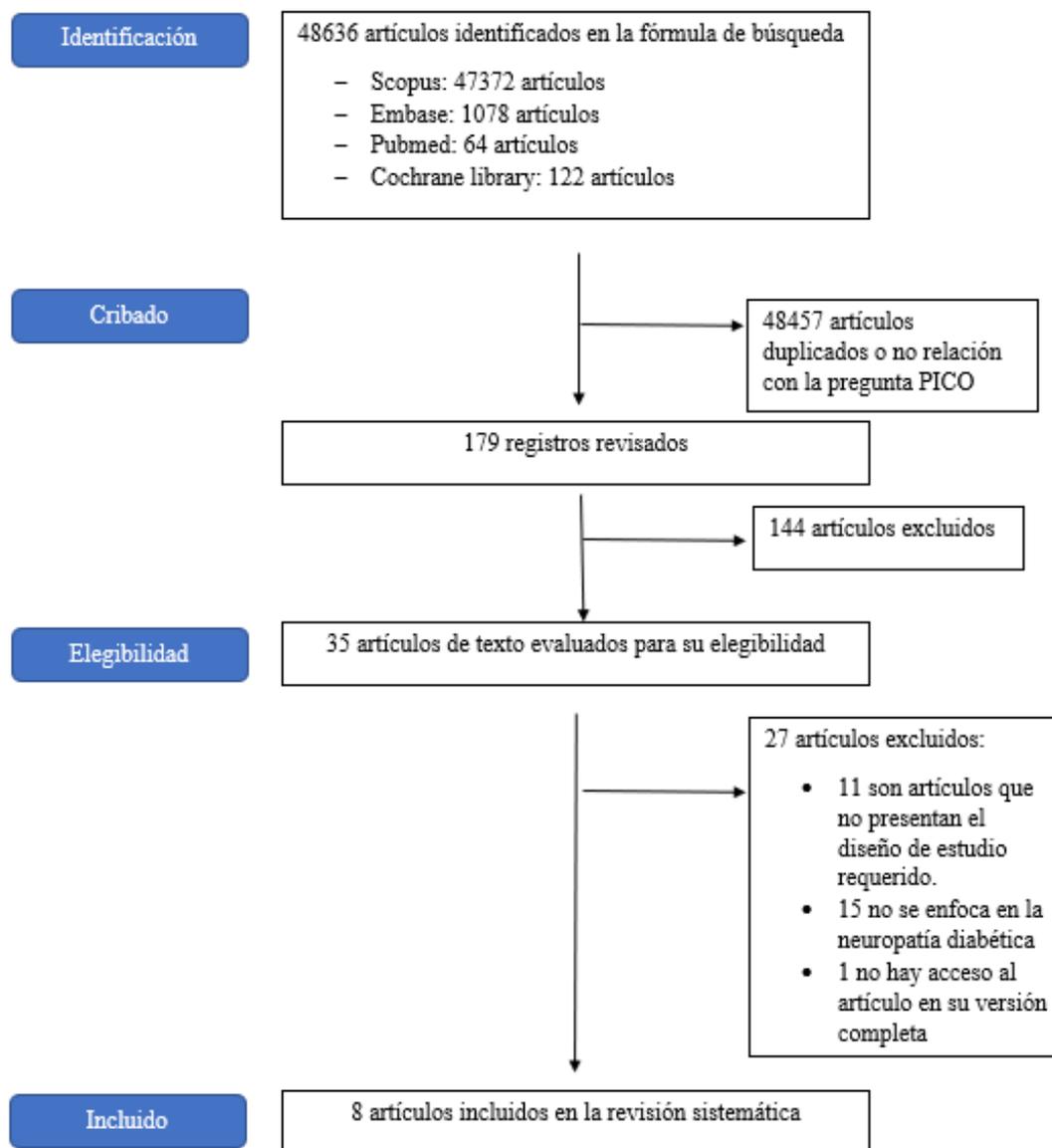


Tabla 1. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS) adaptada para estudios transversales.

Autor, años	Selección				Comparabilidad		Resultado		Puntaje	Juicio final
	Representatividad de la muestra (1)	Tamaño de la muestra (2)	Determinación de la exposición (3)	No encuestados (4)	El estudio controla por el factor más importante (5)	El estudio controla para cualquier factor adicional (6)	Evaluación del resultado (7)	Análisis estadístico adecuado (8)		
Singh et al 2013	★	★	★		★	★	★★★	★	8	Bajo Riesgo
De Groot-Kamphuis et al 2013	★	★			★	★			4	Alto Riesgo
Elhadd et al 2018	★	★	★		★	★	★	★	7	Bajo Riesgo
Jehangir et al. (2019)	★	★	★		★	★	★★★	★	8	Bajo Riesgo
Abdelgawad et al 2019	★	★	★		★	★	★★★	★	8	Bajo Riesgo

Pinelli et al 2021	★	★	★		★	★	★★	★	8	Bajo Riesg
Fakkar et al. 2022	★	★	★		★	★	★★	★	8	Bajo Riesg
Farooq et al 2022	★	★	★		★	★	★★		7	Bajo Riesg

1Representatividad de la muestra: Se asignó una estrella a los estudios con muestreo aleatorio o censo.

2Tamaño de la muestra: se asignó una estrella a los estudios con un tamaño de muestra justificado y satisfactorio.

3Determinación de la exposición: Se explica claramente la manera en cómo ha sido medido la variable dependiente

4No encuestados: si se estableció la comparabilidad entre las características de los encuestados y los no encuestados y la tasa de respuesta fue satisfactoria, se asignó una estrella.

5El estudio controla por el factor más importe: Se ha realizado un ajuste, ya sea metodológico o estadístico, por la variable confusora más importante

6El estudio controla para cualquier factor adicional: Se ha un ajuste, ya sea metodológico o estadístico, por otras variables confusoras

7Evaluación de resultados: si el estudio mencionaba explícitamente cómo se definía la neuropatía diabética y cuál era el grado de neuropatía se le daba una estrella.

