

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Uso prolongado de metformina y anemia en pacientes con diabetes mellitus  
tipo 2**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**AUTORES:**

Bach. Martínez Igreda, Sara Yamilé

Bach. Vega Luna, Carolina Cristina

**ASESOR:**

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio

ORCID: 0000-0002-6805-6786

**CO-ASESOR:**

Med. Esp. Cuadros Rivera de Munaylla, Ivonne Edith

ORCID: 0009-0006-1232-5517

**NUEVO CHIMBOTE-PERÚ**

**2026**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**UNS**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DEL SANTA

**REVISADO Y V° B° DE:**

**ASESOR**

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio  
DNI: 18212554  
ORCID: 0000-0002-6805-6786

**CO-ASESOR**

Med. Esp. Cuadros Rivera de Munaylla, Ivonne  
Edith  
DNI: 07394668  
ORCID: 0009-0006-1232-5517

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**UNS**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DEL SANTA

**REVISADO Y Vº Bº DE:**

MC.Mg. Pérez Luján, Lorenzo Emilio  
**PRESIDENTE**  
DNI: 32816855  
ORCID: 0000-0001-9118-3938

MC.Mg. Beltrán Osorio Rafael Roberto  
**SECRETARIO**  
DNI: 32811980  
ORCID: 0000-0001-6464-0697

MC.Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio  
**INTEGRANTE**  
DNI: 18212554  
ORCID: 0000-0002-6805-6786

# ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUSTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el  
Aula Magna N°03 de la EPMH, siendo las 19:30 horas del  
día 15 de setiembre del 2026, dando cumplimiento a la Resolución N°  
196-2026-UNS-FC, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Lorenzo E.  
Pérez Luján, teniendo como miembros a Rafael E. Beltrán  
Osorio (secretario) (a), y Hugo A. Alpaca Salvador (integrante),  
para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico Cirujano,  
realizado por el, (la), (los) tesista (as) Bach. Vega Luna Cardona Cristine y Bach. Martínez Ignacia  
Sara Yamile, quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:  
"Uso prolongado de metformina y anemia en pacientes  
con diabetes mellitus tipo 2".

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas  
por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y  
sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como  
Bueno asignándole un calificativo de 17 (diecisiete) puntos, según  
artículo 111° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional del Santa,  
vigente (Resolución N° 337-2024-CU-R-UNS)

Siendo las 20:30 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando  
los miembros del Jurado en señal de conformidad

  
Nombre: Lorenzo Pérez Luján  
Presidente  
DNI: 32816855

ORCID: 0000-0001-9118-3939

  
Nombre: Hugo Alpaca Salvador  
Secretario (Asesor)  
DNI: 18212554

ORCID: 0000-0002-6805-6786

  
Nombre: Rafael Beltrán Osorio  
Integrante (Secretario)  
DNI: 32814980  
ORCID: 0000-0001-6464

Distribución: Integrantes J.E ( ), tesistas ( ) y archivo (02).





## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Sandra Sanchez  
Título del ejercicio: TESIS  
Título de la entrega: TESIS MARTINEZ Y VEGA.pdf  
Nombre del archivo: TESIS\_MARTINEZ\_Y\_VEGA.pdf  
Tamaño del archivo: 1.77M  
Total páginas: 68  
Total de palabras: 18,953  
Total de caracteres: 107,673  
Fecha de entrega: 23-ago-2026 11:06p. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entrega: 3016835743

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Uso prolongado de metformina y anemia en pacientes con diabetes mellitus  
tipo 2

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO

**AUTORES:**

Martínez Igreda, Sam Yamiké  
Vega Luna, Carolina Cristina

**ASESOR:**

Mc Mg. Alpaca Salvador Hugo Aurelio  
ORCID: 0000-0002-6805-6786

**CO-ASESOR:**

Med. Esp. Cuadros Rivera de Munaylla Ivonne  
ORCID: 0009-0006-1232-5517  
NUEVO CHIMBOTE-PERÚ  
2026

INFORME DE ORIGINALIDAD

|                     |                     |               |                         |
|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|
| 11 %                | %                   | 7 %           | 8 %                     |
| INDICE DE SIMILITUD | FUENTES DE INTERNET | PUBLICACIONES | TRABAJOS DEL ESTUDIANTE |

FUENTES PRIMARIAS

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1  | Submitted to Universidad Francisco Marroquín                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 %  |
|    | Trabajo del estudiante                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 2  | Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 %  |
|    | Trabajo del estudiante                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 3  | Submitted to Universidad Cesar Vallejo                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <1 % |
|    | Trabajo del estudiante                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 4  | Submitted to Docentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <1 % |
|    | Trabajo del estudiante                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 5  | Submitted to Universidad Nacional del Santa                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <1 % |
|    | Trabajo del estudiante                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 6  | Leobardo Sauque-Reyna, Matilde Damián-Hernández, Melchor Alpizar-Salazar, Neri A. Alvarez-Villalobos. "Eficacia de complejo B en la corrección de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes mexicanos con diabetes tipo 2 en tratamiento prolongado con metformina: estudio clínico de fase IV", Atención Primaria Práctica, 2024 | <1 % |
|    | Publicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
| 7  | Ruth Zuely Orella Dure, Laura Joy Ramirez, Maria Gisela Pineda Ozuna. "Concordancia entre el indice de masa corporal y la valoracion global subjetiva en el diagnostico nutricional de pacientes adultos con cancer. Estudio retrospectivo", Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción), 2026                             | <1 % |
|    | Publicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
| 8  | Maria Victorina López Varela, María Montes de Oca, Ronald Halbert, Adriana Muiño et al. "Comorbilidades y estado de salud en individuos con y sin EPOC en 5 ciudades de América Latina: Estudio PLATINO", Archivos de Bronconeumología, 2013                                                                                        | <1 % |
|    | Publicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
| 9  | Submitted to National University College - Online                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <1 % |
|    | Trabajo del estudiante                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 10 | Submitted to Universidad del Valle de Guatemala                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <1 % |
|    | Trabajo del estudiante                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 11 | Laura Andrea Domínguez Gallardo. "Factores asociados al déficit de vitamina B12 en personas mayores con diabetes mellitus tipo 2 tratadas con metformina",                                                                                                                                                                          | <1 % |

## DEDICATORIA

A Dios, por ser mi fortaleza y guía en cada etapa de este camino, brindándome sabiduría para alcanzar esta meta, sosteniendo mi fe en los días complejos y siendo mi amigo, padre y compañero a lo largo de toda mi formación.

A mis padres, Fernando y Martha, por todo su esfuerzo, su amor y su motivación. Gracias por cuidarme y caminar a mi lado en cada paso, este logro es completamente suyo.

A mis hermanas, por estar siempre presentes, ser mi gran apoyo y brindarme su valiosa compañía en todo momento.

Carolina Vega Luna

Dedico este trabajo con gran amor a Dios, por acompañarme, darme buena salud, y la fortaleza para continuar día a día.

A mi madre Violeta por el sacrificio, la confianza y el apoyo incondicional brindado desde el primer día. A la memoria de mi padre Walter, quien permanece en mi corazón y en cada uno de mis logros. Todo lo que he logrado ha sido gracias a ustedes y a su inmenso amor.

A mis hermanos Alberto, Walter, Aracely y Winy, por ser mi inspiración y ejemplo de perseverancia, esfuerzo y lucha.

Finalmente, a cada una de las personas que estuvieron y están presentes en la culminación de esta tan anhelada carrera.

Sara Martínez Igreda

## **AGRADECIMIENTO**

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Dios, por darnos vida, salud y sabiduría para culminar satisfactoriamente esta etapa de formación profesional.

A nuestros padres, con profundo amor y gratitud, por ser la motivación principal detrás de cada uno de nuestros objetivos y por su constante apoyo en cada fase de nuestras vidas.

El agradecimiento especial para nuestro asesor el Dr. Hugo Alpaca y nuestra co-asesora Dra.

Ivonne Cuadros, por compartir sus conocimientos, su valiosa guía y acompañamiento académico, les agradecemos su disposición, paciencia y compromiso con nuestro crecimiento profesional.

Asimismo, agradecer al personal de salud del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón y Centro de Salud Yugoslavia que nos brindaron su apoyo y las facilidades necesarias durante el proceso de recolección de información, haciendo posible la realización de este estudio. De la misma manera, a los pacientes que participaron en esta investigación, por su confianza, tiempo y disposición para colaborar con el estudio. Sin su participación, este trabajo no habría sido posible.

A nuestros amigos, por su apoyo, solidaridad y valiosa compañía durante este proceso. Gracias a sus palabras de aliento y por compartir los desafíos, aprendizajes y momentos que formaron parte de este camino.

## ÍNDICE GENERAL

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>                              | <b>15</b> |
| 1. <b>DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....</b>             | <b>15</b> |
| 2. <b>OBJETIVOS.....</b>                                          | <b>17</b> |
| 2.1. <b>OBJETIVO GENERAL .....</b>                                | <b>17</b> |
| 2.2. <b>OBJETIVOS ESPECIFICOS .....</b>                           | <b>17</b> |
| 3. <b>FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....</b>                           | <b>18</b> |
| 4. <b>JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA .....</b>                       | <b>18</b> |
| 5. <b>LIMITACIONES .....</b>                                      | <b>20</b> |
| <b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>                            | <b>21</b> |
| 1. <b>ANTECEDENTES .....</b>                                      | <b>21</b> |
| 2. <b>MARCO CONCEPTUAL .....</b>                                  | <b>24</b> |
| 2.1. <b>DIABETES MELLITUS TIPO 2.....</b>                         | <b>24</b> |
| 2.2. <b>ANEMIA .....</b>                                          | <b>25</b> |
| 2.3. <b>METFORMINA .....</b>                                      | <b>26</b> |
| 2.4. <b>INTERACCIÓN ENTRE METFORMINA Y ANEMIA.....</b>            | <b>27</b> |
| 2.5. <b>FACTORES ASOCIADOS A ANEMIA EN PACIENTES CON DIABETES</b> | <b>29</b> |
| <b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA .....</b>                            | <b>32</b> |
| 1. <b>MATERIALES.....</b>                                         | <b>32</b> |
| 1.1. <b>TIPO DE INVESTIGACIÓN.....</b>                            | <b>32</b> |
| 1.2. <b>UNIVERSO.....</b>                                         | <b>32</b> |
| 1.3. <b>POBLACIÓN.....</b>                                        | <b>32</b> |
| 1.4. <b>UNIDAD DE ANÁLISIS .....</b>                              | <b>32</b> |
| 1.5. <b>MUESTRA.....</b>                                          | <b>33</b> |
| 1.6. <b>CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>                          | <b>34</b> |
| 2. <b>MÉTODOS .....</b>                                           | <b>35</b> |
| 2.1. <b>DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....</b>                         | <b>35</b> |
| 2.2. <b>VARIABLES.....</b>                                        | <b>35</b> |
| 2.3. <b>OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....</b>                 | <b>36</b> |
| 2.4. <b>MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....</b>                 | <b>38</b> |
| 2.5. <b>INSTRUMENTO DE MEDICIÓN: .....</b>                        | <b>39</b> |
| 2.6. <b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>              | <b>40</b> |

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| 2.7. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS .....    | 41 |
| 3. ASPECTOS ÉTICOS.....                         | 43 |
| CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....       | 44 |
| 1. RESULTADOS.....                              | 44 |
| 2. DISCUSIÓN.....                               | 54 |
| CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 59 |
| 1. CONCLUSIONES .....                           | 59 |
| 2. RECOMENDACIONES.....                         | 60 |
| CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....   | 61 |
| CAPÍTULO VII: ANEXOS.....                       | 67 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|                                                                                                                                                                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio .....                                                                                                                                          | <b>46</b> |
| <b>Tabla 2.</b> Análisis multivariado de los factores asociados a la presencia de anemia mediante regresión de Poisson (Modelos con tiempo de consumo continuo y categorizado).....                                                    | <b>48</b> |
| <b>Tabla 3.</b> Análisis multivariado de los factores asociados a la presencia de anemia mediante regresión de Poisson (Modelos con tiempo de consumo continuo y categorizado) y la variable dosis diaria de manera cuantitativa. .... | <b>49</b> |
| <b>Tabla 4.</b> Características sociodemográficas y clínicas según el tipo de anemia. ....                                                                                                                                             | <b>50</b> |
| <b>Tabla 5.</b> Análisis multivariado de los factores asociados a la presencia de anemia normocítica mediante regresión de Poisson. ....                                                                                               | <b>51</b> |
| <b>Tabla 6.</b> Análisis de correlación entre covariables bioquímicas, antropométricas y clínicas. ....                                                                                                                                | <b>52</b> |
| <b>Tabla 7.</b> Análisis de regresión lineal múltiple entre la concentración de hemoglobina y el tiempo de consumo.....                                                                                                                | <b>53</b> |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1.</b> Esquema de diseño del estudio .....                    | <b>35</b> |
| <b>Figura 2.</b> Flujograma del proceso de selección de la muestra..... | <b>45</b> |

## ÍNDICE DE ANEXOS

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ANEXO N° 1.</b> Constancia de aprobación por el comité de ética .....                                                                                  | 67 |
| <b>ANEXO N° 2.</b> Ficha de recolección de datos.....                                                                                                     | 68 |
| <b>ANEXO N° 3.</b> Consentimiento informado.....                                                                                                          | 69 |
| <b>ANEXO N° 4.</b> Análisis univariado de los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la presencia de anemia mediante regresión de Poisson..... | 71 |
| <b>ANEXO N° 5.</b> Análisis univariado de los factores sociodemográficos y clínicos asociados al tipo de anemia mediante regresión de Poisson .....       | 72 |
| <b>ANEXO N° 6.</b> Análisis de regresión lineal simple entre la concentración de hemoglobina y el tiempo de consumo.....                                  | 73 |

## RESUMEN

**Introducción:** La anemia representa una complicación frecuente y relevante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya que agrava el deterioro vascular y sistémico. Aunque la metformina es el pilar farmacológico en esta población, la evidencia sugiere que el tratamiento prolongado podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de anemia. Por ello, resulta necesario evaluar en nuestro contexto el impacto del tiempo de exposición a metformina sobre la frecuencia de anemia en esta población. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la frecuencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y el uso prolongado de metformina ( $\geq 5$  años). **Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal y ambispectivo. Se incluyó a 210 pacientes con DM2 tratados con metformina en el Servicio de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón y el Centro de Salud Yugoslavia durante el periodo 2025-2026. La recolección de datos se realizó mediante una ficha estructurada combinando historias clínicas y entrevistas. Se aplicó la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado para el análisis bivariado, y regresión de Poisson con varianza robusta para estimar las Razones de Prevalencia ajustadas (RPa) al 95 % de confianza, complementado con regresión lineal múltiple. **Resultados:** La frecuencia global de anemia fue del 16,7 %. El uso de metformina durante  $\geq 5$  años duplicó de forma independiente la prevalencia de anemia (RPa = 2,076;  $p = 0,027$ ). El análisis de regresión lineal múltiple demostró que por cada año adicional de consumo la hemoglobina disminuyó en promedio 0,125 g/dL ( $B = -0,125$ ;  $p < 0,001$ ). La dosis diaria no mostró asociación independiente con la anemia. Predominó la anemia normocítica (88,57 %), seguida de la microcítica (11,43 %), sin registrar casos macrocíticos. En la submuestra de anémicos evaluados para vitamina B12, no se registraron deficiencias, identificándose solo un caso en rango limítrofe (276,90 pg/mL). **Conclusión:** Existe una asociación independiente entre el uso prolongado de metformina ( $\geq 5$  años) y la presencia de anemia en pacientes con DM2, evidenciándose una caída progresiva de la hemoglobina proporcional al tiempo de exposición, de manera independiente a la dosis diaria.

**Palabras clave:** Metformina, anemia, diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina, deficiencia de vitamina B12

## ABSTRACT

**Introduction:** Anemia is a frequent and significant complication in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), as it exacerbates vascular and systemic deterioration. Although metformin is the mainstay of treatment in this population, evidence suggests that prolonged treatment may be a risk factor for the development of anemia. Therefore, it is necessary to evaluate, in our context, the impact of metformin exposure time on the frequency of anemia in this population.

**Objective:** To determine the association between the frequency of anemia in patients with type 2 diabetes mellitus and prolonged metformin use ( $\geq 5$  years). **Materials and methods:** Observational, analytical, cross-sectional, and ambispective study. Two hundred and ten patients with T2DM treated with metformin at the Endocrinology Service of the Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital and the Yugoslavia Health Center were included during the period 2025-2026. Data collection was carried out using a structured form combining medical records and interviews. Fisher's exact test or chi-square test was used for bivariate analysis, and Poisson regression with robust variance was used to estimate adjusted prevalence ratios (aPR) at a 95% confidence level, supplemented by multiple linear regression. **Results:** The overall frequency of anemia was 16.7%. Metformin use for  $\geq 5$  years independently doubled the prevalence of anemia (aPR = 2.076;  $p = 0.027$ ). Multiple linear regression analysis showed that for each additional year of use, hemoglobin decreased by an average of 0.125 g/dL ( $\beta = -0.125$ ;  $p < 0.001$ ). Daily dose did not show an independent association with anemia. Normocytic anemia predominated (88.57%), followed by microcytic anemia (11.43%), with no macrocytic cases reported. In the subsample of anemic patients evaluated for vitamin B12, no deficiencies were recorded, with only one case identified as borderline (276.90 pg/mL). **Conclusion:** There is an independent association between prolonged metformin use ( $\geq 5$  years) and the presence of anemia in patients with type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), with evidence of a progressive decrease in hemoglobin proportional to the duration of exposure, independent of the daily dose.

