



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO GENERAL**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

Gastritis asociada al uso de Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo II

**AUTOR:**

Jhonnatan Gustavo Quishpi Guacho

**TUTOR:**

Dr. Francisco Robalino

**Riobamba - Ecuador**

**2020**

## MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Mediante la presente los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación con título: “**GASTRITIS ASOCIADA AL USO DE METFORMINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II**” realizado por el estudiante, Quishpi Guacho Jhonnatan Gustavo, dirigido por el Dr. Francisco Robalino. Una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación escrito con fines de graduación en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Educación, Humanas y Tecnologías en la Universidad Nacional de Chimborazo.

Para constancia de lo expuesto firman:

Dr. Patricio Vásconez Andrade

**PRESIDENTE DELEGADO DEL DECANO**



-----  
**FIRMA**

Dr. Enrique Ortega

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**



-----  
**FIRMA**

Dr. Ángel Mayacela

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**



-----  
**FIRMA**

Dr. Francisco Robalino

**TUTOR**



-----  
**FIRMA**

## CERTIFICACIÓN DE TUTORÍA

Yo, Jesús Francisco Robalino Buenaño, docente de la carrera de Medicina en calidad de Tutor del trabajo de investigación titulado “**Gastritis asociada al uso de Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo II**”, presentado por el estudiante Jhonnatan Gustavo Quishpi Guacho, en legal forma certifico haber revisado el desarrollo del mismo, por lo que autorizo su presentación encontrándose apto para la defensa pública.

Es todo lo que puedo decir en honor a la verdad

Riobamba, 03 de enero del 2021



Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño  
TUTOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## AUTORÍA

Yo Quishpi Guacho Jhonnatan Gustavo autor de la presente investigación titulada “Gastritis asociada al uso de Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo II” declaro que su contenido es original y corresponde a la contribución investigativa personal. Soy responsable de las ideas, pensamientos y resultados expuestos en la presente investigación, cediendo los derechos de autor a la Universidad Nacional de Chimborazo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y norma vigente.



-----  
Quishpi Guacho Jhonnatan Gustavo  
CI: 0605099720

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por darnos la vida y sabiduría para escoger tan digna profesión, a la Universidad Nacional de Chimborazo a quien estoy muy agradecido por la gentil y amable acogida que me dio en todo mi transcurso estudiantil, a nuestros queridos docentes quienes han sido guías y apoyo con todos sus conocimientos que nos pudieron plasmar para hoy ser un profesional útil para la sociedad. En especial a mi tutor Dr. Francisco Robalino por su paciencia, conocimientos y apoyo, durante el desarrollo del presente trabajo.

**Jhonnatan Quishpi**

## **DEDICATORIA**

A Dios por ser quien me ha guiado por esta larga travesía en mi carrera de medicina, dándome la fuerza necesaria para continuar con tan noble profesión; en especial a mi madre, padre y hermanos que han sido quienes siempre han estado a mi lado en los triunfos y derrotas, a ellos a quienes le debo todas esas horas de consejos, regaños, reprendimientos, tristeza y de alegrías para formarme como ser útil para la sociedad.

**Jhonnatan Quishpi**

## ÍNDICE GENERAL

<b>MIEMBROS DEL TRIBUNAL</b> .....	II
<b>CERTIFICACIÓN DE TUTORÍA</b> .....	III
<b>AUTORÍA</b> .....	IV
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	V
<b>DEDICATORIA</b> .....	VI
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	7
<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>ABSTRAC</b> .....	10
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b> .....	11
Datos preliminares .....	11
Clasificación .....	11
Fisiopatología .....	12
Cuadro Clínico.....	13
Diagnóstico .....	14
Tratamiento:.....	15
Metformina .....	16
Mecanismo de acción .....	17
Farmacocinética y farmacodinámica .....	18
Posología en diabetes tipo II.....	19
Efectos Adversos .....	20
Gastritis.....	21
Fisiopatología .....	22
Clasificación .....	22
<b>1.1 Planteamiento del problema</b> .....	24
<b>1.2 Objetivo General</b> .....	25
<b>1.3 Objetivos Específicos</b> .....	25
<b>CAPITULO II. METODOLOGÍA</b> .....	27
2.1 Criterios de inclusión .....	27
2.2 Criterios de exclusión.....	28
2.3 Estrategias de búsqueda .....	28

2.4	Métodos y criterios de selección y extracción de datos .....	28
2.5	Consideraciones éticas .....	28
	Tabla 1: Artículos recolectados.....	30
	Gráfico1: Porcentaje de artículos correspondiente a cada fuente de información investigada.....	34
	<b>Capítulo III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	35
	<b>3.1 RESULTADOS</b> .....	35
	Gráfico 2: Artículos publicados por año .....	46
	<b>3.2 DISCUSIÓN</b> .....	47
	<b>IV. CONCLUSION</b> .....	49
	<b>V. RECOMENDACIÓN</b> .....	49
	<b>VI. ANEXOS</b> .....	50
	Anexo 1: Diagrama de flujo.....	50
	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	51



## **RESUMEN**

La siguiente revisión bibliográfica surge tras la incógnita relación entre la metformina usada en pacientes diabéticos y la gastritis como efecto adverso, basándonos en la inhibición de la diamino-oxidasa por metformina misma que influye en la degradación de histamina, se sabe que la histamina como función principal del estómago es la producción y secreción de ácido gástrico, al inhibirse dicho mecanismo se tiende a desencadenar una respuesta inflamatoria y a su vez una mayor producción de ácido gástrico que podría conducir a una gastritis por lo cual planteamos como objetivo obtener información que relacione el uso de la metformina usado como tratamiento de diabetes tipo II con la gastritis. El tipo de la investigación es hipotética-deductiva ya que nos permite plantear una hipótesis y deducir mediante la recopilación de datos relación entre la metformina y gastritis, la población de estudio en el presente trabajo corresponde a 14 documentos escogidos de bases científicas de relevancia que incluían información sobre, metformina, diabetes y gastritis.

Los resultados obtenidos fueron al menos un caso de gastritis en cada ensayo realizados en pacientes que usaron metformina como terapia única y combinada sin afinidad por dosis pero con mayor asociación a otros antidiabéticos orales, en cuanto al género hubo mayor incidencia en hombres, respecto a la edad en pacientes que comprenden entre los 60 y 69 años, se pudo evidenciar que los efectos adversos a esperar son a partir de las 24 semanas; esto sugiere que una asociación entre este medicamento y la gastritis.

**Palabras clave:** diabetes, metformina, gastritis

## **ABSTRAC**

The following bibliographic review arises after the unknown relationship between metformin used in diabetic patients and gastritis as an adverse effect, based on the inhibition of diamine oxidase by metformin itself that influences the degradation of histamine, it is known that histamine as a function The main part of the stomach is the production and secretion of gastric acid, by inhibiting this mechanism, it tends to trigger an inflammatory response and in turn a greater production of gastric acid that could lead to gastritis, for which we propose to obtain information that relates the use of metformin used as a treatment for type II diabetes with gastritis. The type of research is hypothetical-deductive since it allows us to raise a hypothesis and deduce through data collection the relationship between metformin and gastritis, the study population in the present work corresponds to 14 documents chosen from relevant scientific bases that included information on, metformin, diabetes and gastritis.

The results obtained were at least one case of gastritis in each trial carried out in patients who used metformin as single and combined therapy without affinity for dose but with a greater association with other oral antidiabetic drugs, in terms of gender there was a higher incidence in men, with respect to the age in patients between 60 and 69 years, it could be shown that the adverse effects to be expected are from 24 weeks; this suggests that an association between this drug and gastritis.

**Keywords:** diabetes, metformin, gastritis

Reviewed by:

Lic. Yesenia Merino Uquillas

**ENGLISH PROFESSOR**

c.c. 0603819871

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### Datos preliminares

La diabetes mellitus (DM) es probablemente una de las enfermedades más antiguas conocidas por el hombre. Se informó por primera vez en un manuscrito egipcio hace unos 3000 años. “En 1936, la distinción entre DM tipo 1 y tipo 2 se hizo claramente” **Fuente especificada no válida.** La DM tipo 2 se describió por primera vez como un componente del síndrome metabólico en 1988. (Olokoba, 2012)

La diabetes es una patología crónica que se da cuando el páncreas no es capaz de generar insulina suficiente o cuando el cuerpo no utiliza de manera eficaz la insulina que es una hormona que regula el azúcar en nuestra sangre. En consecuencia la diabetes no controlada produce hiperglicemia, que con el pasar del tiempo afecta de manera grave muchos de nuestros órganos y sistemas, principalmente los nervios y los vasos sanguíneos. (OMS, 2020) De manera similar García (2017) denomina: la diabetes como “un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia. Ésta puede ser consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas.”

En 2014, un 8,5% de los adultos (mayores de 18 años) tenían diabetes. En 2016 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes y en 2012 la hiperglucemia provocó otros 2,2 millones de muertes (OMS, 2020)

En nuestro país, la diabetes está afectando a la población con cifras cada vez más altas. “Según la encuesta ENSANUT, la prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años es de 1.7%. Esa proporción va subiendo a partir de los 30 años de edad, y a los 50, uno de cada diez ecuatorianos ya tiene diabetes” (OPS, 2018)

### Clasificación

**Diabetes mellitus tipo 1 (DM1):** La particularidad que la distingue es la autoinmunidad que destruye las células beta, lo cual produce carencia de insulina, y predisposición a la cetoacidosis. Esta destrucción en un elevado porcentaje es mediada por nuestro sistema inmune, mismo que puede ser demostrado mediante la detección de anticuerpos: Anti GAD (antiglutamato decarboxilasa), anti insulina y contra la célula de los islotes, con gran

asociación con los alelos específicos DQ-A y DQ-B del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). La Diabetes mellitus tipo I también puede ser de origen desconocido, donde la medición de los anticuerpos antes indicados produce resultados negativos (P, Ruaty, & Rodríguez., 2012)

**Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):** Es la forma más frecuente y a menudo se asocia a obesidad o aumento de la grasa visceral. Muy raramente ocurre cetoacidosis de manera espontánea. El defecto va desde una resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción (P, Ruaty, & Rodríguez., 2012)

**Diabetes mellitus gestacional (DMG):** se define a la intolerancia a la glucosa mostrada por vez primera durante el embarazo. La hiperglucemia previa a las veinticuatro semanas del embarazo, se considera diabetes preexistente no diagnosticada. (P, Ruaty, & Rodríguez., 2012)

**Otros tipos específicos de diabetes:** Este conjunto envuelve una amplia variedad de situaciones poco frecuentes. (P, Ruaty, & Rodríguez., 2012)

La Diabetes mellitus tipo II es una patología de manifestación muy variada, con diferenciaciones genéticas que definen la edad de su aparición clínica y el valor relativa de sus alteraciones en relación con factores ambientales (alimentación y obesidad). (Cipriani-Thorne & Quintanilla, 2010)

### **Fisiopatología**

“La historia natural de la DM tipo 2 del adulto se caracteriza por ser poligénica, con una progresiva disminución de la secreción de la insulina asociada a la alteración paulatina del control de la glicemia” (Cipriani-Thorne & Quintanilla, 2010).

