

Asociación entre el déficit de vitamina B12 y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y metformina en la población registrada en BIFAP en el año 2011: estudio transversal en BIFAP

Alumno: **Laura Urieta González.** Centro de Salud Delicias Sur. Sector III Zaragoza.
Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria

Tutora: **Francisca González Rubio.** Médico Adjunto de Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Delicias Sur. Sector III Zaragoza.

MASTER UNIVERSITARIO DE SALUD PÚBLICA.
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

Diciembre 2014

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	Pag.6
 2. INTRODUCCIÓN:	
2.1. Antecedentes.....	Pag.8
2.2. Justificación.....	Pag.12
2.3. Objetivos.....	Pag.12
 3. MÉTODOS Y RECURSOS UTILIZADOS	
3.1. Pacientes.....	Pag.13
3.3. Fuentes de información.....	Pag.13
3.2. Método.....	Pag.14
3.4. Limitaciones del estudio.....	Pag.20
3.5. Análisis estadístico.....	Pag.20
3.6. Consideraciones éticas.....	Pag.21
 4. RESULTADOS	
4.1. Análisis descriptivo.....	Pag.22
4.2. Análisis bivariante.....	Pag.34
4.3. Análisis multivariante.....	Pag.38
 5. DISCUSIÓN.....	Pag.40
 6. CONCLUSIONES.....	Pag.44
 7. BIBLIOGRAFÍA.....	Pag.46

ÍNDICE DE TABLAS:

- **Tabla 1.** Perfil de la población a estudioPag.22
- **Tabla 2.** CIAP Diabetes..... Pag.23
- **Tabla 3.** CIAP vitamina B12..... Pag.24
- **Tabla 4.** Principios activos..... Pag.25
- **Tabla 5.** CIAP de las covariables..... Pag.26
- **Tabla 6.** Número de recetas..... Pag.31
- **Tabla 7.** Relación entre el déficit de vitamina B12 y el resto de variables cualitativas Pag.34
- **Tabla 8.** Relación entre la toma de Optovite y el resto de variables cualitativas Pag.36
- **Tabla 9.** Análisis multivariante del déficit de vitamina B12.....Pag.38
- **Tabla 10.** Análisis multivariante de la toma de Optovite Pag.39

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

- **Gráfico 1.** Comparación población INE-BIFAP año2011 ... Pag.13
- **Gráfico 2.** Distribución del número de rectas de IBP en 2011
..... Pag. 32
- **Gráfico 3.** Distribución del número de recetas de metformina en
2011..... Pag.32
- **Gráfico 4.** Distribución del número de recetas de Optovite en 2011
..... Pag.33
- **Gráfico 5.** Distribución del número de recetas de insulina en 2011
..... Pag.33

ABREVIATURAS:

- **CIAP:** Clasificación Internacional de Atención Primaria (tipo de clasificación de terminología médica de ámbito internacional) que recoge los motivos de consulta, los problemas de salud y el proceso de atención.
- **DMID:** Diabetes Mellitus Insulinodependiente
- **DMNID:** Diabetes Mellitus No Insulinodependiente
- **FI:** Factor intrínseco
- **FIR:** Receptor del Factor Intrínseco
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IBP:** Inhibidores de la Bomba de Protones
- **H^a:** Historia
- **NC:** No conocido

1.RESUMEN:

Introducción: La vitamina B12 es una vitamina hidrosoluble que se encuentra en alimentos de origen animal. Es esencial para el metabolismo, para la biosíntesis de ácidos nucleicos y mantenimiento de las células del sistema nervioso central. La reducción de vitamina B12 produce elevación de los niveles de homocisteína, esta ha sido considerada factor influyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Una de las causas de déficit de vitamina B12 son los fármacos. Dentro de los fármacos que producen déficit de vitamina B12 los más utilizados en la práctica clínica son los inhibidores de la bomba de protones y la metformina.

Objetivos: Describir la población de pacientes diabéticos con edades comprendidas entre 50 y 100 años (ambas edades incluidas) registrados en BIFAP en el año 2011. Analizar cuántos de ellos toman IBP o metformina y cuántos presentan déficit de vitamina B12.