8Análisis estadístico adecuado: Se dio una estrella si no se utilizó una muestra compleja y la muestra se había calculado correctamente, o si se utilizó una muestra compleja y se consideró dicho muestreo para estimar la prevalencia de neuropatía diabética.

Tabla 2. Características y resultados de los estudios incluidos sobre la asociación entre metformina y neuropatía diabética.

Autor Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Variable resultado	Medida de la variable resultado	Exposición
Singh et al 2013	India	Transversal	136 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	La neuropatía diabética se calificó utilizando el sistema de puntuación clínica de Toronto (TCSS)	Sin neuropatía: 0-5 puntos Neuropatía leve: 6-9 puntos Neuropatía moderada: 10-12 puntos Neuropatía severa: >12 puntos	Metformina
De Groot-Kamphuis et al 2013	Netherlands	Transversal	298 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	Según los datos consignados en la historia clínica	Según los datos consignados en la historia clínica	Metformina

Elhadd et al 2018	Catar	Transversal	362 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	La neuropatía diabética se midió usando el umbral de percepción de vibración (VPT)	Neuropatía diabética: VPT>25 Anormal: VPT >15V Y < 25V Normal: VPT < 15 v	Metformina
Jehangir et al. (2019)	Pakistan	Transversal	92 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	La neuropatía diabética se calificó utilizando el sistema de puntuación clínica de Toronto (TCSS)	Sin neuropatía: 0-5 puntos Neuropatía leve: 6-9 puntos Neuropatía moderada: 10-12 puntos Neuropatía severa: >12 puntos	Metformina 1500 – 2250 mg/día en dos dosis

Abdelgawad et al 2019	Arabia Saudita	Transversal	230 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	La neuropatía diabética se calificó utilizando el sistema de puntuación clínica de Toronto (TCSS)	<p>Sin neuropatía: 0-5 puntos</p> <p>Neuropatía leve: 6-9 puntos</p> <p>Neuropatía moderada: 10-12 puntos</p> <p>Neuropatía severa: >12 puntos</p>	Metformina 1500 – 2250 mg/día en dos dosis
Pinelli et al 2021	India	Transversal	100 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	La neuropatía diabética se calificó utilizando el sistema de puntuación clínica de Toronto (TCSS)	<p>Sin neuropatía: 0-5 puntos</p> <p>Neuropatía leve: 6-9 puntos</p> <p>Neuropatía moderada: 10-12 puntos</p> <p>Neuropatía severa: >12 puntos</p>	Metformina 1gr/día

Fakkar et al. 2022	Egipto	Transversal	100 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	La neuropatía diabética se calificó utilizando el sistema de puntuación clínica de Toronto (TCSS)	Sin neuropatía: 0-5 puntos Neuropatía leve: 6-9 puntos Neuropatía moderada: 10-12 puntos Neuropatía severa: >12 puntos	Metformina > 1gr/dia
Farooq et al 2022	India	Transversal	700 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	La neuropatía diabética se calificó utilizando el sistema de puntuación clínica de Toronto (TCSS)	Sin neuropatía: 0-5 puntos Neuropatía leve: 6-9 puntos Neuropatía moderada: 10-12 puntos Neuropatía severa: >12 puntos	Metformina

Figura 2. Metaanálisis de efectos aleatorios en neuropatía diabética evaluada con la Toronto Clinical Scoring System

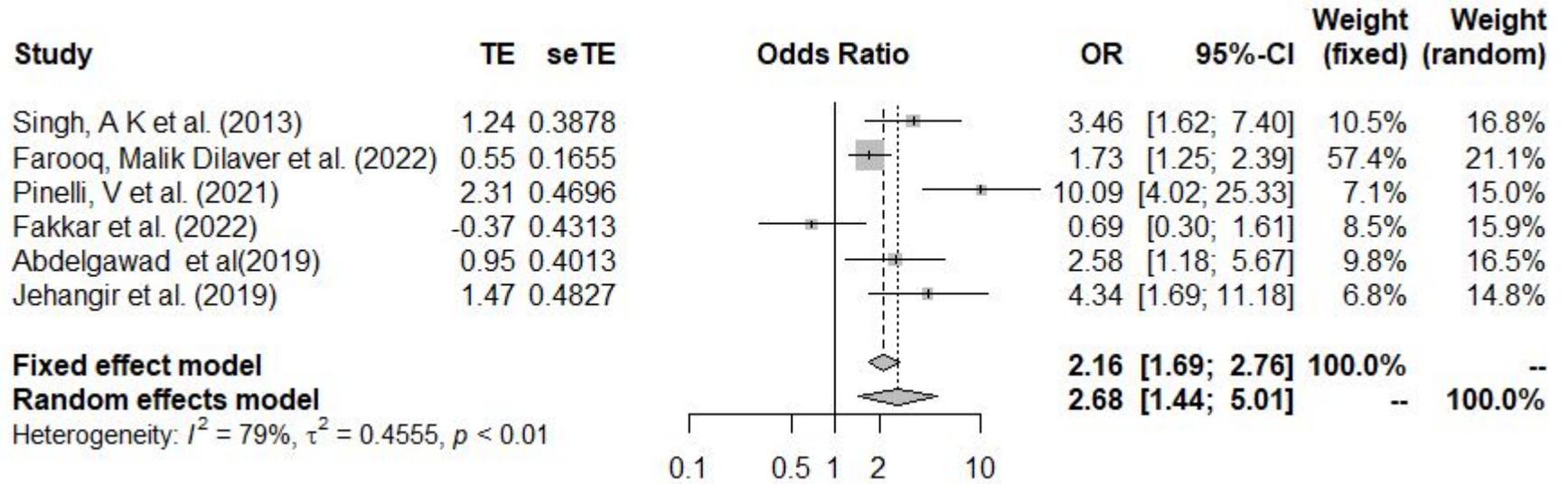


Figura 3. Metaanálisis de efectos aleatorios en neuropatía diabética leve evaluada con la Toronto Clinical Scoring System