“En la diabetes mellitus, los factores que pueden conllevar a la hiperglucemia son: un aumento en la liberación de glucosa, y/o una disminución en su absorción celular” (Prado Ayala, 2015).

#### **Aumento en la liberación de glucosa**

Fisiológicamente, hay una alta concentración de glucosa en la sangre después de las comidas. Para la absorción intestinal de los oligosacáridos se requiere su desintegración en monosacáridos, para lo cual intervienen alfa-glucosidasas intestinales. En el paciente con

diabetes, los niveles de glucosa posprandial son elevados, ya que existe un sin número de alteraciones que reprimen el control de la elevación de glucosa en sangre tras la ingesta de alimentos debido a una disminución en los mecanismos encargados de la movilización plasmática de glucosa (Prado Ayala, 2015)

#### **Aumento de la liberación hepática de glucosa.**

“La glucosa se halla como reserva hepática como glucógeno. Las vías metabólicas relacionadas son la gluconeogénesis, síntesis hepática de glucógeno a partir de glucosa, y glucogenólisis, liberación de glucosa a partir de glucógeno” (Prado Ayala, 2015). “El aumento de la liberación hepática de glucosa es la causa principal de la hiperglucemia basal” (Prado Ayala, 2015)

“Esto conduce a una disminución del transporte de glucosa al hígado, las células musculares y las células grasas. Hay un aumento en la descomposición de la grasa con hiperglucemia” (Olokoba, 2012)

#### **Disminución en su absorción celular**

Disminución de la secreción de insulina por las células beta del páncreas. “Esta disminución de insulina conduce, además, a la disminución de la captación periférica de glucosa y a la alteración de la supresión de la producción hepática de glucosa” (Prado Ayala, 2015)

Así, tenemos hiperglucemia:

“Basal: Debido mayoritariamente a la liberación hepática de glucosa” (Prado Ayala, 2015).

“Posprandial: Debido a la propia absorción de hidratos de carbono, sumada al aumento de la liberación hepática de glucosa y al descenso de la captación de glucosa en tejidos periféricos” (Prado Ayala, 2015)

“Los factores ambientales (por ejemplo, la obesidad, una dieta poco saludable y la inactividad física) y los factores genéticos contribuyen a las múltiples alteraciones fisiopatológicas que son responsables del homeostasis de la glucosa alterada en la DM2” (DeFronzo & Ferrannini, 2015).

Las múltiples alteraciones patogénicas presentes en la DM2 dictan que se requerirán múltiples agentes antidiabéticos, usados en combinación, para mantener la normoglucemia (DeFronzo & Ferrannini, 2015).

### **Cuadro Clínico**

La hiperglicemia produce una diuresis osmótica, que causa la pérdida de electrolitos por la orina. Cuando los niveles de glucosa en sangre superan los 180 mg/dL se comienza a eliminar grandes cantidades de glucosa por la orina (glucosuria). La glucosa en la orina actúa como un diurético osmótico que arrastra agua, lo que aumenta la cantidad de orina eliminada y provoca poliuria. Las pérdidas de agua por la orina pueden causar deshidratación e ir conjunto a la cetoacidosis. La poliuria estimula el mecanismo de la sed y los pacientes comienzan a tomar mayores volúmenes de agua (polidipsia) (Herrera & Sera, 2012).

La pérdida de peso del diabético implica varios mecanismos como el aumento de la degradación de los triglicéridos del tejido adiposo o lipólisis y el catabolismo (degradación) de las proteínas tisulares. Si el paciente es obeso, disminuye de peso, aunque un gran número de pacientes no presenta síntomas (Herrera & Sera, 2012)

### **Diagnóstico**

La Guía de Práctica Clínica para Diabetes mellitus tipo 2 del Ministerio de Salud de Ecuador indica que se puede usar cualquiera de los siguientes criterios:

- Glucemia en ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/L), que debe ser confirmada en una segunda prueba (MSP, 2017)
- Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11,1mmol/L) dos horas después de una carga de 75 gramos de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) (MSP, 2017)
- Síntomas clínicos de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual a mayor a 200 mg/dL (11,1 mmol/L), los síntomas clásicos de la diabetes incluyen el aumento del apetito, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso (MSP, 2017)
- Una hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) \* mayor o igual a 6,5 % (MSP, 2017)

Además, se realizó la revisión de la Revista publicada por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) del presente año que muestra los criterios en la siguiente tabla:

### Criterios diagnóstico para Diabetes ADA 2020

Glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).

○

Glucosa plasmática a las 2 horas de  $\geq 200$  mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.

○

Hemoglobina glucosilada (A1C)  $\geq 6.5\%$ . Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares de A1C del DCCT\*.

○

Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar  $\geq 200$  mg/dL.

**Fuente:** (Association A. D., Resumen de clasificación y diagnóstico de la diabetes, 2020)

“A no ser que el diagnóstico sea del todo claro (por ejemplo: paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia y una glucosa al azar  $\geq 200$  mg/dL) será necesaria una segunda prueba de confirmación, se recomienda que se realice la misma prueba para confirmar el diagnóstico” (Association A. D., 2020)

#### **Tratamiento:**

Existen diversas estrategias en el tratamiento de la diabetes. Desde el tratamiento dietético, la práctica del ejercicio físico y el establecimiento de un plan de disciplina en el régimen y estilo de vida (Prado Ayala, 2015). Aunque este plan no siempre es eficaz, ya que depende de las características del paciente y de su grado de apego a las recomendaciones. Por este motivo, la SED aconseja asociar metformina de forma concomitante desde el inicio en la mayoría de pacientes (Association A. D., 2017). De igual forma en distintas guías como tratamiento inicial se indica el uso de metformina como monoterapia entre ellas podemos las Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia (Diabetes A. L., 2019) que indica que “se debe iniciar monoterapia con metformina, mientras el paciente no esté inestable (con hiperglucemia extrema, cetosis o pérdida rápida de peso)” y la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo II (MSP, 2017) donde “Se recomienda asociar metformina a cambios de hábitos de vida, siempre y cuando no haya contraindicaciones a esta medicación, el paciente no se encuentre en cetosis o con baja de peso significativa.”

Las sulfonilureas, biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas bajan entre 1% y 2% la Hgb A1C cuando son utilizadas como monoterapia. Los agentes que ayudan a reducir la hiperglucemia postprandial son las meglitinidas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, inhibidores DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) y los inhibidores del cotransportador de glucosa-sodio, todos estos reducen la Hgb A1C en 0.5% a 1% cuando se utilizan como monoterapia (Diabetes A. A., 2018)

“La insulina, es el hipoglicemiante más potente, de manera especial en pacientes insulino pénicos, en los que la reducción de HbA1c media esperada está entre 1 y 2%, este se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemias” (Peralta & Encalada, 2018). “Actúa disminuyendo la producción de glucosa por el hígado y favoreciendo la utilización periférica de glucosa” (Peralta G. , 2018).

Debido al enfoque de nuestra investigación nos centramos únicamente en las generalidades del tratamiento farmacológico y se pondrá principal énfasis en el uso de la metformina como tratamiento inicial en diabetes tipo 2 para recabar información profunda acorde a nuestro tema de investigación.

### **Metformina**

La metformina es un fármaco efectivo (reducción media de HbA1c esperada 1,3% a 2,0%, especialmente en su uso habitual como primera opción al diagnóstico de la DM2 con HbA1c elevadas (Peralta & Encalada, 2018). La metformina (MET) es el fármaco oral de primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), reconocido en todas las recomendaciones y guías clínicas actuales más relevantes, que junto con los cambios de estilo de vida (alimentación y actividad física) representan en este momento el «triumvirato» que rige los destinos de la DM2 en toda su evolución, independientemente de que en etapas sucesivas aparezcan otros protagonistas en escenario terapéutico (Millan, 2013).

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de *Galega officinalis*, planta que se ha usado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes (Martínez, 2014). La metformina se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la diabetes mellitus 2 (Martínez, 2014).



## **Mecanismo de acción**

La eficacia clínica de la metformina requiere la presencia de insulina e implica varios efectos terapéuticos, de estos efectos, algunos están mediados a través de la acción a la insulina y otros no son directamente dependientes de la insulina (Millan, 2013).

El mecanismo puntual de los lugares de acción tanto molecular como bioquímica, y cómo procede la metformina, no se conoce del todo bien.

Se sabe que es un antihiperglucemiante que no funciona como hipoglucemiante (no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina) y que el mecanismo probablemente más importante se da al inhibir la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) a través de la activación de una enzima hepática denominada proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK), que produce una inhibición de la expresión de genes de la gluconeogénesis (Millan, 2013).

Otros autores registran además la conjetura de que la metformina inhibe la gluconeogénesis a corto plazo disminuyendo el flujo gluconeogénico por una acción únicamente energética al reducir la síntesis de adenosín trifosfato en el hepatocito independientemente del efecto transcripcional del anterior mecanismo (Millan, 2013).

La metformina en el hepatocito también es capaz de inhabilitar a largo plazo la gluconeogénesis optimizando la esteatosis hepática por la activación de forma indirecta de la AMPK, con lo que priva por fosforilación la actividad acetil-CoA carboxilasa, una enzima que controla la lipogénesis (Millan, 2013).

