

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Hepatotoxicidad por Metformina en pacientes con Diabetes
Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia,
Piura - 2018**

Tesis Para obtener el Título de Químico Farmacéutico

Autora:

Br. Delmy Analy Herrera Garcia

Asesora:

Dra. Q.F. Marleny Escobedo Díaz

PIURA - PERU

2019

i.- Palabras clave – Línea de investigación

TEMA	Hepatotoxicidad por Metformina
ESPECIALIDAD	Farmacia y Bioquímica

KEYWORDS

THEME	Metformin Hepatotoxicity
SPECIALTY	Pharmacy and Biochemistry

Línea de investigación	Farmacia Clínica y Comunitaria
Área	Ciencias Médicas y de Salud
Subárea	Ciencias de la Salud
Disciplina	Ciencias del cuidado de la salud y Servicios (administración de hospitales, financiamiento)

ii.- Titulo

Hepatotoxicidad por Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

iii.-Resumen

La presente investigación, es un estudio descriptivo, cuyo principal objetivo fue determinar la Hepatotoxicidad por Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus II atendidos por el Servicio de Endocrinología en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura 2018. Para lo cual se utilizó, como instrumento de recojo de información, una ficha técnica de recolección de datos para medir Hepatotoxicidad por Metformina, aplicados a una muestra de 92 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II, sin ninguna patología y/o fármaco asociado. Esta investigación es transversal no experimental; porque recolecta datos del período de enero - diciembre 2018, por tanto, se considera que este trabajo de investigación es un estudio retrospectivo.

Con los datos obtenidos a través de la ficha técnica de recolección, se trabajó una base datos en el paquete Microsoft Excel, datos que luego fueron procesados con el programa estadístico SPSS versión 26.0. A partir del análisis de los datos, se obtuvieron 4 casos de Hepatotoxicidad por Metformina predominando el género femenino. Este es el primer estudio que se realiza en un grupo focalizado de un periodo y patología específica. De esta forma se puede explicar que la Hepatotoxicidad por Metformina en pacientes clínicos representa un poco menos del 2,2 %.

Palabras clave: Hepatotoxicidad, Metformina, Diabetes Mellitus II

iv.- Abstract

This research is a descriptive study, whose main objective was to determine Metformin Hepatotoxicity in patients with Diabetes Mellitus II treated by the Endocrinology Service at the José Cayetano Heredia Hospital, Piura 2018. For which it was used, as a collection instrument of information, a technical data collection sheet to measure Metformin Hepatotoxicity, applied to a sample of 92 patients diagnosed with Diabetes Mellitus II, without any pathology and / or associated drug. This research is non-experimental transversal; Because it collects data from the January - December 2018 period, therefore, this research work is considered a retrospective study. With the data obtained through the collection data sheet, a database was worked on in the Microsoft Excel package, data that was then processed with the statistical program SPSS version 26.0. From the analysis of the data, 4 cases of Metformin Hepatotoxicity were obtained predominantly the female gender. This is the first study carried out in a focused group of a specific period and pathology. In this way it can be explained that Metformin Hepatotoxicity in clinical patients represents a little less than 2.2%.

Key words: Metformin, Hepatotoxicity, Diabetes Mellitus II

ÍNDICE

Palabras claves	i
Título de la investigación	ii
Resumen	iii
Abstract	iv
Índice	v
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes y fundamentación científica	2
1.1.1. Antecedentes	2
1.1.2. Fundamentación científica	10
1.2. Justificación de la investigación	22
1.3. Problema	23
1.4. Conceptuación y operacionalización de las variables	25
1.5. Hipótesis	26
1.6. Objetivos	26
2. Metodología	27
2.1. Tipo y Diseño de Investigación	27
2.2. Población y Muestra	27
2.3. Técnicas e Instrumentos de Investigación	28
2.4. Procesamiento y Análisis de la Información	29
3. Resultados	30
4. Análisis y discusión	46
5. Conclusiones	52
6. Recomendaciones	53
7. Dedicatoria	54
8. Agradecimiento	55
9. Referencias bibliográficas	56
10. Anexos y apéndice	62

Índice de Tablas

Tabla 01: Tipos de Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de las enzimas hepáticas ALT, ALP en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	36
Tabla 02: Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (ALT) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	38
Tabla 03: Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (AST) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	41
Tabla 04: Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (ALP) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	44
Tabla 05: Tipos de Hepatotoxicidad asociada a las dosis por Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	47
Tabla 06: Hepatotoxicidad de acuerdo a la edad y sexo en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	50

INDICE DE FIGURAS

Figura 01:	Tipos de Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de las enzimas hepáticas (ALT, AST), ALP en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	37
Figura 02:	Elevación a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (ALT) en pacientes con de Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	40
Figura 03:	Elevación a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (AST) en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	43
Figura 04:	Elevación de la enzima hepática (ALP) en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	46
Figura 05:	Tipos de Hepatotoxicidad asociado a las dosis en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	48
Figura 06:	Hepatotoxicidad de acuerdo a la edad y sexo en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.....	45

I. INTRODUCCIÓN

La administración de Metformina es la primera droga de elección para pacientes con Diabetes Mellitus II, sin embargo, existen estudios que señalan que su consumo puede originar una Hepatotoxicidad. Esta patología está asociada al consumo de medicamentos produciendo en algunos casos daño hepático en quienes la consumen con frecuencia.

El recuento de casos a nivel global se centra en estudios individualizados de pacientes que recibieron Metformina asociados a otros medicamentos y sujetos de estudio que recibieron el mismo fármaco, pero con ninguna patología asociada. El estudio de caso de Miralles Linares, y otros (2012) da a conocer el caso de un paciente que consumió Metformina sin ninguna patología asociada y/o consumo de otro fármaco; el cual desarrolló un severo caso de Hepatotoxicidad con una elevación extrema de las Transaminasas ALT y ALP. Asimismo, el estudio Saadi , Waterman, & Baruch (2013) explica el caso de un paciente de 78 años con lesión hepática mixta Hepatocelular y Colestásica inducida por Metformina. Esto demuestra las diversas complicaciones que a nivel mundial han presentado muchos pacientes que al no tener una complicación hepática han desarrollado una Hepatotoxicidad producida por el consumo del fármaco en cuestión. Tomando en cuenta los estudios previos y la bibliografía americana la presencia de casos de Hepatotoxicidad por Metformina está altamente documentada en casos específicos.

Actualmente este estudio desea explicar la intervención de la Metformina aplicada a un grupo de pacientes con Diabetes Mellitus II sin ninguna patología o fármaco asociado. Dicho estudio es exploratorio porque no se ha evidenciado la actuación de la Metformina en poblaciones elevadas en un periodo anual.

El presente estudio desea presentar la relevancia que tiene la aplicación de la Metformina en una población con Diabetes Mellitus II asumiendo la premisa del

efecto que puede producir en el hígado, valiéndose de casos documentados, se estudió esta variable tomando en cuenta la elevación de las Transaminasas, Fosfatasa Alcalina y la cantidad de dosis administradas en un periodo de 12 meses, estos datos fueron recopilados de forma retrospectiva tomando en cuenta pacientes sin ninguna patología asociada y otro fármaco de acción.

Los resultados develaron la presencia de Hepatotoxicidad en un pequeño grupo de pacientes que representa el 2.2 % de una muestra poblacional de 92 pacientes; en un periodo de siete meses se registró alternadamente la elevación de las transaminasas y la Fosfatasa Alcalina entre 1 a 4 pacientes, se pudo distinguir el tipo Hepatocelular y Colestásica, alcanzando valores duplicados del ALT y ALP .

Este estudio al ser retrospectivo ofrece información registrada en sus análisis clínicos sin embargo; se hace necesario realizar un seguimiento farmacoterapéutico de forma prospectiva para analizar cada caso de manera individual y así poder describir posibles alteraciones en el tratamiento recibido.

1.1 Antecedentes y fundamentación científica

1.1.1 Antecedentes

Se ha considerado la revisión de investigaciones afines de mi interés, a nivel internacional, debido que a nivel nacional no se han realizado estudios.

Brandt, y otros, (2019), en su artículo sobre “La Metformina atenúa el inicio de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y afecta el microbiota intestinal y la barrera en el intestino delgado”. Se ha propuesto que el medicamento antidiabético Metformina afecta la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) a través de sus efectos sobre el microbiota intestinal y la función de la barrera. Sin embargo, hasta ahora la mayoría de los estudios se centraron en los efectos a largo plazo y en etapas más avanzadas de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue evaluar en dos entornos experimentales, si la aparición de NAFLD está asociada con

cambios en la función del microbiota intestinal y la barrera y para determinar los efectos de la Metformina en este documento. Los ratones C57Bl / 6J recibieron una dieta de control líquido (C) o una dieta rica en grasa, fructosa y colesterol (FFC) durante cuatro días o seis semanas \pm 300 mg / kg de peso corporal / día Metformina (Met). Se evaluaron los marcadores de salud hepática, función de barrera intestinal y composición de microbiota. Metformina es el tratamiento marcadamente atenuado NAFLD inducido por FFC en ambos experimentos con marcadores de inflamación y lipoperoxidación en hígados de ratones alimentados con FFC + Met casi al nivel de los controles. El tratamiento con Metformina atenuó la pérdida de proteínas de unión estrecha en el intestino delgado y el aumento de los niveles de endotoxinas bacterianas en el plasma portal. Los cambios en la microbiota intestinal encontrados en ratones alimentados con FFC también fueron significativamente reducidos en ratones alimentados con FFC + Met. En conjunto, los efectos protectores de la Metformina sobre la aparición de NAFLD se asocian con cambios en la composición de la microbiota intestinal y una menor translocación de las endotoxinas bacterianas.

González Benito, y otros (2018), investigaron para la revista de farmacéuticos comunitarios en mayo del 2018, “Hepatitis aguda en pacientes en tratamiento con Metformina”, cuyo objetivo fue: estudiar la historia clínica y analizar la aparición del efecto adverso y su relación causal, antes, durante y tras la toma de Metformina. Este estudio es prospectivo de tipo experimental, realizado sobre un caso de una paciente mujer de 65 años que tiene como diagnóstico Diabetes Mellitus II. La paciente al tener tratamiento con Metformina 6 semanas después del uso de Metformina cursa con hepatitis aguda, viendo ello en sus valores de transaminasas elevada, ALT 1414, AST 450, GGT 164; FA 116. Asimismo, se recalca que la posibilidad de padecer hepatitis aguda en tratamiento con Metformina es muy baja

(<1/10000) pero este caso evidencia una alta probabilidad de correlación de estos, al ser el medicamento más recetado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus II, por lo que es muy generalizado su uso.

Cano Paniagua, (2017), en su investigación titulada “Epidemiología y factores asociados a Hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes del Instituto de Previsión Social, Universitaria Clínica León XIII”, cuyo objetivo es establecer datos epidemiológicos de Hepatotoxicidad por medicamentos y factores asociados en pacientes ingresados al servicio de urgencias o de hospitalización en una institución de alto nivel de complejidad en Medellín, Colombia. Así mismo se realizó un estudio descriptivo prospectivo durante un año para establecer la incidencia de Hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de la institución que presentaran alteración en alaninoaminotransferasa y/o fosfatasa alcalina, mayores de 18 años. Se recolectó la información para cada paciente y se aplicaron las escalas RUCAM y M&V para valorar causalidad del medicamento sospechoso, se incluyeron 286 pacientes, 17 presentaron Hepatotoxicidad por medicamentos y una por fitoterapéuticos, la edad promedio fue 54.7 ± 19.1 años, dentro de los grupos farmacológicos causantes de una Hepatotoxicidad tenemos a la Metformina que se encontró en una paciente de 52 años obteniendo según las escalas establecidas de RUCAM 6 = probable, y según las escalas de M y V, tenemos 11. Y se concluyó que la incidencia de Hepatotoxicidad por medicamentos en los pacientes ingresados a la IPSU fue del 6%. Las comorbilidades y medicamentos concomitantes son factores de riesgo para la toxicidad hepática.

Cano P, Cifuentes P, & Amariles, (2017), realizaron un estudio “Toxicidad hepática causada por medicamentos”, cuyo objetivo fue: Elaborar un listado actualizado de medicamentos causantes de Hepatotoxicidad e identificar, de acuerdo con la evidencia científica, los medicamentos con mayor

probabilidad de causar Hepatotoxicidad”, se evaluó en el presente trabajo diferentes informaciones recopiladas de fuentes confiables, para valorar la Hepatotoxicidad y crear una lista de medicamentos, para evaluar que se produzca Hepatotoxicidad se establecieron 3 categorías diferentes: Definida, probable y posible. Se identificaron 610 artículos de los cuales se eligieron 402, se excluyeron 208. Con estos artículos se llegó a la conclusión que uno de los medicamentos como es la Metformina puede ocasionar una Hepatotoxicidad posible. La consolidación de la información demostró que diversas categorías de medicamentos tienen mayor probabilidad de ser causantes de toxicidad hepática, esto influyó en la adherencia en su tratamiento en pacientes adultos mayores diabéticos y se llegó a la conclusión como esquema terapéutico la dieta y la presencia de percepción de disfunción familiar que interviene en la adherencia de los pacientes adultos mayores Diabéticos tipo II que acuden al área de emergencia del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”.

Faruk, Akar, Erdem Soyaltın, & Ekinici (2016), con su investigación sobre “Un resultado raro inducido por la intoxicación por Metformina: Láctica grave Acidosis y Hepatotoxicidad”, estudio en el cual describen a un paciente de 19 años el cual cursa con acidosis láctica, alteración en los factores de coagulación y enzimas hepáticas aumentadas, por sobredosis de Metformina; la Metformina es una biguanida usada en el tratamiento de Diabetes Mellitus II, esta droga es absorbida a nivel intestinal, el 90% es eliminada por vía renal. Este episodio antes descrito inicia en el departamento de emergencia con quejas de náuseas y vómitos posterior a la ingesta al quinto día de 40 pastillas de Metformina de 850 mg con atorvastatina y 4 pastillas de dexketoprofeno; se encontró enzimas hepáticas elevadas como AST: 91 IU / L y ALT: 82 IU / L. con ello se comprobó la Hepatotoxicidad leve del medicamento, ocasionando adicionalmente la prolongación de INR y PT en la presentación inicial. 7 días después de la

administración de N- acetil cisteína y ursodesoxicólica las pruebas de laboratorio se normalizaron, se le realizó un lavado gástrico con carbón activado. Uno de los tratamientos más importantes para la acidosis láctica por Metformina es la hemofiltración de alto volumen y hemodiálisis, sobre todo en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal, enfermedad hepática, alcoholismo o cardiopulmonar.