Keywords: Metformin, anemia, type 2 diabetes mellitus, hemoglobin, vitamin B12 deficiency

# **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

## **1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

La anemia es definida como una afección caracterizada por la capacidad insuficiente de transporte de oxígeno en la sangre hacia los tejidos a causa de la disminución de los eritrocitos o hemoglobina. Existen diferentes factores asociados a su etiología, tales como la carencia de vitaminas y minerales, infecciones, enfermedades crónicas, trastornos hereditarios, secundaria a fármacos, entre otros (Organización Mundial de la Salud [OMS]; Terry et al.2019).

Es considerada un problema de salud global, la OMS refiere que esta patología se presenta en más del 27 % de la población mundial, afectando a aproximadamente 2,000 millones de personas. En Latinoamérica el 22% de la población padece de esta afección mientras que en nuestro país supera aquellas cifras alcanzando el 32% (Gonzales et al .2021).

La diabetes mellitus es considerada un trastorno metabólico crónico, en la cual los niveles de glucemia son elevados, está asociada a la ineficiencia del páncreas o a una respuesta inadecuada a la insulina; al pasar los años afecta a diferentes sistemas del organismo contribuyendo a una causa importante de morbilidad (OMS, 2023).

Existen diferentes tipos de diabetes, entre los que destacan la tipo 1, tipo 2, gestacional y otros. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por la “utilización ineficaz de la insulina” y la alteración progresiva de su secreción. Es el tipo más frecuente de diabetes representando un 90-95% y su desarrollo se encuentra asociado a diversos factores de riesgo como el exceso de peso corporal y la inactividad física (Organización Panamericana de la Salud ,2020).

A nivel mundial, 537 millones de adultos presentan diabetes. En nuestro país, más de un millón de habitantes presentan aquella patología, afectando al 4,9% de individuos mayores de 14 años, con una mayor prevalencia en la población femenina. Dentro de este panorama, la diabetes mellitus tipo 2 constituye la forma predominante,

representando la gran mayoría de los casos registrados (Federación Internacional de Diabetes, 2021; Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2021).

Actualmente la metformina continúa siendo uno de los tratamientos más empleados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y constituye históricamente el tratamiento de primera línea. A nivel nacional corresponde al medicamento más usado tanto en monoterapia como en combinación con otros hipoglucemiantes (Revilla, 2019). La metformina es un fármaco perteneciente a las biguanidas, su efecto hipoglucemiante se debe a la disminución de la gluconeogénesis, así mismo incrementa la sensibilidad de la insulina a tejidos periféricos y disminuye la absorción intestinal de la glucosa. Dentro de los efectos secundarios asociados a su consumo destacan las náuseas, diarrea y el dolor abdominal, así mismo su uso prolongado puede relacionarse con deficiencia de vitamina B12 y lo que podría contribuir al desarrollo de anemia (Arauz et al., 2020; Administración de alimentos y medicamentos, 2016; Terry et al. 2019).

Existen estudios que asocian anemia y el consumo de metformina, sin embargo, los resultados no son uniformes. Esta asociación se ha fundamentado en la evidencia que relaciona el uso de este fármaco y el déficit de B12, si bien es cierto los mecanismos fisiopatológicos involucrados no están del todo dilucidados; se cree que se produce principalmente por una alteración en la absorción y metabolismo de la vitamina B12. El mecanismo más aceptado sugiere que la metformina antagoniza el calcio, interfiriendo con la unión dependiente de calcio del complejo factor intrínseco-vitamina B12 al receptor de cubilina, disminuyendo entonces su absorción a nivel ileal (Cean et al, 2022).

Dado que el tema del presente estudio forma parte de la lista de prioridades de investigación del Instituto Nacional de Salud 2019-2023, la cual considera a la anemia en el sexto lugar y a la diabetes mellitus, dentro de las enfermedades crónicas cardiometabólicas, en el tercer lugar, resulta de vital importancia su abordaje (Instituto Nacional de Salud [INS], 2023). Con respecto a nuestra región Ancash, la lista de prioridades regionales de investigación para la salud 2015-2021 está encabezada por las enfermedades no transmisibles, siendo parte de ellas, la diabetes mellitus (INS, 2023). Por otro lado, la anemia constituye una complicación frecuente en pacientes con diabetes mellitus, registrando una prevalencia que oscila entre el 11 % y el 45 % (Daniel

et al., 2022). Aunque su origen es multifactorial y suele atribuirse principalmente a la enfermedad renal crónica, resulta relevante explorar otros mecanismos fisiopatológicos que expliquen esta complicación. Dado que la presencia de anemia incrementa la vulnerabilidad a sufrir complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales secundarias a la hipoxia tisular, se hace indispensable identificar oportunamente las alteraciones hematológicas. En consecuencia, ante la evidencia no concluyente respecto a la relación entre la metformina y la anemia, se plantea la siguiente pregunta de investigación. ¿Se asocia el uso prolongado de metformina ( $\geq 5$  años) a una mayor frecuencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre la frecuencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con el uso prolongado de metformina  $\geq 5$  años.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la prevalencia de anemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
- Determinar las características clínico-demográficas e identificar factores asociados a la presencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
- Determinar las características clínico-demográficas e identificar factores asociados al tipo de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
- Determinar los factores clínico-demográficos asociados a la concentración de hemoglobina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
- Evaluar la correlación entre el índice de masa corporal y control glucémico con la dosis diaria y el tiempo de consumo de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con anemia y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

### 3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

**H<sub>0</sub>:** No existe asociación entre el uso prolongado de metformina ( $\geq 5$  años) y la frecuencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

**H<sub>1</sub>:** Existe asociación entre el uso prolongado de metformina ( $\geq 5$  años) y la frecuencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

### 4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

El presente trabajo de investigación se fundamenta en la reciente evidencia científica que asocia el consumo prolongado de metformina y el déficit de vitamina B12, el cual puede favorecer al desarrollo de anemia. Sin embargo, los resultados con respecto a la asociación entre el uso de metformina y anemia muestran notable heterogeneidad.

Donnelly et al (2020) y Davis et al (2023) reportan que dosis elevadas, así como un tiempo prolongado de exposición se asocian con mayor riesgo de presentar anemia y disminuciones en los niveles de hemoglobina, así mismo mencionan que la deficiencia de vitamina B12 no explica por sí sola esta disminución, mientras que Aroda et al. (2016) observaron un aumento progresivo de su prevalencia, alcanzando valores del 14,3 % a los 5 años y de 21% a los 9 años de seguimiento. Por el contrario, meta análisis como el de Yang et al. (2019) y Deng et al. (2023) no hallaron una asociación significativa, atribuyendo este resultado a periodos de seguimiento insuficientes para detectar la manifestación hematológica.

En el Perú, la evidencia sobre esta problemática es limitada y presenta importantes limitaciones de diseño. Antecedentes nacionales como los de Reyes (2019) en Arequipa y Mahmoud (2023) en Lima no encontraron una asociación significativa entre el uso de metformina y la anemia. Sin embargo, Reyes (2019) evaluó una muestra reducida ( $n = 20$  pacientes con diabetes), lo que resta potencia estadística para detectar diferencias reales; mientras que Mahmoud (2023) analizó exposición al medicamento por tres meses mediante pruebas bivariadas simples, omitiendo el tiempo de tratamiento acumulado a largo plazo. Estas limitaciones metodológicas han favorecido que, en el ámbito local, la anemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 continúe

atribuyéndose de forma casi exclusiva a la nefropatía diabética o a trastornos inflamatorios, subestimando el impacto del tratamiento farmacológico prolongado.

Dada las diferencias metodológicas entre estudios, la variabilidad de los resultados y la limitada evidencia en nuestro país justifican la necesidad de continuar investigando esta asociación.

Aunque un ensayo clínico sería el diseño ideal para establecer causalidad, un estudio transversal analítico permite determinar la prevalencia de anemia, evaluar su asociación con la cronicidad del tratamiento con metformina y caracterizar las alteraciones eritrocitarias en condiciones de práctica clínica real. En establecimientos de salud de nivel II, donde el dosaje de B12 no siempre está disponible, los índices eritrocitarios constituyen una alternativa accesible y de bajo costo para orientar la sospecha etiológica de la anemia.

Los resultados de esta investigación permitirán determinar la prevalencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que consumen metformina por más de 5 años, así como caracterizar los tipos de anemia mediante parámetros hematimétricos. Dado que la anemia en pacientes con DM2 suele atribuirse de manera predominante a la enfermedad renal crónica, los resultados de este estudio contribuirán a visibilizar otras causas potencialmente subdiagnosticadas, como la deficiencia de vitamina B12 asociada al tratamiento con metformina. Asimismo, aportarán evidencia local que podrá orientar estrategias de tamizaje, seguimiento y optimizar la suplementación de vitamina B12 mejorando la atención integral de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Finalmente, será de utilidad para el diseño de futuras investigaciones y podrá servir como base para la actualización de protocolos clínicos, especialmente en contextos donde la metformina constituye el tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2.

## 5. LIMITACIONES

Este estudio presenta algunas limitaciones en primera instancia al ser de diseño transversal, solo permite identificar asociaciones entre el uso prolongado de metformina y la anemia, lo que genera un sesgo de temporalidad debido a que no es posible establecer causalidad. El dosaje de vitamina B12 se determinó únicamente en pacientes con anemia, lo que restringe la evaluación de la deficiencia subclínica de cobalamina en la población no anémica. El empleo de un muestreo no probabilístico consecutivo puede conllevar a un sesgo de selección, pues los participantes fueron reclutados entre aquellos pacientes que acudieron a los establecimientos de salud durante el periodo de estudio, limitando la representatividad de la muestra en la población objetivo. Adicionalmente, los resultados de los hemogramas tomados de las historias clínicas introducen la posibilidad de un sesgo de medición, debido a la variabilidad entre los equipos de laboratorio, reactivos y calibraciones que existen entre el hospital y la posta de salud. Algunas variables, como la presencia de gastropatías, se obtuvieron mediante autorreporte, lo que puede ocasionar sesgo de información o de recuerdo. Por último, aunque se ajustó el análisis multivariado por edad, gastropatías y dosificación de metformina, es posible que existan factores no medidos que produzcan sesgo de confusión residual.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 1. ANTECEDENTES

Han sido publicados diferentes estudios a nivel nacional e internacional que han explorado la relación entre el uso de metformina y la disminución de vitamina B12; sin embargo, la evidencia sobre su asociación con la anemia aún es limitada y contradictoria. Aunque la alteración metabólica inducida por este fármaco se ha atribuido clásicamente a la deficiencia de vitamina B12 por antagonismo del calcio en la absorción ileal, la relación directa entre el uso de metformina y el desarrollo de anemia presenta hallazgos heterogéneos en la literatura (Cean et al., 2022).

Donnelly et al. (2020) evaluaron la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante datos de ensayos controlados aleatorizados (ADOPT y UKPDS) y una cohorte poblacional (GoDARTS). En el estudio ADOPT, la anemia comenzó a evidenciarse desde los 6 meses de seguimiento; asimismo, se evaluó el riesgo de anemia, teniendo a las sulfonilureas como grupo de referencia obteniéndose un OR ajustado de 1,93 (IC 95%: 1,10 - 3,38) para el grupo de pacientes que consumían metformina. Por otro lado, en el ensayo UKPDS, se evidenció anemia a partir de los 3 años de seguimiento, observándose un riesgo mayor en pacientes tratados con metformina (OR ajustado = 4,42; IC 95%: 2,28 - 8,57). En GoDARTS, cada 1 g/día adicional de metformina se asoció con un incremento anual del 2 % en el riesgo de anemia. Los autores señalaron que estas disminuciones tempranas de hemoglobina no parecen explicarse únicamente por la deficiencia de vitamina B12, sugiriendo que otros mecanismos podrían contribuir a la anemia inducida por metformina.

Estos hallazgos coinciden con el ensayo clínico aleatorizado realizado por Aroda et al. (2016), en el que se administró metformina a una dosis de 850 mg dos veces al día. Los autores evidenciaron que los niveles bajos de vitamina B12 fueron más frecuentes en los usuarios de metformina en comparación con el grupo placebo a los cinco años de seguimiento, reportando asimismo una mayor prevalencia de anemia en el grupo tratado, siendo del 14,3 % a los 5 años y de 21% a los 9 años de seguimiento. En el noveno año, la prevalencia de anemia fue mayor en los participantes con deficiencia de vitamina B12 que consumían metformina, aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística. No obstante, cabe señalar que la evaluación de la anemia se realizó únicamente en los

participantes del grupo tratado con metformina y que los índices eritrocitarios no fueron medidos de forma sistemática, lo que pudo limitar la detección de anemia macrocítica asociada al déficit de cobalamina.

Asimismo, en el estudio prospectivo de Davis et al. (2023), realizado en 1 492 participantes, se reportó una mayor probabilidad de anemia en pacientes que recibían dosis elevadas de metformina ( $> 1\,700 - 2\,000$  mg/día: OR = 2,45; IC 95 %: 1,40–4,22 y  $> 2\,000$  mg/día: OR = 2,46; IC 95 %: 1,31–4,59), mientras que las dosis de  $1\,000 - 1\,700$  mg/día no mostraron una asociación significativa. Además, evidenciaron una reducción progresiva e inversamente proporcional en la concentración de hemoglobina, destacando que el riesgo de anemia y la caída de la hemoglobina ocurrieron de manera independiente a la deficiencia de vitamina B12 y sin alterar significativamente el VCM.

De forma complementaria, Morita et al. (2026), en un estudio de cohorte retrospectivo, evaluaron los cambios en la concentración de hemoglobina a corto y largo plazo tras el inicio de metformina en comparación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, los autores encontraron que durante los primeros 3 meses, la hemoglobina disminuyó significativamente en el grupo de metformina (de  $14,74 \pm 0,22$  a  $14,39 \pm 0,23$  g/dL), mientras que en el grupo tratado con inhibidores de la DPP-4 no se observaron variaciones significativa. Sin embargo, el análisis a largo plazo que fue evaluado a los cinco años no mostró diferencias significativas en la disminución anual de la hemoglobina entre ambos grupos ( $-0,0572$  frente a  $-0,0725$  g/dL/año,  $p = 0,31$ ). En cuanto a la dosis de metformina, no mostró una asociación independiente con el cambio en los niveles de hemoglobina, concluyendo que el fármaco genera un descenso transitorio inicial, pero no una disminución progresiva clínicamente relevante a largo plazo.

Por su parte, Lingam et al. (2023) compararon los parámetros hematológicos entre usuarios y no usuarios de metformina, encontrando que el 46 % de los pacientes presentó anemia, siendo la normocítica la más frecuente. Aunque los usuarios de metformina mostraron un VCM promedio más alto que los no usuarios, este se correlacionó con la exposición acumulada al fármaco. Estos hallazgos sugieren que el uso prolongado de metformina induce cambios hematológicos que preceden o acompañan a la anemia. De forma complementaria, en el estudio transversal de Kim et al. (2019) realizado en 1,111 pacientes, la anemia se asoció significativamente con la deficiencia de vitamina B12, no obstante, los autores destacaron que la mayoría de los pacientes anémicos presentaron

un VCM dentro de los rangos normales, observándose macrocitosis típica ( $VCM > 100$  fL) en solo 13 casos, lo que sugiere la coexistencia de etiologías multifactoriales o patrones normocíticos en esta población. En esta misma línea de análisis observacional, Rojbi et al. (2023) en un estudio transversal de 200 pacientes con diabetes tipo 2, demostraron que los niveles medios de vitamina B12 fueron significativamente menores en los pacientes tratados con metformina en comparación con quienes no la recibían (356,9 pg/ml frente a 460,9 pg/ml;  $p < 0,01$ ), asimismo, evidenciaron que el déficit de vitamina B12 se asoció de manera independiente con la presencia de anemia y macrocitosis, estando condicionado tanto por la dosis diaria como por la duración del tratamiento farmacológico. Por su parte en el estudio transversal de Ballal et al (2025) el cual incluyó 205 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina en un hospital de Manipal se obtuvieron datos similares. Hallaron un aumento estadísticamente no significativo de anemia con el uso de metformina ( $p = 0,18$ ), detectando 52 casos de anemia, lo que representa el 25,4% de la población total del estudio. Aunque se encontró que el 75% de los sujetos con niveles bajos de B12 mostraron un cuadro de anemia macrocítica, no se estableció asociación estadísticamente significativa, entre la deficiencia de vitamina B12 y la anemia macrocítica.