Esta inactivación conduce, por un lado, a una disminución de la concentración de malonil-CoA (disminuye la lipogénesis) y, por otro lado, a un aumento de la actividad de la carnitina-palmitoiltransferasa 1 (incremento de la oxidación de los ácidos grasos mitocondrial) (Millan, 2013).

En concluyente, a largo plazo este mecanismo puede mejorar la esteatosis hepática, con lo que reduciría la lipotoxicidad y, consecuentemente, ampliaría la sensibilidad a la insulina del hepatocito, y, por ende, disminuiría la gluconeogénesis (Millan, 2013).

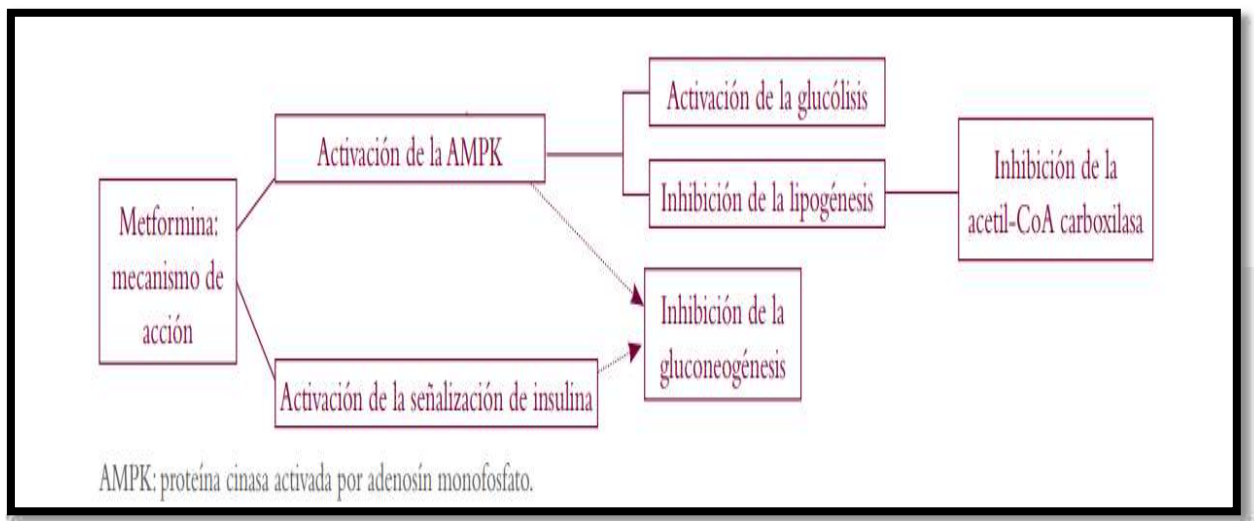
Además, la activación de la AMPK está también implicada en la estimulación de la captación de glucosa por el músculo esquelético, aunque esto también se debe en parte al

acrecentamiento en el movimiento de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina en la membrana celular (Millan, 2013).

En diferentes estudios no se ha podido comprobar que la metformina elevaba la captación de glucosa por los tejidos periféricos mediada por la insulina cuando la pérdida de peso no contribuía como factor (Millan, 2013).

La MET en menor proporción disminuye la glucogenólisis y aumenta la captación de glucosa en adipocitos humanos, sin alterar la viabilidad celular ni el consumo de oxígeno. (Millan, 2013)

**Figura 2:** Mecanismo de acción de la metformina.



Fuente : (Millan, 2013)

### Farmacocinética y farmacodinámica

La vía de administración es por vía oral y su absorción se da en el intestino delgado de una forma parcial y lenta. No se une a las proteínas plasmáticas, por lo que su distribución en los tejidos periféricos es rápida. La biodisponibilidad en una dosis de 500 u 850 mg tragada en ayunas es de un 50-60%, lo que indica que la absorción no es lineal con respecto a dosis cada vez mayores. (Millan, 2013)

Con los alimentos se retarda y se disminuye la absorción, alcanza las concentraciones plasmáticas pico entre una y dos horas. Su semivida plasmática oscila entre 1,5 y 5 horas; no se metaboliza en el hígado y se elimina inalterada por el riñón (un 90% en el plazo de 12 horas) (Millan, 2013).

## Posología en diabetes tipo II

En el adulto los esquemas de dosificación usuales consideran como dosis inicial 500 mg una o dos veces al día u 850 mg una vez al día, cuando se utiliza la tableta de 500 mg, la dosis puede ajustarse con intervalos de una semana, y en los casos en que se usa la tableta de 850mg la dosis puede ajustarse cada dos semanas hasta llegar a las dosis máximas que individualizamos en cada paciente (Millan, 2013).

Todas las dosis son eficaces, de manera que hay una clara relación dosis-respuesta tanto en la glucosa en ayunas como en los niveles de HbA1C, y aunque la dosis máxima recomendada de MET es de 3000 mg al día, de acuerdo con los resultados de algunos autores la dosis de 2000 mg/día es la más efectiva (Millan, 2013).

En un estudio controlado con placebo, de varias semanas de seguimiento en sujetos con DM2 y glucemia superior a 180 mg/dL y utilizando esquemas diferentes de administración de la metformina (500, 1000, 1500, 2000 y 2500 mg diarios), la reducción en la Glucemia Plasmática en Ayunas(GPA) y HbA1c estuvo relacionada a la dosis (Rodulf, 2017).

Los efectos fueron observados aún con la dosis más baja de 500 mg y la máxima disminución con la dosis más alta permitida, todos los esquemas de dosificación fueron bien tolerados y los eventos adversos ocurrieron en 15% del grupo placebo y en 28% con metformina, siendo principalmente de trastornos digestivos. (Rodulf, 2017)

Debido a que la metformina se excreta por vía renal, su uso está contraindicado en los pacientes con falla renal, fundamentalmente por el mayor riesgo de acidosis láctica, sin embargo, análisis reciente de publicaciones sobre el tema no encuentran una relación tan estrecha entre acidosis láctica y metformina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), por lo que actualmente se recomienda dosificar la metformina según la Tasa de Filtración Glomerular Estimada, misma que se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1: Dosificación de la metformina seguna TFGe

TFGe (mL/min/1,73 m2)	Dosis máxima diaria permitida de metformina
> a 60	2.550 mg
45 a 59	No más de 2.000 mg
30 a 44	No más de 1.000
< 45	No iniciar terapia con metformina
<30	Uso contraindicado

Fuente: (Rodulf, 2017)

### Efectos Adversos

Estamos ante un medicamento seguro y con una larga experiencia, con varios efectos secundarios posibles, éstos rara vez son graves, y cuando se han presentado ha sido generalmente porque estaba contraindicado el uso de metformina (Millan, 2013).

Los efectos adversos más frecuentes con el consumo de metformina son alteraciones digestivas, principalmente: náuseas, vómitos, diarrea, disgeusia, dolor cólico y molestias abdominales (Aguilera, 2019).

Estos síntomas podrían ser producto de la acumulación del fármaco en los enterocitos en el intestino delgado, generalmente son leves y transitorios, asociados a la dosis que ingiere el paciente (Aguilera, 2019).

Alrededor de un tercio de pacientes los presentan al iniciar la terapia por lo que se recomienda iniciar a dosis bajas una o dos veces al día y aumentar cada semana hasta alcanzar la dosis efectiva tolerada o reducir la dosis en casos de intolerancia al fármaco (Aguilera, 2019).

Se ha asociado el consumo de metformina a un incremento en el riesgo de desarrollar acidosis láctica, una reacción infrecuente pero peligrosa que postergó su introducción en el mercado de Estados Unidos y produjo el retiro de otras biguanidas como la butformina y fenformina. (Aguilera, 2019).

Otro de los efectos adversos que se pueden producir por consumo de metformina es la disminución progresiva de vitamina B12 que ocurre por malabsorción, aunque el mecanismo no está del todo claro (Aguilera, 2019).

La recomendación general es que en todo paciente con diabetes mellitus tipo 2 inicie tratamiento con metformina desde el momento del diagnóstico o poco después, excepto en casos de contraindicación o de intolerancia. Aunque sólo el 5% de los pacientes no toleran incluso las dosis más bajas, se recomienda la interrupción en el consumo del medicamento (Aguilera, 2019). En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, como, dolor abdominal, náuseas, diarrea y sabor metálico, el riesgo se disminuye bajando la dosis con la cual se inicia el tratamiento, y comenzar con dosis baja es una buena manera de minimizar la severidad y frecuencia de los síntomas gastrointestinales (Rodulf, 2017).

De igual forma Garmendía (2020) describe “En términos generales, la Metformina es bien tolerada; sin embargo, aparte de la mencionada y muy poco frecuente producción de acidosis láctica, puede ocasionar trastornos digestivos como gastritis, dolor abdominal, diarrea, producción de gases y se ha descrito que a una dosis mayor de 1500 mg diarios puede ocasionar deficiencia de vitamina B12”

Como se puede observar en la mayoría de material bibliográfico se describen únicamente efectos adversos gastrointestinales leves como náuseas, vómitos y diarrea, por ende, nuestra investigación se realiza de manera más profunda y tras la revisión de varios artículos y estudios realizados se puede apreciar como efecto adverso la gastritis, sin embargo, no se puede apreciar una fisiopatología clara para dicho efecto adverso e incluso la fisiopatología sigue siendo un enigma.

### **Gastritis**

Gastritis es una enfermedad inflamatoria aguda o crónica de la mucosa gástrica producida por factores exógenos y endógenos que produce síntomas dispépticos atribuibles a la enfermedad y cuya existencia se sospecha clínicamente, se observa endoscópicamente y que requiere confirmación histológica. (Roldán, 2011)

La gastritis es una de las entidades inflamatorias crónicas más frecuentes en el ser humano. El termino gastritis con frecuencia se usa de forma incorrecta, tanto para referirse a la sintomatología dispéptica como a los cambios inespecíficos radiológicos. El diagnóstico de gastritis es histológico, para lo que se requiere la toma de biopsias endoscópicas. (Cipriani-Thorne & Quintanilla, 2010)

## **Fisiopatología**

La afectación de la mucosa gástrica es relativo al tiempo que permanece el factor o los factores injuriantes, teniendo un rol importante la capacidad que tiene la mucosa gástrica mediante la barrera gástrica para resistir a estos factores de sus propias secreciones (Valdivia Roldán, 2011).