Centre for Molecular Medicine and Stem Cell Research (2015), realizaron un estudio en su artículo sobre “La Metformina agrava la lesión hepática mediada por el sistema inmunitario en ratones”, donde afirman que se ha dado a conocer la Hepatotoxicidad de la Metformina, un fármaco antidiabético, sin embargo, los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros. En este estudio investigaron el efecto de la Metformina en el daño hepático mediado por el sistema inmunitario. Su metodología es de tipo experimental debido a la realización de pruebas aplicados a ratones, donde se obtienen las variaciones de los análisis a nivel del sistema inmunitario y dichos cambios tras la aplicación de dicho fármaco, asimismo considera que la Metformina no es un hepatotóxico solo. Los resultados obtenidos por la Metformina (200 mg / kg) agravó la hepatitis inducida por concanavalina A (Con A, 12 mg / kg), un modelo experimental de lesión hepática mediada por células T, tanto en BALB / c relativamente resistente como en C57Bl altamente susceptible / 6 ratones. Reportan que los ratones tratados con A tenían niveles séricos elevados de citoquinas proinflamatorias TNF- α e IFN- γ , acompañadas de una infiltración masiva de células mononucleares en el hígado. La expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducible estimulada por Metformina (iNOS) en el hígado y el bazo, y la eliminación genética de INOS nos atenuó la Hepatotoxicidad de Metformina.

Obtuvieron que la Metformina aumentó la conversión autofágica de la cadena ligera 3 y la expresión del ARNm de importantes autofagias

inductoras (beclin-1, Atg5 y GABARAP). El inhibidor de la autofagia cloroquina (20 mg / kg) previno la lesión hepática y los cambios apoptóticos inducidos por la Metformina. Por lo tanto, llegaron a la conclusión que, la Metformina agrava la hepatitis mediada por el sistema inmunitario al promover la autofagia y la activación de las células inmunitarias, afectando al efector, así como a las células T reguladoras específicas del hígado y la expresión de iNOS.

Saadi T , Waterman M , Yassin , & Baruch , (2013). En su artículo “Lesión hepática mixta hepatocelular y colestásica inducida por Metformina: reporte de caso y revisión de la literatura”. Cuyo objetivo fue reportar el caso de un paciente de 78 años después de recibir Metformina 850 mg / día durante 2 semanas que presentó antecedentes de dolor abdominal, vómitos, diarrea e ictericia durante 10 días. El análisis de laboratorio mostró valores elevados tanto de las transaminasas como los otros valores bioquímicos, el ALT 308 U/L, AST 77 U/L, ALP 809 U/L Y GGT 876 U/L. Este análisis de laboratorio mostró lesión hepática hepatocelular y colestásica severa. Donde se descartaron otras causas de lesión hepática. Este estudio llegó a la conclusión que Metformina es un medicamento importante para el tratamiento de Diabetes Mellitus II, que también se usa para el tratamiento de pacientes con hígado graso. Sin embargo, puede inducir daño hepático hepatocelular y colestásico; asimismo recomiendan que tanto los médicos como los pacientes deben ser conscientes de este posible efecto secundario que ocasiona el consumo de Metformina.

Miralles Linares, Puerta Fernández, Bernal López, Tinahones, & Gomez Huelgas (2012), en su artículo acerca “Hepatotoxicidad inducida por Metformina”, cuyo objetivo fue presentar un caso documentado de Hepatotoxicidad debido a la Metformina sin otra interferencia de drogas. La metodología que realizó este estudio es prospectiva de carácter experimental.

Este caso presenta a un hombre de 61 años que ingresó en el hospital con una historia de ictericia indolora de 3 días, el paciente no tenía antecedentes de enfermedad hepática o hábitos tóxicos y negó el consumo previo de medicamentos o productos herbales, pero había estado tomando Metformina (1.700 mg / día durante 6 semanas) después de ser diagnosticado con Diabetes Mellitus II. Se le realizaron exámenes de laboratorio clínico donde mostraron un patrón mixto de daño hepático (bilirrubina total 2.9 mg / dL, bilirrubina directa 2.4 mg / dL, aspartato aminotransferasa [AST] 290 unidades / L [≤ 40], alanina aminotransferasa [ALT] 861 unidades / L [≤ 35], γ -glutamilttransferasa [GGT] 861 unidades / L [≤ 35] y fosfatasa alcalina [ALP] 622 unidades / L [≤ 120]). El estado clínico del paciente mejoró progresivamente y las enzimas hepáticas se normalizaron en 30 días. Fue dado de alta con solo recomendaciones para modificar su estilo de vida.

Seis semanas después del alta, el paciente volvió a desarrollar malestar, náuseas e ictericia 24 h después de decidir por su cuenta tomar una dosis de 850 mg de Metformina. Este estudio llegó a la conclusión que el diagnóstico de Hepatotoxicidad sigue siendo difícil debido a la falta de marcadores confiables para su uso en la práctica clínica general. En este tipo de paciente, la exclusión de otras alternativas de diagnóstico, la secuencia temporal con reexposición no intencional positiva y la ausencia de otras drogas respaldan de manera convincente el diagnóstico de daño hepático inducido por Metformina. Donde recomiendan que es importante que los médicos estén alertas a la aparición de efectos secundarios raros, pero potencialmente graves de este medicamento, como la Hepatotoxicidad idiosincrásica.

Olivera, y otros (2010), en su artículo sobre “Hepatotoxicidad por Metformina”. Se tuvo como objetivo: Evaluar un caso clínico de Hepatotoxicidad por Metformina en una paciente de 73 años de edad con diagnóstico de Diabetes Mellitus II, e inicio reciente de tratamiento con

Metformina que desarrolló un cuadro de Hepatotoxicidad grave, la paciente tomaba Metformina en dosis de 850mg 3 veces por día, que se había añadido a su tratamiento habitual 2 semanas antes del inicio de los síntomas, a dicha paciente se le realizaron análisis clínicos obteniendo un aumento de las Transaminasas con cifras de GPT de 4.506U/l y de GOT de 8.091U/, Fosfatasa Alcalina: 95; asimismo se descartó otras posibles etiologías. El cual concluye que al obtener dichos análisis y descartar asociación de medicamentos vinculados al tratamiento de la paciente nos hizo plantear el diagnóstico de Hepatotoxicidad farmacológica, y dado que no se había realizado ninguna modificación en el tratamiento de la paciente, a excepción de la introducción de Metformina 2 semanas antes, consideramos a este fármaco como agente causal, lo que viene apoyado por la insuficiencia renal y la acidosis láctica concomitante, efecto bien conocido como posible complicación del tratamiento con Metformina, asimismo, este estudio reafirma la posibilidad de una Hepatotoxicidad por Metformina lo cual se asemeja al trabajo que se realizó en el Hospital José Cayetano Heredia.

Cone , M Bachyrycz, & Murata (2010), con su tema de investigación “Hepatotoxicidad asociada con la terapia con Metformina, en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con enfermedad hepática grasa no alcohólica” cuyo objetivo: Reportar un caso de Hepatotoxicidad idiosincrásica asociada a Metformina en el tratamiento de la Diabetes tipo 2 con enfermedad del hígado grasa no alcohólico (NAFLD). El presente estudio describe a un hombre obeso de 61 años de edad que se presentó con ictericia, náuseas, fatiga y pérdida de peso involuntaria 2 semanas después del inicio de tratamiento con Metformina. Asimismo, se obtuvieron resultados de los análisis clínicos donde presenta valores elevadas de las aminotransferasas 10 a 15 veces superiores a límite de lo normal. Posteriormente realizó una evaluación objetiva de causalidad, donde reveló que lo adverso a la reacción fue probablemente asociada con la Metformina. Discutieron que debido a

que numerosos medicamentos y estados de enfermedad pueden causar al tener anomalías en las enzimas hepáticas, donde se llegó a la conclusión que la Hepatotoxicidad inducida por Metformina es de tipo idiosincrásico y que la prevalencia de Diabetes tipo 2 y los efectos metabólicos posteriores aumentan. En los Estados Unidos por ende el uso de Metformina también aumentará y es probable que se produzca Hepatotoxicidad asociada con el uso de Metformina, donde recomiendan que los médicos deben estar atentos ante posibles casos a futuro y deben ser reportados.

1.1.2 Fundamentación científica

A continuación, se describen algunos conceptos generales y algunas definiciones que ayudan a tener una mayor claridad en el tema de investigación.

1.2.1. La Diabetes

La Diabetes Mellitus (DM) “Es un trastorno metabólico que tiene diferentes causas; se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas como consecuencia de anomalías de la secreción o del efecto de la insulina” Ministerio de salud, (2016).

Está caracterizado por 3 tipos de manifestaciones: un síndrome metabólico consistente en hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas como consecuencia de un déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina; un síndrome vascular que puede ser macroangiopático y microangiopático, y que este síndrome afecta todos los órganos especialmente el corazón, la circulación cerebral y periférica, los riñones y la retina; y un síndrome neuropático que puede ser a su vez autónomo y periférico. Rozman & Farreras , Tratado de Medicina Interna, (2009).

1.2.2 Clasificación de la Diabetes

Diabetes Mellitus Mellitus I (DM-1): Se presenta por la destrucción de las células beta (β) del páncreas, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune, pero existen casos de Diabetes Mellitus I de origen idiopático.

Diabetes Mellitus II: Caracterizada por un defecto relativo de la insulina o aumento de la resistencia de su acción. Es el tipo más frecuente y supone alrededor de 90% - 95% de los diabéticos. Suele aparecer de forma solapada e insidiosa, según manifiestan. Rojas de P, Molina, & Cruz, (2012).

1.2.3 Fisiopatología

Pérez Díaz, (2016), manifiesta que los principales eventos que conllevan a la aparición de Diabetes Mellitus son la deficiencia de insulina, ya sea por la falla en el funcionamiento o por la disminución de las células β , junto con un incremento en la resistencia a la insulina manifestada por una mayor producción hepática de glucosa y/o por la menor captación de glucosa en tejidos insulino sensibles, particularmente músculo esquelético y tejido adiposo.

En la actualidad se ha demostrado la participación de otros componentes en la progresión de la Diabetes Mellitus II como el tejido adiposo, el tejido gastrointestinal, la célula alfa del islote pancreático, el riñón y el cerebro.

Tolosa (2013), afirma que el riesgo de desarrollar este tipo de Diabetes aumenta con la edad, obesidad y falta de actividad física. La enfermedad se da con más frecuencia en mujeres que previamente hayan padecido Diabetes Mellitus gestacional y en individuos con hipertensión o

dislipidemia. La frecuencia de la Diabetes Mellitus II también depende de la etnia. A menudo está asociada con una gran predisposición genética, más que en el caso de la Diabetes Mellitus I inmunomediada. No obstante, la genética de este tipo de diabetes es compleja y no está claramente definida.

Se estima que, en el mundo, la glucosa en sangre alta es el tercer factor de riesgo principal para la mortalidad prematura, después de la presión arterial alta y el consumo de tabaco, según manifiesta, Organización Mundial de la Salud (2016).

1.2.4 Tratamiento de la Diabetes Mellitus II

1.2.4.1 Metformina

La Metformina es uno de los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus II, siendo una de las más prescritas en todo el mundo. Perteneció al grupo de las biguanidas, cuya acción farmacológica es disminuir los niveles basales y postprandiales de glucosa plasmática refieren Morantes Caballero, Londoño Zapata, Rubio Rivera, & Pinilla Roa, (2016).

La Metformina ha sido considerada el medicamento de primera elección en monoterapia para el tratamiento de Diabetes Mellitus II por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Así mismo para la guía de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) es uno de los medicamentos más eficaces para Diabetes Mellitus II, por su ventaja sobre los otros fármacos; mejorando la sensibilidad a la insulina sin generar en los pacientes aumento de peso ni hipoglucemias.

La Sociedad Española de Medicina Interna considera que la Metformina es efectiva únicamente en presencia de insulina, aumentando la sensibilidad a ésta en el hígado, donde reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis (degradación del glucógeno a glucosa) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa, por su efecto antilipolítico, que disminuye la concentración sérica de ácidos grasos libres), y en los tejidos periféricos, sobre todo en el músculo, donde aumenta la captación y la utilización tisular de la glucosa Sánchez Rodríguez, (2009).

1.2.4.1.1 Mecanismo de Acción

Su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria de manera específica en el complejo I, sin afectar a los demás complejos. Esto induce la disminución en la oxidación del NADH, del paso de los protones a través de la membrana interna de la mitocondria y del índice de consumo de oxígeno, todo esto lleva a la reducción del gradiente de protones y, por último, a la regulación a la baja de la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi. dando a conocer, Castro Martínez, Castillo Amaya, Ochoa Aguilar, & Godínez Gutiérrez, (2014)

Según la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (2017), describen a la Metformina según sus mecanismos de acción.

Reduce la glucosa en plasma postprandial y basal

1. Disminución de la producción hepática de glucosa ya que inhibe la gluconeogénesis y la glucógenolisis.

2. Elevación de la sensibilidad a la insulina en el músculo mejorando la captación de la glucosa periférica y su utilización.
3. Retrasa la absorción intestinal de la glucosa.

Según el laboratorio (Merck Peruana 2016), informan que la Metformina cumple con los principios de selección de los antidiabéticos, por lo cual se considera que es un fármaco eficaz para el control metabólico del diabético.

1.2.4.1.2 Interacciones

Su empleo simultáneo con alcohol puede producir una reacción semejante a la del disulfiram. Los esteroides anabolizantes o los andrógenos pueden disminuir la glucemia, por lo que pacientes diabéticos que necesiten emplear estas drogas deben vigilarse en forma estricta para detectar signos de hipoglucemia y realizar el ajuste necesario en las dosis del antidiabético oral.

Los contraceptivos orales que contienen estrógenos pueden disminuir la eficacia de la Metformina cuando se emplean al unísono, elevando la concentración de glucosa en sangre. No es recomendable su uso simultáneo con ketoconazol debido a la inhibición del metabolismo de la biguanida. Las necesidades de esta pueden alterarse cuando se inicia o suspende la administración de los agentes bloqueadores de los canales del calcio. Que dieron a conocer el Grupo de Estudio de la diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS), (2000).

1.1.4.1.3 Farmacocinética

- Absorción: desde el tracto gastrointestinal.

- En su distribución no se une a las proteínas plasmáticas.
- Biotransformación:
- Excreción: renal, en forma inalterable.
- Vida media: 1 ½-3 h. Tolosa (2016).