Por otro lado, diversos metaanálisis han mostrado resultados divergentes respecto a la prevalencia global de la anemia. El metaanálisis de Deng et al. (2023), que incluyó 26 estudios y 17,343 pacientes, reportó que el riesgo global de anemia no difirió significativamente entre los usuarios de metformina y los controles ( $OR = 1,10$ ; IC 95 %: 0,64–1,91), incluso al estratificar por el Índice de Uso de Metformina ( $MUI \leq 5$  y  $MUI > 5$ ). Resultados similares fueron informados por Yang et al. (2019) en su metaanálisis de 31 estudios, donde el uso de metformina se asoció con un mayor riesgo de deficiencia de vitamina B12 (especialmente en tratamientos de al menos tres años y con dosis  $\geq 2\,000$  mg/día), pero sin diferencias significativas en la prevalencia de anemia. No obstante, ambos grupos de investigadores concluyeron que estas observaciones responden a una importante limitación metodológica de la literatura primaria, dada la escasa cantidad de ensayos que incluyeron a la anemia como resultado primario y la alta heterogeneidad en los criterios diagnósticos.

A nivel nacional, la evidencia publicada sobre esta relación es escasa. Reyes (2019) evaluó a 20 pacientes diabéticos y 20 no diabéticos con resistencia a la insulina que

usaban metformina entre 3 y 10 años, sin evidenciar una asociación significativa entre el uso del fármaco y la deficiencia de vitamina B12 o la presencia de anemia al comparar dosis  $\leq 1\,700$  mg/día frente a  $> 1\,700$  mg/día; sin embargo, el reducido tamaño muestral limitó la potencia del análisis estadístico para detectar diferencias reales.

En conjunto, la evidencia sugiere que el uso prolongado de metformina, particularmente a dosis moderadas a altas, se asocia de manera consistente con la deficiencia de vitamina B12. Sin embargo, la relación directa entre la metformina y la aparición de anemia continúa siendo controvertida, lo que resalta la necesidad de estudios que evalúen simultáneamente la duración del tratamiento y la dosis como factores determinantes del riesgo hematológico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Esta incertidumbre evidencia una brecha de conocimiento respecto al impacto del tiempo de consumo de metformina sobre la presencia de anemia, lo que justifica la necesidad de realizar investigaciones que exploren las alteraciones hematimétricas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según la exposición acumulada al fármaco.

## **2. MARCO CONCEPTUAL**

### **2.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La diabetes mellitus tipo 2 representa entre el 90% y el 95% de todos los casos de diabetes y se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina y resistencia periférica a su acción. Además, se asocia con alteraciones en la secreción de insulina, relacionados con factores genéticos, procesos inflamatorios y el estrés metabólico (American Diabetes Association [ADA], 2026).

El diagnóstico de DM2 se establece cuando cumple al menos uno de los siguientes criterios: hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ , glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas después de prueba de tolerancia oral a la glucosa o glucosa plasmática aleatoria  $\geq 200$  mg/dl en pacientes sintomáticos o con crisis hiperglucémicas (ADA, 2026). En ausencia de síntomas, el diagnóstico requiere la confirmación mediante dos pruebas anormales, ya sea de la misma muestra o dos muestras de prueba separada. No obstante, en pacientes sintomáticos, una glucosa plasmática aleatoria  $\geq 200$  mg/dL es suficiente para el diagnóstico (ADA, 2026).

## 2.2. ANEMIA

La anemia se define como un trastorno caracterizado por la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre, como consecuencia de una concentración de hemoglobina inferior a los valores normales establecidos según la edad y el sexo (OMS, 2011).

De acuerdo con los criterios de la OMS (2011), los puntos de corte para el diagnóstico de anemia varían según el sexo. En mujeres se considera anemia cuando la hemoglobina es inferior a 12 g/dL, clasificándose como leve entre 11.0 y 11.9 g/dL, moderada entre 8.0 y 10.9 g/dL y severa menor de 8.0 g/dL. En varones el punto de corte es inferior a 13 g/dL, con anemia leve entre 11.0 y 12.9 g/dL, moderada entre 8.0 y 10.9 g/dL y severa menor de 8.0 g/dL.

Para la evaluación inicial de la anemia, se requiere un hemograma completo que incluya la medición de hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios. Estos últimos permiten determinar la morfología eritrocitaria e incluyen el volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM) (Loscalzo et al, 2022; Torres, 2015).

Desde el punto de vista morfológico, las anemias se clasifican según el VCM en microcíticas, normocíticas y macrocíticas. Las anemias microcíticas, caracterizadas por un VCM disminuido ( $< 80$  fL), se asocian principalmente a la anemia ferropénica, seguida de las talasemias, y pueden observarse en etapas avanzadas de enfermedades inflamatorias crónicas (Torres, 2015).

Las anemias normocíticas presentan un VCM dentro de rangos normales (80–100 fL) y constituyen uno de los tipos más frecuentes, representando hasta el 60 % de los casos. La forma más representativa es la anemia de enfermedad crónica, asociada a patologías como insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, hepatopatías crónicas, artritis reumatoide e infecciones crónicas. Asimismo, la anemia ferropénica en fases iniciales puede manifestarse como normocítica (Lirola, 2003).

Por su parte, las anemias macrocíticas se caracterizan por un VCM elevado ( $> 100$  fL) y son menos prevalentes. Entre sus principales causas se encuentran el alcoholismo y las anemias megaloblásticas secundarias al déficit de folatos o

vitamina B12, micronutrientes esenciales para la síntesis de ADN y la maduración nuclear de los eritrocitos (Lirola, 2003).

### **2.3. METFORMINA**

La metformina es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, es eficaz, seguro y de bajo costo, capaz de reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, eventos cardiovasculares y mortalidad (ADA, 2026). Pertenece al grupo de las biguanidas y actúa como antihiperglucemiante, con efectos favorables sobre la hemoglobina glucosilada, sin inducir aumento de peso ni hipoglucemia, lo que contribuye a la reducción de la mortalidad cardiovascular (Albai et al., 2023; Fernandez et al., 2018).

Su mecanismo principal consiste en disminuir la producción hepática de glucosa, reducir la absorción intestinal y aumentar la sensibilidad a la insulina. En el hígado, activa la proteína quinasa activada por el adenosín monofosfato, inhibiendo genes gluconeogénicos y estimulando la oxidación de ácidos grasos (Fernández et al., 2018). Estudios recientes han ampliado la comprensión de su mecanismo de acción, evidenciando que la metformina no solo tiene efecto a nivel del hepatocito sino también a nivel intestinal. Sebo et al (2026) sustenta esto en la inhibición de la absorción intestinal de glucosa producto del aumento de la glucólisis inducido por la inhibición del complejo I en las mitocondrias de los enterocitos, la estimulación del transporte de glucosa al colon y la estimulación de la secreción del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1).

La metformina se absorbe principalmente en el intestino delgado, no se une a proteínas plasmáticas y no sufre metabolismo hepático. Se elimina casi en su totalidad en forma activa por vía renal y presenta una vida media aproximada de 5 a 6 horas (Fernández et al., 2018).

En cuanto a la dosificación, aunque la dosis máxima recomendada es de 2 550 mg diarios, los beneficios terapéuticos no suelen incrementarse por encima de los 2 000 mg al día. El tratamiento generalmente se inicia con 500 mg una vez al día junto con los alimentos, incrementándose de forma gradual hasta alcanzar dosis

habituales de 1 000 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada es de 850 mg tres veces al día (Corcoran y Jacobs, 2023).

Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de metformina son de tipo gastrointestinal, presentándose hasta en un 30 % de los pacientes. Entre ellos se incluyen náuseas, indigestión, dolor abdominal y diarrea, los cuales suelen manifestarse al inicio del tratamiento y resolverse de manera espontánea. Para minimizar estos efectos, se recomienda iniciar con dosis bajas, aumentar gradualmente y administrar el medicamento junto con los alimentos (Corcoran y Jacobs, 2023).

Diversos estudios han demostrado que el uso prolongado de metformina se asocia con una disminución de los niveles séricos de vitamina B12, lo cual adquiere relevancia clínica debido a su relación con la anemia y la neuropatía periférica. (Goodman et al., 2019; ADA, 2026).

#### **2.4. INTERACCIÓN ENTRE METFORMINA Y ANEMIA**

Los mecanismos mediante los cuales la metformina se asocia al desarrollo de anemia aún no se encuentran completamente dilucidados. No obstante, la teoría más aceptada establece que este fármaco induce una deficiencia de vitamina B12, la cual puede evolucionar hacia una anemia macrocítica (Infante et al., 2021). Otras hipótesis han propuesto la alteración de la microbiota intestinal y cambios en el metabolismo del hierro como posibles mecanismos adicionales implicados en esta asociación.

Infante et al. (2021) describen diversos mecanismos propuestos, entre los que se incluyen la interferencia en la absorción ileal dependiente de calcio del complejo factor intrínseco–vitamina B12, la alteración de la motilidad intestinal con sobrecrecimiento bacteriano, cambios en la circulación enterohepática de los ácidos biliares, la acumulación hepática de vitamina B12 con disminución de su disponibilidad tisular y la reducción en la secreción del factor intrínseco por las células parietales gástricas.

La hipótesis más aceptada sostiene que la metformina actúa como antagonista del calcio, alterando la absorción dependiente de este mineral del complejo factor intrínseco–vitamina B12 en el íleon terminal. El calcio luminal es esencial para la unión del complejo al receptor de cubilina en las células ileales; sin embargo, la

metformina modificaría la disponibilidad de calcio, interfiriendo en este proceso Cean et al. (2022) y Sayedali et al. (2023) señalan que la metformina protonada induce una carga positiva en la membrana de la célula ileal, lo que genera repulsión electrostática de los cationes de calcio e impide la adecuada unión del complejo factor intrínseco–vitamina B12 al receptor de cubilina.

Se ha descrito que las reservas hepáticas de vitamina B12 son aproximadamente de 2 500 pg, por lo que se requerirían varios años de tratamiento con metformina para que estas se agoten. Sayedali et al. (2023) indican que, en condiciones normales, este proceso podría tardar alrededor de cinco años; sin embargo, factores concomitantes como gastritis atrófica o el uso de inhibidores de la bomba de protones pueden acelerar la depleción de dichas reservas.

Estudios observacionales han demostrado que el riesgo de deficiencia de vitamina B12 aumenta en pacientes que reciben dosis elevadas de metformina y tratamientos prolongados. Wooley et al. (2018) reportaron mayor riesgo en pacientes tratados con dosis superiores a 1 000 mg/día durante más de tres años, mientras que Ko et al. (2014) encontraron un riesgo hasta cuatro veces mayor en aquellos con uso  $\geq 10$  años y dosis diarias  $\geq 2\,000$  mg, en comparación con tratamientos de menor duración y dosis.

La deficiencia de vitamina B12 ocasiona alteraciones en la síntesis de ADN y produce anomalías hematológicas, entre las que destaca la anemia megaloblástica. Esta se caracteriza por la presencia de eritrocitos grandes, estructuralmente anormales e inmaduros, denominados megaloblastos, como consecuencia de una hematopoyesis ineficaz (Infante et al., 2021).

Aunque la relación directa entre metformina y anemia aún no está totalmente establecida, múltiples estudios han documentado que la deficiencia de vitamina B12 un factor de riesgo bien demostrado puede derivar en anemia megaloblástica con uso prolongado de este fármaco, especialmente en dosis elevadas y tratamientos de largo plazo (Arauz et al., 2020).

Si bien la deficiencia de vitamina B12 constituye el mecanismo más reconocido mediante el cual la metformina puede inducir anemia, estudios recientes han propuesto otras vías fisiopatológicas. Estas sugieren que los efectos del fármaco

sobre la hematopoyesis, la inflamación crónica de bajo grado y el metabolismo del hierro podrían contribuir al desarrollo de anemia normocítica o microcítica, incluso en pacientes con niveles séricos normales de vitamina B12.

## **2.5. FACTORES ASOCIADOS A ANEMIA EN PACIENTES CON DIABETES**

La anemia es una comorbilidad frecuente en personas con diabetes mellitus con una prevalencia que oscila entre el 11 % y el 45 % (Daniel et al., 2022), y su relevancia se reconoce cada vez más como un aspecto fundamental del cuidado diabético. Según estudios recientes, la anemia afecta a una proporción significativa de personas con diabetes, a la vez que repercute considerablemente en los resultados clínicos y la calidad de vida (Antoniadou et al, 2025). La anemia en pacientes diabéticos tiene una etiología multifactorial; Antoniadou et al (2025) menciona que la anemia parece aumentar con la edad avanzada y mayor duración de la DM2 relacionado con la inflamación crónica, el diagnóstico concomitante de enfermedad renal crónica (ERC) el cual afecta la producción de eritropoyetina y la hematopoyesis, asimismo se mencionan factores que repercuten en la absorción y metabolismo del hierro, folato y vitamina B12 este último relacionado con el consumo prolongado de metformina.

La enfermedad renal crónica constituye un factor importante asociado a anemia en pacientes con diabetes. La ERC se caracteriza por una disminución progresiva de la función renal, evaluada mediante la tasa de filtración glomerular (TFG) y la presencia de albuminuria. La anemia es una complicación frecuente de la ERC, principalmente por la reducción de la producción de eritropoyetina endógena, aunque también intervienen factores como inflamación, déficit de hierro y vitaminas, y acumulación de toxinas urémicas. Esta anemia suele ser normocítica y normocrómica y puede presentarse desde estadios tempranos de la enfermedad (G2–G3), con descensos de hemoglobina cuando la TFG alcanza alrededor de 70 ml/min en hombres y 50 ml/min en mujeres. En estadios más avanzados y en pacientes en diálisis, hasta un 90% presenta anemia (Cases et al., 2018).

La DM en sí misma se caracteriza por una inflamación crónica, en la cual se establecen niveles elevados de proteínas de fase aguda y citocinas

proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, especialmente en individuos con complicaciones existentes relacionadas con la DM. Estos podrían no solo afectar directamente la eritropoyesis en la médula ósea sino también la vida útil de los eritrocitos periféricos.

Con respecto a la anemia por deficiencia de vitamina B12, se ha evidenciado múltiples factores que pueden predisponer a la aparición de esta. La edad avanzada constituye un factor de riesgo bien documentado para la deficiencia de vitamina B12. En adultos mayores de 65 años, la absorción intestinal de esta vitamina se encuentra reducida debido a la disminución de la secreción gástrica de ácido clorhídrico y de factor intrínseco, lo que limita la liberación de vitamina B12 proveniente de los alimentos y aumenta la probabilidad de anemia (Tiwari et al., 2023).

Otro de los factores asociados en la relación entre metformina y deficiencia de vitamina B12 es la dosis y la duración del tratamiento. Estudios han demostrado que dosis elevadas ( $\geq 1500$  mg/día) y tratamientos prolongados ( $>4$  años) se asocian con un mayor riesgo de reducción de los niveles séricos de vitamina B12, lo que puede derivar en anemia megaloblástica (ADA, 2026; Infante et al., 2021; Ko et al., 2014). Este hallazgo subraya la importancia de monitorizar los niveles de vitamina B12 en pacientes que reciben tratamiento prolongado con metformina, especialmente aquellos con síntomas de anemia o neuropatía periférica. En el metaanálisis realizado por Faghir-Ganji et al (2024), la prevalencia anemia en la población diabética fue 35.45%.

Condiciones que afectan el estómago o el intestino, como gastritis crónica, cirugía de bypass gástrico o gastrectomía, así como el uso prolongado por más de un año de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H<sub>2</sub>, interfieren en la absorción de vitamina B12 al alterar la secreción de ácido gástrico y del factor intrínseco. El ácido gástrico convierte el pepsinógeno en pepsina, liberando la vitamina B12 de las proteínas de los alimentos; su deficiencia reduce la liberación y absorción de la vitamina, aumentando el riesgo de anemia. Otras condiciones relacionadas incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, anemia perniciosa y dietas vegetarianas estrictas (Tiwari et al., 2023; Swarnakar et al., 2022).

Los pacientes con diabetes y anemia tienden a presentar más comorbilidades, hospitalizaciones más frecuentes y mayor riesgo de mortalidad. Además, la anemia puede afectar la interpretación de la hemoglobina glicosilada, produciendo valores falsamente bajos; aunque no existe consenso sobre la magnitud de esta desviación, variaciones de  $\pm 0,5 \%$  se consideran clínicamente relevantes (Antoniadou, 2025). En conjunto, estos factores mencionados interactúan para modificar la probabilidad de aparición de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La identificación y monitoreo de estas variables es fundamental para prevenir complicaciones hematológicas y optimizar el manejo clínico de estos pacientes

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **1. MATERIALES**

#### **1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El presente trabajo de investigación es de tipo aplicada ya que busca resolver un problema práctico inmediato. Sigue un diseño de estudio observacional, porque no hay manipulación de las variables, es analítico puesto que interesa la búsqueda de asociación entre las variables, de corte transversal debido a que la medición de la exposición y del desenlace se realizó en un momento determinado en el tiempo. Asimismo, de acuerdo a la recolección de la información es de tipo ambispectiva, ya que combina datos retrospectivos obtenidos de historias clínicas con datos prospectivos recolectados directamente durante el desarrollo del estudio.

#### **1.2. UNIVERSO**

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina.

#### **1.3. POBLACIÓN**

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina atendidos de manera ambulatoria en el Servicio de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón y en el programa de Enfermedades No Transmisibles del Centro de Salud Yugoslavia en el periodo 2025–2026 que cumplan con los criterios de selección.