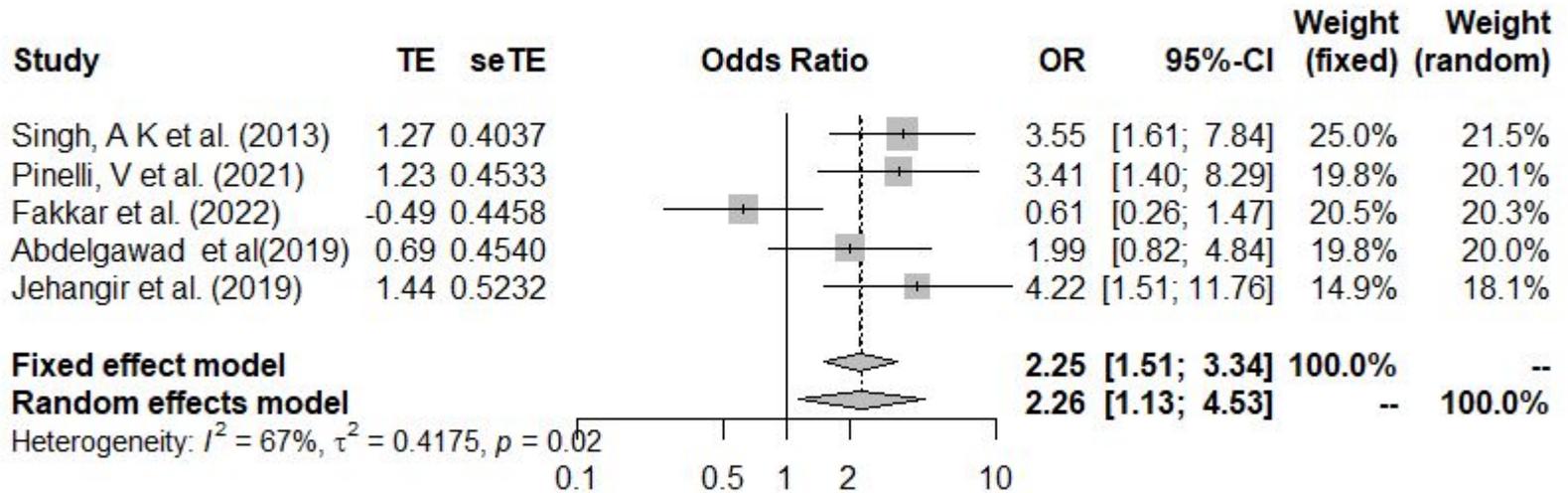
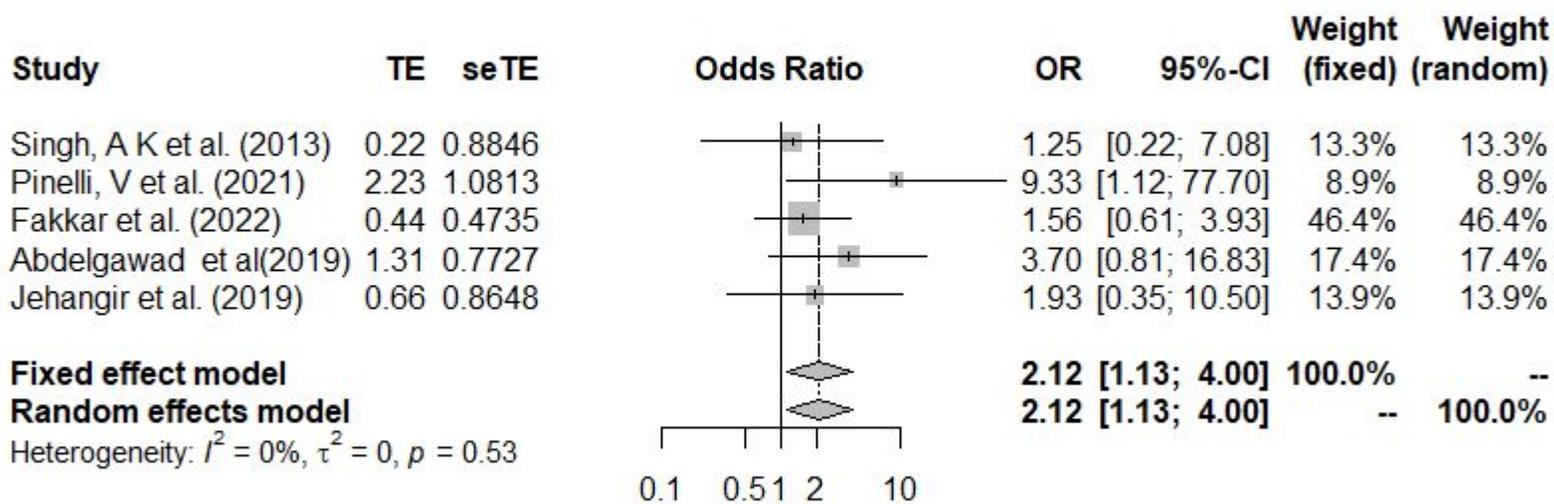


Figura 3. Metaanálisis de efectos aleatorios en neuropatía diabética moderada evaluada con la Toronto Clinical Scoring System



5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La metformina es el fármaco antihiper glucemiante de primera línea más usado para el tratamiento de diabetes mellitus ya que presenta pocos o simplemente no presenta efectos adversos relevantes en el paciente, sin embargo, se ha visto que algunos pacientes que consumen metformina han presentado una neuropatía más avanzada que los usan otro antihiper glucemiante. Esta es la primera revisión sistemática que busco la asociación entre metformina y neuropatía diabética, hay estudios acerca de la neuropatía diabética ya que es una de las complicaciones crónicas más frecuentes de la diabetes, asimismo, hay estudios sobre la metformina y sus efectos adversos ⁽²⁰⁾, pero son pocos los estudios que intentaron encontrar alguna asociación entre estas dos variables^(12, 16, 19).