La barrera gástrica está constituida por componentes pre-epiteliales, epiteliales y sub epiteliales (Valdivia Roldán, 2011).

En los componentes pre epiteliales se encuentran la barrera de moco, el bicarbonato y los fosfolípidos, estos últimos aumentan la hidrofobicidad superficial de la membrana celular e aumentan la viscosidad del moco (Valdivia Roldán, 2011).

Se incluye dentro de los componentes epiteliales la capacidad de reposición del epitelio por las células existentes a nivel de la lesión, los transportadores acidobásicos que transportan el bicarbonato hacia el moco y a los tejidos subepiteliales y extraen el ácido de estos sitios, la resistencia celular con una gradiente eléctrica que previene la acidificación celular, los factores de crecimiento epitelial, las prostaglandinas y el óxido nítrico (Roldán, 2011)

En los componentes subepiteliales se encuentran, el flujo sanguíneo que provee nutrientes y bicarbonato en el epitelio, y la adherencia y extravasación de los leucocitos, que provocan lesión hística y quedan eliminados por las prostaglandinas endógenas (Valdivia Roldán, 2011).

La afectación de uno o más de estos componentes defensivos por etiología de la gastritis origina la lesión de la mucosa cediendo la acción del ácido, proteasas y ácidos biliares en mayor o menor grado y que consiguen llegar hasta la lámina propia, sitio en el que origina lesión vascular, estimula las terminaciones nerviosas y promueven la descarga de histamina y de otros mediadores (Valdivia Roldán, 2011).

## **Clasificación**

Existen múltiples clasificaciones de las gastritis y gastropatías, asentadas en criterios clínicos, factores etiológicos, endoscópicos o patológicos, por la cual no existe una clasificación totalmente aceptada. Entre las clasificaciones vigentes de mayor uso se encuentran:

- Clasificación Anatomopatológica basada en su presentación, prevalencia y etiología. (Roldan, 2011).
- Clasificación actualizada de Sydney basada en hallazgos endoscópicos, histológicos, etiológicos, topográficos y grado de daño (Roldan, 2011).
- Clasificación basada en criterios etiológicos, endoscópicos y patológicos (Roldan, 2011).

Entre las causas de gastropatías existen diversos fármacos, agentes químicos, físicos, isquemia, presencia de un bezoar, congestión vascular (gastropatía de la hipertensión portal, insuficiencia cardíaca, etc), traumas locales causadas por sondas nasogástricas y úlceras de Cameron asociadas a erosiones o ulceraciones longitudinales en el dorso de los pliegues gástricos localizados dentro de una hernia diafragmática, como producto del trauma de los pliegues al deslizarse a través del hiato diafragmático (Roldán, 2011).

En las revisiones realizadas se puede constatar que la etiología más frecuente es asociada a *H. Pilory*, sin embargo, la etiología aún es extensa como la asociada a múltiples fármacos y de etiología desconocida, cabe recalcar que no se menciona el uso de metformina como agente causal o desencadenante de gastritis, esto nos lleva a nuestra revisión de ensayos clínicos donde se pudo constatar que unos de los efectos adversos del uso de la metformina fue la gastritis.

Debido a la extensión del tema gastritis nos limitaremos únicamente a lo mencionado anteriormente ya que se busca relacionar la metformina y la gastritis como efecto adverso más no otra especificación de la enfermedad.

## 1.1 Planteamiento del problema

La Diabetes es una de las enfermedades más antiguas conocidas por el hombre caracterizada por un grupo de enfermedades metabólicas que provocan hipoglucemia que con el tiempo afectaran órganos y sistemas, de manera especial vasos sanguíneos y nervios.

Según encuestas realizadas se conoce que a nivel mundial el 8.5% de adultos, mayores de 18 años tienen o tenían diabetes y son causa de una gran cantidad de muertes, esta tasa significativa se ve reflejada de igual manera en nuestro país donde representa la segunda causa de mortalidad y que uno de cada diez ecuatorianos ya presentan la enfermedad.

Esta patología al presentar una alta tasa de prevalencia requiere un tratamiento y control oportuno, dentro del tratamiento se puede apreciar el uso de la metformina tanto como monoterapia y asociado a diversos fármacos. El uso de drogas representa desde pequeños o grandes efectos adversos, dentro de ellos asociados a la metformina se puede encontrar efectos a nivel gastrointestinal siendo la diarrea, náuseas y vómito las principales, un estudio reciente denominado *“Prediction and validation of enzyme and transporter off-targets for metformin”* describe una asociación entre la inhibición de la diamino-oxidasa por metformina misma que influye en la degradación de histamina, a su vez se sabe que la histamina como función principal en el estómago es la producción y secreción de ácido gástrico, al inhibirse dicho mecanismo por el uso de la metformina se tiende a desencadenar una respuesta inflamatoria y a su vez una mayor producción de ácido gástrico que podría conducir a una gastritis, de igual forma en la revisión denominada *“Histamine intolerance and dietary management: A complete review”* realizado por la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediatría (Vilar, 2016) publica que “El deterioro de la actividad de la Diamino oxidasa (DAO) debido a predisposición genética, enfermedades gastrointestinales o debido a la medicación con inhibidores de la Diamino oxidasa (DAO) da como resultado niveles altos de histamina en sangre, que en consecuencia sobrecargan el sistema de inactivación hepática interna de la histamina-N metiltransferasa y conduce a la intolerancia a la histamina que causa numerosos síntomas similares una reacción alérgica incluso después de la ingestión de pequeñas cantidades de histamina tolerada por personas sanas. Se ha demostrado que la Diamino oxidasa (DAO) es una proteína secretora que se sintetiza predominantemente en las células del epitelio intestinal y del túbulo proximal renal y se almacena en las estructuras vesiculares asociadas a la membrana plasmática. Por lo tanto,



se ha propuesto que la Diamino oxidasa (DAO) podría ser de primordial importancia para la inactivación y eliminación de la histamina extracelular que se origina a partir de alimentos ricos en histamina ingeridos. Las personas con enfermedades cardíacas respiratorias y coronarias, problemas de hipertensión o deficiencia de vitamina B12 están en riesgo porque son sensibles a cantidades más pequeñas de aminos. Las personas con problemas gastrointestinales (gastritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, úlceras gástricas y de colon) también están en riesgo, ya que la actividad de las oxidasas en sus intestinos es generalmente menor que en individuos sanos” por ende en nuestra investigación tras la recopilación de estudios y casos presentados permitirá establecer o descartar la gastritis como efecto adverso. Por lo tanto, la formulación del problema de esta investigación es ¿Tiene relación la metformina usado en el tratamiento de la diabetes tipo II con la gastritis? Al ser la metformina la droga de elección y entrada en el tratamiento de la diabetes tipo II y al carecer de información a nivel nacional e internacional sobre la gastritis como efecto adverso, nos incentiva a la búsqueda de información verídica y profunda acerca los efectos adversos de la metformina que permitirá a futuro establecer o descartar a futuro nuevas investigaciones acerca del tema.

La población beneficiada por esta investigación serán estudiantes y profesionales de la salud que se encuentran en el área de Medicina Interna, cabe mencionar la diabetes es una patología con morbilidad reconocida a nivel mundial, es conocido además el uso de metformina como tratamiento y que los efectos adversos a nivel gastrointestinal tienen relación. Por lo que este estudio planteará los siguientes objetivos:

## **1.2 Objetivo General**

- Obtener información que relacione el uso de la metformina usado como tratamiento de diabetes tipo II con la gastritis.

## **1.3 Objetivos Específicos**

- Correlacionar la presencia de Gastritis con el uso de metformina según la evidencia científica disponible
- Organizar una tabla que incluya datos importantes de cada artículo recolectado que aporte evidencia científica relevante sobre del tema.

- Establecer o descartar una asociación entre la gastritis y el uso de metformina en base a la información recolectada.

## **CAPITULO II. METODOLOGÍA**

El siguiente trabajo de investigación fue iniciado desde el mes de junio del 2020, la búsqueda de información para desarrollar el tema de Gastritis asociada al uso de Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo II se realizó en diferentes bases de datos como: ensayos clínicos, revistas médicas, artículos científicos, tesis, libros, entre otros.

El tipo de la investigación es hipotética-deductiva ya que nos permite plantear una hipótesis y deducir mediante la recopilación de datos si la metformina tiene relación con la gastritis como efecto adverso, además el presente trabajo tiene un enfoque exploratorio ya que nos permite aproximarnos a algo desconocido y nos ayudará a decidir si efectivamente se pueden realizar investigaciones posteriores y con mayor profundidad acerca del uso de metformina y su relación con la gastritis como efecto adverso.

En cuanto al diseño de la presente es descriptiva basado en recopilación, análisis y presentación de los datos recopilados en ensayos clínicos, documentos, artículos científicos, revistas científicas, libros, entre otros escritos tanto físicos como digitales de relevancia científica.

El nivel de estudio es exploratorio ya que pretende identificar a la gastritis como efecto adverso de la metformina e incentiva a futuro el análisis de dicho fenómeno. Dentro del método de recolección de datos ha sido cuantitativo con datos secundarios es decir registros ya existentes y reflejados en libros, revistas científicas y boletines informativos sin dejar de lado redes informáticas que hacen posible una búsqueda sistemática de los materiales bibliográficos existentes.

La población de estudio en el presente trabajo corresponde a 14 documentos los cuales analizan estudios en referencia al uso de metformina y su relación con la gastritis como efecto adverso.

### **2.1 Criterios de inclusión**

- Estudios enfocados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.
- Estudios relacionados con los efectos adversos de la metformina.
- Estudios que incluyan la gastritis como efecto adverso de la metformina.
- Bibliografías en inglés, español, portugués u otro idioma que aporte a nuestra investigación.

- Ensayos clínicos, artículos académicos, artículos de revista, guías de práctica clínica, proyectos de investigación.

## **2.2 Criterios de exclusión**

- Estudios que no impliquen el uso de metofrmina.
- Estudios o información proporcionada por páginas no científicas.
- Estudios con información muy antigua.