#### **1.4. UNIDAD DE ANÁLISIS**

Paciente con diabetes mellitus tipo 2 tratado con metformina atendido de manera ambulatoria en el Servicio de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón y en el programa de Enfermedades No Transmisibles del Centro de Salud Yugoslavia en los años 2025-2026.

## 1.5. MUESTRA

### 1.5.1. DISEÑO MUESTRAL

Muestreo mixto por etapas (muestreo no probabilístico consecutivo y muestreo probabilístico aleatorio simple).

### 1.5.2. TAMAÑO MUESTRAL

Para la determinar el tamaño muestral se utilizó el programa Epidat para una proporción esperada de 14,3% de pacientes con anemia en tratamiento con metformina en base al estudio de Aroda et al (2016), nivel de confianza 95% y precisión absoluta de 5%, mediante el empleo del programa ya descrito se obtuvo un tamaño muestral de mínimo 159 sujetos de estudio.

Además, tomando en cuenta el modelo multivariado, se tuvo en cuenta los criterios de Peduzzi & Concato, el cual recomienda que el tamaño de la muestra debe estar relacionado con el número de variables predictoras o independientes y que al menos se debe tener 10 eventos por cada variable predictora.

$$EPV = \frac{\text{Número de eventos } (n_1)}{\text{Número de variables independientes } (k')} \geq 10$$

EPV: Eventos por variable

k': 3 variables

independientes n: 30

Estimando una prevalencia esperada del 14,3% y proyectando la inclusión de hasta 3 variables de confusión principales en el modelo multivariado ajustado final (requiriendo un mínimo de 30 eventos positivos), se calculó:

$$x = \frac{100 \times 30}{14,3} = 210 \text{ participantes}$$

Por lo tanto, se consideró un tamaño muestral conformado por 210 pacientes atendidos en el departamento de Endocrinología del del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón y en el programa de

Enfermedades No Transmisibles del Centro de Salud Yugoslavia en el año 2026.

## **1.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **1.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina
- Pacientes atendidos de manera ambulatoria en el Servicio de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón y Centro de Salud Yugoslavia
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado de manera voluntaria, entendiendo los riesgos y beneficios del estudio.
- Pacientes con al menos 4 recetas expedidas de metformina en un año
- Pacientes mayores de 18 años

### **1.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

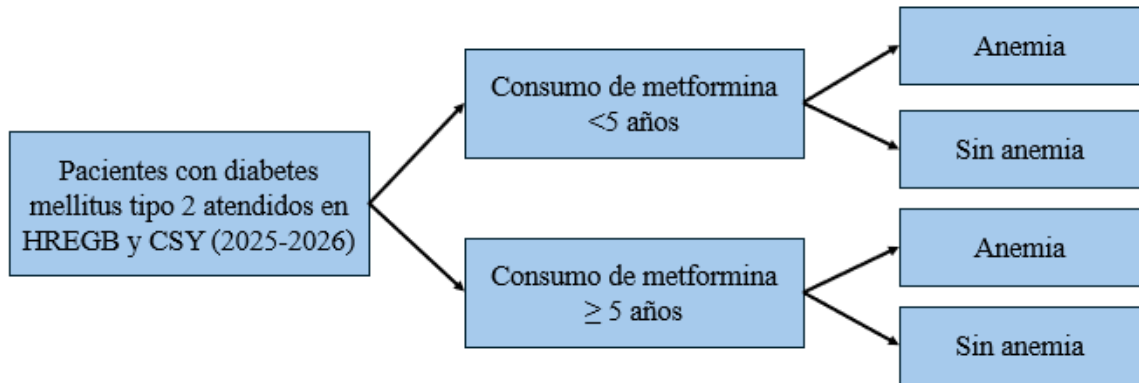
- Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 que además tengan diagnóstico de anemia secundaria a enfermedad crónica, enfermedad renal crónica con TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o que se encuentren en tratamiento de diálisis.
- Pacientes en tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones durante más de 1 año.
- Pacientes que hayan recibido suplementos de hierro y/o vitamina B12 (inyectables u orales)
- Pacientes vegetarianos estrictos (que evitan todos los productos de origen animal, incluidos lácteos y huevos).
- Pacientes con antecedentes de gastrectomía, colectomía, resección intestinal mayor o cirugía bariátrica.
- Pacientes gestantes o en periodo de lactancia.
- Paciente con antecedentes de enfermedades hematológicas.

## 2. MÉTODOS

### 2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

**Figura 1.**

*Esquema de diseño del estudio*



*Nota.* HREG = Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, CSY = Centro de Salud Yugoslavia

### 2.2. VARIABLES

- **Variable independiente:** Uso prolongado de metformina ( $\geq 5$  años)
- **Variable dependiente:** Anemia
- **Variables intervinientes:** Dosificación de metformina, edad, sexo, gastropatías, tiempo de diabetes índice de masa corporal, establecimiento de salud, control glicémico.

### 2.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variable                            | Tipo de variable       | Definición conceptual                                                                                                           | Definición operacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Escala de medición | Indicadores                          |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| <b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>         |                        |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                                      |
| <b>Anemia</b>                       | Cualitativa dicotómica | Disminución de la concentración de hemoglobina a valores por debajo del límite establecido (OMS, 2023).                         | Se realizó el diagnóstico de anemia, empleando los valores de Hemoglobina (Hb) obtenidos por el laboratorio. Se clasificaron los resultados en las siguientes categorías:<br><b>Con anemia:</b> Hb <13 g/dl en hombres y Hb <12 g/dl en mujeres<br><b>Sin anemia:</b> Hb ≥13 g/dl en hombres y Hb ≥12 g/dl en mujeres | Nominal            | Sí- No                               |
| <b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>       |                        |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                                      |
| <b>Uso prolongado de metformina</b> | Cualitativa dicotómico | Medicamento hipoglucemiante del grupo de las biguanidas utilizado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (Atauqui, 2023) | Se obtuvo la información acerca del tiempo del consumo de metformina con un punto de corte de 5 años (Aroda, 2016; Deng, 2023), a través de la ficha de recolección de datos.<br><b>Sí: consumo de metformina ≥ 5 años</b><br><b>No: consumo de metformina &lt;5 años</b>                                             | Nominal            | Sí- No                               |
| <b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>     |                        |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                                      |
| <b>Dosificación de metformina</b>   | Cualitativa politómica | Dosificación: Cantidad en miligramos (dosis) de metformina prescrito en el tratamiento del paciente.                            | La dosis diaria de metformina se registró en miligramos por día (mg/día) a través de la ficha de recolección de datos. Posteriormente se realizó la agrupación de la dosis diaria en 3 categorías (Davis et al, 2023):<br><b>&lt;1700mg, 1700 - 2000mg, &gt;2000mg</b>                                                | Ordinal            | <1700mg<br>1700 - 2000 mg<br>>2000mg |
| <b>Edad</b>                         | Cuantitativa discreta  | Tiempo que ha vivido una persona, contando desde su nacimiento                                                                  | Años cumplidos registrados en la ficha de recolección de datos.                                                                                                                                                                                                                                                       | Razón              | Años                                 |
| <b>Gastropatías</b>                 | Cualitativa dicotómica | Patología que altere la absorción de la vitamina B12, como gastritis, síndrome de malabsorción                                  | Información obtenida mediante la ficha de recolección de datos:<br><b>Sí:</b> presenta alguna gastropatía diagnosticada que afecta la absorción de vitamina B12<br><b>No:</b> no presenta alguna gastropatía diagnosticada que afecta la absorción de vitamina B12                                                    | Nominal            | Sí- No                               |

|                                 |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |                                                   |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| <b>Sexo</b>                     | Cualitativa dicotómica | Conjunto de atributos biológicos, que se asocian con características físicas y fisiológicas, como los cromosomas, la expresión génica, el nivel y la función hormonal, y la anatomía reproductiva y sexual (OMS,2021)                                                                                              | Condición biológica del participante, registrada en la historia clínica o ficha de recolección de datos, categorizada en:<br><b>Femenino=1</b><br><b>Masculino =0</b>                                                                                                                                                                                                                           | Nominal | femenino-masculino                                |
| <b>IMC</b>                      | Cualitativa politómica | Indicador simple de la relación entre la masa corporal y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad (OMS,2025)                                                                                                                                                             | Variable calculada mediante la fórmula<br>$IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$<br>a partir de los datos registrados en la historia clínica. Evaluada de forma continua y categorizada en:<br><b>Bajo peso:</b> <18 kg/m <sup>2</sup><br><b>Normopeso:</b> 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup><br><b>Sobrepeso:</b> 25- 29,9 kg/m <sup>2</sup><br><b>Obesidad:</b> >30 kg/m <sup>2</sup> | Ordinal | Bajo peso<br>Peso normal<br>Sobrepeso<br>Obesidad |
| <b>Tiempo de diabetes</b>       | Cuantitativa continua  | Periodo transcurrido desde el diagnóstico médico formal de la diabetes mellitus tipo 2 hasta el momento de la evaluación clínica (ADA,2026)                                                                                                                                                                        | Duración cronológica de la enfermedad cuantificada en años desde la fecha de diagnóstico registrada en la historia clínica del paciente                                                                                                                                                                                                                                                         | Razón   | Años                                              |
| <b>Control glicémico</b>        | Cualitativa dicotómica | Parámetro de evaluación del control glucémico promedio basado en la prueba de hemoglobina glicosilada HbA1c , considerada la prueba estándar para determinar el nivel glucémico promedio de los últimos dos a tres meses, cuyo valor de control óptimo se establece en menos 7% en adultos no gestantes.(ADA,2026) | Porcentaje de HbA1c registrado en la prueba de laboratorio de la historia clínica. Evaluado de forma cuantitativa continua y categorizado en:<br><b>Controlado:</b> <7%<br><b>No controlado:</b> ≥ 7%                                                                                                                                                                                           | Nominal | Controlado<br>No controlado                       |
| <b>Establecimiento de salud</b> | Cualitativa dicotómica | Lugar que realiza atención de salud en régimen ambulatorio o de internamiento, con fines de prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, para mantener o restablecer el estado de salud de las personas (Ministerio de Salud, 2014).                                                          | Se registró el establecimiento donde el paciente recibió atención para el control de DM2 de acuerdo a la historia clínica.                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nominal | Hospital<br>Posta                                 |

## 2.4. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se presentó a la Dirección de la Escuela Profesional de Medicina Humana el proyecto de tesis para su evaluación y aprobación por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional del Santa. Tras obtener la aprobación (Anexo N°1), se enviaron cartas de presentación a la Dirección del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón (HREGB) y a la Jefatura de la Red de Salud Pacífico Sur para solicitar las autorizaciones de acceso a las historias clínicas y la ejecución del estudio en los consultorios de Endocrinología del HREGB y del programa de Enfermedades No Transmisibles del Centro de Salud Yugoslavia (CSY).

Para la obtención de la información se emplearon la entrevista directa presencial y telefónica, la encuesta mediante un cuestionario estructurado (Anexo N°2) para registrar datos de filiación, antropométricos y de tratamiento, el consentimiento informado (Anexo N°3) y el análisis documental de las historias clínicas. Una vez obtenidas las autorizaciones correspondientes, se acudió a los consultorios, donde se identificó a los pacientes con diagnóstico de DM2 que consumían metformina.

El procedimiento de selección de la muestra se desarrolló en dos etapas bajo un diseño de muestreo mixto. En la primera fase, se desarrolló la captación presencial mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, se entrevistó a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 a medida que acudían a sus citas de control en el área de triaje y consultorios externos. Tras verificar el consumo de metformina, solicitar la firma del consentimiento informado y aplicar la ficha de recolección de datos, se entrevistó a un primer grupo de 210 pacientes. En la segunda fase, tras la entrega del padrón general de ambas instituciones se identificaron 467 historias clínicas de pacientes usuarios de metformina. A partir de este listado, en primer lugar, se revisaron las 210 historias clínicas de los pacientes captados presencialmente para verificar los criterios de elegibilidad y contar con los exámenes de laboratorio, se excluyeron 51 historias (33 del HREGB y 18 del CSY) por registros incompletos, ausencia de hemograma o Tasa de Filtración Glomerular menor de 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, obteniendo un subgrupo de 159 participantes elegibles de esta captación directa. Para completar el tamaño

muestral calculado de 210 participantes, se procedió a la selección de las historias clínicas restantes mediante un muestreo probabilístico aleatorio simple realizado sobre las 257 historias restantes del padrón. De estas, se excluyeron 47 historias (24 del HREGB y 23 del CSY) por consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones, diagnóstico de enfermedad renal crónica, ausencia de hemograma completo, imposibilidad de contacto telefónico o negativa a participar en el estudio. De esta manera, se reclutó a los 51 participantes faltantes mediante contacto telefónico, consolidando una muestra final total de 210 pacientes (99 del HREGB y 111 del CSY) con datos clínicos y analíticos completos.

La presencia de anemia y la caracterización de los parámetros eritrocitarios se determinaron a partir de los registros del hemograma completo en la historia clínica. En el subgrupo de participantes identificados con anemia ( $n = 35$ ), se programó la toma de muestra sanguínea para el dosaje cuantitativo de vitamina B12, por razones de inasistencia a la cita programada o pérdida de contacto posterior, el dosaje se concretó en 13 de los 35 pacientes anémicos. Las muestras obtenidas fueron derivadas para su procesamiento según lo especificado en el apartado de instrumentos de medición. Toda la información recolectada en las fichas fue digitada en una matriz primaria en Microsoft Excel y posteriormente exportada al paquete estadístico SPSS versión 27 para el procesamiento analítico correspondiente.

## **2.5. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN:**

Para la determinación de la concentración sérica de vitamina B12, se realizó la extracción de muestras sanguíneas en condiciones estandarizadas de acuerdo a lo establecido por el Instituto Nacional de Salud (2026) en el documento ITT -CNSP-539: Instrucciones para la Toma de Muestras de Sangre Mediante Punción Venosa y Muestra de Plasma. En la fase preanalítica, se recolectó una muestra de sangre venosa periférica en tubos secos con gel separador y activador de coágulo. Inmediatamente se transportaron bajo cadena de frío al laboratorio acreditado para su procesamiento, en un tiempo menor a 1 hora desde su obtención. Posteriormente, en el laboratorio, las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos

para la obtención del suero libre de hemólisis, el cual fue utilizado para la determinación de vitamina B12.

La concentración de vitamina B12 se cuantificó mediante un analizador automático Maglumi 800 (Snibe Diagnostics, Shenzhen, China), empleando el kit de reactivos MAGLUMI Vitamin B12 mediante la técnica de quimioluminiscencia (CLIA). El sistema ejecutó de forma integral y automatizada todas las fases del proceso: en primer lugar, sometió la muestra de suero a un pretratamiento alcalino para disociar la vitamina B12 endógena de sus proteínas transportadoras sanguíneas. Posteriormente, la vitamina B12 liberada compitió con una molécula sintética marcada con la sustancia quimioluminiscente ABEI (N-(4-Aminobutyl)-N-ethylisoluminol) por los sitios de unión del Factor Intrínseco fijado en micropartículas magnéticas. Finalmente, tras la separación magnética y los ciclos de lavado para eliminar las fracciones no unidas, la adición automatizada de las soluciones desencadenantes (Starters) activó la emisión fotónica, la intensidad de la señal quimioluminiscente generada fue medida por el equipo y resultó inversamente proporcional a la concentración de vitamina B12 en la muestra.

El kit posee un rango analítico de medición de 12,5 a 2000,0 pg/mL. Los resultados se expresaron en picogramos por mililitro (pg/mL) y se interpretaron como normal > 298pg/mL, zona límite 204-298 pg/mL y deficiencia ≤ 203 pg/mL

## **2.6. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La recolección de información se realizó mediante una ficha estructurada (Anexo N°2), elaborada por los investigadores, la cual permitió registrar de manera sistemática las variables de la investigación. Esta ficha consta de cuatro secciones:

- Primera sección, registra en la parte superior la fecha de recolección, el número de ficha y el establecimiento de salud (Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón o Centro de Salud Yugoslavia) en donde fue atendido el paciente. Asimismo, abarca variables demográficas como la edad, sexo, lugar de procedencia y número telefónico a fin de contactar con el paciente para la realización del dosaje de B12 en caso de que lo requiera.
- La segunda sección, recoge datos antropométricos como el peso, talla, obtenidos de la Ficha de seguimiento del caso de diabetes y la tarjeta de control propia de cada establecimiento, disponibles en la historia clínica,

además se registraron variables como el tiempo de diagnóstico de diabetes, antecedentes patológicos, y la dieta. Esta información fue obtenida mediante la entrevista y corroborada con la historia clínica.

- La tercera sección, recolecta información respecto al tratamiento con metformina, variables como la frecuencia de consumo, dosis en mg/día y tiempo de consumo en años.
- La cuarta sección, queda reservada para los datos de laboratorio obtenidos de la historia clínica, como las del hemograma (hemoglobina en g/dL, VCM en fL, HCM en pg y CHCM en g/dL), creatinina, glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada y dosaje de vitamina B12 en caso de presentar anemia. La presencia de anemia se determinó según los criterios de la OMS y su morfología se clasificó de acuerdo al VCM en microcítica, normocítica o macrocítica.