1.1.4.1.4 Indicaciones

Esta indicado en la Prediabetes

En la Diabetes Mellitus II o no insulino dependiente cuando el tratamiento no farmacológico falla, sobre todo asociada a obesidad; aunque este es un factor de riesgo frecuentemente asociado ya que baja los niveles elevados de insulina y la lipogénesis sobre todo triglicéridos y la sensación de hambre.

Los pacientes con sobrepeso pueden experimentar una beneficiosa pérdida de peso por este efecto anorexígeno y esto ha sido en algunas ocasiones el motivo para la asociación de insulina a largo plazo cuando las cifras de glucemia no son las deseadas. (Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad).

1.1.4.1.5 Contraindicaciones

El Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría afirma:

- Pacientes Hipersensibles a la biguanida o algunos de sus componentes.
- En la Diabetes Mellitus I o insulina dependiente.
- En algunas complicaciones agudas.
- En caso de Sepsis graves.
- Pacientes que se encuentren con Traumas severos.

- Está contraindicado en la edad avanzada.
- En casos de Alcoholismo.
- Insuficiencia hepática.
- Tendencia a la hipoxemia: insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Creatinina mayor 1.5 mg/dL insuficiencia renal crónica, se debe tener seguridad con filtrado glomerular mayor 30 mL/min.
- Cualquier situación que predisponga a la acidosis láctica.

1.1.4.1.6 Precauciones

Embarazo y lactancia.

1.1.4.1.7 Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, sobre todo la diarrea, que acontece en un 30% de los pacientes, minimizándose si se escala la dosis y se administra con los alimentos. El efecto adverso más grave es la acidosis láctica, que puede ser mortal en el 50% de los casos, pero que afortunadamente es muy rara, aparece en individuos con insuficiencia renal. Por ese motivo, Metformina debe ser suspendida antes de cualquier procedimiento quirúrgico o que precise administración de contraste intravenoso yodado o en situaciones de hipoxia tisular (SEMI).

Se debe explicar a los pacientes que, ante la aparición de reacciones secundarias gastrointestinales, que son las más frecuentes, estas generalmente son leves y transitorias.

Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal.

Sabor metálico en la boca.

Pérdida de peso en ocasiones.

Alteración en la absorción de varias sustancias incluyendo la vitamina B12. (SEMI)

1.1.4.1.8 Presentación

Tabletas 500 mg, 850 mg

1.1.4.1.9 Administración

Vía oral

1.1.4.1.10 Dosificación

- Dosis inicial 500 mg y 850 mg en las comidas.

- Dosis máxima 2550 mg.

La Metformina parece tener acción metabólica por su efecto terapéutico en pacientes con este síndrome, que cursa con hiperinsulinismo dentro de su cuadro clínico. Otro estudio mexicano de 15 mujeres a las que se le administró 400 mg de Metformina 2 veces al día durante 6 meses tuvo mejoría, respuesta al tratamiento e inicio de los ciclos menstruales. (Salazar, 2011).

1.2.4.2. Hepatotoxicidad

Cano, P. Cifuentes P. Y Amariles. (2017), refiere que la Hepatotoxicidad es la lesión causada por la exposición a un

medicamento u otros agentes no farmacológicos. La idiosincrasia, edad, género, consumo de alcohol, tabaquismo, uso concomitante de otros fármacos, enfermedad hepática previa o subyacente, factores genéticos y ambientales se consideran factores de riesgo.

Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos podría causar Hepatotoxicidad, los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticonvulsivantes son los grupos farmacológicos con una mayor probabilidad. Además, entre los medicamentos administrados por vía intravenosa, los antibióticos y antineoplásicos son los grupos más asociados con toxicidad hepática.

La Hepatotoxicidad, tiene especial transcendencia por su potencial gravedad, sin embargo, está constituyendo una de las causas más frecuentes de retirada de medicamentos en Europa y Estados Unidos (Martin, 2014).

Según la revista de Reumatología clasifica en dos la Hepatotoxicidad:

1. Reacciones intrínsecas: Son aquellas que dependen de la dosis, predecibles, son reproducibles, pero con información limitada de su presentación y frecuencia.
2. Reacciones idiosincrásicas (inmunes o metabólicas): Podemos decir en este tipo de reacciones que son impredecibles, no reproducibles, no dosis-dependiente, y afectan una porción pequeña de pacientes (entre 1/1000 y 1/100 000 pacientes expuestos).

1.2.4.2.1 Tipos de Hepatotoxicidad:

Entre los factores del huésped, se ha obtenido y se ha sugerido que la edad avanzada, el sexo femenino y las comorbilidades, entre otros, incrementarían el riesgo.

Según el consenso internacional del Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), consideran daño hepático si las enzimas hepáticas se aumentarán en más de 2 veces el límite superior normal (LSN); por su parte, el tipo de lesión generada se clasifica en:

- Hepatocelular: hay un incremento aislado de alanino aminotransferasa (ALT) >2 veces el LSN o una relación, entre ALT/ fosfatasa alcalina (FA) >5 . La ley de Hy considera este tipo de lesión con valores de ALT >3 veces el LSN
- Colestásica: incremento aislado de FA >2 veces el LSN o una relación 2 veces el LSN y una relación >2 .
- Mixta: ALT y FA >2 veces el LSN y una relación >2 , pero <5 .

Según las asociaciones Colombianas de Gastroenterología, endoscopía digestiva, coloproctología y Hepatología dan a conocer las principales manifestaciones clínico - patológicas de la Hepatotoxicidad y sus hallazgos histológicos son:

- a) Hepatitis aguda (caracterizada por inflamación parenquimal, necrosis y células de Kupffer en las sinusoides);

- b) Hepatitis crónica (fibrosis);
- c) Hepatitis fulminante (necrosis e inflamación);
- d) Hepatitis colestásica (inflamación y daño hepático);
- e) Colestasis (tapones biliares en zona 3);
- f) Síndrome de desvanecimiento de conductos biliares (daño en conductos biliares, colestasis e inflamación);
- g) Hepatitis granulomatosa (granulomas en tractos portales o parénquima);
- h) Esteatosis macrovesicular (gotas de lípidos en el citoplasma del hepatocito);
- i) Esteatosis microvesicular (diminutas gotas de lípidos en el citoplasma del hepatocito); y
- j) Esteatohepatitis (esteatosis, inflamación lobular, hepatocitos englobados y fibrosis pericelular).

Estas manifestaciones se acompañan de signos y síntomas inespecíficos como aumento de transaminasas, dolor abdominal, náuseas, fiebre, fatiga, ictericia, orina oscura, prurito, ascitis, encefalopatía (Andrade, 2016).

En los Registros Español y Americano (DILIN) de Hepatotoxicidad, la distribución de casos por edad y sexo es similar. La Diabetes, aunque no incrementa el riesgo de sufrir Hepatotoxicidad, se asocia a mayor riesgo de mortalidad en sujetos que sufren una reacción hepatotóxica.

1.2.4.3. Enzimas hepáticas y Fosfatasa Alcalina

Transaminasas

Entre las pruebas que informan de lesión hepatocelular o citólisis destacan las transaminasas o aminotransferasas. Éstas

representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina al ácido acetoglutárico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico. En el hígado se producen múltiples reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son dos:

- 1) Aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámicooxalacética (AST o GOT) cuya vida media es de 48 horas, sus valores normales están desde 15,0 - 37,0 U/L, aunque en diferentes laboratorios los valores normales pueden variar.
- 2) Alanino aminotransferasa o transaminasa glutámico - pirúvica (ALT o GPT) con una vida media de 18 horas, sus valores normales son desde 30,0 - 65,0 U/l

La ALT es más específica de daño hepático que la AST, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la AST, además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos García Martín & Zurita Molina, (2011).

Fosfatasa Alcalina

La prueba de fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés) mide la cantidad de la enzima ALP en la sangre. El hígado produce más ALP que los otros órganos o los huesos, dentro de los valores normales del ALP tenemos 40 - 140 U/l, Algunas afecciones provocan una gran cantidad de ALP en la sangre. Healthwise (2018).

La Fosfatasa Alcalina se localiza en el hígado, hueso, intestino y placenta, de manera que su elevación puede ser producto de la alteración en dichos territorios o por un gran estímulo de los mismos, como ocurre en las mujeres embarazadas en las que pueden doblarse sus valores o en los adolescentes en crecimiento que pueden triplicar los valores normales séricos. La utilidad de la determinación de ambas enzimas proviene del hecho bien documentado de que una elevación simultánea de ambas refleja un estado de colestasis. Cortés & Montoro, (2007).

1.2 Justificación de la investigación

El presente estudio es importante porque en la actualidad se cuenta con escasa evidencia científica que nos permita observar clínicamente los casos de Hepatotoxicidad inducida por Metformina; asimismo, verificar las dosis recibidas asociadas a la lesión hepática.

El aporte temático de esta investigación se centra en la singularidad de los casos de Hepatotoxicidad, teniendo en cuenta la elevación de las Transaminasas, la Fosfatasa Alcalina, y las dosis recibidas durante el periodo de doce meses. En este estudio específico la Hepatotoxicidad por Metformina se presenta como una lesión hepática que sufre variaciones y/o alteraciones durante la administración de Metformina en un periodo de un año.

Los casos individualizados en diversas partes del mundo describen una Hepatotoxicidad alta por Metformina; sin embargo, la generalización del uso de Metformina en poblaciones con una patología específica no se han realizado hasta el momento. Este estudio ofrece una relevancia social porque toma en cuenta a los

pacientes con Diabetes Mellitus II del Hospital José Cayetano Heredia Piura - 2018.

Las características idiosincráticas y clínicas de estos pacientes podrán servir de referencia y su aporte implicará a pacientes que padezcan esta patología sin estar asociadas a ninguna otra patología o fármaco.

La relevancia metodológica de esta investigación se centrará en la creación de un cuestionario que medirá la Hepatotoxicidad inducida por Metformina tomando en cuenta las Transaminasas, la Fosfatasa Alcalina y las dosis recibidas.

1.3 Problema

La Hepatotoxicidad es una patología que provoca una lesión hepática en los pacientes. Actualmente el daño hepático tóxico inducido por fármacos es una de las afecciones que vienen desafiando a los profesionales de salud y la industria farmacéutica, estudios realizados en diferentes países señalan por ejemplo 2.4 casos por cada 1000 personas al año, sin embargo, en un estudio prospectivo a una población de 80.000 pacientes en el norte de Francia dio como incidencia 14 casos por cada 10000 habitantes al año. De otro lado, el registro español de Hepatotoxicidad se identificaron 61.000 pacientes durante los 10 años de funcionamiento estimándose una incidencia anual de 34.2 ± 10.7 casos por cada un millón de habitantes. De los pacientes que sufrieron daño hepático inducido por fármacos el 53% requirió hospitalización, 2% requirió trasplante hepático. 10% desarrollo un daño hepático grave y 2% falleció. Lucena, y otros, (2011).

Al centrar este estudio Hepatotoxicidad tomando en cuenta la Metformina como principal fármaco de acción, se dedujo que este medicamento es de bajo riesgo hepatotóxico; por lo que se ha descrito 4 casos de lesión hepática, 3 de hepatitis

aguda colestásica idiosincrásica y 1 de colestásica leve. Datos informados por la revista de la Sociedad Española, García Cortésa , y otros, (2005).

A nivel nacional no existen estudios tipificados sobre la Hepatotoxicidad hepática por Metformina; sin embargo, a nivel local en el Hospital José Cayetano Heredia reportó para el 2018 numerosos casos de elevación de las transaminasas y por ende algunos casos por Hepatotoxicidad inducida por Metformina.

Por lo que es necesario determinar de forma precisa los casos de Hepatotoxicidad por Metformina en el periodo 2018, tomando en cuenta las elevación de las Transaminasas y el ALP así también la cantidad de dosis a la elevación de las mismas. Por todo lo descrito anteriormente se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la Metformina un antidiabético que causa Hepatotoxicidad en pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus II que fueron atendidos por el Servicio de Endocrinología en el año 2018 en el Hospital - José Cayetano Heredia, Piura?

1.4 Conceptualización y Operacionalización de variables

CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES								
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL			INDICADORES			
Dependiente pacientes con Hepatotoxicidad	Se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos Tejada, (2010).	(Perfil Hepático)	Rango	UND	Diseño Hepatotoxicidad			
		AST / TGO	15,0 - 37,0	U/L	Elevado	SI		
						NO		
		ALT / TGP	30,0 - 65,0	U/L	Disminuido	SI		
						NO		
		ALP / FA	40 - 140 U/L	U/L	Elevado	SI		
						NO		
					Disminuido	SI		
						NO		
		Independiente Metformina	Metformina inhibe la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis biguanida eficaz en el control metabólico de la Diabetes Mellitus) Salazar Y, (2011)	Dosis 850 mg			Una vez al día	
							Dos veces al día	
				Tiempo			Tres meses	
Seis meses								
Un año								

1.5 Hipótesis

1.5.1 Hipótesis Nula

El consumo de Metformina no origina Hepatotoxicidad en pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018

1.5.2 Hipótesis Afirmativa

El consumo de Metformina origina Hepatotoxicidad en pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo General

Determinar la Hepatotoxicidad por Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

1.6.2 Objetivos Específicos

- Identificar los tipos de Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de las enzimas hepáticas (ALT y ALP) en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.
- Identificar las dosis de Metformina asociadas a la presencia elevada de Transaminasas y Fosfatasa Alcalina administrada en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

- Identificar las dosis de Metformina asociadas a la presencia de Hepatotoxicidad en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.
- Identificar la Hepatotoxicidad de acuerdo a la edad y sexo en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

II. METODOLOGÍA

2.1 Tipo y Diseño de Investigación

- De acuerdo al fin que persigue: Descriptiva.
- De acuerdo a la técnica de contrastación: Retrospectiva.
- Manejo de variables: Observacional.
- Según, la evolución del evento estudiado: Transversal.
- Según, la intervención del investigador en el fenómeno que estudia: Descriptivo - Transversal.

2.2 Población y Muestra

2.2.1 Población:

Constituida por los 255 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II que han recibido tratamiento con Metformina atendidos por consultorio externo del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

2.2.2 Muestra:

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, donde los sujetos fueron escogidos considerándose los criterios de inclusión y

de exclusión la accesibilidad y proximidad, de este modo se consideró una muestra de 92 pacientes con Diabetes Mellitus II que han recibido tratamiento con Metformina, del Hospital José Cayetano Heredia, de Piura, el año 2018.