Los estudios seleccionados para esta revisión tienen un propósito en común, sin embargo, difirieron en algunos aspectos. Hubieron seis artículos en los cuales se menciona que utilizaron la Toronto Clinical Scoring System (TCSS) porque además de diagnosticar la neuropatía, la pueden clasificar según su gravedad y es fácil de aplicar ya que se basa en la clínica del paciente^(29,30,31,32,33,34), sin embargo, en el estudio de Elhadd et al.⁽³⁵⁾ que utiliza el umbral de percepción de vibraciones (VPT) para el diagnóstico de la neuropatía, este instrumento utiliza un neurotensiómetro que genera vibraciones a un determinado voltaje en el miembro evaluado y de acuerdo a la cantidad de voltaje que fue necesario para que se perciba la vibración se define si el paciente tiene o no la neuropatía, el estudio de De Groot-Kamphuis et al⁽³⁶⁾ se basó en datos de la historia clínica de los pacientes para definir quienes presentaron neuropatía, sin embargo, no mencionan el score que usaron para determinarlo.

El metaanálisis se realizó de los estudios que usaban como instrumento de medición el TCSS, se obtuvo como resultado que las dos variables estudiadas si estaban asociadas, además, el metaanálisis también mostro que el uso de metformina se asociaba más a una presentación leve de neuropatía, es interesante que en los estudios en los cuales no se usó la TCSS no se encontró una asociación entre neuropatía diabética y metformina en sus resultados, esto puede deberse a que la TCSS es un score que se basa en aspectos clínicos y por lo tanto es dependiente del evaluador y la persona evaluada, por otro lado, en el estudio de Elhadd et al. ⁽³⁵⁾ el VPT registra como neuropatía diabética a las pruebas que requieren más de 25 V para percibir las vibraciones pero las personas que requirieron

valores entre 15V y 25 V se consideran como resultados anormales pero no están considerados como valores normales en una persona sana ya que el valor normal es menor de 15 V, es decir, en ese estudio hay un grupo de pacientes que se queda sin la respuesta de si presenta o no neuropatía y esto puede explicar porque los resultados de ese estudio no muestran una asociación entre las dos variables en cuestión.

En el análisis que se realizó en nuestro estudio si se encontró una asociación entre la metformina y la neuropatía diabética, para intentar sustentar esta asociación existen algunas teorías que indican que la metformina disminuye la producción de ácido clorhídrico, inhibe la cubilina y disminuye la producción de factor intrínseco que es necesario para la absorción de vitamina B12, esta vitamina es necesaria para un correcto funcionamiento del sistema nervioso, no obstante la teoría más aceptada es que actúa como antagonista de los cationes de Ca que intervienen al momento de la absorción del complejo cobalamina – factor intrínseco por el enterocito y no permite la entrada de este complejo a la célula por tal motivo tampoco permite la absorción de la vitamina B12^(8,24), estas teorías tratan de explicar que deficiencia de vitamina B12 es el mecanismo por el cual la metformina puede causar algún tipo de neuropatía, sin embargo, en la neuropatía diabética hay una disminución del flujo sanguíneo y esto conlleva a una disminución de la tensión de oxígeno que llega al nervio, otro mecanismo de neuropatía diabética se da por el mal control de la glucemia que lleva a la formación de productos de glicosilación avanzada que afectan la regeneración axonal, a todo esto se suma que la persona diabética está en un estado proinflamatorio que lleva a la hipoxia e isquemia del nervio periférico⁽²⁵⁾, sin embargo, no se reporta ningún antecedente que mencione que la neuropatía diabética tenga alguna relación con la vitamina B12, por todo lo mencionado, desde el punto vista fisiopatológico no hay asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética, entonces la asociación encontrada entre esas dos variables por los estudios seleccionados puede ser una asociación entre la metformina y una neuropatía diferente a la neuropatía diabética, ya que el uso de metformina se puede asociar a neuropatías como podría ser el caso de la neuropatía por deficiencia de vitamina B12, además, si se tienen antecedentes de la asociación de metformina y síntomas neuropáticos por deficiencia de vitamina B12 en estudios como el de Gupta et al.⁽³⁷⁾ y Lala et al.⁽³⁸⁾.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, los estudios seleccionados no usaban la misma escala para medir la neuropatía, seis de los ocho estudios usaban la

misma escala medición que era la Toronto Clinical Scoring System, en vista de esto se hizo el metaanálisis de los seis estudios en mención ^(29,30,31,32,33,34). La segunda limitación de nuestro trabajo fue que los estudios seleccionados no mencionaban el Odds Ratio, por tal motivo, tuvimos que calcular los Odds Ratio de cada estudio a través del programa Rstudio.

Luego de calcular los Odds Ratio se procedió a realizar el metaanálisis, los estudios seleccionados fueron de corte transversal y por lo tanto podrían tener mayor riesgo de sesgo que otros estudios como ensayos clínicos, sin embargo, por ese motivo en este trabajo se analizó el riesgo de sesgo a través de la Escala de Newcastle-Otawa modificada para estudios transversales y arrojó como resultados que los estudios que fueron seleccionados a excepción de uno tenían bajo nivel de sesgo y ese estudio que tenía un alto nivel de sesgo no fue incluido en el metaanálisis y por ese motivo se decidió hacer el metaanálisis, este metaanálisis mostró que hay una asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética, sin embargo, este resultado no debe tomarse como definitivo ya que los estudios seleccionados para esta revisión sistemática tenían un diseño de tipo observacional transversal, por consiguiente, se puede dar el sesgo de temporalidad ambigua, esta fue la tercera limitación de nuestro estudio, debido a esto no se puede determinar si la exposición a sido antes o después de encontrar la asociación, en otras palabras, en el momento en que se evaluó al paciente se encontró que tenía neuropatía pero esta pudo estar presente desde antes que se realizara el estudio por lo tanto no se podría afirmar con certeza que la metformina sea la causante de la neuropatía encontrada.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que el uso de metformina en personas con diabetes mellitus tipo 2 se asocia significativamente a la neuropatía diabética, sin embargo, no es claro el mecanismo fisiopatológico que asocie estas dos variables.

Se encontró que el uso de metformina se asocia tanto a neuropatía leve como a moderada, sin embargo, se encontró una mayor asociación a neuropatía leve.