Finalmente, para garantizar la confidencialidad y el anonimato de los participantes, no se registraron datos de identificación directa, asignando en su lugar un código numérico correlativo a cada ficha de recolección de datos.

## **2.7. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS**

Los datos obtenidos mediante la ficha de recolección y los parámetros hematimétricos se ingresaron en Excel 2021 y se analizaron con SPSS 27. Los datos recolectados fueron tabulados y depurados en una matriz de Microsoft Excel para el control de calidad y posteriormente exportados al paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 27.0 para su análisis. La evaluación de la normalidad para las variables cuantitativas continuas se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En la fase descriptiva y bivariada, las variables cualitativas se presentaron en frecuencias absolutas y porcentajes, empleándose la prueba de Chi-cuadrado de independencia o la prueba exacta de Fisher, según el cumplimiento de los supuestos de frecuencias esperadas. Para las variables cuantitativas (como edad, tiempo de diabetes y parámetros de laboratorio), aquellas con distribución normal se resumieron con media y desviación estándar, comparándose mediante la prueba t de Student, mientras que las que no tuvieron distribución normal se

expresaron en mediana y rango intercuartílico, analizándose con la prueba U de Mann-Whitney.

Para los análisis multivariados de regresión de Poisson con varianza robusta (tanto para presencia de anemia como para tipo de anemia), se aplicó el criterio de Hosmer-Lemeshow seleccionando en la fase univariada las variables con valor  $p < 0,25$ , estimándose las Razones de Prevalencia crudas (RPc) y ajustadas (RPa) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para la presencia de anemia se construyeron dos modelos multivariados ajustados: el primero considerando el tiempo de consumo de metformina como variable cuantitativa continua y el segundo categorizándolo ( $\geq 5$  años frente  $< 5$  años). De manera complementaria, se ejecutó un modelo de regresión lineal multivariado tomando la concentración de hemoglobina como variable dependiente continua. La correlación entre variables cuantitativas (años de consumo, dosis de metformina, concentración de HbA1c e IMC) se analizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ). Se consideró un nivel de significancia estadística de  $p < 0,05$  para todas las decisiones analíticas finales.

Por último, la concentración sérica de vitamina B12 se analizó únicamente de forma descriptiva, reportando las frecuencias, porcentajes y estadísticos de dispersión como la media y desviación estándar. Esto debido a que solo se realizó la medición en trece de los pacientes con anemia.

### **3. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional del Santa Constancia N° 001-2026 (Anexo N°1). Asimismo, la investigación se ejecutó en cumplimiento de los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). En respeto al principio de autonomía, se solicitó la firma del consentimiento informado escrito a cada uno de los participantes (Anexo N° 3), tras brindarles información detallada e inteligible sobre los objetivos del estudio y su carácter voluntario. Para salvaguardar la confidencialidad y la privacidad de los datos médicos de los pacientes, no se registraron nombres, números de documento de identidad u otros datos de identificación personal; en su lugar, se asignó un código numérico correlativo a cada ficha de recolección de datos, garantizando el anonimato estricto en la base de datos. Finalmente, bajo los principios de beneficencia y no maleficencia, el manejo de la información tuvo como único fin la generación de conocimiento científico en beneficio de la comunidad, sin generar ningún tipo de riesgo físico, moral ni perjuicio para los participantes.

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

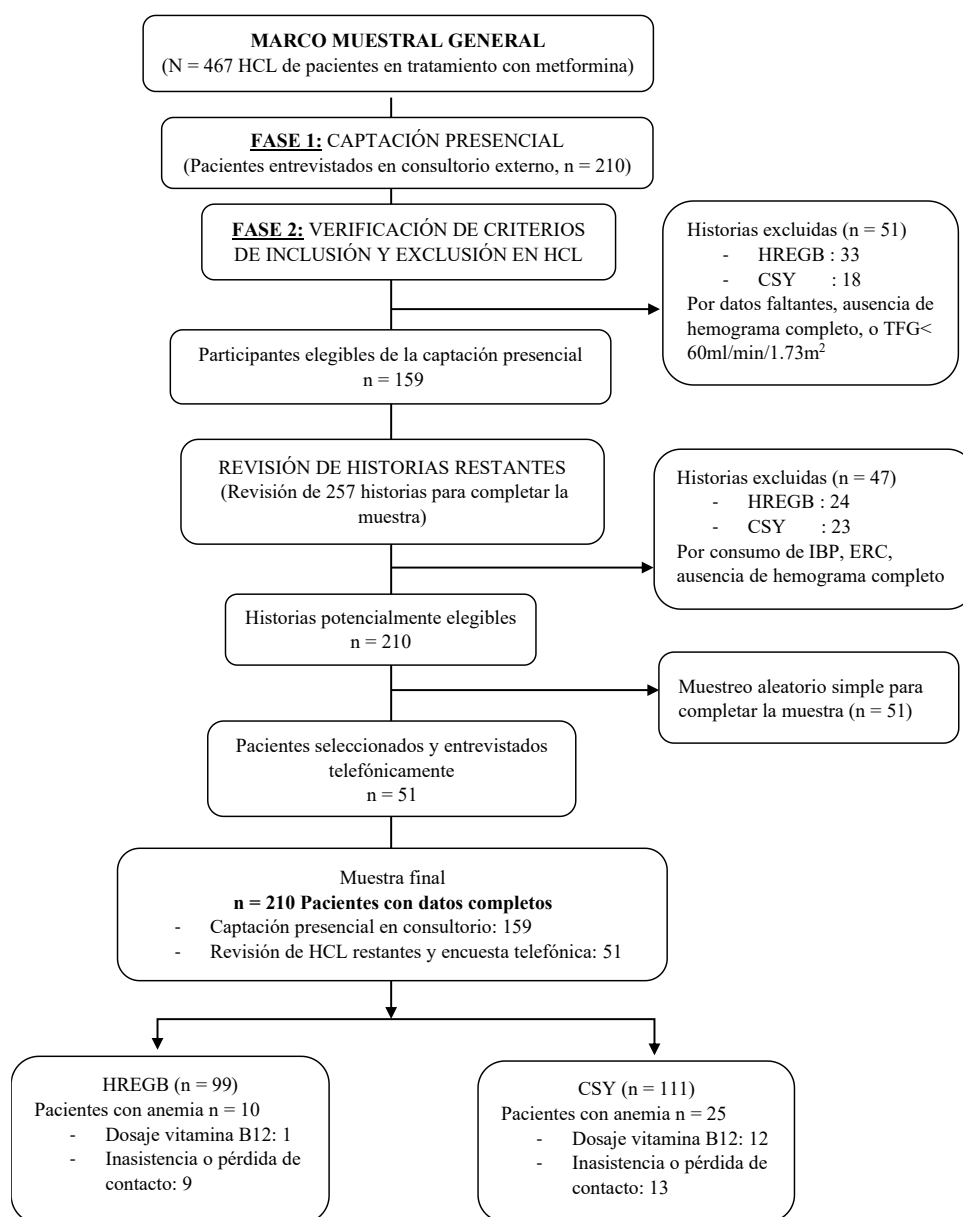
### **1. RESULTADOS**

Según se detalla en la figura 2, en la primera fase de evaluación presencial y verificación documental ( $n = 210$ ), se excluyeron 51 historias clínicas (24,3 %): HREGB ( $n = 33$ ) y CSY ( $n = 18$ ), debido a datos incompletos, Tasa de Filtración Glomerular menor de 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> o ausencia de hemograma completo, obteniendo un subgrupo de 159 participantes elegibles (75,7 %). En la segunda fase, para completar la muestra calculada a partir de las 257 historias clínicas restantes del padrón, se excluyeron 47 historias (18,3 %): HREGB ( $n = 24$ ) y CSY ( $n = 23$ ), por consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones, diagnóstico de enfermedad renal crónica, falta de contacto telefónico o rechazo a participar. De esta manera se obtuvieron 210 historias potencialmente elegibles, de las cuales se reclutó a los 51 participantes faltantes, consolidando una muestra final de 210 pacientes con datos completos.

Respecto a la distribución por instituciones de salud, la muestra del HREGB quedó conformada por 99 pacientes (47,1%), de los cuales el 10,1 % ( $n = 10$ ) presentó anemia; dentro de este subgrupo, sólo el 10 % ( $n = 1$ ) concretó el dosaje de vitamina B12, mientras que el 90% ( $n = 9$ ) restante no fue programado por inasistencia o pérdida de contacto. Por su parte, la muestra del CSY estuvo constituida por 111 pacientes (52,9%), identificándose un 22,5% ( $n = 25$ ) de casos con anemia; de ellos, el 48 % ( $n = 12$ ) completó el dosaje de vitamina B12 y el 52 % ( $n = 13$ ) restante no fue programado por los mismos motivos.

**Figura 2.**

*Flujograma del proceso de selección de la muestra*



*Nota.* HCL = Historia clínica; HREGB =Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón; CSY= Centro de Salud Yugoslavia

De los 210 pacientes incluidos en el estudio (Tabla 1), 35 presentaron anemia, representando una prevalencia del 16,7%. La mayor parte de los participantes fueron de sexo femenino con un 72,9% (n=153), mientras que el sexo masculino representó un 27,1% (n=57). En cuanto al tiempo de consumo de metformina se obtuvo que el 49% (n=103) recibió tratamiento durante <5 años mientras que el 51% (n=107) durante ≥5años .La dosis más frecuente fue en el rango 1700-2000 mg observada en un 61,4% de los pacientes (n=129). Con respecto a la presencia de gastropatías, la ausencia de

estas, representó la mayoría con un 90,5% (n=190) frente a la presencia 9,5% (n=20). De manera similar, los pacientes controlados, determinado por una HbA1c >7%, tuvieron un 61,4% (n=129) del total de pacientes en comparación con los que sí la presentaban (n= 81, 38,6%). Finalmente, el 52,9% (n = 111) de los participantes procedía de la posta de salud y el 47,1% (n = 99) del hospital.

**Tabla 1.**

*Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio*

| <b>Variables</b>                             | <b>Total<br/>(n=210)</b> | <b>Sin anemia<br/>(n=175)</b> | <b>Anemia<br/>(n=35)</b> | <b>Valor p</b>     |
|----------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Edad (<math>\bar{x} \pm DE</math>)</b>    | 61,03 $\pm$ 10,37        | 60,71 $\pm$ 10,65             | 62,60 $\pm$ 8,79         | 0,327*             |
| <b>Sexo</b>                                  |                          |                               |                          |                    |
| Masculino                                    | 57 (27,1%)               | 46 (80,7%)                    | 11 (19,3%)               | 0,532°             |
| Femenino                                     | 153 (72,9%)              | 129 (84,3%)                   | 24 (15,7%)               |                    |
| <b>Tiempo de consumo</b>                     |                          |                               |                          |                    |
| < 5 años                                     | 103 (49%)                | 92 (89,3%)                    | 11 (10,7%)               | <b>0,022°</b>      |
| ≥ 5 años                                     | 107 (51%)                | 83 (77,6%)                    | 24 (22,4%)               |                    |
| <b>Dosis</b>                                 |                          |                               |                          |                    |
| <1700mg                                      | 73 (34,8%)               | 65(89%)                       | 8 (11,1%)                | 0,247 <sup>a</sup> |
| 1700mg-2000mg                                | 129 (61,4%)              | 104 (80,6%)                   | 25 (19,4%)               |                    |
| >2000mg                                      | 8 (3,8%)                 | 6 (75%)                       | 2 (25%)                  |                    |
| <b>Gastropatías</b>                          |                          |                               |                          |                    |
| Presente                                     | 20 (9,5%)                | 18 (90%)                      | 2 (10%)                  | 0,539 <sup>a</sup> |
| Ausente                                      | 190 (90,5%)              | 157 (82,6%)                   | 33 (17,4%)               |                    |
| <b>IMC</b>                                   |                          |                               |                          |                    |
| Peso normal                                  | 28 (13,3%)               | 23 (82,1%)                    | 5 (17,9%)                | 0,483°             |
| Sobrepeso                                    | 90 (42,9%)               | 79 (86,8%)                    | 12 (13,2%)               |                    |
| Obesidad                                     | 92 (43,8%)               | 73 (80,2%)                    | 18 (19,8%)               |                    |
| <b>Control glucémico</b>                     |                          |                               |                          |                    |
| Controlado                                   | 81 (38,6%)               | 67 (82,7%)                    | 14 (17,3%)               | 0,849°             |
| No controlado                                | 129 (61,4%)              | 108 (83,7%)                   | 21 (16,3%)               |                    |
| <b>Tiempo de diabetes<br/>(Mediana, RIC)</b> | 10,5 [8]                 | 10 [7]                        | 15 [17]                  | 0,248**            |
| <b>Establecimiento de<br/>salud</b>          |                          |                               |                          |                    |
| Hospital                                     | 99 (47,1%)               | 89 (89,9%)                    | 10 (10,1%)               | <b>0,016°</b>      |
| Posta                                        | 111 (52,9%)              | 86 (77,5%)                    | 25 (22,5%)               |                    |

*Nota.* Valores p calculados mediante T de Student (\*), Valores p calculados mediante prueba U de Mann-Whitney (\*\*), prueba de chi cuadrado (°) , prueba exacta de Fisher (<sup>a</sup>).

Asimismo, se evaluaron las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio en relación con la presencia de anemia (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas respecto a la edad promedio ( $60,71 \pm 10,65$  años en el grupo sin anemia frente a  $62,60 \pm 8,79$  años en el grupo con anemia;  $p = 0,327$ ) ni en la distribución según el sexo de los participantes ( $p = 0,532$ ).

En relación con las variables del tratamiento y la enfermedad, el tiempo de consumo del fármaco mostró una asociación significativa con la presencia de anemia ( $p = 0,022$ ). Aquellos pacientes con un tiempo de consumo  $\geq 5$  años presentaron mayor frecuencia de anemia (22,4%) en comparación con quienes tenían  $<5$  años de consumo (10,7%). Por el contrario, el tiempo de evolución de la diabetes fue mayor en el grupo con anemia, registrando una mediana de 15 años (RIC: 17) frente a los 10 años (RIC: 7) en el grupo sin anemia, sin embargo, esta diferencia no fue significativa ( $p = 0,248$ ). Así mismo, la dosis administrada no evidenció una relación significativa con el desarrollo de esta patología ( $p = 0,247$ ).

Respecto a los demás factores evaluados, la presencia de gastropatías ( $p = 0,539$ ), las categorías del índice de masa corporal ( $p = 0,483$ ) y el estado del control glucémico ( $p = 0,849$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Finalmente, se halló una asociación significativa según el tipo de establecimiento de salud ( $p = 0,016$ ), se observó una mayor proporción de casos de anemia en la posta médica (22,5%) en comparación con el porcentaje identificado a nivel hospitalario (10,1%)

Se realizó un análisis univariado mediante regresión de Poisson de los factores asociados a la presencia de anemia (Anexo N°4), se identificaron cuatro variables elegibles para el análisis ajustado según el criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,25$ ), las cuales fueron el tiempo de consumo en años, la categoría de consumo  $\geq 5$  años, tipo de establecimiento de salud y la dosis de 1700 a 2000mg. Estas variables fueron ingresadas al modelo multivariado.

**Tabla 2.**

*Análisis multivariado de los factores asociados a la presencia de anemia mediante regresión de Poisson (Modelos con tiempo de consumo continuo y categorizado).*

| <b>Variables</b>                                                                   | <b>RPc</b> | <b>RPa</b> | <b>IC 95%</b>  | <b>Valor p*</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------------|-----------------|
| <b>Modelo 1: Tiempo de consumo: variable continua (años)</b>                       |            |            |                |                 |
| <b>Años de consumo (por cada año)</b>                                              | 1,057      | 1,070      | 1,025 - 1,118  | <b>0,002</b>    |
| <b>Dosis diaria</b>                                                                |            |            |                |                 |
| >2000mg                                                                            | 2,281      | 3,017      | 0,858 - 10,608 | 0,085           |
| 1700-2000 mg                                                                       | 1,768      | 1,637      | 0,793 - 3,381  | 0,183           |
| <b>Establecimiento de salud</b>                                                    | 2,230      | 2,582      | 1,269 - 5,255  | <b>0,009</b>    |
| <b>Modelo 2: Tiempo de consumo: variable categórica (&lt; 5 años, vs ≥ 5 años)</b> |            |            |                |                 |
| <b>Años de consumo (≥ 5 años)</b>                                                  | 2,100      | 2,076      | 1,089 - 3,959  | <b>0,027</b>    |
| <b>Dosis diaria</b>                                                                |            |            |                |                 |
| >2000mg                                                                            | 2,281      | 2,540      | 0,763 - 8,463  | 0,129           |
| 1700-2000 mg                                                                       | 1,768      | 1,526      | 0,727 - 3,204  | 0,264           |
| <b>Establecimiento de salud</b>                                                    | 2,230      | 2,334      | 1,160 - 4,698  | <b>0,018</b>    |

*Nota.* RPc: Razón de prevalencia cruda; RPa: Razón de prevalencia ajustado IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Análisis realizado mediante regresión de Poisson. \*p < 0,05, asociación estadísticamente significativa.