2.2.2.1 Criterios considerados para determinar la Muestra:

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes que fueron atendidos por consultorio externo del Servicio de Endocrinología en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018
- Historias clínicas de pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus II cuyo tratamiento solo sea Metformina.
- Historias clínicas de pacientes que cuenten con mayor cantidad de análisis en todo el periodo 2018 por el Servicio de Endocrinología en el Hospital José Cayetano Heredia.
- Pacientes con análisis de transaminasas y fosfatasa alcalina después del segundo mes de iniciado el tratamiento.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes que con el diagnóstico de Diabetes Mellitus II presenten patologías asociadas y que consuman otro fármaco.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes gestantes.

2.3 Técnicas e instrumentos de la investigación

En el presente trabajo se realizará la recopilación de datos a partir del uso de una ficha de observación a pacientes con Diabetes Mellitus II cuyo tratamiento sea por Metformina, tomando en consideración los criterios de

inclusión y exclusión para la observación de las unidades de análisis. La presente incluirá valoración sociodemográfica en edad y sexo, dosis y elevación de las Transaminasas con la Fosfatasa Alcalina. Las respuestas son de carácter cuantitativo y/o nominal. Arias (2012).

TÉCNICA	INSTRUMENTO
Observación Estructurada	Ficha de Observación a pacientes con Hepatotoxicidad inducido por Metformina.

Fuente: Ficha Técnica de Observación de Historias Clínicas de pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

El instrumento se expone en el ANEXO 01 para su análisis.

2.4 Procesamiento y Análisis de la información

Luego de recolección de la información, esta será procesada en Excel para posteriormente ordenarla y vaciar al SPSS en donde serán procesados y se procederá a realizar las tablas con indicadores porcentuales hallando consigo la significancia de cada uno de nuestros objetivos relacionados a la Hepatotoxicidad. Estos indicadores permitirán analizar los resultados según los objetivos de la investigación.

III. RESULTADOS

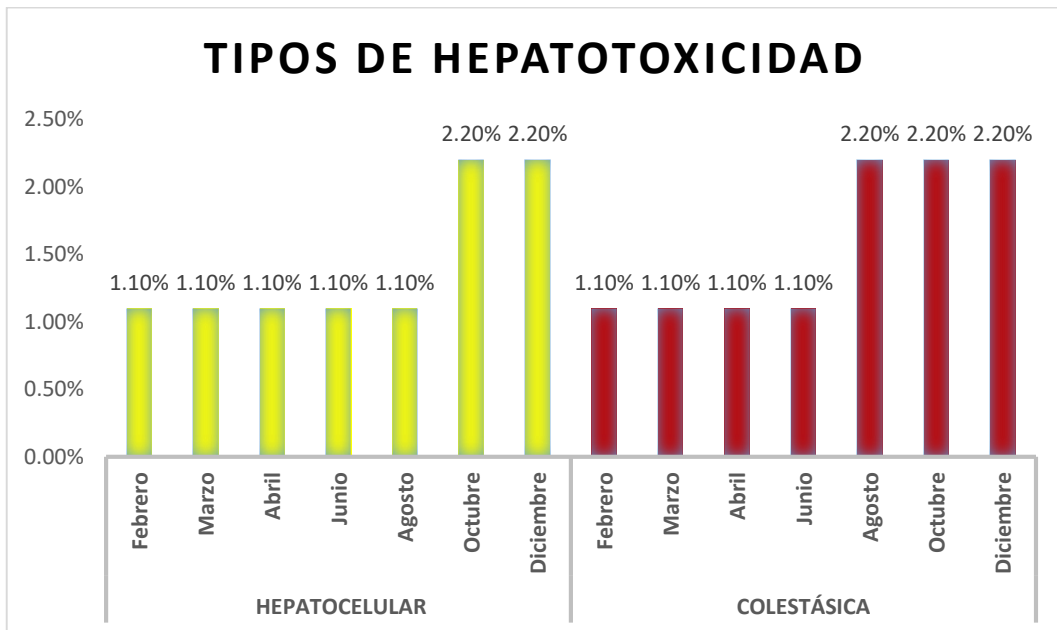
Los cuadros estadísticos y gráficos que se muestran a continuación, resaltan las evidencias halladas en el presente estudio:

Tabla 01: Tipos de Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de las enzimas hepáticas ALT, ALP en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

TIPO DE HEPATOTOXICIDAD	MESES	CASOS	%
HEPATOCELULAR	Febrero	1	1.1%
	Marzo	1	1.1%
	Abril	1	1,1%
	Junio	1	1,1%
	Agosto	1	1,1%
	Octubre	2	2,2%
	Diciembre	2	2,2%
COLESTÁSICA	Febrero	1	1,1%
	Marzo	1	1,1%
	Abril	1	1,1%
	Junio	1	1,1%
	Agosto	2	2,2%
	Octubre	2	2,2%
	Diciembre	2	2,2%

Fuente: Ficha técnica de recolección de datos de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

Figura 01: Tipos de Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de las enzimas hepáticas (ALT, AST), ALP en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018



Fuente: Tabla de base de datos obtenidos de la Ficha de Recolección de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

En el presente estudio se identificó dos tipos de Hepatotoxicidad: Hepatotoxicidad Hepatoceular y Hepatotoxicidad Colestásica. Encontrándose 2 casos para la Hepatotoxicidad Hepatoceular en los meses de octubre y diciembre representando el 2.2 % de la totalidad de pacientes atendidos cada mes. Por último, los meses de febrero, marzo, abril, junio y agosto solo se presentó un 1 caso de manera consecutiva lo cual represento el 1.1% de los pacientes atendidos mensualmente. Para la Hepatotoxicidad Colestásica se encontró 2 casos en los meses de agosto, octubre y diciembre que representa 2.2% y para los meses de febrero, marzo, abril y junio se encontró 1 caso que representa el 1.1%. Por tanto, podemos afirmar que existieron al finalizar el año 4 casos de Hepatotoxicidad en pacientes que solo consumieron Metformina y no tuvieron ninguna patología asociada.

Tabla 02: Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (ALT) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

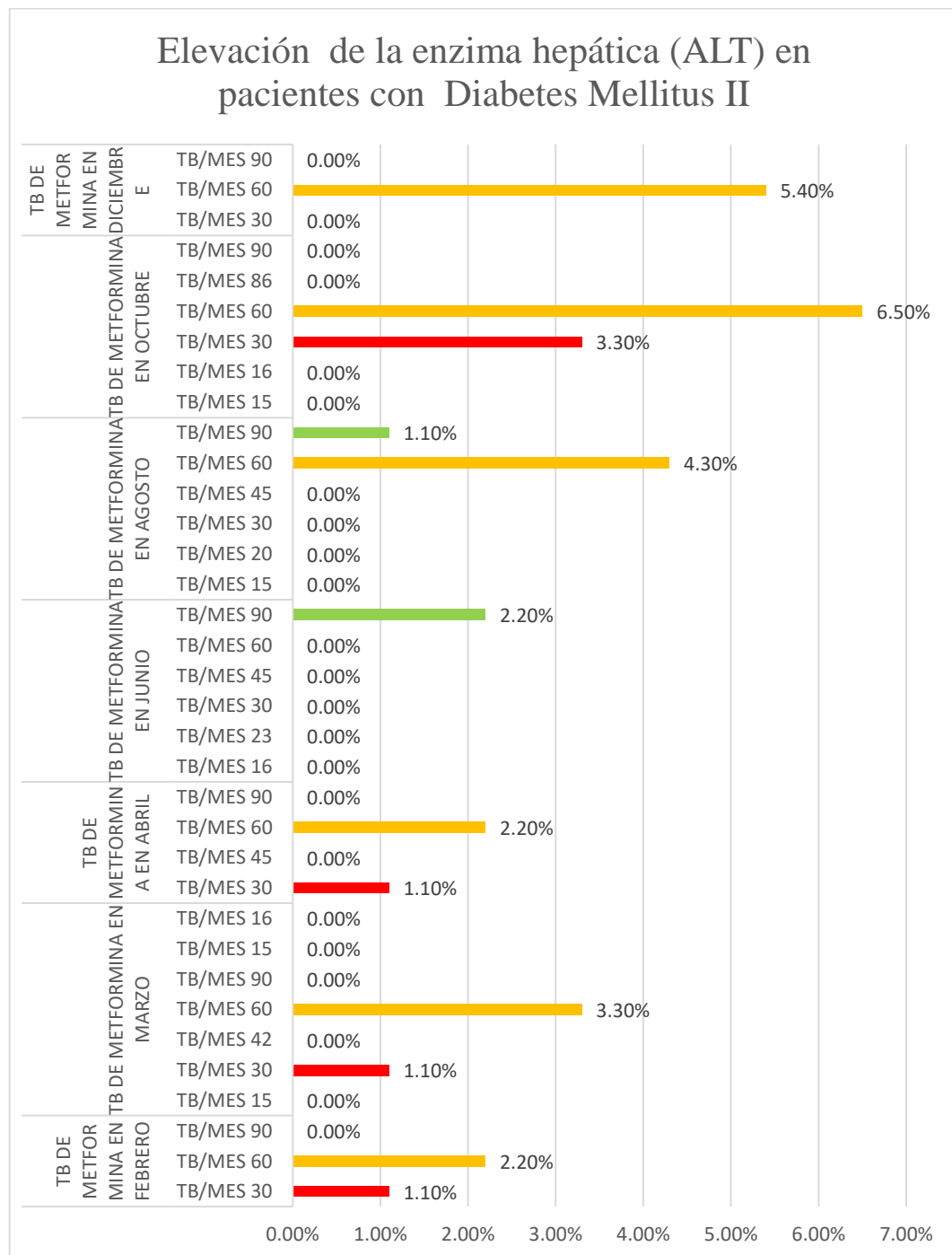
TRATAMIENTO	ANÁLISIS CLÍNICO ALT						
	TB / MES	DISMINUIDO		ELEVADO		TOTAL	
		N°	%	N°	%	N°	%
TB DE METFORMINA EN FEBRERO	30	29	31,50%	1	1,10%	26	32,60%
	60	58	63,0%	2	2,20%	60	65,2%
	90	3	2,60%	0	0,0%	3	2,6%
TOTAL		89	96,7%	3	3,3%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN MARZO	15	2	2,2%	0	0,0%	2	2,2%
	30	28	30,4%	1	1,1%	29	31,5%
	42	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	54	58,7%	3	3,3%	57	62,0%
	90	3	3,3%	0	0,0%	3	3,3%
TOTAL		88	95,7%	4	4,4%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN ABRIL	15	2	2,6%	0	0,0%	2	2,6%
	16	1	1,3%	0	0,0%	1	1,3%
	30	28	30,4%	1	1,1%	29	31,5%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	54	58,7%	2	2,2%	56	60,9%
	90	3	3,3%	0	0,0%	3	3,3%
TOTAL		89	96,7%	3	3,3%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN JUNIO	16	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	23	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	24	26,1%	0	0,0%	24	26,1%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	63	61,0%	0	5,2%	63	68,5%
	90	0	0,0%	2	2,2%	2	2,2%
TOTAL		90	97,8%	2	2,2%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN AGOSTO	15	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	20	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	24	26,1%	1	1,1%	25	27,2%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	55	59,8%	4	4,3%	59	64,1%
	90	5	5,4%	0	0,0%	5	5,4%
TOTAL		87	94,6%	5	5,4%	92	100,0%

TRATAMIENTO	TB / MES	ANÁLISIS CLÍNICO ALT					
		DISMINUIDO		ELEVADO		TOTAL	
		N°	%	N°	%	N°	%
TB DE METFORMINA EN OCTUBRE	15	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	16	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	21	22,8%	3	3,3%	22	26,0%
	60	55	59,8%	6	6,5%	61	63,3%
	86	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	90	4	4,3%	0	0,0%	4	4,3%
TOTAL		83	90,2%	9	9,8%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN DICIEMBRE	30	21	22,8%	0	0,0%	21	22,8%
	60	65	70,7%	5	5,4%	70	76,1%
	90	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
TOTAL		87	94,6%	5	5,4%	92	100,0%

Fuentes: Ficha técnica de recolección de datos de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

De acuerdo al uso de Metformina asociado a los análisis clínicos del ALT en el 2018, se pudo determinar que el mayor número de casos con elevación del ALT se ubica en octubre con 6 casos y diciembre con 5 casos, los cuales consumieron 60 TB de 850 mg en el periodo de un mes, los que represento un consumo de 1 TB de 850 mg cada 12 horas. Esto constituye un factor común durante el 2018 ya que el mayor número de casos en cada mes registrado corresponde al uso de 60 TB en el periodo de un mes. Lo que permite concluir que el uso de dos dosis diarias de 850 mg llega afectar hasta el 6.2% de los pacientes registrados para el tratamiento.

Figura 02: Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (ALT) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.