En esta revisión se encontró una asociación entre el uso de metformina en personas con diabetes mellitus tipo 2 y la neuropatía diabética, sin embargo, hacen falta más estudios para corroborar la asociación entre las dos variables en cuestión.

6.2 RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar futuros estudios que investiguen el mecanismo por el cual la metformina puede causar neuropatía diabética u otro tipo de neuropatía, y con esto poder prevenir esta complicación tan frecuente en personas con diabetes mellitus.

Se requieren realizar más estudios primarios para definir si hay asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética, ya que esta información sería importante para prevenir una complicación a largo plazo en la persona con diabetes mellitus.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización mundial de la salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>
2. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
3. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. 20.a ed. McGraw Hill Medical; 2019 [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3118>
4. Fatela LV, Gutiérrez MSA, Salio AM, Ayan MPS. Manejo del paciente con neuropatía diabética periférica. Rev Clin Esp. 2007;9. Disponible en: <https://www.areahumana.es/wp-content/uploads/2015/03/Manejo-del-paciente-con-neuropatia-diabetica-periferica.pdf>
5. Zavala Ambriz PB, Villarreal Ríos E, Vargas Daza ER, Galicia Rodríguez L, Lara Maya C. Perfil epidemiológico del dolor secundario a neuropatía periférica moderada diabética. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2021 [citado 20 de noviembre de 2022];28. Disponible en: <http://gestoreditorial.resed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=224688767-749235411279>
6. Ministerio de Salud. Epidemiología de la diabetes en el Perú [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2022/01/Unidad-I-Tema-1-Epidemiologia-de-la-diabetes_pub.pdf
7. Pedrosa HC, Braver JD, Rolím LC, Schmid H, Calsolari MR, Odriozola A. Neuropatía diabética. Alad. 25 de enero de 2019;9(2):1473. Doi: <https://www.areahumana.es/wp-content/uploads/2015/03/Manejo-del-paciente-con-neuropatia-diabetica-periferica.pdf>
8. Valdes EA, Cardoze D, Bhana AS. DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 RELACIONADA AL USO DE METFORMINA ARTÍCULO DE REVISIÓN. 2020;15.
9. Martín Muñoz MC, Díaz JM, Muros Bayo JM, González Álvaro A, Costa Zamora P. Metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad. An Med Interna. diciembre de 2005;22(12):579-85. Disponibles en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ami/v22n12/original4.pdf>
10. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-

- Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 27 de enero de 2021;13(2):395. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
11. Pagoaga A, Interiano V, Reyes EN. Déficit de Vitamina B12 y Manifestaciones Psiquiátricas. :6. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RHPP/pdf/2016/pdf/Vol10-1-2016-9.pdf>
 12. Serra MC, Kancherla V, Khakharia A, Allen LL, Phillips LS, Rhee MK, et al. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes Res Clin Pract*. diciembre de 2020;170:108486. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108486>
 13. Chen S, Lansdown AJ, Moat SJ, Ellis R, Goringe A, Dunstan FD, et al. An observational study of the effect of metformin on B12 status and peripheral neuropathy. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 1 de julio de 2012;12(4):189-93. Doi: <https://doi.org/10.1177/1474651412454924>
 14. Sánchez-Pozos K, Monroy-Escutia J, Jaimes-Santoyo J, Granados-Silvestre M de los Á, Menjivar M, Ortiz-López MG, et al. Risk factors associated with diabetic neuropathy in Mexican patients. *Cir Cir*. abril de 2021;89(2):189-99. Doi: <https://doi.org/10.24875/ciru.20000243>
 15. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Scarcella C, Gambadoro N, Zingale R, et al. Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin. *J Endocrinol Invest*. marzo de 2016;39(3):305-14. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0365-9>
 16. Reyes Rodríguez DE, Guinther JAV. NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON USO CRÓNICO DE METFORMINA. 2019;86. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2019/096.pdf>
 17. Biemans E, Hart HE, Rutten GEHM, Cuellar Renteria VG, Kooijman-Buiting AMJ, Beulens JWJ. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta Diabetol*. abril de 2015;52(2):383-93. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0661-4>
 18. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect*. 13 de septiembre de 2019;8(10):1324-9. Doi: <https://doi.org/10.1530%2FEC-19-0382>
 19. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC*

Pharmacol Toxicol. 7 de octubre de 2016;17(1):44. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0088-3>

20. de Vicente Aguilera II, Osejo Betancourt MO, Rodríguez LA, Rodas Gallardo SB, Ramos Guifarro MA, Ávila Turcios DM. Metformina: uso clínico y actualización. *Rev Méd Hondur.* 2019;28-32. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2019/pdf/Vol87-1-2019-8.pdf>
21. Castro-Martínez MG, Castillo-Anaya V, Ochoa-Aguilar A, Godínez-Gutiérrez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Interna México.* 2014;30(5):562-74. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145i.pdf>
22. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* diciembre de 1999;15(3):159-74. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v15n3/hih01399.pdf>
23. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev Médica Chile.* noviembre de 2012;140(11):1464-75. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v140n11/art14.pdf>
24. Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr Hosp.* junio de 2014;29(6):1394-400. Doi: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.29.6.7405>
25. Nascimento OJM do, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Neuropatía diabética. *Rev Dor.* 2016;17:46-51. Doi: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>
26. Shen J, Liu F, Zeng H, Wang J, Zhao JG, Zhao J, et al. Vibrating Perception Threshold and Body Mass Index Are Associated with Abnormal Foot Plantar Pressure in Type 2 Diabetes Outpatients. *Diabetes Technology & Therapeutics.* noviembre de 2012;14(11):1053-9. Doi: <https://doi.org/10.1089%2Fdia.2012.0146>
27. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care.* 1 de noviembre de 2002;25(11):2048-52. Doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.11.2048>
28. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2016;11(1):e0147601. doi:10.1371/journal.pone.0147601

29. Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med.* 2013;59(4):253-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.123143>
30. Jehangir A, Asghar A, Iftikhar A. Association of Mean Serum Vitamin B-12 levels in Patients with Type II Diabetes Mellitus patients with and without Metformin therapy. *JMPB.* diciembre de 2019;62:64-8. Doi: 10.7176/JMPB/62-15
31. Abdelgawad FE, Bakri GMM. Serum Vitamin B12 and Homocysteine Levels in Type 2 Diabetic Patients with and without Metformin Therapy. *JBiSE.* 2019;12(12):557-70. Doi: <https://doi.org/10.4236/jbise.2019.1212046>
32. Jayashankar C, Sah R, Pinnelli VBK, Hiremath S, Vignesh D, Supraja O. A Cross-sectional Study on Prevalence of Vitamin B12 Deficiency and Peripheral Neuropathy between Metformin Users and Non Users in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus. *JCDR [Internet].* 2021 [citado 13 de abril de 2023]; Disponible en: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2021&volume=15&issue=11&page=LC29&issn=0973-709x&id=15663
33. Fakkar NFH, Marzouk D, Allam MF, Fouad MM, Aboromia MM, Gadallah M. Association between vitamin B12 level and clinical peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients on metformin therapy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* diciembre de 2022;58(1):46. Doi: <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00483-9>
34. Farooq MD, Tak FA, Ara F, Rashid S, Mir IA. Vitamin B12 Deficiency and Clinical Neuropathy with Metformin Use in Type 2 Diabetes. *J Xenobiot.* 31 de mayo de 2022;12(2):122-30. Doi: <https://doi.org/10.3390%2Fjox12020011>
35. Elhadd T, Ponirakis G, Dabbous Z, Siddique M, Chinnaiyan S, Malik RA. Metformin Use Is Not Associated With B12 Deficiency or Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Qatar. *Front Endocrinol (Lausanne).* 25 de mayo de 2018;9:248. Doi: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2018.00248>
36. de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJG, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. 2013;71(7). Disponible en: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1351>
37. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* enero de 2018;12(1):51-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.014>

38. Lala K, Lala D, Duggad S. Neuropathy and Neuropathic Pain in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Metformin - A Cross-Sectional Study from Navi Mumbai, Maharashtra. *jebmh*. 9 de agosto de 2021;8(32):3012-7. Disponible en: <https://www.jebmh.com/articles/neuropathy-and-neuropathic-pain-in-patients-with-type-2diabetes-mellitus-receiving-metformin-a-crosssectional-study-from.pdf.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACION DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "USO DE METFORMINA Y SU ASOCIACIÓN CON LA NEUROPATIA DIABETICA: UNA REVISION SISTEMÁTICA", que presenta el Sr. VÍCTOR AGUSTÍN ATAUQUI SOLÍS, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

MC. PEDRO MARIANO ARANGO OCHANTE
ASESOR DE LA TESIS

PhD. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
DIRECTOR DE TESIS

Lima, 28 de noviembre de 2022



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas

Unidad de Grados y Títulos

Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Victor Agustin Atauqui Solis de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando **asesoramiento y mentoría** para superar los POSIBLES puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y ver que cumplan con la metodología establecida y la calidad de la tesis y el artículo derivado de la tesis.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

MC. PEDRO MARIANO ARANGO OCHANTE

ANEXO 3: CARTA DE APROBACION DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARIA ACADEMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDUC/D

53 años
1969 2022

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio electrónico N° 2292-2022-FMH-D

Lima, 01 de diciembre de 2022.

Señor
VÍCTOR AGUSTÍN ATAUQUI SOLÍS
Presente . -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

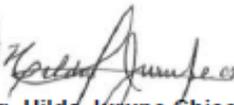
Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "USO DE METFORMINA Y SU ASOCIACIÓN CON LA NEUROPATÍA DIABÉTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA", desarrollado en el contexto del IX Curso Taller de Titulación por Tesis Modalidad Híbrida para Internos y Pre Internos 2022, Grupo N°02, presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por Acuerdo de Consejo de Facultad N°250-2022-FMH-D, de fecha 01 de diciembre de 2022.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular.

Atentamente,




Mg. Hilda Jurupe Chico
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

ANEXO 4: ACTA DE APROBACION DEL BORRADOR DE TESIS



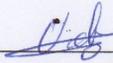
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

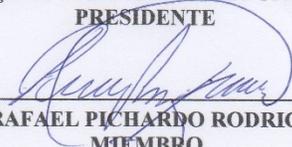
ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "USO DE METFORMINA Y SU ASOCIACIÓN CON LA NEUROPATÍA DIABÉTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA", que presenta el Señor VÍCTOR AGUSTÍN ATAUQUI SOLÍS para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

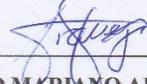
En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:


Mg. VÍCTOR JUAN VERA PONCE
PRESIDENTE


Mg. RAFAEL PICHARDO RODRIGUEZ
MIEMBRO


Mg. RUBEN ESPINOZA ROJAS
MIEMBRO


PhD. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
MIEMBRO


MC. PEDRO MARIANO ARANGO OCHANTE
MIEMBRO

Lima, 24 de abril 2023

ANEXO 5: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

USO DE METFORMINA Y SU ASOCIACIÓN CON LA NEUROPATÍA
DIABÉTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

23% INDICE DE SIMILITUD	22% FUENTES DE INTERNET	6% PUBLICACIONES	10% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	---------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	11%
2	Submitted to Universidad Cientifica del Sur Trabajo del estudiante	3%
3	lookformedical.com Fuente de Internet	3%
4	Submitted to University of California, Los Angeles Trabajo del estudiante	2%
5	docs.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
6	repositorio.uladech.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	Dan Wang, Jun-Xia Zhai, Dian-Wu Liu. "Serum folate, vitamin B12 levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A meta-analysis", Molecular and Cellular Endocrinology, 2017 Publicación	1%

8	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1%
---	--	----

9	www.galenox.com Fuente de Internet	1%
---	--	----

10	www.frontiersin.org Fuente de Internet	1%
----	--	----

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

IX CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS –
MODALIDAD HÍBRIDA

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el señor:

VÍCTOR AGUSTÍN ATAQUI SOLÍS

Ha cumplido con los requisitos del Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida, durante los meses de octubre, noviembre, diciembre 2022 - enero y febrero 2023 con la finalidad de desarrollar el proyecto de tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: “USO DE METFORMINA Y SU ASOCIACIÓN CON LA NEUROPATÍA DIABÉTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”.