En el análisis multivariado mediante regresión de Poisson (Tabla 2), se evaluaron dos modelos de ajuste independiente para determinar los factores asociados a la presencia de anemia, se introdujeron de forma simultánea las variables que cumplieron con el criterio de selección previo, En el Modelo 1 (evaluando el tiempo de consumo en años) se evidenció que por cada año adicional de consumo de metformina, la frecuencia de anemia se incrementa en un 7% (RPa= 1,070; IC 95%: 1, 025 - 1,118; p = 0,002), tras ajustar por la dosis diaria de metformina y el establecimiento de salud. Asimismo, los pacientes que se atendieron en la posta mostraron una prevalencia 2,58 veces superior frente al nivel hospitalario (RPa=2,582; IC 95%: 1,269 - 5,255; p=0,009).

En el Modelo 2 (evaluando el tiempo de consumo categorizado), se evaluó la asociación independiente entre la presencia de anemia y el consumo prolongado de metformina (≥ 5 años), ajustando el modelo por dosis de consumo y establecimiento de salud. Se

determinó que los años de consumo de metformina  $\geq 5$  años se asociaron significativamente con la presencia de anemia, registrando una prevalencia 2,07 veces mayor en comparación con quienes presentaron un tiempo de exposición menor (RPa = 2,076; IC 95%: 1,089- 3,959;  $p = 0,027$ ). De igual manera, la atención en el centro de salud se asoció de forma independiente con la anemia (RPa = 2,234; IC 95%: 1,160 - 4,698;  $p = 0,018$ ). En ambos modelos, la dosis no mostró significancia estadística.

**Tabla 3.**

*Análisis multivariado de los factores asociados a la presencia de anemia mediante regresión de Poisson (Modelos con tiempo de consumo continuo y categorizado) y la variable dosis diaria de manera cuantitativa.*

| Variables                                                                                          | RPc   | RPa   | IC 95%         | Valor p*     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|----------------|--------------|
| <b>Modelo 1: Tiempo de consumo: variable continua (años)</b>                                       |       |       |                |              |
| <b>Años de consumo (por cada año)</b>                                                              | 1,057 | 1,070 | 1,025 - 1,118  | <b>0,002</b> |
| <b>Dosis diaria</b>                                                                                | 1,001 | 1,001 | 1,000 - 1,0001 | 0,052        |
| <b>Establecimiento de salud</b>                                                                    | 2,230 | 2,582 | 1,269 - 5,255  | <b>0,009</b> |
| <b>Modelo 2: Tiempo de consumo: variable categórica (&lt; 5 años, vs <math>\geq 5</math> años)</b> |       |       |                |              |
| <b>Años de consumo (<math>\geq 5</math> años)</b>                                                  | 2,100 | 2,076 | 1,089 - 3,959  | <b>0,027</b> |
| <b>Dosis diaria</b>                                                                                | 1,001 | 1,001 | 1,000 - 1,0001 | 0,095        |
| <b>Establecimiento de salud</b>                                                                    | 2,230 | 2,334 | 1,160 - 4,698  | <b>0,018</b> |

*Nota.* RPc: Razón de prevalencia cruda; RPa: Razón de prevalencia ajustado IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Análisis realizado mediante regresión de Poisson. \* $p < 0,05$ , asociación estadísticamente significativa.

De acuerdo a lo mostrado en la tabla 3 ajustando ambos modelos por dosis diaria como variable cuantitativa y establecimiento de salud no cambia la asociación significativa encontrada entre la presencia de anemia y el consumo prolongado de metformina ( $\geq 5$  años). La dosis diaria no llega a adquirir significancia sin embargo tiene una tendencia bastante cercana a ella para el Modelo 1 que incluye a la variable tiempo de consumo de metformina como variable continua ( $p = 0,052$ ).

**Tabla 4.***Características sociodemográficas y clínicas según el tipo de anemia.*

| <b>Variables</b>                             | <b>Anemia<br/>microcítica (n=4)</b> | <b>Anemia<br/>normocítica<br/>(n=31)</b> | <b>Valor p*</b>    |
|----------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|
| <b>Edad (<math>\bar{x} \pm DE</math>)</b>    | 57,25 $\pm$ 13,30                   | 63,29 $\pm$ 8,10                         | 0,200 <sup>+</sup> |
| <b>Sexo</b>                                  |                                     |                                          |                    |
| Masculino                                    | 1 (9,1%)                            | 10 (90,9%)                               | 1*                 |
| Femenino                                     | 3 (12,5%)                           | 21 (87,5%)                               |                    |
| <b>Tiempo de consumo</b>                     |                                     |                                          |                    |
| < 5 años                                     | 1 (9,1%)                            | 10 (90,9%)                               | 1*                 |
| $\geq$ 5 años                                | 3 (12,5%)                           | 21 (87,5%)                               |                    |
| <b>Dosis</b>                                 |                                     |                                          |                    |
| <1700mg                                      | 1 (12,5 %)                          | 7 (87,5%)                                | 0,247*             |
| 1700mg-2000mg                                | 2 (8%)                              | 23 (92%)                                 |                    |
| >2000mg                                      | 1 (50%)                             | 1 (50%)                                  |                    |
| <b>Gastropatías</b>                          |                                     |                                          |                    |
| Presente                                     | 0 (0%)                              | 2 (100%)                                 | 1*                 |
| Ausente                                      | 4 (12,1%)                           | 29 (87,9%)                               |                    |
| <b>IMC</b>                                   |                                     |                                          |                    |
| Peso normal                                  | 0                                   | 4 (100%)                                 | 0,782*             |
| Sobrepeso                                    | 1 (8,3%)                            | 11 (91,7%)                               |                    |
| Obesidad                                     | 3 (16,7%)                           | 15 (83,3%)                               |                    |
| <b>Control glucémico</b>                     |                                     |                                          |                    |
| Controlado                                   | 2 (14,3%)                           | 12 (85,7%)                               | 1*                 |
| No controlado                                | 2 (9,5%)                            | 19 (90,5%)                               |                    |
| <b>Tiempo de diabetes<br/>(Mediana, RIC)</b> | 19 [18,5]                           | 15 [17]                                  | 0,362 <sup>a</sup> |
| <b>Establecimiento de salud</b>              |                                     |                                          |                    |
| Hospital                                     | 2 (20%)                             | 8 (80%)                                  | 0,561*             |
| Posta                                        | 2 (8%)                              | 23 (92%)                                 |                    |

*Nota.* Valores p calculados mediante prueba T de Student (+) ; Valores p calculados mediante prueba U de Mann-Whitney (a); Prueba exacta de Fisher (\*)

Con respecto a la caracterización del tipo de anemia según las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas (Tabla 4), no se evidenció una asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables ( $p > 0,05$ ). La distribución de la edad y el sexo fue homogénea en ambos grupos mediante la prueba T de Student y prueba exacta de Fisher respectivamente ( $p = 0,2$  y  $p = 1,000$ ). Al evaluar el tiempo

de evolución de la diabetes a través de la prueba U de Mann-Whitney, se observó una distribución similar ( $p = 0,362$ ), mediana de tiempo con la enfermedad fue mayor en el grupo con anemia microcítica (19 años) frente al normocítico (15 años). En relación con los factores farmacológicos evaluados con la prueba de Fisher, se observó predominio de anemia normocítica, esta afectó casi a la totalidad de los pacientes con un tiempo de consumo  $< 5$  años y al 87,5% del grupo con consumo prolongado ( $\geq 5$  años), sin evidenciar una diferencia significativa ( $p = 1$ ). Por su parte, al analizar la dosis diaria administrada, la anemia normocítica fue notablemente predominante en aquellos que presentaron dosis de 1700mg-2000mg alcanzando el 92% y en el de  $<1700$ mg con un 87,5% mientras que en el grupo expuesto a dosis  $>2000$ mg la prevalencia descendió a 50%. Finalmente, variables como IMC ( $p = 1,000$ ), control glucémico ( $p = 0,551$ ) y tipo de establecimiento de salud ( $p = 0,190$ ) no registraron una relación estadísticamente significativa.

Se realizó el análisis univariado mediante regresión de Poisson de los factores asociados al tipo de anemia (Anexo N°5), en donde se identificaron 2 variables elegibles: gastropatías e índice de masa corporal para su análisis en el modelo multivariado.

**Tabla 5.**

*Análisis multivariado de los factores asociados a la presencia de anemia normocítica mediante regresión de Poisson.*

| Variables                                                                                                       | RPc   | RPa   | IC 95%        | Valor p* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|---------------|----------|
| <b>Modelo 1: Tiempo de consumo: variable continua (años)</b>                                                    |       |       |               |          |
| <b>Años de consumo (por cada año)</b>                                                                           | 0,999 | 0,999 | 0,977 - 1,022 | 0,954    |
| <b>Gastropatías</b>                                                                                             | 1,001 | 1,151 | 0,973 - 1,360 | 0,101    |
| <b>IMC</b>                                                                                                      | 0,982 | 0,982 | 0,949 - 1,015 | 0,274    |
| <b>Modelo 2: Tiempo de consumo: variable categórica (<math>&lt; 5</math> años, vs <math>\geq 5</math> años)</b> |       |       |               |          |
| <b>Años de consumo <math>\geq 5</math> años</b>                                                                 | 0,963 | 1,007 | 0,783 - 1,296 | 0,954    |
| <b>Gastropatías</b>                                                                                             | 1,138 | 1,151 | 0,976 - 1,357 | 0,096    |
| <b>IMC</b>                                                                                                      | 0,982 | 0,981 | 0,950 - 1,014 | 0,253    |

*Nota.* RPc: Razón de prevalencia cruda; RPa: Razón de prevalencia ajustado IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Análisis realizado mediante regresión de Poisson. \* $p < 0,05$  asociación estadísticamente significativa.

En la tabla 5 se muestran los RPa obtenidos en el análisis multivariado con regresión de Poisson. Para la construcción del modelo, se incluyeron aquellas variables que

registraron valores de  $p < 0,25$  en el análisis univariado, además se consideró a la variable años de consumo debido a su relevancia teórica y por constituir el factor de exposición principal del objetivo del estudio. Sin embargo, ninguna de las variables mostró una asociación estadísticamente significativa con el evento de interés en ninguno de los modelos evaluados de acuerdo a las variables tiempo de consumo de metformina tanto de forma cuantitativa y categórica. El valor de  $p$  para años de consumo  $\geq 5$  años fue de 0,954, mientras que para el IMC y gastropatías fueron 0,253 y 0,096 respectivamente.

**Tabla 6.**

*Análisis de correlación entre covariables bioquímicas, antropométricas y clínicas.*

| <b>Variables</b>                  | <b>Coefficiente (<math>\rho</math>)</b> | <b><math>p^*</math></b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| <b>Años de consumo - HbA1C</b>    | 0,118                                   | 0,087                   |
| <b>Dosis de metformina- HbA1c</b> | 0,134                                   | 0,052                   |
| <b>IMC - HbA1c</b>                | -0,151                                  | <b>0,028</b>            |
| <b>IMC - Dosis de metformina</b>  | -0,006                                  | 0,936                   |
| <b>IMC- Tiempo de consumo</b>     | -0,154                                  | <b>0,025</b>            |

*Nota.* Coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ).  $*p < 0,05$  (correlación estadísticamente significativa)

En la tabla 6 se muestra el análisis de correlación entre variables independientes, al evaluar los factores asociados al control glucémico, no se observó una correlación significativa con el tiempo de consumo de metformina ( $\rho = 0,118$ ;  $p = 0,087$ ) ni con la dosis  $p$  ( $\rho = 0,134$ ;  $p = 0,052$ ). En contraste, se identificó una correlación negativa débil pero estadísticamente significativa entre el IMC y el control glucémico ( $\rho = -0,151$ ;  $p = 0,028$ ) evidenciando que valores superiores de IMC se asociaron de forma inversa con los niveles de hemoglobina glicada en el momento de la evaluación.

Por otro lado, al analizar el IMC frente a las variables farmacológicas, no se demostró asociación con la dosis de metformina ( $\rho = -0,009$ ;  $p = 0,896$ ), pero sí se registró una correlación negativa débil y estadísticamente significativa con el tiempo de consumo del fármaco ( $\rho = -0,154$ ;  $p = 0,025$ ) lo que indica que a mayor tiempo de uso reportado de metformina se observó un menor IMC en los participantes evaluados.

**Tabla 7.**

*Análisis de regresión lineal múltiple entre la concentración de hemoglobina y el tiempo de consumo.*

| <b>Variables</b>             | <b>B ajustado</b> | <b>IC 95%</b>   | <b>p</b>         |
|------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| <b>Años de consumo</b>       | -0,125            | -0,169 - -0,081 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Dosis metformina (mg)</b> | 0,0               | -0,001 - 0,000  | 0,222            |
| <b>Años de diabetes</b>      | 0,056             | 0,016 - 0,097   | <b>0,007</b>     |
| <b>HbA1c</b>                 | -0,010            | -0,086 - -0,066 | <b>&lt;0,788</b> |

*Nota.* B=coeficiente no estandarizado,  $R^2=14,8$  Constante ( $\beta_0$ ) = 13,703

Se ejecutó un modelo de regresión lineal múltiple para la concentración de hemoglobina utilizando el tiempo de consumo de metformina como variable continua (Tabla 7). El modelo conjunto resultó estadísticamente significativo y explicó el 14,8% de la varianza de la hemoglobina ( $R^2 = 14,8\%$ ). Al controlar el análisis, se demostró que el incremento en años en el consumo de metformina (B ajustado = -0,125,  $p < 0,001$ ) se asoció de manera independiente con un descenso significativo de la hemoglobina. Se interpreta que por cada año adicional que el paciente consume metformina, sus niveles de hemoglobina disminuyen en promedio 0,125 g/dL. Por otro lado, el tiempo de evolución de la diabetes mostró un efecto positivo significativo sobre la hemoglobina (B ajustado= 0,056,  $p = 0,007$ ), es decir la hemoglobina incrementa en 0.056 g/dL por cada año de evolución de la enfermedad. Las variables dosis de metformina y hemoglobina glicosilada no mostraron asociación independiente con la concentración de hemoglobina.

Se obtuvieron las concentraciones séricas de vitamina B12 en 13 de los 35 casos con anemia, de los cuales el 7,7% (n=1) presentó valores bajos de vitamina B12, siendo este exactamente de 276,9pg/ml. Mientras que el 92,3% (n=12) presentó rangos normales de B12, es decir  $\geq 300$  pg/ml. Asimismo, la media de concentración de vitamina B12 fue de  $500,22 \pm 128,9$ . No se incluyeron estos datos en el análisis univariado y multivariado, debido a que solo se realizó la medición en un subgrupo de los pacientes con anemia, generando una muestra no representativa y con ello que la potencia estadística resulte disminuida.

## 2. DISCUSIÓN

Como hallazgo principal, se identificó que la exposición a metformina durante cinco o más años duplicó la prevalencia de anemia (RPa = 2,076; IC 95%:1,089- 3,959;  $p = 0,027$ ). Esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa tras el ajuste multivariado, tanto al evaluar la exposición de forma categórica como continua (RPa =1,070; IC 1,025-1,118;  $p = 0,002$  por año de consumo). Asimismo, un análisis regresión lineal múltiple corroboró esta relación, demostrando que, por cada año adicional de consumo de metformina, la concentración de hemoglobina disminuye en promedio 0,125 g/dL ( $B = -0,125$ ,  $p < 0,001$ ). En contraste con la duración del tratamiento, la dosis diaria de metformina no mostró asociación con la prevalencia de anemia en los modelos multivariados. Respecto a la tipificación de la anemia, predominó el tipo normocítico con el 88,57 % ( $n=31$ ), seguida de la microcítica con el 11,43 % ( $n = 4$ ), sin registrarse casos de anemia macrocítica. Asimismo, en el subgrupo de participantes anémicos en quienes se cuantificó la vitamina B12, las concentraciones séricas se mantuvieron dentro del intervalo de referencia poblacional, identificándose únicamente un caso con una concentración en la zona límite (276,90 pg/mL).

Respecto a los factores clínicos y metabólicos evaluados, el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 no mostró asociación con la presencia de anemia en el análisis univariado; sin embargo, en la regresión lineal múltiple presentó una relación positiva con la concentración de hemoglobina ( $B = 0,056$ ;  $p = 0,007$ ).

Respecto a la cronicidad del tratamiento, la prevalencia duplicada de anemia observada a partir de los cinco años de consumo, sumada a la reducción de la hemoglobina por cada año de tratamiento, refleja una clara convergencia entre nuestros modelos categórico y continuo. Esta consistencia estadística otorga robustez a nuestros hallazgos, confirmando que el impacto hematológico de la metformina es un proceso progresivo y dependiente del tiempo acumulado de exposición. Estos resultados se alinean con lo mostrado por Rojbi et al. (2023) en Túnez, donde los pacientes con deficiencia de vitamina B12 asociada a un uso prolongado de metformina (media de 17,7 años vs. 4,4 años en los no deficientes) registraron casi el doble de prevalencia de anemia (63,3 % vs. 32,0 %;  $p < 0,01$ ). En contraste, en el meta-análisis de Deng et al. (2023) que incluyó 26 estudios y 17 343 pacientes estudios, el riesgo global de anemia no resultó

significativo, pero la deficiencia de vitamina B12 sí fue significativamente mayor en el subgrupo con un Índice de Uso de Metformina > 5 (OR = 3,57). En conjunto, estos hallazgos evidencian que el desarrollo de anemia asociado a la metformina no constituye un evento agudo, sino un proceso progresivo que requiere de una exposición prolongada y acumulativa en el tiempo.