Fuente: Tabla de base de datos obtenidos de la Ficha de Recolección de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

Tabla 03: Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (AST) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

TRATAMIENTO		ANÁLISIS CLÍNICO AST					
	TB / MES	DISMINUIDO		ELEVADO		TOTAL	
		N°	%	N°	%	N°	%
TB DE METFORMINA EN FEBRERO	30	28	30,4%	2	2,2%	30	32,60%
	60	55	59,9%	5	5,40%	65	65,2%
	90	2	2,20%	0	0,0%	2	2,2%
	TOTAL	85	92,4%	7	7,6%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN MARZO	15	2	2,2%	0	0,0%	2	2,2%
	30	25	27,2%	4	4,3%	29	31,5%
	42	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	49	53,3%	8	8,7%	57	62,0%
	90	2	2,2%	1	1,1%	3	3,3%
TOTAL	76	85,9%	13	14,1%	92	100,0%	
TB DE METFORMINA EN ABRIL	15	2	2,6%	0	0,0%	2	2,6%
	16	1	1,3%	0	0,0%	1	1,3%
	30	25	27,2%	4	4,3%	29	31,5%
	45	1	1,3%	0	0,0%	1	1,3%
	60	48	52,2%	8	8,7%	56	60,9%
	90	2	2,2%	1	1,1%	3	3,3%
TOTAL	79	88,9%	13	14,1%	92	100,0%	
TB DE METFORMINA EN JUNIO	16	1	1,1%	0	0,0%	1	1,3%
	23	1	1,3%	0	0,0%	1	1,3%
	30	22	23,9%	2	2,2%	24	26,1%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	50	54,3%	13	14,1%	63	68,5%
	90	0	0,0%	1	1,1%	1	1,1%
TOTAL	77	83,7%	15	16,3	92	100,0%	
TB DE METFORMINA EN AGOSTO	15	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	20	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	22	23,9%	3	3,3%	25	27,2%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	45	47,8%	14	15,2%	59	64,1%
	90	3	3,3%	2	2,2%	5	5,4%
TOTAL	72	78,3%	19	21,7%	92	100,0%	

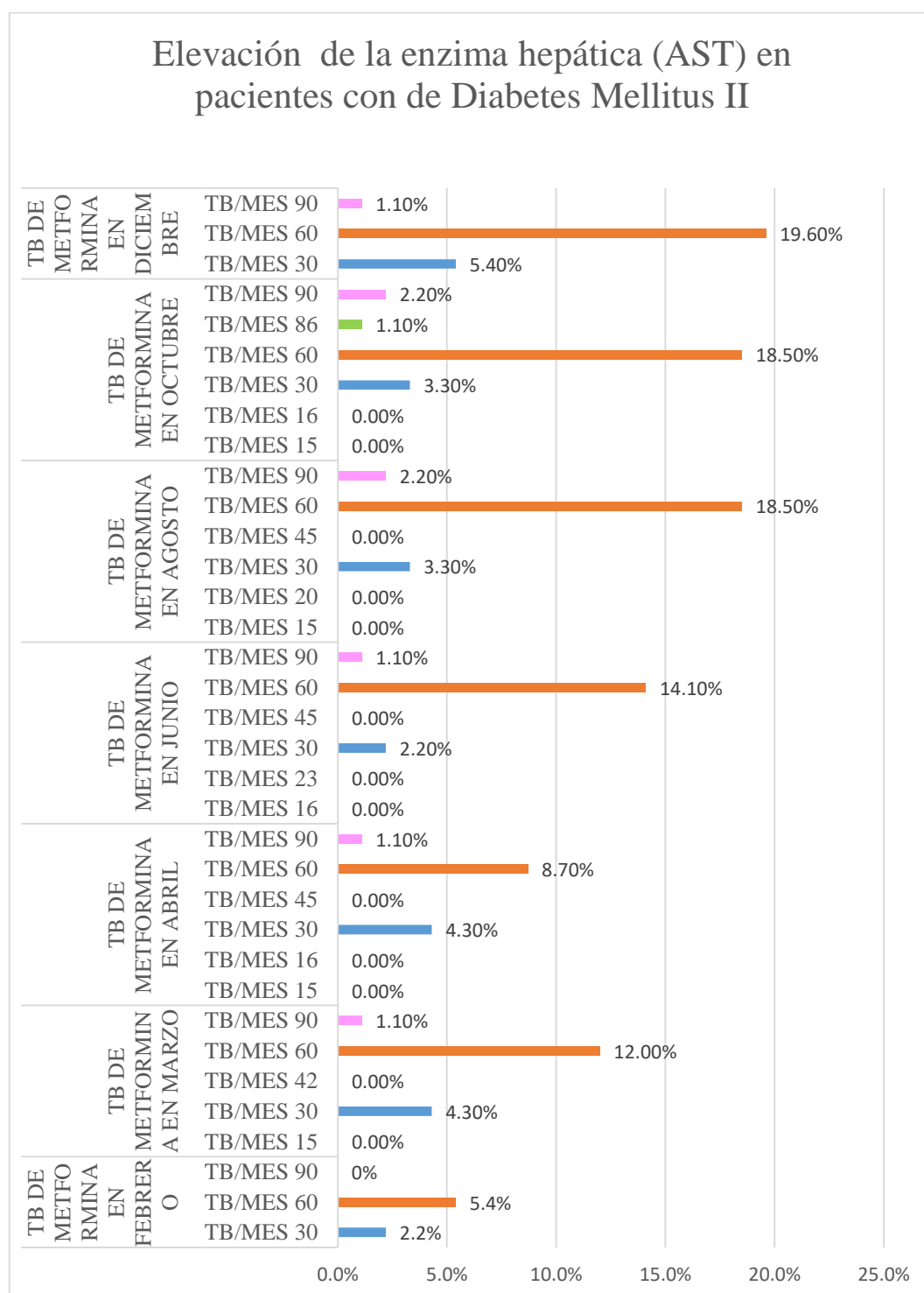
TRATAMIENTO	ANÁLISIS CLÍNICO AST						
	TB /MES	DISMINUIDO		ELEVADO		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%
TB DE METFORMINA EN OCTUBRE	15	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	16	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	21	22,8%	3	3,3%	24	26,0%
	60	44	47,8%	17	18,5%	61	63,3%
	86	0	0,0%	1	1,1%	1	1,1%
	90	2	2,2%	2	2,2%	4	4,3%
TOTAL		69	75,0%	23	25,0%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN DICIEMBRE	30	16	17,4%	5	5,4%	21	22,8%
	60	52	56,5%	18	19,6%	70	76,1%
	90	0	0,0%	1	1,1%	1	1,1%
TOTAL		68	73,9%	24	26,1%	92	100,0%

Fuentes: Ficha técnica de recolección de datos de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

De acuerdo al uso de Metformina asociado a los análisis clínicos del AST en el 2018, se pudo determinar que el mayor número de casos con elevación del AST se ubica en diciembre con 18 casos, en el cual, los pacientes consumieron 60 TB de 850 mg en el periodo de un mes, lo que representó un consumo de 1 TB de 850 mg cada 12 horas.

El consumo de Metformina de 60 TB por mes durante el 2018 está asociado al aumento periódico de casos con una elevación de la enzima hepática AST. Presentando un 5.4% de casos en el mes de febrero hasta alcanzar 19.10 % de casos en el mes de diciembre. Esto evidencia un marcado ascenso de casos con elevación de la enzima AST.

Figura 03: Elevación a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (AST) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.



Fuente: Tabla de base de datos obtenidos de la Ficha de Recolección de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

Tabla 04: Hepatotxicidad a partir de los análisis clínicos de la enzima hepática (ALP) en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.

TRATAMIENTO	TB / MES	ANÁLISIS CLÍNICO ALP					
		DISMINUIDO		ELEVADO		TOTAL	
		N°	%	N°	%	N°	%
TB DE METFORMINA EN FEBRERO	30	30	32,6%	0	0,00%	30	32,60%
	60	58	63,0%	2	2,20%	60	65,2%
	90	2	2,2%	0	0,0%	2	2,2%
TOTAL		90	97,8%	2	2,2%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN MARZO	15	2	2,2%	0	0,0%	2	2,2%
	30	29	31,5%	0	0,0%	29	31,5%
	42	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	54	58,7%	3	3,3%	57	62,0%
	90	3	3,3%	0	0,0%	3	3,3%
TOTAL		89	96,7%	3	3,3%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN ABRIL	15	2	2,2%	0	0,0%	2	2,2%
	16	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	29	31,5%	0	0,0%	29	31,5%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	52	56,5%	4	4,3%	56	60,9%
	90	3	3,3%	0	0,0%	3	3,3%
TOTAL		88	95,7%	4	4,3%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN JUNIO	16	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	23	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	24	26,1%	0	0,0%	24	26,1%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	59	64,1%	4	4,3%	63	68,5%
	90	2	2,2%	0	0,0%	2	2,2%
TOTAL		88	95,7%	4	4,3%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN AGOSTO	15	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	20	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	25	27,2%	0	0,0%	25	27,2%
	45	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	60	55	59,8%	4	4,3%	59	64,1%
	90	5	5,4%	0	0,0%	5	5,4%
TOTAL		88	95,7%	4	5,4%	92	100,0%

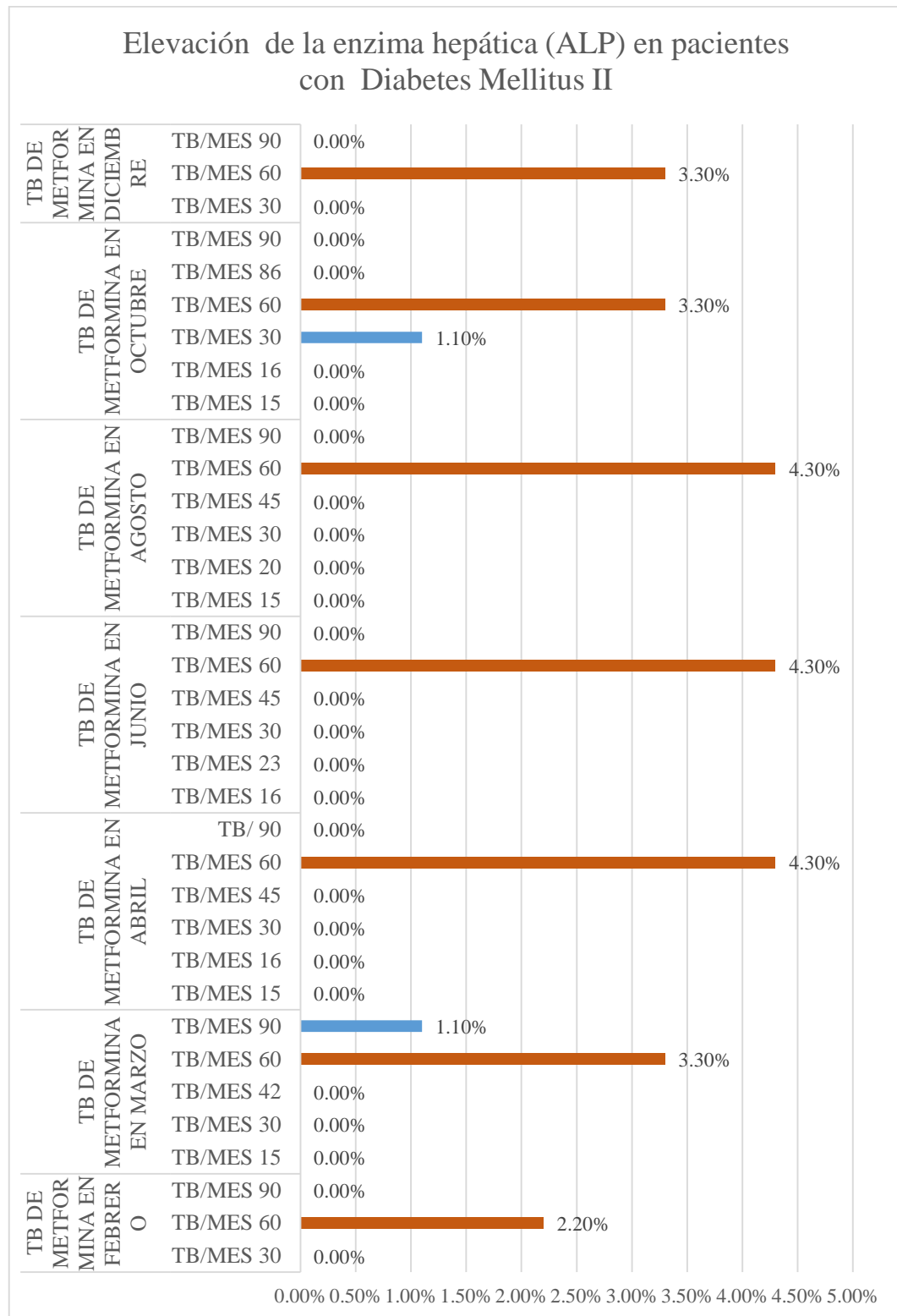
TRATAMIENTO	TB / MES	ANÁLISIS CLÍNICO ALP					
		DISMINUIDO		ELEVADO		TOTAL	
		N°	%	N°	%	N°	%
TB DE METFORMINA EN OCTUBRE	15	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	16	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	30	23	24,2%	1	1,1%	24	26,1%
	60	58	63,0%	3	3,3%	61	63,3%
	86	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
	90	4	4,3%	0	0,0%	4	4,3%
TOTAL		88	95,7%	4	4,3%	92	100,0%
TB DE METFORMINA EN DICIEMBRE		N°	%	N°	%	N°	%
	30	21	22,8%	0	0,0%	21	22,8%
	60	67	72,8%	3	3,3%	70	76,1%
	90	1	1,1%	0	0,0%	1	1,1%
TOTAL		89	96,7%	3	3,3%	92	100,0%

Fuente: Ficha técnica de recolección de datos de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

De acuerdo al uso de Metformina asociado a los análisis clínicos del ALP en el 2018, se pudo determinar que el mayor número de casos con elevación del ALP se ubica en abril, junio, agosto y diciembre con 4 casos, en el cual, los pacientes consumieron 60 TB de 850 mg en el periodo de un mes, los que representa un consumo de 1 TB de 850 mg cada 12 horas.

El consumo de Metformina de 60 TB por mes durante el 2018 está asociado al aumento periódico de casos con una elevación de la enzima hepática ALP. Observando un 1,1% de casos en el mes de marzo hasta alcanzar 4.3 % de casos en el mes de abril, junio, agosto y diciembre. Esto evidencia que avanza en una mínima proporción.

Figura 04: Elevación de la enzima hepática (ALP) en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.