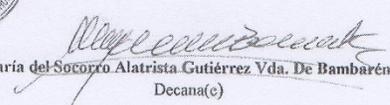
Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 01 de marzo de 2023.




Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director
Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas
IX Curso Taller de Titulación por Tesis




Dra. Maria del Socorro Alatriza Gutiérrez Yda. De Bamarén
Decana(e)

ANEXO 7: CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL COMITE DE ETICA

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**



CONSTANCIA

La Presidenta del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: USO DE METFORMINA Y SU ASOCIACIÓN CON LA NEUROPATÍA DIABÉTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Investigador: VICTOR AGUSTIN ATAUQUI SOLIS

Código del Comité: PG 151 - 2022

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría revisión expedita por un período de 1 año.

Exhortamos al investigador a la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 14 de diciembre 2022

**Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz
Presidenta del Comité de Ética en Investigación**

ANEXO 8: ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Database	Search Strategy
<p>Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</p>	<p>((("Diabetes Mellitus"[mh] OR Diabetes Mellitus[tiab]) AND ("Metformin"[mh] OR Dimethylbiguanidine[tiab] OR Dimethylguanylguanidine[tiab] OR Glucophage[tiab] OR Metformin Hydrochloride[tiab] OR Metformin HCl[tiab])) AND ("Diabetic Neuropathies"[mh] OR Diabetic Neuropathy[tiab] OR Neuropathies, Diabetic[tiab] OR Diabetic Autonomic Neuropathy[tiab] OR Autonomic Neuropathies, Diabetic[tiab] OR Diabetic Neuralgia[tiab] OR Diabetic Neuropathy, Painful[tiab] OR Diabetic Neuropathies, Painful[tiab] OR Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy[tiab] OR Asymmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy[tiab] OR Diabetic Asymmetric Polyneuropathy[tiab] OR Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic[tiab] OR Diabetic Mononeuropathy[tiab] OR Diabetic Mononeuropathies[tiab] OR Diabetic Mononeuropathy Simplex[tiab] OR Diabetic Mononeuropathy Simplices[tiab] OR Diabetic Amyotrophy[tiab] OR Diabetic Amyotrophies[tiab] OR Diabetic Polyneuropathy[tiab] OR Diabetic Polyneuropathies[tiab]))</p>

<p>Embase</p> <p>https://www.embase.com</p>	<p>('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'niddm (non insulin dependent diabetes mellitus)' OR 't2dm' OR 'adult onset diabetes' OR 'adult onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes mellitus, type ii' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii' OR 'diabetes, adult onset' OR 'dm 2' OR 'insulin independent diabetes' OR 'insulin independent diabetes mellitus' OR 'ketosis resistant diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes of the young' OR 'niddm' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'non insulin dependent diabetes mellitus' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes' OR 'type ii diabetes mellitus') AND ('metformin'/exp OR '1, 1 dimethylbiguanide' OR 'anj 900' OR 'anj900' OR 'apophage' OR 'aron' OR 'benofomin' OR 'dabex' OR 'denkaform' OR 'deson' OR 'dextin' OR 'diabetase' OR 'diabetase s' OR 'diabetformin' OR 'diabetmin' OR 'diabetmin retard' OR 'diabetosan' OR 'diabex' OR 'diafat' OR 'diaformin' OR 'diaformina' OR 'diaformina lp' OR 'diametin' OR 'diamin' OR 'dianben' OR 'diformin' OR 'diformin retard' OR 'dimefor' OR 'dimethylbiguanide' OR</p>
--	--

'dimethyldiguanide' OR 'dmgg' OR 'dybis' OR 'efb 0027' OR 'efb0027' OR 'eraphage' OR 'espa-formin' OR 'euform retard' OR 'fluamine' OR 'flumamine' OR 'fornidd' OR 'fortamet' OR 'glafornil' OR 'glibudon' OR 'glifage' OR 'gliguanid' OR 'glucaminol' OR 'glucofage' OR 'glucofago' OR 'glucoform' OR 'glucoformin' OR 'glucohexal' OR 'glucoless' OR 'glucomet' OR 'glucomin' OR 'glucomine' OR 'gluconil' OR 'glucophage' OR 'glucophage forte' OR 'glucophage retard' OR 'glucophage sr' OR 'glucophage xr' OR 'glucophage xr extended release' OR 'glucophage-mite' OR 'glucostop' OR 'glucotika' OR 'gludepatic' OR 'glufor' OR 'gluformin' OR 'glukophage' OR 'glumeformin' OR 'glumet' OR 'glumetza' OR 'glupa' OR 'glustress' OR 'glyciphage' OR 'glycomet' OR 'glycon' OR 'glycoran' OR 'glyformin' OR 'glymet' OR 'haurymellin' OR 'hipoglucin' OR 'i-max' OR 'islotin' OR 'jesacrin' OR 'juformin' OR 'la 6023' OR 'la6023' OR 'lyomet (drug)' OR 'maformin' OR 'meglucon' OR 'meguan' OR 'melbin' OR 'melformin' OR 'mellittin' OR 'merckformin' OR 'mescorit' OR 'metaformin' OR 'metfogamma' OR 'metfoliquid geriasan' OR 'metforal' OR 'metformax' OR 'metformin' OR 'metformin hydrochloride' OR 'metformina' OR 'metformine' OR 'metformine hcl' OR 'methformin' OR 'metiguanide' OR 'metomin' OR 'metphormin' OR 'miformin' OR 'n` dimethylguanylguanide' OR 'n` dimethylguanylguanidine' OR 'n`, n` dimethyldiguanide' OR 'n, n dimethyl biguanidine' OR 'n, n dimethylbiguanide' OR 'n,