## **2.3 Estrategias de búsqueda**

Para plantear la estrategia de búsqueda de información se analizó la estrategia por lenguaje natural, donde se interpretó los conceptos contenidos en la pregunta que cuestiona la problemática del proceso de investigación.

La estrategia de búsqueda empleada en la investigación acorde al artículo: “Estrategias para la búsqueda bibliográfica de información científica”, será:

Relacionados con diabetes mellitus tipo II: diabetes/ type II diabetes

Relacionados con metformina: metormina/metformin/metformin adverse effects

Relacionados con gastritis: gastritis

## **2.4 Métodos y criterios de selección y extracción de datos**

El presente trabajo representa la recopilación bibliográfica en base al análisis de los diferentes artículos seleccionados con motivo de estudio Gastritis asociada al uso de Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

## **2.5 Consideraciones éticas**

Toda la información recopilada se basa en normas y reglamentos éticos, además se asegura que los individuos que participaron en las investigaciones de donde se obtiene los datos estaban conscientes de las condiciones en la que participaban, la cual les permitió una decisión libre y por consiguiente el respeto a su persona, los conjuntos bibliográficos seleccionados hacen referencia que durante toda la investigación se guardará el respeto a los participantes. Lo que se trata de buscar es un equilibrio entre el respeto y la protección de

estas personas y grupos, y el compromiso y la necesidad de realizar investigaciones para conocer más sobre ellos y para poder colaborar en su empoderamiento.

**Tabla 1: Artículos recolectados**

N°	Año	Base de datos	Autor	Título original	Título en español
1	2009	PUBMED	(Rai, 2009)	Metformin — a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy	Metformina: una alternativa conveniente a la insulina para Mujeres indias con diabetes en embarazo
2	2010	PUBMED	(Aschner & H L Katzeff, 2010)	Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes	Eficacia y seguridad de la monoterapia de sitagliptina en comparación con metformina en pacientes con diabetes tipo 2
3	2011	JOURNAL OF PHARMACY RESEARCH	(K. Saravanan, 2011)	A study of adverse drug reaction on drugs used in the management of type 2 diabetic mellitus	Un estudio de reacciones adversas a los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
4	2012	THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM/ OXFORD ACADEMY	(R A DeFronzo, 2012)	Efficacy and Tolerability of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin Combined with Pioglitazone, in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes	Eficacia y tolerabilidad del inhibidor de DPP-4 Alogliptin combinado con pioglitazona, en pacientes tratados con metformina con diabetes tipo 2
5	2012	PUBMED	(Thomas Haak1, 2012)	Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a	La combinación inicial de linagliptina y metformina mejora el control glucémico en la

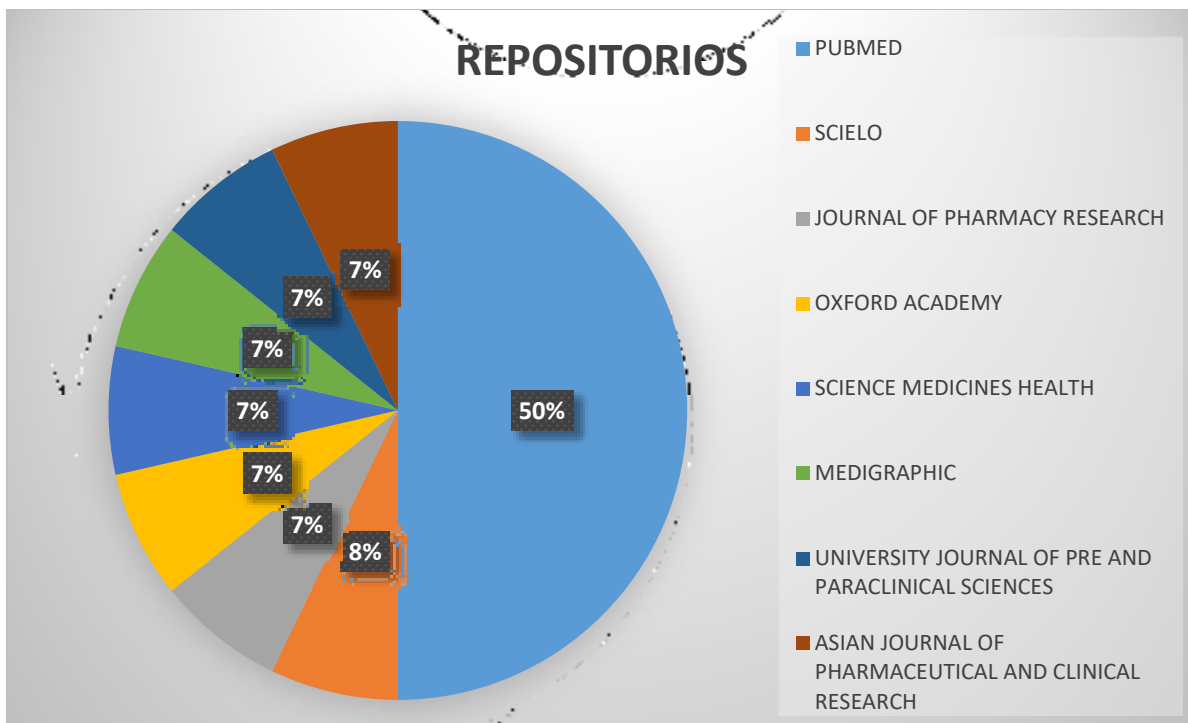
				randomized, double-blind, placebo-controlled study	diabetes tipo 2: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
<b>6</b>	2013	SCIELO	(Álvarez Herranz P., 2013)	Evaluación positiva de medicamentos: junio/julio 2013	Evaluación positiva de medicamentos: junio/julio 2013
<b>7</b>	2013	PUBMED	(M Nauck, 2013)	Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study	Comparación de eficacia y seguridad a largo plazo de liraglutida, glimepirida y placebo, todos en combinación con metformina en diabetes tipo 2: resultados a 2 años del estudio LEAD-2
<b>8</b>	2013	SCIENCE MEDICINES HEALTH	((CHMP), 2013)	Vipdomet alogliptin / metformin	Vipdomet alogliptina / metformina
<b>9</b>	2016	MEDIGRAPHIC	(Clinic, 2016)	Tratamiento del paciente con diabetes tipo 2	Tratamiento del paciente con diabetes tipo 2
<b>10</b>	2016	UNIVERSITY JOURNAL OF PRE AND PARACLINICAL SCIENCES	(MUNISAMI, 2016)	Adverse Drug Reaction Monitoring Of Metformin In A Tertiary Care Hospital	Monitoreo de la reacción adversa a fármacos de la metformina en un hospital de cuidados terciarios



<b>11</b>	2016	ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND CLINICAL RESEARCH	(Shareef, 2016)	A study on adverse drug reactions in hospitalized patients with diabetes mellitus in a multi-specialty teaching hospital	Un estudio sobre reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus en un hospital universitario multiespecializado
<b>12</b>	2016	PUBMED	(Glueck, 2016)	The contentious nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide and metformin	La naturaleza contenciosa de la diabetes gestacional: dieta, insulina, gliburida y metformina
<b>13</b>	2016	PUBMED	(Chozova & Almazov, 2016)	Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin	Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin
<b>14</b>	2016	PUBMED	(McCreight, 2016)	Metformin and the gastrointestinal tract	Metformina y tracto gastrointestinal

Se elaboró la tabla en orden cronológico, considerando la base bibliográfica que se logró recolectar desde el año 2009 hasta el año 2019, los mismos que fueron recolectados de diferentes bases de datos, la información en español fue muy escasa por lo que se requirió la búsqueda de artículos en inglés en su mayoría, así se adquirió información de calidad para la realización de esta revisión bibliográfica que es Gastritis asociada al uso de Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo II. En la investigación hallé variada información que no cumplían con los parámetros para que se acepte que la información es verdadera por lo que, se discurre como baja calidad y fueron excluidos de esta revisión por lo que se toma en cuenta como información suprimida, así como información que aparecen en sitios web que no tienen relevancia científica, entre toda los datos que se recolectó, se seleccionó un total de 14 artículos para emplearlos en la presente investigación, se evidencia en una tabla que se desglosa el año, autor, nombre del buscador y título del artículo en español e inglés, esto ayudó a que la información se pudiera ordenar de manera sistémica y ordenada. (anexo 1)

**Gráfico1: Porcentaje de artículos correspondiente a cada fuente de información investigada.**



Elaborado por: Jhonnatan Quishpi

### Capítulo III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 RESULTADOS

N°	Autor	Población	Tipo de Estudio	Resultados
1	(Rai, 2009)	60 mujeres con DMG y DM2	Observacional prospectivo	En este estudio presentado se realiza la comparación de insulina con la metformina en pacientes embarazadas, se incluye dentro de nuestra investigación debido a que dentro de los criterios de inclusión de este estudio está la DM2. Se observan resultados fuera de nuestro marco de investigación sin embargo cabe resaltar que en dicho estudio menciona que se presentó un caso de gastritis en el grupo de pacientes que usaban metformina como tratamiento y que se corrigió con la reducción de la dosis, caso que marca relevancia en nuestra investigación y que concierne la gastritis como un efecto adverso relacionado con la dosis
2	(Aschner & H L Katzeff, 2010)	1050 pacientes sin tratamiento previo	Estudio multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado de forma activa y de no inferioridad	De los 1050 pacientes aleatorizados de los sitios compatibles, 894 se incluyeron en el análisis de PP (sitagliptina, n = 455 y metformina, n = 439) (Aschner & H L Katzeff, 2010) En general, ambos tratamientos se toleraron bien durante 24 semanas. Se notificaron uno o más EA en 198 (37,5%) pacientes en el grupo de sitagliptina y 215 (41,2%) pacientes en el grupo