Fuente: Tabla de base de datos obtenidos de la Ficha de Recolección de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

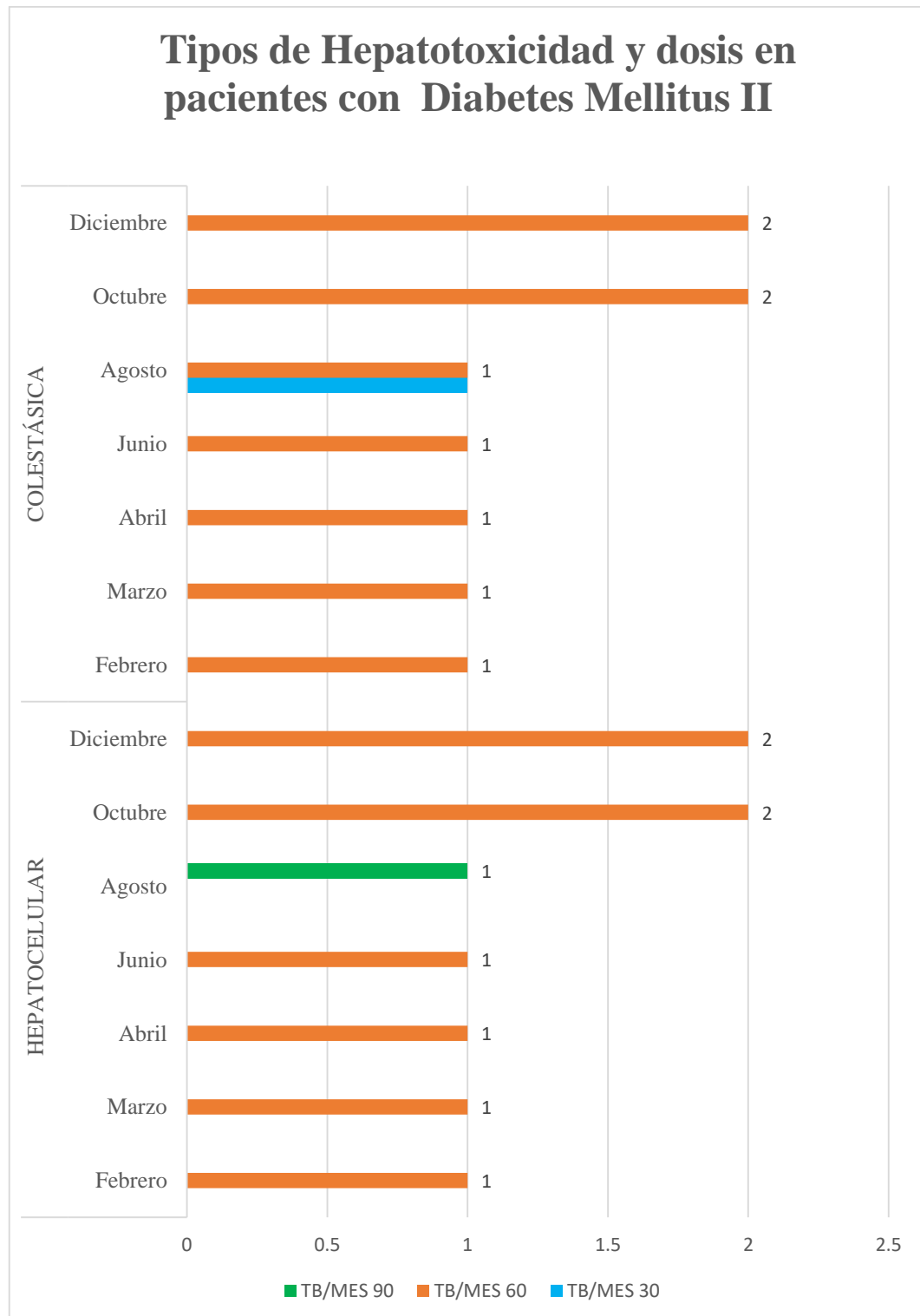
Tabla 05: Tipos de Hepatotoxicidad asociada a las dosis por Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018

TIPO DE HEPATOTOXICIDAD	MESES	CASOS			%
		TB/MES 30	TB/MES 60	TB/MES 90	
HEPATOCELULAR	Febrero		1		1,1%
	Marzo		1		1,1%
	Abril		1		1,1%
	Junio		1		1,1%
	Agosto			1	1,1%
	Octubre		2		2,2%
	Diciembre		2		2,2%
COLESTÁSICA	Febrero		1		1,1%
	Marzo		1		1,1%
	Abril		1		1,1%
	Junio		1		1,1%
	Agosto	1	1		2,2%
	Octubre		2		2,2%
	Diciembre		2		2,2%

Fuente: Ficha técnica de recolección de datos de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

En el presente estudio se identificó dos tipos de Hepatotoxicidad: Hepatotoxicidad Hepatocelular y Hepatotoxicidad Colestásica. En el cual se identificó que la mayoría de los casos de Hepatotoxicidad están asociados al consumo de 60 TB de Metformina en el mes. Lo que quiere decir que tras el consumo de Metformina siempre se ha presentado al menos un caso de Hepatotoxicidad Colestásica y Hepatocelular, alcanzando hasta cuatro casos por mes respectivamente.

Figura 05: Tipos de Hepatotoxicidad asociado a las dosis en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.



Fuente: Tabla de base de datos obtenidos de la Ficha de Recolección de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

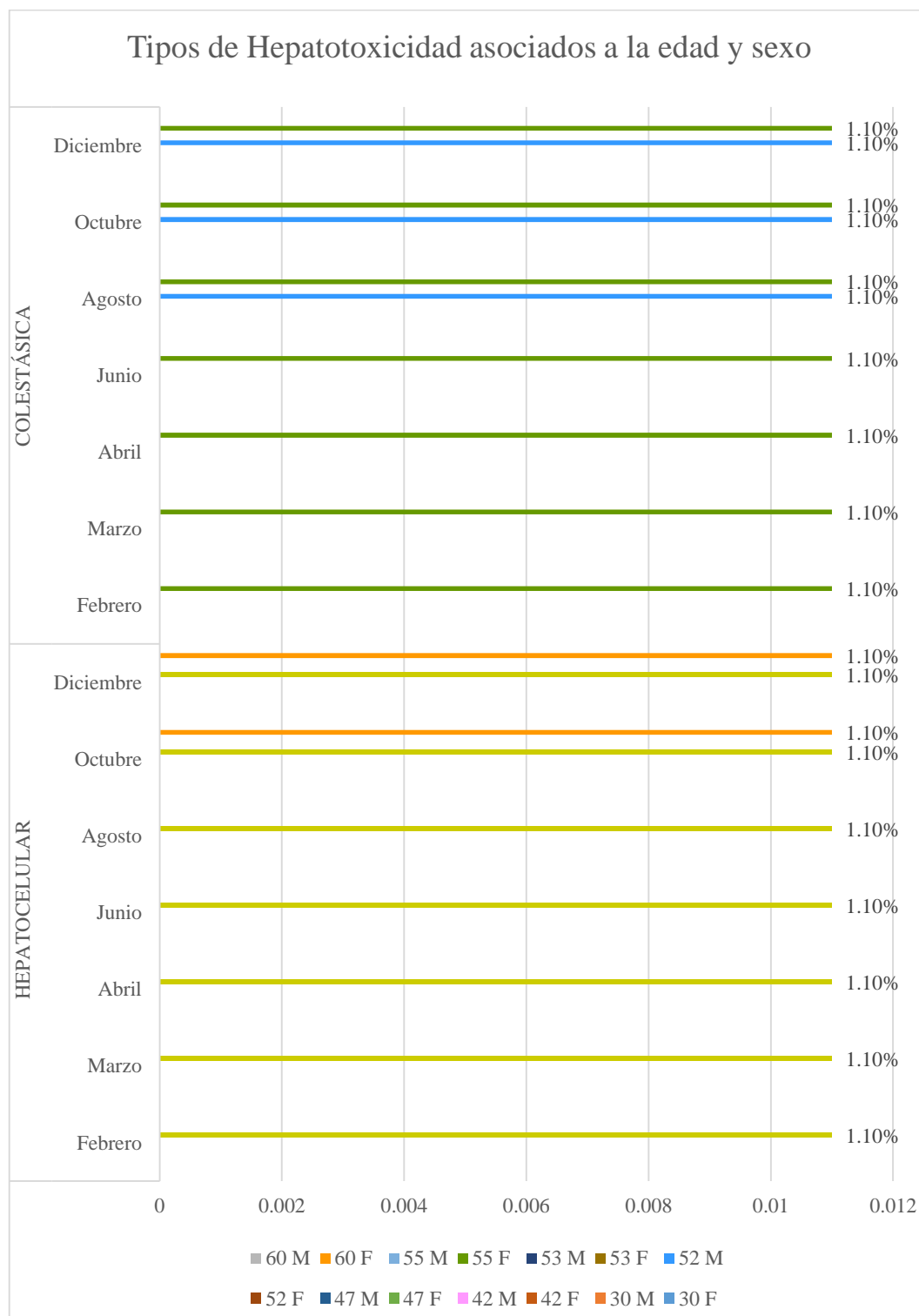
Tabla 06: Hepatotoxicidad de acuerdo a la edad y sexo en pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018

TIPOS DE HEPATOTOXICIDAD	MESES	EDAD Y SEXO														TOTAL	
		30		42		47		52		53		55		60			
		F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M		
HEPATOCELULAR	Febrero										1.1%						1.1%
	Marzo										1.1%						1.1%
	Abril										1.1%						1.1%
	Junio										1.1%						1.1%
	Agosto										1.1%						1.1%
	Octubre											1.1%				1.1%	2.2%
	Diciembre											1.1%				1.1%	2.2%
COLESTÁSICA	Febrero												1.1%				1.1%
	Marzo												1.1%				1.1%
	Abril												1.1%				1.1%
	Junio												1.1%				1.1%
	Agosto									1.1%			1.1%				2.2%
	Octubre									1.1%			1.1%				2.2%
	Diciembre									1.1%			1.1%				2.2%

Fuentes: Ficha técnica de recolección de datos de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

En el presente estudio se identificó dos tipos de Hepatotoxicidad: Hepatotoxicidad Hepatocelular y Colestásica los cuales fueron asociados a la edad y al sexo de cada paciente por mes, encontrándose una mayor proporción en el sexo femenino mayores de 50 años.

Figura 06: Hepatotoxicidad de acuerdo a la edad y sexo en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.



Fuente: Tabla de base de datos obtenidos de la Ficha de Recolección de las historias clínicas en los pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. Elaborada por la Bachiller Delmy Analy Herrera García.

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

4.1 Análisis de resultados

En el presente estudio se identificó dos tipos de Hepatotoxicidad: Hepatotoxicidad Hepatocelular y Hepatotoxicidad Colestásica. En el primer tipo de Hepatotoxicidad Hepatocelular se obtuvo el mayor número de casos en octubre y diciembre del 2018. Presentándose dos casos lo cual representó el 2.2 % de la totalidad de pacientes atendidos en ese mes. Asimismo, en el mes de febrero, marzo, abril, junio y agosto se obtuvieron 1 caso por cada mes lo cual representa el 1.1% de acuerdo a los pacientes atendidos. De otro lado en los estudios realizados hasta el momento se ha encontrado que en la investigación de González Benito, y otros (2018), titulada “Hepatitis aguda en pacientes con Metformina” se administró 850 mg de Metformina cada 12 horas en un tiempo no mayor de 6 semanas desarrollando una Hepatotoxicidad Hepatocelular; lo mismo ocurre con el estudio de Cone , M Bachyrycz, & Murata (2010) con su investigación “Hepatotoxicidad asociada con la terapia con Metformina, en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con enfermedad hepática grasa no alcohólica” quien administró la misma dosis de Metformina dos veces por día en un periodo de 3 semanas desarrollando la misma patología. Asimismo, Olivera, y otros (2010) con su estudio “Hepatotoxicidad por Metformina” realiza una administración de mayor cantidad de tabletas a intervalo de cada 8 horas produciendo en 2 semanas el mismo resultado. Estos casos reafirman que el consumo de Metformina puede producir una Hepatotoxicidad en casos individualizados; sin embargo, vale añadir que en el estudio de Cone , M Bachyrycz, & Murata (2010) el paciente presenta antecedentes de obesidad mórbida, representando un factor de riesgo lo que coincide con los pacientes diagnosticados en el presente estudio, quienes a su vez desarrollan un problema renal crónico que deriva en un internamiento; aumentando la posibilidad de una Hepatotoxicidad frecuente.

En el segundo tipo, la Hepatototoxicidad Colestásica, se identificó en el mes de agosto, octubre y diciembre 2 casos por mes; representando el 2.2%. Posteriormente los meses de febrero, marzo, abril y junio se obtuvo un caso representando el 1.1 % de los casos por mes. Al comparar con estudios realizados se encontró que en la investigación “Lesión hepática mixta Hepatocelular y Colestásica inducida por Metformina: Reporte de caso y revisión de la literatura” realizada por Saadi T , Waterman M , Yassin , & Baruch , (2013), la administración de Metformina es de 1 TB de 850 mg al día lo que causa una Hepatototoxicidad Colestásica, sin presentar alguna patología o antecedente a diferencia de los pacientes de este estudio que consumen 1 TB de Metformina de 850 mg cada 12 horas presentando Hepatototoxicidad Colestásica con antecedentes de obesidad y sedentarismo.

De acuerdo al uso de Metformina asociado a los análisis clínicos del ALT en el 2018, se pudo determinar que el mayor número de casos con elevación del ALT se ubica en octubre con 6 casos, que representa el 6.5% y en diciembre con 5 casos que representa el 5.4%, los cuales consumieron 60 TB de 850 mg en el periodo de un mes, lo que representó un consumo de 1 TB de 850 mg cada 12 horas. Asimismo, para el mes de febrero y abril se encontró dos casos de elevación de ALT que representa el 2.2%, en el mes de marzo con 3 casos que representa el 3.3%, para el mes de junio se pudo encontrar 2 casos que representa el 2.2% de elevación de ALT, encontrándose en el consumo de 90 TB de 850 mg cada 8 horas y para el mes de agosto podemos encontrar que hay 4 casos que representa el 4.3% de elevación de ALT.

El presente estudio destaca durante todo el periodo de evaluación al menos un caso de elevación del ALT. Alcanzado el mínimo valor superior al límite normal de 66 U/L en el mes de febrero y un valor máximo de 299.8 U/L en el mes de agosto. Estos valores son representativos comparándose con el estudio de Olivera (2010) en su investigación titulada “Hepatototoxicidad por Metformina” en el primer caso, por el cual el

paciente femenino de 73 años desarrolla un Hepatotoxicidad Hepatocelular. Posteriormente en comparación con el estudio de Benito (2018) en su estudio “Hepatitis aguda en pacientes en tratamiento con Metformina” estos valores son mayores alcanzando 1400 U/L, dando un nivel de Hepatotoxicidad Hepatocelular. Notoriamente ambos resultados señalan una elevación de la Transaminasa ALT, pero las diferencias de elevación son mayores para los casos de los estudios señalados. En el presente estudio las dosis diarias de 850 mg llegan a afectar hasta el 6.5% de los pacientes registrados para el tratamiento por lo que se observa una elevación del ALT en estos casos.

Por consiguiente, el uso de Metformina asociado a los análisis clínicos del AST en el 2018, pudo determinar que el mayor número de casos con elevación del AST se ubica en diciembre con 18 casos, que representa el 19.6% en octubre con 17 casos, representando el 18.5% en agosto con 14 casos representando el 15.2%, en el mes de junio con 13 casos que representa 14.1%, en el mes de marzo y abril con 8 casos que representan el 8.7% y para el mes de febrero se encontró 5 casos que representa el 5.4% lo cual, los pacientes consumieron 60 TB de 850 mg en el periodo de un mes, los que representa un consumo de 1 TB de 850 mg cada 12 horas.