Este descenso progresivo de la hemoglobina de 0,125 g/dl por año coincide con lo reportado por Donnelly et al. (2020), quienes registraron reducciones promedio de 0,49 g/dl a los 3 años en el estudio *ADOPT* y de 0,42 g/dl a los 5 años en el *UKPDS*. Debido a que en dichos ensayos la caída de la hemoglobina se detectó desde los primeros seis meses de tratamiento y considerando que las reservas hepáticas de cobalamina tardan entre 3 y 10 años en agotarse, esto indica que la reducción precoz de la hemoglobina podría atribuirse no exclusivamente a la malabsorción de vitamina B12, sino a la coexistencia de otros mecanismos fisiopatológicos, tales como la inflamación crónica (anemia de enfermedad crónica) o alteraciones concomitantes en el metabolismo del hierro.

En cuanto a la dosis diaria de metformina, al evaluar la dosis de forma categórica no se observó una asociación con la anemia en el análisis multivariado; sin embargo, al analizarla como variable continua se evidenció una leve tendencia hacia la asociación (RPa = 1,001; p = 0,052). Este comportamiento sugiere que la prevalencia de anemia no se eleva de manera abrupta al cruzar un umbral de dosis fijo, sino que experimenta un incremento gradual a medida que aumenta el consumo diario del fármaco. Este hallazgo concuerda parcialmente con lo reportado por Davis et al. (2023), en su estudio prospectivo realizado en Australia observaron que las dosis diarias más altas de metformina (> 1700 mg/d) se asociaron significativamente a una mayor probabilidad de anemia (OR ≥ 2,45; p ≤ 0,005) provocando además caídas progresivas en los niveles de hemoglobina. En nuestro análisis la dosis no alcanzó significancia estadística, sin embargo, el comportamiento de los datos mostró la misma tendencia clínica, donde la mayor frecuencia de anemia se concentró en el grupo con dosis de 1700–2000 mg/día. Esta interacción entre la dosis y la cronicidad del tratamiento se evidencia en el estudio de Donnelly et al. (2020) en la cohorte GoDARTS, donde cada gramo diario adicional de metformina incrementó un 2 % el riesgo anual de anemia. Fisiopatológicamente, esto sugiere que la dosis diaria requiere de la variable tiempo para inducir una inhibición

sostenida en la absorción intestinal y manifestar un impacto clínicamente detectable en la hemoglobina.

Por otro lado, nuestros resultados contrastan con lo observado por Huynh et al. (2024), quienes, a pesar de reportar que dosis  $>1000$  mg/dl aumentaron cuatro veces la probabilidad de deficiencia de B12 ( $OR = 4,10$ ), no identificaron ningún caso de anemia macrocítica, en nuestro estudio, al evaluar la vitamina B12 en una submuestra de 13 pacientes con anemia, no se identificaron pacientes con deficiencia y solo se registró un caso en rango limítrofe. Esta diferencia podría explicarse, por el menor tiempo de exposición a la terapia en la población de Huynh et al. (media de 4 años), lo cual pudo evitar que el déficit de vitamina B12 evolucionara hacia la manifestación de anemia, en nuestro contexto la nula deficiencia de vitamina B12 observada en la submuestra evaluada podría responder a una limitación por potencia estadística debido al reducido tamaño muestral o bien sugerir la presencia de mecanismos etiológicos independientes del déficit de B12 en el desarrollo de la anemia en esta población.

En relación con el patrón morfológico, el marcado predominio de anemia normocítica observado en nuestra población coincide con las descripciones de Lingam et al. (2023) en su estudio transversal realizado en India y Huynh et al. (2024) en Vietnam, quienes reportaron la ausencia de anemia macrocítica y la estabilidad del VCM en pacientes expuestos al fármaco. En cambio, nuestros hallazgos difieren de lo reportado por Rojbi et al. (2023), quienes identificaron una elevada frecuencia de macrocitosis (45,5 %) en usuarios de metformina con deficiencia de vitamina B12. Estas diferencias podrían explicarse por el estado inflamatorio crónico de bajo grado propio de la diabetes tipo 2, el cual induce una anemia de enfermedad crónica que podría enmascarar la macrocitosis esperada ante el déficit de B12. Asimismo, el 11,43% de anemia microcítica podría sugerir la coexistencia de déficit de hierro, aunque la falta de ferritina o hierro sérico impide confirmar esta etiología. Así mismo, las concentraciones séricas conservadas de vitamina B12 en la submuestra de anémicos justifican la ausencia de macrocitosis y se alinean con lo observado por Davis et al. (2023), quienes demostraron que la caída de hemoglobina asociada a metformina no siempre se relaciona con el déficit de cobalamina ni con alteraciones del VCM ( $p \geq 0,147$ ). No obstante, estos valores conservados deben interpretarse con cautela ya que el dosaje sérico convencional mide mayoritariamente la fracción inactiva (unida a haptocorrina) y no la

holotranscobalamina activa ni marcadores funcionales como el ácido metilmalónico ni homocisteína, por lo que niveles normales no descartan un déficit celular (Infante et al., 2021). Por otro lado, dado que las reservas hepáticas de cobalamina tardan entre 5 y 10 años en agotarse (Cean et al., 2022), es biológicamente esperable que el compromiso hematológico inicial se manifieste como una anemia normocítica antes de evolucionar hacia la macrocitosis.

En cuanto al tiempo de evolución de la diabetes tipo 2 no mostró asociación con la anemia, sin embargo, en la regresión lineal múltiple presentó una relación positiva leve con la concentración de hemoglobina ( $B = 0,056$ ;  $p = 0,007$ ). Este resultado difiere de lo reportado por Hizomi et al. (2023) en su estudio transversal realizado en Irán evidenciaron que una duración de la enfermedad mayor a 5 años incrementó significativamente el riesgo de anemia ( $ORa = 3,12$ ;  $IC\ 95\%: 1,78 - 5,47$ ), sustentado en que la hiperglucemia crónica induce estrés oxidativo y daño intersticial renal a largo plazo. Esta divergencia respecto a la concentración de hemoglobina y el tiempo de evolución de la DM2 podría explicarse porque los pacientes con más años de diagnóstico que se atienden de forma ambulatoria suelen contar con un seguimiento médico más estricto, mejor educación sobre su enfermedad y ajustes nutricionales periódicos, este control médico continuo ayuda a preservar la masa eritrocitaria y se traduce en ese leve incremento de la hemoglobina observado en el modelo.

El presente estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, debido a su diseño transversal, no es posible establecer la temporalidad ni inferir relaciones causales entre el tiempo de tratamiento con metformina y la presencia de anemia. En segundo lugar, la determinación de vitamina B12 se realizó únicamente en los pacientes con anemia y, de ellos, solo 13 aceptaron la medición, por lo que los resultados relacionados con esta variable deben interpretarse con cautela y no pueden extrapolarse a toda la población estudiada. Asimismo, únicamente se cuantificó vitamina B12 sérica total mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia, sin evaluar biomarcadores funcionales como holotranscobalamina, ácido metilmalónico y homocisteína. Finalmente, no se incluyeron biomarcadores del metabolismo del hierro, como ferritina, hierro sérico o porcentaje de saturación de transferrina, lo que impidió establecer la etiología precisa de los casos de anemia microcítica observados.

A pesar de estas limitaciones, el estudio presenta aspectos que fortalecen la validez de sus hallazgos. Entre ellos destaca la inclusión de pacientes procedentes de dos establecimientos de salud de diferentes niveles de atención, lo que permitió incorporar una población atendida en distintos escenarios asistenciales y aumentar la representatividad de la muestra dentro del contexto local. Además, la evaluación conjunta de variables clínicas, antropométricas, hematológicas y de vitamina B12 permitió una caracterización más integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 1. CONCLUSIONES

- Se evidenció una asociación entre el consumo prolongado de metformina ( $\geq 5$  años) y la presencia de anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- La prevalencia de anemia en la población estudiada fue de 16,7%, asimismo los pacientes con un tiempo de consumo  $\geq 5$  años presentaron una frecuencia de anemia 2,07 veces mayor en comparación con aquellos con menor tiempo de exposición.
- El único factor clínico demográfico asociado de forma independiente a la presencia de anemia fue la atención en el primer nivel de salud, mientras que la dosis diaria, la edad y el sexo no mostraron asociación independiente.
- Respecto a la tipificación de la anemia, predominó el patrón normocítico, sin registrar casos de anemia macrocítica. No se identificaron factores clínico demográficos asociados a la diferenciación del tipo de anemia.
- El tiempo de uso de metformina se asoció de manera independiente con una reducción en la concentración de hemoglobina, disminuyendo en promedio 0,125 g/dl por cada año adicional de tratamiento. Por su parte, el tiempo de diagnóstico de diabetes mostró una relación positiva leve.
- El índice de masa corporal presentó una correlación inversa tanto con el tiempo de exposición a metformina como con los niveles de hemoglobina glicosilada. Por el contrario, no se encontró una correlación entre el control glucémico y la dosis diaria o el tiempo de metformina, ni entre la dosis del medicamento y el IMC.
- No se registraron casos de deficiencia de vitamina B12 en el subgrupo de pacientes con anemia expuestos a metformina, encontrándose los valores séricos dentro de los parámetros normales.

## 2. RECOMENDACIONES

- Realizar controles periódicos de hemoglobina y constantes corpusculares en usuarios crónicos de metformina (especialmente con dosis elevadas o más de 5 años de tratamiento) para identificar tempranamente la presencia de anemia.
- Establecer la medición periódica de los niveles séricos de vitamina B12 en usuarios crónicos de metformina, priorizando a quienes reciban dosis elevadas o superen los 5 años de tratamiento, con el fin de identificar precozmente la deficiencia vitamínica antes de la aparición de manifestaciones clínicas o hematológicas.
- Realizar investigaciones prospectivas que permitan evaluar el impacto de la metformina en el tiempo, determinar la secuencia temporal de la asociación y establecer causalidad.
- Incorporar en futuros estudios la medición de marcadores funcionales de vitamina B12 (ácido metilmalónico, homocisteína), perfil de hierro y marcadores inflamatorios, a fin de diferenciar con precisión la etiología de la anemia en esta población.

## CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Administración de medicamentos y alimentos. (2016). La FDA actualiza las advertencias relativas al uso de la metformina, una medicina para la diabetes, en ciertos pacientes con una función renal deteriorada. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-las-advertencias-relativas-al-uso-de-la-metformina-una-medicina-para-la-diabetes-en>
- Albai, O., Timar, B., Paun, D. L., Sima, A., Roman, D., & Timar, R. (2020). Metformin Treatment: A Potential Cause of Megaloblastic Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 3873–3878. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S270393>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(1):S183–S215 [https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement\\_1/S183/163934/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment](https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S183/163934/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment)
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(1), S27–S49. [https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement\\_1/S27/163926/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S27/163926/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes)
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(1): S50–S60. [https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement\\_1/S50/157550/3-Prevention-or-Delay-of-Diabetes-and-Associated](https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S50/157550/3-Prevention-or-Delay-of-Diabetes-and-Associated)
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(1), S132–S149. [https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement\\_1/S132/163927/6-Glycemic-Goals-Hypoglycemia-and-Hyperglycemic](https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S132/163927/6-Glycemic-Goals-Hypoglycemia-and-Hyperglycemic)

- Antoniadou, C., Gavriilidis, E., Ritis, K., & Tsilingiris, D. (2025). Anemia in diabetes mellitus: Pathogenetic aspects and the value of early erythropoietin therapy. *Metabolism open*, 25, 100344. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2024.100344>
- Arauz, E., Cardoze, D., Salehji, A. y Liguas, A. (2020). Deficiencia de Vitamina B12 relacionado al uso de Metformina. Artículo de Revisión. *Rev méd cient.*, 33(1):52-63. <https://portal.amelica.org/ameli/journal/526/5262254009/5262254009.pdf>
- Aroda, V., Edelstein, L., Goldberg, R., Knowler, W., Marcovina, S., Orchard, T., Bray, G., Schade, D., Tempresa, M., White, N. & Crandall, J. (2016). Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(4):1754-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880159/>
- Atauqui, V. (2023). *Uso de metformina y su asociación con la neuropatía diabética: una revisión sistemática*. [Tesis de Grado, Universidad Ricardo Palma]. [https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/6455/T030\\_76294806\\_T%20%20%20ATAUQUI%20SOLI%CC%81S%20VI%CC%81CTOR%20AGUSTI%CC%81N.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/6455/T030_76294806_T%20%20%20ATAUQUI%20SOLI%CC%81S%20VI%CC%81CTOR%20AGUSTI%CC%81N.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Ballal, A; Vidyasagar, S; Acharya, V & Amrutha Sukumar, C. (2025). Metformin Induced Vitamin B12 deficiency: A Cross sectional study. Untangling the connection. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 18:11795514251357419. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12717354/>
- Cean, P., Folino, C., Pagotto, V., Bragagnolo, J., Dagum, A., Daín, A., Farias, J., Fretchel, G., González, C., Salzberg, S., Suárez, C., Alvariñas, J. (2022). La asociación del déficit de vitamina B12 metformina. *SAD*, 56(Supl 1):2-8. <http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513702002/html/>
- Corcoran, C. & Jacobs, T (2023). Metformina. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>
- Davis, T.; Chubb, S.; Peters, K. & Davis, W. (2024). Serum vitamin B12, distal symmetrical polyneuropathy and anaemia in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase 2. *Intern Med J.*, 54(4):575-581. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.16225>

- Deng, J.; Ye,P; Rajkumar,S.& Eshaghpour, A. (2023).Risk of Anemia and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood* ,142(1):5201-5201.<https://doi.org/10.1182/blood-2023-180994>
- Donnelly, L., Dennis, J., Coleman, R., Sattar, N., Hattersley, A, Holman, R. & Pearson, R. (2020). Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study. *Diabetes Care*, 43 (10): 2493–2499.Disponible en <https://doi.org/10.2337/dc20-1104>
- Elhadd ,T., Ponirakis ,G., Dabbous, Z., Siddique ,M., Chinnaiyan, S., Malik ,R.(2018). Metformin Use Is Not Associated With B12 Deficiency or Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Qatar. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 9:248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980977/>
- Faghir-Ganji, M., Abdolmohammadi, N., Nikbina, M., Amanollahi, A., Ansari-Moghaddam, A., Rozhan, R., y Baradaran, H. (2024). Prevalence of Anemia in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 37(1), 96–107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38326724/>
- Fernandez, P., Moreno, A., Leza, J., Lizasoain, I., Moro, M. & Portolés. (2018). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*. (19a Ed), Editorial Médica Panamericana.
- Gonzales, G., Castillo, J., Mendoza, P. y Vásquez, C. (2021). Anemias nutricionales de la infancia. Lima, Perú: Academia Nacional de Medicina. [http://anmperu.org.pe/sites/default/files/anemias\\_nutricionales\\_de\\_la\\_infancia-2021.pdf](http://anmperu.org.pe/sites/default/files/anemias_nutricionales_de_la_infancia-2021.pdf)
- Goodman, L., Gilman, A., Brunton, L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2019). *Capítulo 47. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus y la hipoglucemia*. En Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (13.<sup>a</sup> ed., pp. 875–877). McGraw-Hill Education.
- Hizomi Arani, R., Alipour, A., Shojaei, S., Moghimi, M., & Hosseini, S. M. (2023). Prevalence of anemia and its associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus in a referral diabetic clinic in the north of Iran. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1):58. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9997001/>

- Huynh ,D.; Nguyen ,N. & Do ,M.(2024). Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A cross-sectional study. *PLoS One*; 25;19(4):e0302500. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11045118/>
- Infante, M., Leoni, M., Caprio, M., Fabbri, A. (2021). Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*.;12(7):916-931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8311483/>
- Instituto Nacional de Estadística e Informática (2021). INEI. [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1839/ca\\_p01.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1839/ca_p01.pdf)
- Instituto Nacional de Salud. (2023). *Prioridades de Investigación en Salud*. INS. <https://web.ins.gob.pe/es/investigacion-en-salud/prioridades-de-investigacion>
- Instituto Nacional de Salud. (2026). ITT -CNSP-539: Instrucciones para la Toma de Muestras de Sangre Mediante Punción Venosa y Muestra de Plasma. <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/4548577-itt-cns-539-instrucciones-para-la-toma-de-muestras-de-sangre-mediante-puncion-venosa-y-muestra-de-plasma>
- Kim, J., Ahn, C., Fang, S., Lee, H., Park, J. (2019). Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*.;98(46):e17918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867725/>
- Ko ,S., Ko ,S., Ahn ,Y., Song ,K., Han, K., Park, Y., Ko ,S.& Kim, H.(2014). Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*.;29(7):965-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101785/>
- Lingam, S., Gara, H., & Vanamali, D. R. (2023). A study on metformin-induced anemia using red blood cell indices and red cell distribution width. *Assam Journal of Internal Medicine*, 13(2): 68–75. [https://www.ovid.com/jnls/ajim/fulltext/10.4103/ajim.ajim\\_16\\_23~a-study-on-metformin-induced-anemia-using-red-blood-cell](https://www.ovid.com/jnls/ajim/fulltext/10.4103/ajim.ajim_16_23~a-study-on-metformin-induced-anemia-using-red-blood-cell)
- Mahmoud, D.(2023).*Factores asociados a anemia en pacientes diabéticos en el Centro Materno Infantil Buenos Aires de Villa de Lima en el periodo de enero hasta abril*