				<p>de metformina. Las interrupciones por EA fueron del 1,7% en el grupo de sitagliptina y del 3,6% en el grupo de metformina. La incidencia de EA relacionados con el fármaco fue menor en el grupo de sitagliptina que en el grupo de metformina, principalmente debido a la mayor incidencia de EA relacionados con el aparato digestivo en el grupo de metformina. (Aschner &amp; H L Katzeff, 2010)</p> <p>Dentro de los efectos adversos notificados de un total de 522 pacientes que fueron tratados con metformina 11 correspondientes al 2.1% presentaron gastritis evidenciando que es bajo el porcentaje de presentación de casos sin embargo no descarta dicho efecto adverso.</p>
<b>3</b>	(K. Saravanan, 2011)	75 pacientes tratados con hipoglucemiantes orales	Observacional prospectivo	<p>Esta enfermedad involucra múltiples factores casuales y aspectos clínicos, todos los cuales debe entenderse bien para una mejor gestión mientras se debate específicamente para la diabetes mellitus tipo 2, conocimientos y creencias sobre las causas de los efectos adversos. (K. Saravanan, 2011)</p> <p>El resultado del estudio mostró que las reacciones adversas al fármaco se observaron en 35 pacientes y la mayoría de ellos eran hombres. Las reacciones adversas a medicamentos que se observaron durante el estudio se clasificaron como Tipo A</p>

				<p>(hipoglucemia, diarrea, Vómitos, vértigo, distensión abdominal: 23/75), tipo C (piel alérgica, reacción, sudoración: 3/75), tipo H (edema, irritación gástrica: 3/75) y tipo U (Dolor de cabeza: 6/75) según la clasificación de la OMS. (K. Saravanan, 2011)</p> <p>Se conoce que la definición de gastritis es la inflamación gástrica tanto aguda como crónica debido a agentes endógenos como exógenos, mencionamos esta revisión ya que dentro de los 75 pacientes 3 presentaron irritación gástrica aguda, sin embargo, no se menciona la dosis utilizada en estos pacientes.</p>
4	(R A DeFronzo, 2012)	1554 pacientes, el estudio se llevó a cabo en 327 sitios en 20 países.	Estudio de brazos paralelos, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	<p>El estudio consistió en un tratamiento de 26 semanas con alogliptina (12,5 o 25 mg una vez al día) sola o combinada con pioglitazona (15, 30 o 45 mg una vez al día) en 1554 pacientes en monoterapia con dosis estable de metformina (<math>\geq 1500</math> mg) con un control glucémico inadecuado. (R A DeFronzo, 2012)</p> <p>Cabe mencionar que la metformina se incluyó en todos los pacientes y dentro de los cuales se reportó un caso de gastritis asociado a su uso.</p>
5	(Thomas Haak1, 2012)	791 pacientes	Ensayo clínico de fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo,	<p>El estudio comprendió un período de lavado del fármaco de 4 semanas (para pacientes pretratados con un OAD) seguido de un período de preinclusión con placebo de 2 semanas (todos los pacientes). A partir de entonces, los pacientes recibieron 24</p>

			de grupos paralelos, internacional	<p>semanas de tratamiento doble ciego con una de las dos combinaciones libres de linagliptina [2,5 mg dos veces al día (bid)] + metformina (500 mg bid o 1000 mg bid) o las respectivas monoterapias [placebo, linagliptin 5 mg una vez diariamente (una vez al día), metformina 500 mg dos veces al día o metformina 1000 mg dos veces al día]. (Thomas Haak1, 2012)</p> <p>Dentro de los efectos adversos mencionados en la investigación se puede apreciar claramente relacionados con el aparato digestivo y específicamente se obtuvieron los siguiente resultados: de un total de 147 paciente uno correspondiente 0.7% presentó gastritis asociado a la metformina en dosis bid de 500 mg, no hubo casos asociados a dosis de 1000mg, se presentaron de 143 un total de 4 casos correspondientes al 2.8% asociados a una terapia combinada de linagliptina 2.5mg y metformina 500mg bid y de un total igualmente de 143 casos 3 correspondiente al 2.1% asociados a terapia combinada de linagliptina 2.5mg y metformina 100mg.</p>
6	(Álvarez Herranz P., 2013)		Nota técnica	Esta investigación se trata de un boletín emitido por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el

				<p>Vipdo-Met fármaco utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos,</p> <p>Se trata de la combinación de dos principios activos hipoglucemiantes orales, la alogliptina y la metformina. Dosis de 12,5 o 25 mg, una vez al día, asociado a 500 o 750 mg de metformina.</p> <p>Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, cefalea, gastroenteritis, dolor abdominal, diarrea, vómitos, gastritis, reflujo gastroesofágico, prurito y erupción cutánea. (Álvarez Herranz P., 2013)</p>
7	(M Nauck, 2013)	1091 pacientes		<p>Las proporciones de pacientes que completaron 2 años de tratamiento fueron 54, 57 y 49% para los grupos de 0,6, 1,2 y 1,8 mg de liraglutida + metformina, respectivamente, y 46% para el grupo de glimepirida + metformina. Las tasas de abstinencia fueron más altas en el grupo de monoterapia con metformina, y solo el 25% de los pacientes completaron el año 2. Las proporciones de pacientes retirados durante el ensayo inicial de 26 semanas fueron del 14, 18 y 21% para los grupos de 0,6, 1,2 y 1,8 mg de liraglutida + metformina, respectivamente; 14% en el grupo de glimepirida + metformina</p>

				<p>y 39% en el grupo de monoterapia con metformina. (M Nauck, 2013)</p> <p>Como se puede apreciar este estudio asoció la metformina a diversos hipoglucemiantes y distintas dosis además se incluyó a la metformina como monoterapia, esto nos ayudará a definir con mayor exactitud la presentación de gastritis como monoterapia o asociado a otros fármacos, dentro del estudio se pudo obtener los siguientes casos 11, 8 y 13 casos asociados al uso de metformina con liraglutide de 0.6, 1.2 y 1.8 respectivamente, 4 casos asociados al uso de metoformina con glimepiride y un caso asociado a monoterapia con metformina.</p> <p>Este estudio es de gran ayuda debido a su extensión ya que nos ayuda a relacionar la gastritis como efecto adverso de la metformina cuando se le asocia a otro hipoglucemiante, es claro que también se presenta en monoterapia por lo cual se debería realizar un estudio más profundo acerca del tema.</p>
8	((CHMP), 2013)		Nota técnica	<p>El presente se trata de un boletín emitido por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de Agencia de Medicina europea donde se habla del Vipdo-Met explicado anteriormente como asociación de alogliptina y metformina como tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.</p>



				En el mismo indica: Los efectos secundarios más comunes informados con el tratamiento combinado fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior`, dolor de cabeza, gastroenteritis, dolor abdominal, diarrea, vómitos, gastritis, reflujo gastroesofágico, enfermedad, prurito y erupción. ((CHMP), 2013)
<b>9</b>	(Clinic, 2016)		Artículo de revisión	<p>La metformina es una biguanida de bajo riesgo de hipoglucemia que puede promover la pérdida de peso. Es bien tolerada y tiene buen efecto antihiper glucémico a dosis de 2000 a 2500 mg por día, sus efectos son de mayor duración que las sulfonilureas. (Clinic, 2016)</p> <p>El 16% de pacientes tratados con metformina tienen malabsorción o deficiencia de vitamina B12, factor causal de anemia o de neuropatía periférica, por lo que se recomiendan los complementos de vitamina B12 en pacientes afectados. En otro grupo de pacientes (30%) puede haber intolerancia a la metformina caracterizada por diarrea, gastritis y distensión abdominal. (Clinic, 2016)</p>
<b>10</b>	(MUNISAMI, 2016)	100 pacientes	Etiqueta abierta, prospectiva, observacional	Este estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel en el departamento de diabetología, se incluyeron pacientes entre 18 y 65 años que únicamente tomaban metformina como

				<p>tratamiento, este estudio es de gran importancia debido a fue realizado en un área especializada y los resultados mostrados son los buscados por nuestra investigación.</p> <p>La hipoglucemia (32,4%) fue la reacción adversa más común seguida de Gastritis (23,4%), Náuseas (15,1%), Hinchazón (11,5%), pérdida de apetito (10,7%), mialgia (2,9%) Sabor metálico (2%), Sequedad de lengua (0,8%), vómitos (0,4%), diarrea (0,4%). cefalea (0,4%) y acidosis láctica (0%). (MUNISAMI, 2016)</p> <p>Cabe mencionar que de un total de 100 pacientes 57 presentaron gastritis.</p> <p>La hipoglucemia y la gastritis son los efectos adversos más comunes que se incluyen en la categoría de posibles de la escala de evaluación de la OMS. (MUNISAMI, 2016)</p>
11	(Shareef, 2016)	503 pacientes	Estudio observacional prospectivo	<p>En este estudio se informa que, de un total de 503 pacientes, 92 pacientes presentaron reacciones adversas relacionadas con el uso de la metformina.</p> <p>El efecto adverso que predominó fue la hipoglucemia con el 63,72%, sin embargo, en segundo lugar, se identifica la gastritis con un 6.86%</p>

				La evaluación mostró que, de 102 RAM, 61 (59,80%) fueron probables, 38 (37,25%) fueron posible, y 3 (2,94%) fueron definitivos para el estudio. (Shareef, 2016)
<b>12</b>	(Glueck, 2016)		Artículo de revisión	<p>En este artículo se realiza la búsqueda de información de la naturaleza de varios fármacos usados en la diabetes gestacional, se incluye dentro de nuestra investigación debido a que dentro los criterios de inclusión se encuentra la diabetes mellitus tipo II, el uso de metformina como tratamiento y se reportan casos de gastritis.</p> <p>De las 33 mujeres que tomaron metformina, ninguna desarrolló acidosis láctica. La diarrea y/o gastritis intermitentes fueron comunes en las primeras 3 semanas con metformina pero se resolvió espontáneamente y no fueron factores limitantes. (Glueck, 2016)</p>
<b>13</b>	(Chozova & Almazov, 2016)	El estudio se realizó en 11 centros de Rusia e incluyó 202 pacientes	Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto con criterio de valoración ciego evaluación.	Los pacientes de 40 años con alteración de la tolerancia a la glucosa (o diabetes mellitus tratados con dieta sola) y un índice de masa corporal (IMC) de al menos 27 kg / m <sup>2</sup> fueron tratados dos veces al día con 0,2 mg de moxonidina o 500 mg de metformina durante 16 semanas. La prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se realizó al inicio y al final del estudio; Los niveles plasmáticos de insulina y glucosa plasmática se