Es indiscutible que la elevación del AST es mayor que en cualquier otra enzima tal como lo detalla la Tabla 04; sin embargo, existieron 2 casos que valoraron la elevación del AST y ALT al mismo tiempo; sobrepasando el límite superior normal dando como resultado una Hepatotoxicidad Hepatocelular para el paciente 1 con valores de 308 en AST y 299,8 en ALT y para el paciente 2 valores de 173 U/L en AST y 136.8 U/L en ALT. Estos datos son similares a los resultados del estudio “Hepatotoxicidad inducida por Metformina” realizado por Miralles y otros (2012) cuyos valores en AST de 240 y 622 en ALT, Además, el estudio de Sadic (2013) cuyo tema de investigación titulada “Lesión hepática mixta hepatocelular y colestásica inducida por Metformina: reporte de casos y revisión de literatura” que presenta valores de 308 U/L en AST Y 809 U/L en ALT.

Tomando en cuenta estos resultados y la elevación de un mayor número de casos por uso de 60 TB de Metformina por mes durante el 2018 se puede corroborar que el uso de este medicamento está asociado al aumento periódico de casos con una elevación de la enzima hepática AST. Presentando un 5.4 % de casos en el mes de febrero hasta alcanzar 19.10 % de casos en el mes de diciembre. Esto evidencia un marcado ascenso de casos con elevación de la enzima AST.

Asimismo, el uso de Metformina asociado a los análisis clínicos del ALP en el 2018, se obtuvo que el mayor número de casos con elevación del ALP se ubica en abril, junio, agosto con 4 casos, representando el 4.3%, para los meses de marzo, octubre y diciembre con 3 casos que representa el 3.3% y para el mes de febrero con 2 casos representando el 2.2% en el cual, los pacientes consumieron 60 TB de 850 mg en el periodo de un mes, lo que representa un consumo de 1 TB de 850 mg cada 12 horas.

Nuevamente se pudo corroborar un aumento del ALP que derivó en pacientes que tuvieron una Hepatotoxicidad Colestásica iniciando en el paciente 1 con valores de 300 U/L en febrero hasta 482 U/L en agosto y en el paciente 2 tuvo valores de 337 U/L en agosto hasta 289 U/L en diciembre. Entonces, es posible corroborar un aumento progresivo del ALP que en otros casos no alcanzó estos resultados por ejemplo en el paciente 3 tuvo valores de 145 U/L en abril hasta 157 U/L en junio y el para el paciente 4 tuvo valores de 159 U/L en el mes de marzo hasta 222 U/L en diciembre que no alcanza a producir una Hepatotoxicidad con la elevación de esta enzima hepática.

Esto confirma que en aquellos pacientes que tuvieron elevación de la enzima hepática ALP; 2 pacientes fueron los que presentaron Hepatotoxicidad y su elevación nunca bajó de ese grado. Esto asociado al hecho de que eran pacientes con antecedentes de obesidad y consumían alcohol. De otro lado todos los pacientes tuvieron un consumo de 60 TB de Metformina pero solo estos 2 pacientes logran alcanzar una

Hepatotoxicidad. Asimismo, el aumento periódico de casos con una elevación de la enzima hepática ALP, pasa de un 2,2% de casos en el mes de febrero hasta alcanzar 4.3 % de casos en el mes de abril, junio, agosto y diciembre. Esto evidencia que avanza en una mínima proporción.

En el presente estudio se identificó dos tipos de Hepatotoxicidad: Hepatotoxicidad Hepatocelular y Hepatotoxicidad Colestásica. En el cual se identificó que para la Hepatotoxicidad Hepatocelular tenemos 1 un caso para los meses de febrero, marzo, abril y junio que representa el 1.1% que están asociados al consumo de 60 TB por mes, para el mes de agosto se obtiene 1 caso de que representa el 1.1% que se asocia al consumo de 90 TB por mes y para los meses de octubre y diciembre se obtiene 2 caso que representa 2.2% asociado al consumo de 60 TB por mes.

Para la Hepatotoxicidad Colestásica tenemos 1 caso para los meses de febrero, marzo, abril y junio que representa el 1.1 % que están asociados al consumo de 60 TB por mes, para el mes de agosto tenemos 2 casos, 1 caso que representa el 1.1% que se asocia al consumo de 30 TB por mes y el otro caso que representa el 1.1% que se asocia al consumo de 60 TB por mes, y para los meses de octubre y diciembre tenemos 2 casos que representa el 2.2% que están asociados al consumo de 60 TB por mes.

Con respecto a los casos para la Hepatotoxicidad Hepatocelular y Hepatotoxicidad Colestasica el número de casos presentes durante la administración de Metformina durante el 2018 confirma una elevación por encima del doble del límite superior normal para el ALT y ALP, lo que confirma que 2 pacientes mujeres presentaron desde el inicio al tratamiento Hepatotoxicidad, una de ellas presentó Hepatotoxicidad Hepatocelular y la otra paciente presentó Hepatotoxicidad Colestásica con valores de 145,2 U/L y 300 U/L respectivamente para el mes de febrero; que fue una constante de crecimiento proporcional durante el año. Sin embargo, se encontró 2 pacientes con valores de 136.8 U/L y 337 U/L, para el primero y segundo respectivamente, estos pacientes no iniciaron

con Hepatotoxicidad, pero si la desarrollaron en los meses posteriores. Asimismo, la mayoría de los casos de Hepatotoxicidad Hepatocelular están asociados al consumo de 60 TB de Metformina en el mes. Lo que quiere decir que tras el consumo de Metformina siempre se ha presentado casos de Hepatotoxicidad Colestásica y Hepatotoxicidad Hepatocelular, alcanzando 1 y 2 casos por mes respectivamente.

Según los resultados hallados en la tabla 06 la Hepatotoxicidad asociada con la edad y sexo en pacientes con Diabetes Mellitus II y tratamiento con Metformina a dosis de 850 mg cada 12 horas, nos refleja que la proporción es por cada 3 mujeres con alteración hepática se presenta 1 hombre con Hepatotoxicidad Colestásica. En cuanto a la edad podemos deducir que las pacientes femeninas que se encuentran predispuestas a sufrir de hepatotoxicidad son pacientes mayores a 50 años; así mismo en cuanto a la edad de los pacientes masculinos la Hepatotoxicidad se refleja en pacientes mayores de 52 años.

Según el estudio de Morales L, Veléz Natalia y Muñoz O, (2016), con su tema de investigación “Hepatotoxicidad por Fármacos” dan a conocer que la edad avanzada, el sexo femenino y las comorbilidades incrementan el riesgo de sufrir Hepatotoxicidad.

El presente estudio no tuvo diferencias ni similitud con los antecedentes ya que estos no midieron los mismos resultados en cuanto a edad y sexo, pero de acuerdo a los casos individualizados se logra encontrar dos pacientes femeninas mayores de 65 años y 4 pacientes masculinos mayores de 60 años.

V. CONCLUSIONES

- a. Se obtuvo 4 casos de Hepatotoxicidad de 92 pacientes en estudio, este impacto se da a notar en un 5.4% de las unidades de análisis que se realizó.
- b. Se identificó los tipos de Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de las enzimas hepáticas (ALT Y ALP) en pacientes con Diabetes Mellitus II, encontrando dos tipos de Hepatotoxicidad: Hepatotoxicidad Hepatocelular que representa 2.2% y Hepatotoxicidad Colestásica que representa el 2.2% de los pacientes en estudio.
- c. Las dosis de Metformina asociadas a la presencia elevada de Transaminasas y Fosfatasa Alcalina administrada en pacientes con Diabetes Mellitus II es de 850 mg cada 12 horas. Lo que ha derivado en un aumento constante en una mínima proporción de casos de las Transaminasas y la Fosfatasa Alcalina, y se acentúa al número de casos en la enzima AST alcanzando hasta 18 casos que representa el 19.6%.
- d. Las dosis de Metformina asociadas a la presencia de Hepatotoxicidad en pacientes con Diabetes Mellitus II, evidencia que existe en el 2018 al menos dos casos de Hepatotoxicidad por 60 dosis administradas a cada paciente, alcanzando hasta 4 casos que representa el 5.4% de Hepatotoxicidad al año. Esto evidencia que los casos confirmados de Hepatotoxicidad resultan de aquellos que tuvieron un aumento constante de las Transaminasas y estuvieron asociados a pacientes con antecedentes de obesidad y consumo de alcohol.
- e. La Hepatotoxicidad de acuerdo a la edad y sexo en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II se obtuvo que la proporción es de 3/1 para mujeres respecto de los hombres, lo que representa el 6.25% para las mujeres y el 2.27% para los hombres en edades comprendidas

entre 52 a 60 años, lo que evidencia que las pacientes femeninas tienen mayor predisposición a una Hepatotoxicidad.

VI. RECOMENDACIONES

Después de haberse culminado el presente trabajo de investigación y conociendo los detalles de la problemática que se ha identificado, es pertinente hacer las siguientes recomendaciones orientadas a erradicar y/o mitigar el problema:

- a. Realizar un estudio de investigación prospectivo, ya que permitirá realizar el seguimiento farmacoterapéutico y trabajar de la mano con el equipo de salud (médicos, enfermeras, laboratoristas, etc.), para controlar estrictamente el comportamiento de los pacientes que consumen Metformina tomando en cuenta sus antecedentes, la automedicación y los factores de riesgo (obesidad, hipertensión, enfermedad renal, alcohol, tabaco y los estilos de vida) que puede afectar la investigación.
- b. Los análisis realizados para cada paciente deben ser mensuales para llevar un mejor control; asimismo se deben tomar en cuenta el tratamiento complementario y/o medicinal que brinda el Doctor fuera de su reporte médico que no se incluye a la historia clínica. Lo que permita recaudar la mayor información sobre dicha patología.
- c. Hacer seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes con Diabetes Mellitus II que consumen Metformina o fármacos asociados a la Metformina para controlar los efectos secundarios o dicha interacción entre ambos.
- d. Realizar estudios de otra molécula que reemplace a la Metformina para aquellos pacientes que sufran de insuficiencia renal o insuficiencia hepática por la hepatotoxicidad que la Metformina presenta en estos pacientes.

VII. DEDICATORIA

A Dios, pues sin él nada somos.

A mi madre, que es mi motor y motivo, le dedico este trabajo que, aunque me costó mucho esfuerzo y dedicación, me llena de gran satisfacción.

A mi Padre que es mi ángel quien me cuida y a mis hermanos que son mi motivación para seguir adelante.

VII. AGRADECIMIENTO

A nuestra Alma Mater, Universidad San Pedro y sus Docentes, por enseñarnos y así permitirnos adquirir conocimientos.

A mi asesora la Dra. Q.F. Marleny Escobedo Díaz, por su constante aporte en esta investigación y culminar con éxito mi trabajo.

A mi amigo, Q.F. José Abad Neira por estar pendiente en cada avance con respecto a mi trabajo de investigación y por su apoyo incondicional.

A mi amiga, Médico Cirujano Silvana Reyes Zavaleta por su constante apoyo y motivación para avanzar con el propósito de la investigación.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Brandt, A., Hernández Arriaga, A., Kehm, R., Sánchez, V., Cheng Jun, J., & Camarinha Silva, A. (2019). Metformin attenuates the onset of non-alcoholic fatty liver disease and affects intestinal microbiota and barrier in small intestine. *Scients Report*.
- Cano P, A., Cifuentes P, L., & Amariles, P. (2017). *Toxicidad hepática causada por medicamentos*. Colombia.
- Rojas de P, E., Molina, R., & Cruz. (2012). Definición, Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus. *Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 7-12.
- Rozman, C., & Farreras, C. (2009). *Tratado de Medicina Interna*. Madrid: Elsevier.
- Adriana Rosa, C. (2008). *Información que poseen los adolescentes diabéticos y su familia acerca de la enfermedad y su tratamiento*. Neuquen.
- Aguinaga Romero, G., & Barrera, F. (2014). *Determinación de factores que afectan la adherencia al tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus 2, que acuden a un club de diabético*. Quito - Ecuador.
- ALAD. (2018). *Asociación Latinoamericana de Diabetes*. Obtenido de Epidemiología de la diabetes en Latinoamérica – 25 años de GLED: <http://www.alad-americalatina.org/epidemiologia-de-la-diabetes-en-latinoamerica-25-anos-de-gled/>
- Alcalá Ocasu, S. (2016). *Efecto tóxico de la metformina, insulina y glibenclamida sobre la expresión de péptidos antimicrobianos en macrófagos y células epiteliales infectadas con Mycobacterium tuberculosis*. Aguascalientes.
- Angeles Gómez, C. (2015). *El desarrollo de la creatividad en los niños de 5 años de educación inicial*. Obtenido de <http://docplayer.es/43935487-El-juego-como-estrategia-didactica-para-el>
- Ángeles Huamán, M. (2017). *Conocimientos de diabetes mellitus y adherencia farmacológica en pacientes diabéticos del centro médico Mapfre Lima, 2016*. Lima.
- Ángeles, M. (2016). *Conocimientos de diabetes mellitus y adherencia farmacológica en pacientes diabéticos del Centro Médico MAPFRE Lima, 2016*. Obtenido de UCV Repositorio Institucional: <http://repositorio.ucv.edu.pe/handle/UCV/14245?show=full>
- BBC. (2016). *BBC Mundo*. Obtenido de https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/04/160406_salud_diabetes_oms_lb

- Blacio Samaniego, P. I. (2016). *Factores asociados a la no adherencia farmacológica en diabéticos de 40 a 79 años. Loja. 2016.* Loja - Ecuador.
- Blacio, P. (2017). *Factores asociados a la no adherencia farmacológica en diabéticos de 40 a 79 años*Loja 2016. Obtenido de Repositorio Universidad Nacional de Loja: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/18392>
- Bonilla Ibañez, C. P., & Gutierrez de Reales, E. (2014). *Research Gate*. Obtenido de Desarrollo y características psicométricas del instrumento para evaluar los factores que influyen en la adherencia a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en personas con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular:
file:///C:/Users/Cliente/Downloads/Desarrollo_y_caracteristicas_psicométricas_del_ins.pdf
- Cano Paniagua, A. (2017). *Epidemiología y factores asociados a Hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de la IPS universitaria clínica león XIII*". MEDELLÍN, COLOMBIA.
- Castillo Diaz, T. K. (2017). *Factores asociados a la adherencia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital Santa Rosa Piura.* Piura - Peru.
- Castillo, K. (22 de Mayo de 2017). *Factores asociados a la adherencia del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el hospital santa rosa de piura.* Obtenido de Repositrio UPAO: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2611>
- Castro Martínez, M. G., Castillo Amaya, V., Ochoa Aguilar, A., & Godínez Gutiérrez, S. A. (2014). La metformina y sus aplicaciones actuales en la clinica. *Med Int Méx*, 30:562-574.
- Centre for Molecular Medicine and Stem Cell Research. (2015). Metformin aggravates liver damage mediated by the immune system in mice.
- Centre for Molecular Medicine and Stem Cell Research, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, 69 Svetozara Markovica Street, 34 000, Kragujevac, Serbia. (2015). Metformin aggravates immune-mediated liver injury in mice.
- Chapa, J. (2018). Diabetes en Piura. *Diario Correo*, pág. 14.
- Cone , C., M Bachyrycz, A., & Murata, G. (2010). *Hepatotoxicity associated with metformin therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease.*
- Cortés, L., & Montoro, M. A. (2007). Datos de laboratorio: Pruebas hepáticas alteradas. *Unidad de Gastroenterología y Hepatología*, 701- 702.