- atendidos por consultorio externo 2021*. [Tesis de licenciatura]. Universidad Norbert Wiener, Lima, Perú.  
<https://repositorio.uwiener.edu.pe/server/api/core/bitstreams/6fc147e8-22dd-4bf8-830b-c5e19c00cd23/content>
- Ministerio de Salud. (2014). Guía técnica para la categorización de establecimientos de salud. <https://spij.minjus.gob.pe/Graficos/Peru/2014/Enero/31/RM-076-2014-MINSA.pdf>
- Morita, Y., Sakaguchi, K., Asahara, S., Ogawa, W., & Sugawara, K. (2026). Hemoglobin trajectories after metformin initiation compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A real-world cohort study. *Cureus*, 18(5), e109639. <https://doi.org/10.7759/cureus.109639>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). Género y salud. OMS. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/gender-and-health>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Anemia*. OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Diabetes*. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Organización Mundial de la Salud. (2025). Obesidad y sobrepeso. OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Organización Panamericana de la Salud. (2020). *Diabetes*. OPS. <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
- Revilla, T. (2019). Situación de la diabetes al III trimestre 2019, según resultados de la vigilancia epidemiológica en establecimientos de salud. Boletín Epidemiológico del Perú, 28 (39): 981–984. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/39.pdf>
- Reyes, G. (2019). *Variaciones de los valores de vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y no diabéticos con Índice Homa Elevado, en el Servicio De Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del Hncase Essalud Arequipa 2018-2019*. [Tesis de

- licenciatura]. Universidad Católica de Santa María. Arequipa, Perú.  
<https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12920/8721/70.2425.M.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Rojbi, I; Kalthoum ,M; Mekni ,S; Bouzid ,K; Khiari ,K & Ben Nacef ,I.(2023). Vitamin B12 levels in type 2 diabetic patients on Metformin compared to those never on Metformin: a cross sectional study in Tunisia. *Tunis Med*, 5;101(4):433-439.<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11217969/>
- Sayedali ,E., Yalin ,A., Yalin ,S. (2023). Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*.;14(5):585-593. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10236989/>
- Sebo, Z., Chakrabarty, R., Grant, R. et al. (2026). Metformin inhibits mitochondrial complex I in intestinal epithelium to promote glycaemic control. *Nat Metab* 8 , 1291–1304. <https://doi.org/10.1038/s42255-026-01530-y>
- Swarnakari ,K.; Bai, M.; Manoharan, M.; Raja, R., Jamil ,A.; Csendes ,D.; Gutlapalli , S.; Prakash,K.; Desai ,D.; Desai ,A.;Khan ,S. (2022). The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review. *Cureus*;14(11):e31672. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9762528>
- Terry, N; Mendoza, C y Meneses, Y. (2019). Evaluación el síndrome anémico en el adulto mayor. *Medisur*; 17(4):525-539. <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v17n4/1727-897X-ms-17-04-525.pdf>
- Tiwari, A.; Kumar, R.; Satone, P.; Meshram, R. (2023). Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 26;15(10):e47771. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10688235/>
- Wooley A, Kerr J (2018). Monitoring Patients on Metformin: Recent Changes and Rationales. *J Pharm Technol*.;34(1):28-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998465/#bibr49-8755122517747295>
- Yang, W., Cai, X., Wu, H., Ji L. (2019). Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta - analysis. *J Diabetes*.;11(9):729-743. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.12900>

## CAPÍTULO VII: ANEXOS

### ANEXO N° 1

#### CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

#### CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Constancia Nro. 1- 2026

El presente proyecto de investigación titulado: “Uso prolongado de metformina y anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”, cuyas investigadoras son las estudiantes Martínez Ígreda Sara Yamilé y Vega Luna Carolina Cristina, ha sido **APROBADO** por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias; pues considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad Nacional del Santa, los lineamientos éticos y científicos, el balance riesgo beneficio, la calificación del equipo investigador, la confidencialidad de los datos, entre otros.

La aprobación incluyó el documento final descrito a continuación:

1. Protocolo de investigación versión 02.
2. Consentimiento informado versión 02.

Cualquier enmienda, desviación o eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 31 de enero del 2027.

Si aplica, los trámites para renovación deben iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Nuevo Chimbote 31 de enero del 2026.

Mg. Guillermo Arana Morales  
Presidente del Comité de Ética  
en Investigación

## ANEXO N° 2. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Uso prolongado de metformina y anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”

**Fecha:**

**N°:**

**Establecimiento de salud:**     ☐ HREGB

☐ Centro de Salud Yugoslavia

### I. DATOS GENERALES:

**Edad:**

**Teléfono:**

**Sexo:** FEMENINO ( )                      MASCULINO ( )

**Lugar de procedencia:** NUEVO CHIMBOTE ( ) CHIMBOTE ( ) OTROS ( )

### II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

**Peso:**

**Talla:**

**Tiempo de diagnóstico de diabetes:**

**Antecedentes patológicos:**

GASTROPATÍAS ( )

Especificar: \_\_\_\_\_

**Dieta:**

VEGETARIANO ESTRICTO ( )

### III. TRATAMIENTO

METFORMINA ( )

OTROS ( )

Especificar: \_\_\_\_\_

**Frecuencia de consumo:** 1-2 veces /d ( )

2-3 veces/d ( )

**Dosificación (en mg):**

**Tiempo de consumo (años):** \_\_\_\_

### IV. RESULTADOS DE LABORATORIO:

**Hemograma:** Hb \_\_\_\_g/dl VCM \_\_\_\_fL HCM \_\_\_\_pg CHCM \_\_\_\_g/dl

**Creatinina:**

**Glucosa:**

**HbA1C:**

**Dosaje de vitamina B12:** \_\_\_\_\_

**Fecha:**

**Código:**

### **ANEXO N° 3**

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Investigadores:** Martínez Igreda Sara - Vega Luna Carolina

**Título del estudio:** Uso prolongado de metformina y anemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

**Propósito del estudio:**

Estimado Sr@:

Se le propone participar en un estudio local de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 usuarios de metformina. Antes que decida participar del estudio es importante que usted sepa por qué se hace esta investigación y los beneficios. Es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Nacional del Santa y aprobado por el comité de ética en investigación de la misma universidad y autorizado para su ejecución.

El propósito del estudio es determinar la asociación entre la prevalencia de anemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con el tiempo de consumo de metformina considerando los grupos  $\geq 5$  años y  $< 5$  años la cual podría deberse a un déficit por vitamina B12. Este estudio permitirá obtener conclusiones que nos aportarán evidencia local y así poder orientar estrategias de tamizaje, seguimiento y optimizar la suplementación de vitamina B12 mejorando la atención integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Si usted decide participar, se le asignarán citas para la toma de muestras de un hemograma computarizado y, en caso de presentar anemia, para el dosaje de vitamina B12. Se estima que se completará la evaluación de cada paciente en un promedio de 2 meses.

### **Procedimientos:**

Si participa en este estudio se procederá a la recopilación de datos clínicos mediante una ficha de recolección diseñada para tal fin. La información obtenida incluirá detalles específicos sobre el fármaco en estudio, tales como dosis, duración del tratamiento y uso de medicamentos concomitantes. Asimismo, se registrarán datos sobre su dieta, antecedentes patológicos y hallazgos relevantes de su historia clínica. Finalmente, se procederá al análisis de sus parámetros hematológicos, el cual comprende un hemograma completo para la evaluación de los niveles de hemoglobina, hematocrito y constantes corpusculares (VCM y HCM)

Se procederá a realizarle el siguiente examen:

- En caso de presentar anemia se realizará el dosaje de vitamina B12 a fin de determinar si esta sería la probable causa.

### **Riesgos de procedimientos:**

De manera general la toma de muestra de sangre es un procedimiento seguro, los riesgos suelen ser leves y poco frecuentes, tales como un leve dolor en el sitio de punción, sangrado mínimo, la formación de un hematoma el cual desaparecerá en un plazo de 1 semana aproximadamente. El riesgo de infección local es poco frecuente y se minimiza mediante el uso de técnicas adecuadas de higiene.

### **Beneficios:**

Permitirá identificar de manera temprana la presencia de anemia y/o deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento prolongado con metformina. Esto favorecerá un manejo oportuno y adecuado, además de la prevención de complicaciones hematológicas y neurológicas asociadas. Se le informará

**Fecha:**

**Código:**

de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados y se le entregará una copia de los mismos.

**Costos e incentivos:**

Usted no realizará ningún pago por los estudios a realizar ni recibirá compensación alguna por su participación en el estudio.

**Confidencialidad:**

Todos los datos que sean tomados (con su autorización) serán confidenciales. Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Si los resultados de este estudio son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participan en este estudio. Sus archivos no serán mostrados a ninguna persona ajena sin su consentimiento.

**Uso futuro de la información obtenida:**

La información de sus resultados será guardada y usada posteriormente para estudios de investigación beneficiando al mejor conocimiento de la enfermedad. No se conservarán las muestras obtenidas ni se utilizarán para otros estudios.

**Derechos del Paciente:**

Si usted acepta participar en este estudio, se le pide amablemente que complete el resto de este documento (por favor fêchelo y fîrmelo). Debe obtenerse su consentimiento antes de realizar cualquier forma de registro. Usted recibirá una copia del consentimiento informado y puede pedir información adicional en cualquier momento durante el registro. La participación es voluntaria. Su tratamiento y la actitud de su médico hacia usted no se afectarán si decide no participar en el estudio. Usted en cualquier momento puede retirarse del estudio. Si usted tiene alguna duda adicional llamar a las estudiantes de medicina humana Sara Yamilé Martínez Igreda (963 223 402) y Carolina Cristina Vega Luna (953 949 555).

Consentimiento:

Nombre y Apellido del participante:

----- Fecha y Hora: -----

Firma del participante: -----

Nombre y apellido del Investigador:

\_\_\_\_\_ Fecha y hora: \_\_\_\_\_

Firma del investigador: \_\_\_\_\_

Fecha:

Código:

#### ANEXO N° 4

*Análisis univariado de los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la presencia de anemia mediante regresión de Poisson*

|                                                   | RPc   | IC 95%        | Valor p*     |
|---------------------------------------------------|-------|---------------|--------------|
| <b>Edad</b>                                       | 1,015 | 0,989 - 1,043 | 0,266        |
| <b>Sexo</b>                                       | 0,813 | 0,426 - 1,550 | 0,529        |
| <b>Tiempo de consumo (años)</b>                   | 1,057 | 1,014 - 1,101 | <b>0,008</b> |
| <b>Tiempo de consumo <math>\geq 5</math> años</b> | 2,100 | 1,085 - 4,065 | <b>0,028</b> |
| <b>Dosis (categórica)</b>                         |       |               |              |
| <b>&gt;2000mg</b>                                 | 2,281 | 0,582 - 8,949 | 0,237        |
| <b>1700-2000mg</b>                                | 1,768 | 0,842 - 3,716 | <b>0,132</b> |
| <b>Dosis continua</b>                             | 1,001 | 1,000-1,001   | <b>0,078</b> |
| <b>Gastropatías</b>                               | 0,576 | 0,149 - 2,223 | 0,423        |
| <b>Tiempo de diabetes</b>                         | 1,030 | 0,970 - 1,093 | 0,332        |
| <b>IMC</b>                                        | 0,998 | (0,956-1,043) | 0,41         |
| <b>Control glucémico</b>                          | 1,062 | 0,573 - 1,967 | 0,849        |
| <b>Establecimiento de salud</b>                   | 2,230 | 1,128 - 4,408 | <b>0,021</b> |

*Nota.* RPc: Razón de prevalencia cruda; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Análisis realizado mediante regresión de Poisson \* Variables seleccionadas para el análisis multivariado al presentar un valor de  $p < 0,25$

En el análisis univariado mediante regresión de Poisson, se evaluaron los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la presencia de anemia; bajo la aplicación del criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,25$ ), se identificaron cuatro variables elegibles para el análisis ajustado. Se identificó que el tiempo de consumo de metformina evaluado en años (RPc = 1,057; IC 95: 1,014 - 1,101;  $p = 0,008$ ) y la categoría de consumo  $\geq 5$  años (RPc = 2,100; IC 95: 1,085 - 4,065;  $p = 0,028$ ) mostraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de anemia. Asimismo, el tipo de establecimiento de salud (RPc = 2,230; IC 95%: 1,128 - 4,408;  $p = 0,021$ ) evidenció una asociación significativa.

Adicionalmente, la dosis de 1700 a 2000mg presentó un valor de  $p = 0,132$ , cumpliendo con el criterio de selección de  $p < 0,25$ . Por consiguiente, estas variables fueron seleccionadas para ser ingresadas en el modelo de análisis multivariado. Las demás variables evaluadas (edad, sexo, gastropatías, tiempo de diabetes, IMC y control glucémico) no alcanzaron significancia en el análisis univariado.

Fecha:

Código:

## ANEXO N° 5

*Análisis univariado de los factores sociodemográficos y clínicos asociados al tipo de anemia mediante regresión de Poisson*

|                                                  | RPc   | IC 95%        | Valor p*     |
|--------------------------------------------------|-------|---------------|--------------|
| <b>Edad</b>                                      | 1,009 | 0,992-1,027   | 0,293        |
| <b>Sexo</b>                                      | 0,963 | 0,757-1,224   | 0,755        |
| <b>Tiempo de consumo (años)</b>                  | 0,998 | 0,977 – 1,019 | 0,866        |
| <b>Tiempo de consumo <math>\geq</math> 5años</b> | 0,963 | 0,757-1,224   | 0,755        |
| <b>Dosis (categórica)</b>                        |       |               |              |
| <b>&gt;2000mg</b>                                | 0,571 | 0,139-2,342   | 0,437        |
| <b>1700-2000mg</b>                               | 1,051 | 0,790-1,400   | 0,731        |
| <b>Dosis continua</b>                            | 1     | 0,999 – 1,000 | 0,63         |
| <b>Gastropatías</b>                              | 1,138 | 1,003-1,292   | <b>0,046</b> |
| <b>Tiempo de diabetes</b>                        | 0,994 | 0,979-1,009   | 0,448        |
| <b>IMC</b>                                       | 0,982 | 0,952-1,012   | <b>0,235</b> |
| <b>Control glucémico</b>                         | 1,056 | 0,818-1,362   | 0,678        |
| <b>Establecimiento de salud</b>                  | 1,150 | 0,826- 1,601  | 0,408        |

*Nota.* RPc: Razón de prevalencia cruda; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Análisis realizado mediante regresión de Poisson \* Variables seleccionadas para el análisis multivariado al presentar un valor de  $p < 0,25$

En el análisis univariado mediante regresión de Poisson (Tabla 6) , se estimaron los Modelos de Regresión de Poisson individuales obteniendo RPc; bajo la aplicación del criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,25$ ), se identificó dos variables elegible para el análisis ajustado que corresponde a la presencia del IMC y gastropatías. Por el contrario, las variables de edad, sexo, tiempo de consumo, dosis, tiempo de diabetes, control glucémico y establecimiento de salud no fueron incluidas al registrar valores de  $p > 0,25$ .

Fecha:

Código:

## ANEXO N° 6

*Análisis de regresión lineal simple entre la concentración de hemoglobina y el tiempo de consumo.*

|                                       | <b>B</b> | <b>IC 95%</b>   | <b>R<sup>2</sup></b> | <b>p</b>         |
|---------------------------------------|----------|-----------------|----------------------|------------------|
| <b>Edad</b>                           | -0,005   | -0,022 - 0,011  | 0,2%                 | 0,527            |
| <b>Años de consumo (por cada año)</b> | -0,079   | -0,107 - -0,051 | 12,7%                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Dosis metformina (mg)</b>          | 0,000    | -0,001 - 0,000  | 0,9%                 | <b>0,171</b>     |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>         | 0,01     | -0,02 - 0,04    | 0,2%                 | 0,492            |
| <b>Tiempo de diabetes</b>             | -0,034   | -0,061 - -0,006 | 2,7%                 | <b>0,017</b>     |
| <b>HbA1c</b>                          | -0,049   | -0,130 - 0,031  | 8,3%                 | <b>0,229</b>     |

*Nota.* B=coeficiente no estandarizado

Se realizaron análisis de regresión lineal simple independientes para identificar los factores asociados a los niveles de hemoglobina. Mediante la aplicación del criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,25$ ), se identificaron cuatro variables elegibles para el análisis ajustado. Los resultados evidenciaron que el tiempo de consumo en años ( $B = -0.079$ ,  $p < .001$ ) y el tiempo de evolución de la diabetes ( $B = -0.034$ ,  $p = .017$ ) actúan como predictores estadísticamente significativos con un efecto inverso sobre la hemoglobina. Asimismo, la dosis de metformina en mg y la hemoglobina glicosilada-HbA1c presentaron un  $p < 0,25$  cumpliendo así con el criterio de selección para el análisis multivariado ( $p = 0,171$  y  $p = 0,229$ , respectivamente).