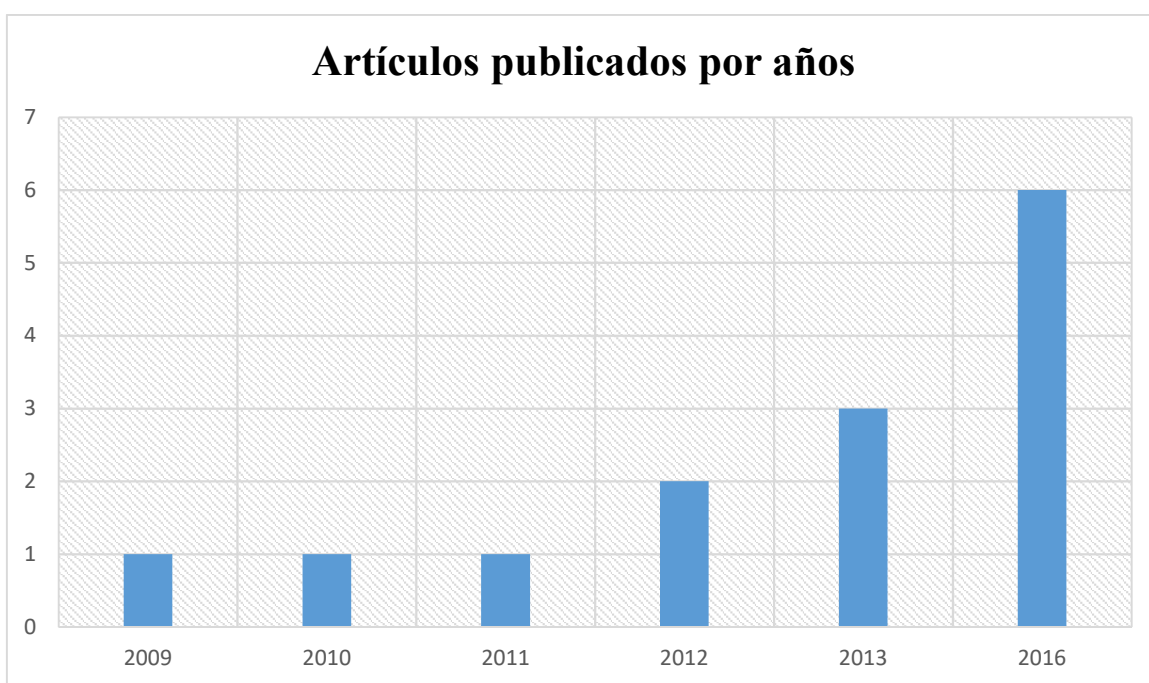
				<p>midieron a los 0, 60, 120 y 180 minutos después de la administración. (Chozova y Almazov, 2016)</p> <p>Se puede evidenciar dentro de los resultados que dentro del grupo de pacientes que fue tratado con metformina 500mg, uno presentó gastritis como efecto adverso, se puede interpretar como poca la cantidad de efectos adversos sin embargo es comparable con otros efectos que se evidenciaron en el mismo estudio para el mismo fármaco y la misma dosis como diarrea, náusea, estreñimiento y anorexia con 9, 3, 1 y 1 caso correspondiente. (Chozova &amp; Almazov, 2016)</p>
14	(McCreight, 2016)		Artículo de revista	<p>Durante los últimos 15 años, la metformina se ha convertido en el fármaco de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como se indica en varias directrices internacionales. (McCreight, 2016)</p> <p>Es ampliamente reconocido que la metformina mejora el control glucémico con un buen perfil de seguridad, neutralidad del peso o pérdida de peso, ausencia de hipoglucemia asociada, reducción de la mortalidad cardiovascular y bajo coste. Sin embargo, una gran proporción de pacientes no puede tolerar el medicamento en cantidades adecuadas debido a sus efectos secundarios asociados. Hasta el 25% de los pacientes sufren</p>

efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados a la metformina, y aproximadamente el 5% no puede tolerar la metformina en absoluto. Además de esta variación interindividual en los efectos secundarios, existe una variabilidad en la eficacia de la metformina. (McCreight, 2016)

En este artículo se describe el mecanismo de acción de la metformina y se trata de entender el causal de los efectos adversos sin embargo apoya a que se debe realizar una mayor investigación al igual que nuestro planteamiento ya que es claro que la gastritis se presenta como efecto adverso sin embargo aún es motivo de interrogante la aparición de efecto adverso.

Para la elaboración de los resultados de la diferente base de datos que se incluyó en la investigación, realicé una tabla similar a la tabla N.1 en esta se realizó el desglose de información relevante que muestre aporte con el tema de nuestra investigación, esta me permitió discernir datos e información que exponían los autores y misma que será utilizada para la realización de discusión y conclusiones para nuestra investigación.

**Gráfico 2: Artículos publicados por año**



Elaborado por Jhonnatan Quishpi

### **3.2 DISCUSIÓN**

La diabetes es una de las enfermedades de mayor prevalencia en el mundo y ocupa el segundo lugar en nuestro país Ecuador. Dentro de nuestra investigación se enmarca como tema de referencia la diabetes tipo II, su tratamiento con metformina y posterior sus efectos adversos.

Existen varias guías que establecen criterios claros para su diagnóstico y a su vez el esquema de tratamiento ideal y oportuno que recomiendan el uso de metformina desde el inicio en la mayoría de pacientes siempre y cuando este no esté inestable. La dosificación planteada en varias guías establece como dosis inicial desde 500mg una o dos veces al día u 850mg una vez al día, la dosis máxima recomendada es de 3000mg al día, aunque se indica que la dosis más efectiva es de 2000mg/día.

En nuestra investigación se pudo evidenciar en cada una de las publicaciones o ensayos realizados al menos un caso de gastritis asociado al uso de metformina, se presenta un estudio realizado en un hospital de tercer nivel especializado en el tratamiento de diabetes donde se obtiene una alta tasa de gastritis representada como el segundo efecto adverso que más se presentó. Otro estudio realizado muestra que de los casos obtenidos se presentaron en su mayoría en los hombres; referente a la dosificación en los estudios encontrados no existe preferencia ya que tanto en dosis de 500mg y 1000mg se presentó la gastritis en igual cantidad sin diferencias significativas, esto como tratamiento en monoterapia, otro estudio indica que el cuadro se resolvió espontáneamente y otro estudio menciona que se corrigió con el ajuste de dosis, esto representa un enigma al momento de la dosificación ya que no se establece una asociación clara respecto a la dosis y la gastritis como efecto adverso.

Se presentaron otros estudios donde se usa la metformina combinada a otros antidiabéticos donde se evidencia al menos un caso por la cual se puede decir que la gastritis como efecto adverso de la metformina se asocia más a la terapia combinada.

Respecto al tiempo de uso en tres artículos mencionan que los efectos adversos iniciaron a partir de los 24 y 26 semanas, donde varios pacientes fueron retirados de los respectivos estudios.

Otro de los datos relevante que se pudo identificar fue que los estudios de realizaron en pacientes entre 18 y 70 años de los cuales los que mayor predisposición a desarrollar efectos adversos fueron pacientes entre 60 a 69 años.

Cada fármaco como objetivo tiene curar la patología y presentar la menor cantidad de efectos adversos, esto significa que de una u otra manera se presentará el efecto adverso, como pudimos evidenciar en nuestro estudio se presentó en cada estudio al menos un caso de gastritis por lo que no se descarta dicho efecto adverso asociado al uso de metformina, nuestro estudio se ha visto limitado debido a que existe muy poca información sobre el mecanismo de acción es muy difícil esclarecer varias dudas sin embargo no se descarta el desarrollo de gastritis secundario a metformina ya que no existe información que excluya definitivamente dicho efecto .adverso por efecto de la metformina, además como pudimos constatar en cada estudio se presenta al menos un caso por lo que sugeriero una mayor investigación sobre el mecanismo de la metformina para comprender mejor el porqué de dicho efecto adverso y determinar definitivamente si tiene o no relación, en caso de tener relación identificar predisposición en cuanto a sexo, edad, etnia, factores de riesgo, dosificación, etc.