- Domingo, B., Mata, M., Artola, S., Conthe, P., Mediavilla, J., & Miranda, C. (13 de Enero de 2016). *Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones*. Obtenido de EL SEVIER:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021265671500270X>
- Faruk, E., Akar, H., Erdem Soyaltın, U., & Ekinci, F. (2016). *A Rare Outcome Induced by Metformin Intoxication: Severe Lactic Acidosis and Hepatotoxicity*.
- García Cortésa , M., Andradea, R. J., Lucenb, M., González Granda, R., Camargoa, R., Fernández Bonillaa, E., . . . Alcántara, R. (2005). Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Elsiever*, 461-472.
- García Heredia, A., Riera Borrull, M., Fort Gallifa, I., Luciano Mateo, F., Cabre, N., Hernández Aguilera, A., . . . Camps, J. (2016). Metformin administration induces hepatotoxic effects in paraoxonase-1-deficient mice. *Publmed*.
- García Martín, M., & Zurita Molina, A. (2011). *Transaminasas: Valoración y significación clínica*. Santa Cruz de Tenerife.
- Giancaman, J. (2010). *Adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo ii en el Hospital de ANCUUD*. Obtenido de Universidad Austral de Chile:
<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2010/fcg429a/doc/fcg429a.pdf>
- González Benito, D., Escobar Conesa, R., Sánchez Ovejero, C., García Castañón, S., García Moreira, V., & Martínez Gago , M. (2018). Hepatitis aguda en paciente en tratamiento con metformina. *Farmacéuticos Comunitarios*, 176.
- González, D., Escobar , R., Sánchez C, C., García , S., García, V., & Martínez Gago, M. (2018). Hepatitis aguda en paciente en tratamiento con metformina. *Sociedad Española de Farmacia Comunitaria*.
- Grupo de Estudio de la diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS). (200). *Grupo de Estudio de la diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria*. Madrid: Ed. Harcourt.
- Guzmán Coronado , M. A. (2007). *Intervención farmacéutica a pacientes del club de diabéticos del hospital nacional de Chimaltenango*. Guatemala.
- Healthwise. (2018). Fosfatasa alcalina. *Northshore*.
- López Jaramillo, P., & Rodríguez , Y. (2017). *Epidemia de Diabetes Mellitus Tipo 2 en Latinoamérica*. Obtenido de <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/academedicina/vola-91/epidemiadediabetesmellitus1/>

- Lucena, M. I., Cohen, H., Herná, N., Bessone, F., Dacolb, C., Steph, C., . . . Andrade, R. J. (2011). Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad. *Elsiever*, 361-368.
- Machaca Mamani, E. (2018). *Nivel de conocimiento y adherencia al tratamiento en personas con diabetes tipo 2, que asisten al hospital regional "Manuel Nuñez Butrón" – Puno, 2017*. Puno.
- Martínez Candela, J. (2015). ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2? *Guía de actualización en diabetes*, 17.
- Mateo, V., & Ocampo, L. (2017). *Percepción que tienen las personas con diabetes mellitus sobre la aplicación de insulina*. Obtenido de Universidad Autónoma del estado de México: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/67938>
- Mecece, J. (2015). *Desarrollo del niño y del adolescente*. México D.F.: Editorial UPN.
- Mentelex. (enero de 2016). *Autoestima ¿qué es y qué importancia tiene?* Obtenido de <https://blog.mentelex.com/autoestima/>
- Ministerio de salud. (2016). *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la diabetes mellitus II en el primer nivel de Atención. Dirección de Prevención de Enfermedades*.
- Miralles Linares, F., Puerta Fernández, S., Bernal López, R., Tinahones, F. J., & Gomez Huelgas, R. (2012). Metformin-Induced Hepatotoxicity. *Diabetes Care*.
- Miralles Linares, F., Puerta Fernandez, S., Bernal Lopez, R., Francisco Tinahones, F. J., Andrade, R. J., & Gomez Huelgas, R. (2012). *Hepatotoxicidad inducida por metformina*. *Diabetes care*.
- Molina, Y. (2008). *Adherencia al tratamiento y su relación con la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que asisten al Programa de Diabetes del Hospital Nacional "Dos de Mayo": enero-febrero 2008*. Obtenido de Universidad Nacional Mayor de San Marcos Cybertesis: Adherencia al tratamiento y su relación con la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que asisten al Programa de Diabetes del Hospital Nacional "Dos de Mayo"
- Mora, M. (2014). *Factores vinculados a la adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos tipo 2, en la ciudad de rosario año 2014*. Obtenido de Universidad Abierta Interamericana imgbiblio: <http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC118058.pdf>

- Morantes Caballero, J. A., Londoño Zapata, G. A., Rubio Rivera, M., & Pinilla Roa, A. E. (2016). Metformina: más allá del control glucémico. *revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander*, 58-59.
- Olivera, Gonzales, Y. D., Soriano, V., Arriaga, A., Fortea, M., & Aguilar, N. (2010). *Hepatotoxicidad por metoformina*. España.
- Organizacion Mundial de la Salud. (2016). Diabetes . *OMS*.
- Organizacion Panamericana de la salud. (2017). *OPS Perú*. Obtenido de Apura el paso, vence ala Diabetes: https://www.paho.org/per.../index.php?option=com_content&view=article&id=3616:diabetes&Itemid=794
- Pérez Díaz, I. (2016). Diabetes mellitus. *PubMed*, 50-51.
- Pintado, M. (2016). *Factores asociados al incremento de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo II en el Área de Clínica del Hospital San Vicente de Paul de Pasaje 2015-2016*. Obtenido de Repositorio digital Universidad Nacional de Loja: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/17091>
- Ramirez Flores, J. A. (2012). *Efectividad de una intervención educativa en los médicos tratantes de enfermos diabéticos tipo 2 de un servicio de salud*. Santiago.
- Rivera Sotelo, G. T. (2017). *Factores que influyen en la adherencia al tratamiento*. Lima, Perú.
- Rodriguez Santana, W. E., & Serpa Bojorque, E. X. (2015). *PREVALENCIA DE NO ADHERENCIA A LA TERAPIA CON INSULINA Y FACTORES SOCIALES ASOCIADOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL "VICENTE CORRAL MOSCOSO", DE LA CIUDAD DE CUENCA*. Cuenca - Ecuador.
- Rozman , C., & Farreras , C. (2009). *Tratado de Medicina Interna*. 16th ed. Madrid. *Elsevier*.
- Saadi , T., Waterman, M., & Baruch, Y. (2013). *Metformin-induced mixed hepatocellular and cholestatic hepatic injury*. Hayfa, Israel.
- Saadi T , T., Waterman M , M., Yassin , H., & Baruch , Y. (2013). Lesión hepática mixta hepatocelular y colestásica inducida por metformina: reporte de caso y revisión de la literatura. *PUBLMED*.
- Salazar Prado, B. L., & Zepeda Hernández, L. S. (2013). *Adherencia al tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos en el Centro de Salud Perla María Norori de la ciudad de León*. León - Nicaragua.

- Salinas, R., Herrera, L., & Rodriguez, B. (2016). *Adherencia terapéutica a la insulino terapia en hospitales de segundo nivel de la región metropolitana de salud*. El salvador.
- Sánchez Rodríguez, A. (2009). Protocolos Diabetes Mellitus Tipo II. *SEMI*, 191-192.
- Sanchez urure, E. (2018). *Factores económicos y socioculturales asociados a la no adherencia al tratamiento farmacológico en adultos diabéticos tipo 2 que acuden al club de diabetes del H.R.H.D.E durante el intervalo de tiempo del 15 de enero al 15 de febrero del 2018*. Arequipa.
- Sánchez, E. (2018). *Factores económicos y socioculturales asociados a la no adherencia al tratamiento farmacológico en adultos diabéticos tipo 2 que acuden al Club de Diabetes del H.R.H.D.E durante el intervalo de tiempo del 15 de enero al 15 de febrero del 2018*. Obtenido de Universidad Nacional de San Agustín, Repositorio Institucional: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/5562>
- Sánchez, Y., Torres, Y., & Treminio, M. (2016). *Uso de la insulina en pacientes diabéticos tipo I en el Centro de Salud Perla María Noriri durante el año 2012*. Obtenido de Repositorio Universitario de Nicaragua: <http://repositorio.cnu.edu.ni/Record/RepoUNANL3664>
- Tolosa, A. (2013). *Efecto de drogas antidiabéticas sobre a diferenciación de células progenitora de medula ósea y la micro arquitectura de tejido óseo de rata(tesis doctoral)*. Buenos Aires: Universidad Nacional de las Platas.
- Vasquez Vargas, L. E. (2018). *Conocimiento sobre la medicación y su relación con la adherencia terapéutica en pacientes diabéticos del servicio de endocrinología del hospital nacional Hipólito Unanue en el periodo de julio - noviembre del 2016*. LIMA.

IX. ANEXOS Y APÉNDICES

INSTRUMENTO: 01



Anexo N° 01: Instrumento - Ficha Técnica de Recolección de Datos

**UNIVERSIDAD SAN PEDRO - FILIAL PIURA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

“HEPATOTOXICIDAD POR METFORMINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS II EN EL HOSPITAL JOSÉ CAYETANO HEREDIA, PIURA - 2018”

Nombre:..... Edad:.....

SEXO	¿Paciente recibió tratamiento todo el periodo de estudio?		¿El paciente fue adherente a su tratamiento prescrito?		¿Cuál es la dosis prescrita al paciente?		Valoración Bioquímica para Determinar Hepatotoxicidad en pacientes con Diabetes Mellitus II																				
	Resultados de análisis realizados a los pacientes con tratamiento de Metformina																										
						TGP (Transaminasa Glutámico Piruvica)					TGO (Transaminasa Glutámico Oxalacetica)					ALP (Fosfatasa Alcalina)											
M	Si	No	Si	No	850 mg/24 hrs	850 mg/12 hrs	F	M	A	J	A	O	D	F	M	A	J	A	O	D	F	M	A	J	A	O	D
F	Si	No	Si	No			B	R	R	N	O	C	I	B	R	R	N	O	C	I	B	R	R	N	O	C	I

Anexo:03 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON HEPATOTOXICIDAD POR METFORMINA

Edad	Sexo	Administración de Metformina		Indicadores de Hepatotoxicidad			Tipología	Patología asociada	Autores del estudio
		Dosis	Tiempo	ALT	ALP	AST			
73	F	850 mg 3 TB/día	3 semanas	95 U/L	4.506 U/L	8.09UL	Hepatocelular	No presenta	Olivera, y otros (2010)
61	M	1.700 mg 2TB/día	2 semanas	750 U/L	300 U/L	–	Hepatocelular	obesidad	Cone , M Bachyrycz, & Murata (2010)
61	M	1.700 mg 2TB/día	6 semanas	622 U/L	861 U/L	240 U/L	Mixta	No presenta	Miralles Linares, Puerta Fernánde, Bernal López, Tinahones, & Gomez Huelgas (2012),
19	M	40 TB de 850 mg	5 días	82 U/L	91 U/L	–	Hepatotoxicidad leve	No presenta	Faruk, Akar, Erdem Soyaltın, & Ekinci (2016)
65	F	850 mg 2TB/ día	6 semanas	1414 U/L	450 U/L	116 U/L	Hepatocellular Mixta	No presenta	González Benito, y otros (2018)
78	M	850 mg 1TB/ día	2 semanas	308 U/L	809 U/L	809 U/L	Hepatocelular Colestásica Mixta	No Presenta	Saadi T , Waterman M , Yassin , & Baruch , (2013).

Anexo:04

SIGLAS

ADA:	American Diabetes Association
ALT:	Alanina Aminotrasferasa
NAFLD:	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
TNF:	Factor de Necrosis Tumoral
NOS:	Óxido Nitrico Sintasa
DM:	Diabetes Mellitus
INEI:	Instituto Nacional De Estadística e Informática
MINSA:	Ministerio de Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
OMS:	Organización Mundial de la Salud
RUCAM:	Roussel Uclaf Causality Assessment Method
TGO:	Transaminasa Glutámico Oxalacética.
TGP:	Transaminasa Glutámico Piruvica

Anexo: 05

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Formulación del problema	Objetivos	Variables	Dimensiones	Instrumentos	Escala de medición
¿Es la Metformina un antidiabético que causa Hepatotoxicidad en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II que fueron atendidos por el Servicio de Endocrinología en el año 2018 en el Hospital - José Cayetano Heredia, Piura?	<p>Objetivo General Determinar la Hepatotoxicidad por Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus II atendidos en el Hospital – José Cayetano Heredia, Piura -2018.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los tipos de Hepatotoxicidad a partir de los análisis clínicos de las enzimas hepáticas (ALT Y ALP) en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. • Identificar las dosis de Metformina asociadas a la presencia elevada de Transaminasas y Fosfatasa Alcalina administrada en 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con Hepatotoxicidad. • Tratamiento con Metformina 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasa glutámica (ALT O TGP) • Transaminasa glutámica oxalacética (AST O TGO) • Fosfatasa Alcalina (ALP O FA) 	<p>Elevado Disminuido</p> <p>Elevado Disminuido</p> <p>Elevado Disminuido</p>	Dicotómica (si y no)

	<p>pacientes con Diabetes Mellitus II en el Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar la cantidad de dosis asociadas a la presencia de Hepatotoxicidad en pacientes con Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. • Identificar las dosis asociadas a la presencia de Hepatotoxicidad en pacientes con Diabetes Mellitus II Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. • Identificar la Hepatotoxicidad de acuerdo a la edad y sexo en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus II - Hospital José Cayetano Heredia, Piura - 2018. 				
--	--	--	--	--	--