	<p>n dimethylbiguanide retard' OR 'n, n dimethylbiguanidine' OR 'n, n dimethyldiguanide' OR 'n, n dimethylguanylguanidine' OR 'neoforn' OR 'newmet' OR 'nndg' OR 'reglus-500' OR 'riomet' OR 'riomet er' OR 'risidon' OR 'rudimet' OR 'siamformet' OR 'siofor' OR 'thiabet' OR 'vimetrol' OR 'walaphage') AND ('diabetic neuropathy'/exp OR 'diabetes neuropathy' OR 'diabetic neuritis' OR 'diabetic neuropathies' OR 'diabetic neuropathy' OR 'diabetic peripheral neuropathy' OR 'diabetic polyneuritis' OR 'diabetic polyneuropathy')</p>
<p>Scopus http://www.scopus.com/</p>	<p>(TITLE-ABS-KEY ("metformin" OR "Metformin Hydrochloride" OR "Metformin HCl") AND TITLE-ABS-KEY ("Diabetic neuropathy" OR "Diabetic neuropathies" OR "Diabetes mellitus"))</p>
<p>Cochrane library https://www.cochranelibrary.com</p>	<p>(("Diabetes Mellitus" OR Diabetes Mellitus) AND ("Metformin" OR Dimethylbiguanidine OR Dimethylguanylguanidine OR Glucophage OR Metformin Hydrochloride OR Metformin HCl) AND (("Diabetic Neuropathies" OR Diabetic Neuropathy OR Neuropathies, Diabetic OR Diabetic Autonomic Neuropathy OR Autonomic Neuropathies, Diabetic OR Diabetic Neuralgia OR Diabetic Neuropathy, Painful OR Diabetic Neuropathies, Painful OR Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy OR Asymmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy OR</p>

	Diabetic Asymmetric Polyneuropathy OR Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic OR Diabetic Mononeuropathy OR Diabetic Mononeuropathies OR Diabetic Mononeuropathy Simplex OR Diabetic Mononeuropathy Simplicis OR Diabetic Amyotrophy OR Diabetic Amyotrophies OR Diabetic Polyneuropathy OR Diabetic Polyneuropathies))
--	---

ANEXO 9: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLOGICO	POBLACION	TECNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANALISIS D DATOS
<p>PROBLEMA PRINCIPAL</p> <p>¿El uso de metformina en personas diabetes mellitus tipo 2 se asocia a neuropatía diabética?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar si el uso de metformina en personas con diabetes mellitus tipo 2 se asocia a neuropatía diabética.</p>	<p>HIPOTESIS PRINCIPAL</p> <p>El uso de metformina en personas con diabetes mellitus tipo 2 se asocia la neuropatía diabética.</p>	<p>Variable independiente</p> <p>Metformina</p> <p>Variable Neuropatía diabética</p>	<p>El siguiente trabajo es una revisión sistemática de estudios observacionales con metaanálisis donde se seguirá las recomendaciones de acuerdo a la guía PRISMA</p>	<p>La población del trabajo de investigación son los estudios transversales que evalúen la asociación de metformina y la neuropatía diabética</p>	<p>Flujograma de recolección de datos, Análisis cualitativo, Análisis cuantitativo, Análisis de sensibilidad y subgrupos, Sesgo de publicación</p>	<p>Guardar los artículos encontrados en la búsqueda, remover los artículos duplicados, determinar si los artículos evaluados cumplen con los criterios de selección, posteriormente clasificarán los artículos por luego comparar sus resultados.</p>

	OBJETIVOS ESPECIFICOS	HIPOTESIS ESPECIFICA					
	<ul style="list-style-type: none"> •Determinar la asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética leve. •Determinar la asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética moderada. 	<ul style="list-style-type: none"> •Si hay asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética leve. •Si hay asociación entre el uso de metformina y la neuropatía diabética moderada. 					<p>Luego se procederá a revisar el texto completo de todos los artículos incluidos en el paso anterior, con el objetivo de seleccionar los artículos que finalmente serán incluidos en la presente revisión sistemática</p> <p>Finalmente, cuando se tengan los artículos seleccionados para la revisión sistemática se revisarán sus referencias bibliográficas que utilizaron en busca de artículos no incluidos.</p>

ANEXO 10: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipos de variables	Escala de medición	Valores finales	Instrumento de medición
Metformina	Agente hipoglucemiante biguanídico utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente que no responde a modificaciones de la dieta	Uso de medicamento para control glucémico en diabetes mellitus.	Categórica	Dicotómica Presente=0 Ausente=1	Tabletas de Metformina 850 mg	Historias clínicas
Neuropatía diabética	Complicación de diabetes que daña sistema nervioso a distintos niveles	Grado de lesión de nervios periféricos	Categórica	Continua No neuropatía = 0 Leve = 1	no neuropatía: 0 - 5 puntos neuropatía leve: 6 - 8 puntos	Toronto Clinical Scoring System (TCSS)

				Moderada = 2 Severa= 3	neuropatía moderada: 9 - 11 puntos neuropatía severa: > 12 puntos	
				Normal Intermedio Anormal	< 15 V: normal 16 V – 25 V: Intermedio >25 V: Anormal o Neuropatía	Umbral de percepción de vibraciones (VPT)

ANEXO 11: TORONTO CLINICAL SCORING SYSTEM

Puntuaciones de síntomas	Puntuaciones de reflejos	Puntuaciones de pruebas sensoriales
Pie	reflejos de rodilla	Alfilerazo
Dolor	reflejos de tobillo	La temperatura
Entumecimiento		Toque ligero
Hormigueo		Vibración
Debilidad		Posición
Ataxia		
Síntomas de miembros superiores		

Se realizaron pruebas sensoriales en el primer dedo del pie. Puntuaciones de los síntomas: presente = 1; ausente = 0.

Puntuaciones de reflejos: ausente = 2; reducido = 1, normal = 0. Puntuación de la prueba sensorial: anormal = 1. normal = 0.

Las puntuaciones totales van desde normal = 0 hasta un máximo de 19.