#### **IV. CONCLUSION**

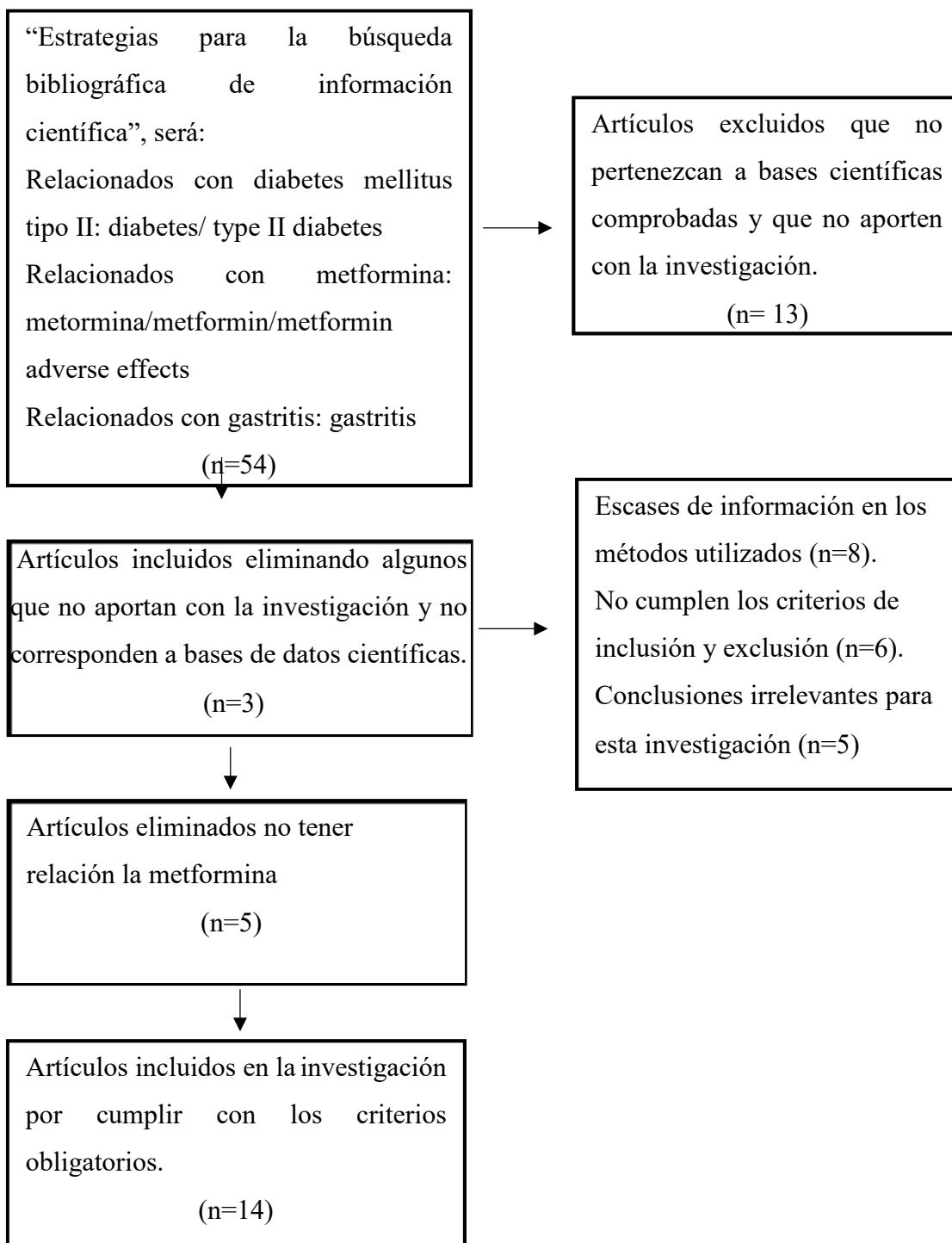
- Tras la revisión de varios artículos se encontró nueva evidencia científica que relaciona la gastritis con el uso de metformina, este mecanismo es la inhibición de la diamino-oxidasa causada por la metformina, evitando así la degradación de la histamina encargada de la producción y secreción de ácido gástrico, además de desencadenar una respuesta inflamatoria y mayor secreción de ácido gástrico misma que conllevarían a la gastritis como efecto adverso.
- Se realizaron tablas que incluyeron datos importantes de cada artículo encontrado, la primera que facilitó la búsqueda estructurada y la segunda que realza los resultados de cada artículo encontrado, es así que se incluye demografía, casos encontrados, dosis establecidas, duración de dosis, asociación con otros fármacos los cuales fueron expuestos en la discusión de esta revisión.
- Mediante la información obtenida para la elaboración de esta revisión bibliográfica se concluye que si se puede asociar la gastritis con el uso de la metformina ya que existen artículos científicos y boletines que reportan este efecto adverso y se puede relacionar con el mecanismo de acción ya descrito o esclarecerse dicho efecto con nuevas investigaciones de mayor profundidad.

#### **V. RECOMENDACIÓN**

- Se recomienda que en pacientes con antecedentes de Gastritis crónica se debería tener precaución el uso de la metformina y se podría considerar el uso en estos pacientes de metformina de liberación prolongada que disminuye problemas digestivos.
- Planteamos como sugerencia a nuevos investigadores una mayor exploración y comprensión del mecanismo de la metformina y resolver este enigma para poder afirmar o descartar la gastritis como efecto adverso secundario al uso de la metformina.

## VI. ANEXOS

### Anexo 1: Diagrama de flujo



**Fuente:** Adaptado de Methodology in conducting a systematic review of biomedical research. Ramirez Velez R., Meneses Echavez F., Flores Lopez E., 2013

## BIBLIOGRAFÍA

1. (CHMP), C. f. (2013). *Vipdomet: alogliptina/metformian*. London: European Medicines Agency.
2. Aguilera, I. I. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *REV MED HONDUR*, 87(1), 28-32. Obtenido de <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2019/pdf/Vol87-1-2019-8.pdf>
3. Álvarez Herranz P., P. O. (2013). Evaluación positiva de medicamentos: junio/julio 2013. *Scielo*. Obtenido de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1887-85712013000400006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712013000400006)
4. Aschner, P., & H L Katzeff, H. G.-H. (2010). Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Pubmed*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070351/>
5. Association, A. D. (2017). Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes. *American Diabetes Association*. Obtenido de <https://care.diabetesjournals.org/content/30/6/1374>
6. Association, A. D. (2017). Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes. Obtenido de <https://care.diabetesjournals.org/content/30/6/1374>
7. Association, A. D. (2020). *Resumen de clasificación y diagnóstico de la diabetes*. Mexico. Obtenido de <https://sinapsismex.files.wordpress.com/2020/02/resumen-de-clasificac3b3n-y-diagnc3b3stico-de-la-diabetes-american-diabetes-association-2020.pdf>
8. Chozova, I., & Almazov. (2016). Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Pubmed*.
9. Cipriani-Thorne, & Quintanilla, A. (2010). Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Revista Medica Herediana*, 3, 21. Obtenido de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2010000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2010000300008&lng=es&tlng=es).
10. Clinic, M. (2016). *MEDIGRAPHIC*. Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199?p=1>
11. DeFronzo, R. A., & Ferrannini, E. (july de 23 de 2015). Type 2 diabetes mellitus. *nature reviews disease primers*(15039). Obtenido de <https://www.nature.com/articles/nrdp201539>
12. Diabetes, A. A. (2018). tratamiento es el control glucémico. *American Diabetes Association Dia Care*. Obtenido de <https://sinapsismex.files.wordpress.com/2016/06/tratamiento-guc3adas-ada-2018.pdf>
13. Diabetes, A. L. (2019). *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y tratamiento de la diabetes mellitus*. Obtenido de [https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
14. Fausto, G. L. (2020). *Metformina* (Vol. 59). Lima.
15. García, A. B. (2017). Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria. *Esp Sanid Penit*, 19, 9. Obtenido de [http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v19n2/es\\_04\\_revision.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v19n2/es_04_revision.pdf)

16. Glueck, G. P. (2016). The contentious nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide and metformin. *Pubmed*. Obtenido de <https://scihub.se/https://doi.org/10.1517/14656566.3.11.1557>
17. Herrera, & Sera, R. (2012). Actualización sobre diabetes mellitus. *Informed*, 16(22). Obtenido de <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/507>
18. K. Saravanan, D. P. (2011). A study of adverse drug reaction on drugs used in the management of type 2 diabetic mellitus. *Journal of Pharmacy Research*, 4(10). Obtenido de <http://jprsolutions.info/newfiles/journal-file-570cec78cc0692.04516122.pdf>
19. M Nauck, A. F. (2013). Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Pubmed*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985213/>
20. Martínez, M. G. (2014). La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Int Mex*, 30. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145i.pdf>
21. McCreight, L. B. (2016). *Metformina y tracto gastrointestinal*. Diabetologia. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>
22. Millan, O. (2013). *Metformina (primer escalón terapéutico): titulación de la dosis*. Córdoba: Academia Nacional De Medicina.
23. MSP. (2017). *Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2*. Quito: Primera Edición Quito. Obtenido de [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus\\_GPC.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf)
24. MUNISAMI, V. M. (2016). ADVERSE DRUG REACTION MONITORING OF METFORMIN IN A TERTIARY CARE HOSPITAL. *UNIVERSITY JOURNAL OF PRE AND PARACLINICAL SCIENCES*, 2(3). Obtenido de <http://ejournal-tnmgrmu.ac.in/index.php/para/article/view/682>
25. Olokoba, A. O. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*, 27. Obtenido de <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>
26. OMS. (08 de junio de 2020). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
27. OPS. (2018). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de [https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1400:1a-diabetes-un-problema-prioritario-de-salud-publica-en-el-ecuador-y-la-region-de-las-americas&Itemid=360](https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=1400:1a-diabetes-un-problema-prioritario-de-salud-publica-en-el-ecuador-y-la-region-de-las-americas&Itemid=360)
28. P, R. E., Ruaty, M., & Rodríguez., C. (2012). Definición, clasificación de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 7. Obtenido de <redalyc.org/articulo.oa?id=375540232003>
29. Peralta, & Encalada. (2018). Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *ELSEVIER*, 65(10). Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-recomendaciones-sociedad-espanola-diabetes-sed--S2530016418301940>
30. Peralta, G. (2018). Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Elseiver*, 65(10). Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes->

nutricion-13-articulo-recomendaciones-sociedad-espanola-diabetes-sed--  
S2530016418301940

31. Prado Ayala, C. C. (2015). Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. *Elsevier*, 21(10), 120-124. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tratamiento-farmacologico-diabetes-mellitus-13039717>
32. R A DeFronzo, C. F. (2012). Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM/ OXFORD ACADEMY*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419732/>
33. Rai, L. M. (2009). METFORMIN — A CONVENIENT ALTERNATIVE TO INSULIN FOR INDIAN WOMEN WITH DIABETES IN PREGNANCY. *Pubmed*. Obtenido de [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/49669219/Metformin\\_A\\_convenient\\_alternative\\_to\\_in20161017-25435-9krl3k.pdf?1476727971=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DMetformin\\_A\\_convenient\\_alternative\\_to\\_in.pdf&Expires=1604615350&Signature=YVvbqz](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/49669219/Metformin_A_convenient_alternative_to_in20161017-25435-9krl3k.pdf?1476727971=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DMetformin_A_convenient_alternative_to_in.pdf&Expires=1604615350&Signature=YVvbqz)
34. Rodulf, J. I. (2017). Metformina, el fármaco paradigma del siglo XX. *Medicina Interna Organo Oficial de la Sociedad Venezolana*, 33(1). Obtenido de <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/409/402>
35. Roldan. (2011). Gastritis. *Scielo*, 31(1). Obtenido de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v31n1/a08v31n1>
36. Roldán, M. V. (2011). Gastritis y Gastropatías. *Scielo*, 31(1), 38-48.
37. Shareef, J. (2016). A study on adverse drug reactions in hospitalized patients with diabetes mellitus in a multi-specialty teaching hospita. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(2).
38. Thomas Haak1, T. M.-J. (2012). Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pubmed*, 14(6). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356132/>
39. Valdivia Roldán, M. (2011). Gastritis y gastropatías. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 31(1), 38-48. Obtenido de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292011000100008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292011000100008&lng=es&tlng=es).
40. Vilar, L. e. (2016). Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *ELSEVIER*, 475-483.