Analizar cuál de los 2 fármacos presenta mayor intensidad de asociación con el déficit de vitamina B12.

Material y métodos: Estudio de ámbito nacional, observacional, transversal y retrospectivo en el que se han tenido en cuenta tanto variables clínicas como de identificación o demográficas de la población diabética entre 50 y 100 años (ambos incluidos) en la base de datos de BIFAP (Base nacional informatizada de datos para la investigación fármaco-epidemiológica en Atención Primaria) en el año 2011.

La base de datos fue aportada por BIFAP y se analizó mediante el programa estadístico informático SPSS versión 19.0.

Se realizó un estudio descriptivo y posteriormente se realizaron análisis bivariantes y test multivariante de regresión logística.

Resultados: La muestra tiene un total de 103441 pacientes diabéticos con edad media de 70,11 años.

Sólo un pequeño porcentaje (0,1%) de la población tiene registrado un episodio de déficit de vitamina B12. Sin embargo la toma de Optovite (Cianocobalamina) en la muestra es del 2,2%.

Un 48,7% de la población a estudio toman IBP mientras que metformina toman un 46%. De los pacientes que toman IBP la mayoría toma el principio activo Omeprazol el 78,49%. El 25,8% de la población a estudio toma conjuntamente IBP y metformina.

Respecto a las covariables incluidas en el estudio la más frecuente entre los pacientes de la muestra es la Hipertensión (68%).

Existe asociación estadísticamente significativa entre la toma de Optovite (forma indirecta de detectar el déficit de vitamina B12 por ser el fármaco de elección para el tratamiento del déficit) y el sexo, la toma de IBP, toma de Metformina, toma de Insulina, alteración de la memoria, demencia, hipertensión y neuropatía periférica.

El riesgo de tener que tomar de Optovite (signo indirecto de presentar déficit de vitamina B12) es similar para la metformina y para los IBP (OR: 1,848 y OR: 1,763 respectivamente). Le siguen en riesgo los pacientes diabéticos con neuropatía periférica (OR: 1,749), los paciente diabéticos con alteraciones de la memoria (OR: 1,654), los pacientes diabéticos con demencia (OR: 1,505), los pacientes diabéticos que toman insulina (OR: 1,397) y la edad (OR: 1,057).

Conclusiones: Existe un infra-registro del déficit de vitamina B12 en el programa OMI de Atención primaria. Se observó en la población a estudio asociación estadísticamente significativa entre la toma de

Cianocobalamina (Optovite) (signo indirecto de presentar déficit de vitamina B12) con la toma de IBP o metformina presentando ambas OR similares. También se demostró asociación estadísticamente significativa entre la toma de Optovite y la neuropatía periférica, la alteración de la memoria, la demencia, la toma de insulina y la edad.

No existía asociación estadísticamente significativa entre la toma de Cianocobalamina (Optovite) y la toma de alcohol.

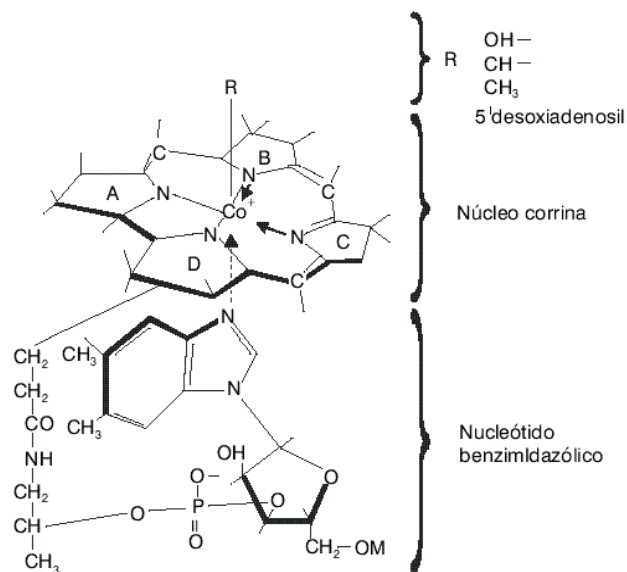
2.INTRODUCCIÓN:

2.1. ANTECEDENTES:

La vitamina B12 es una vitamina hidrosoluble que se encuentra en alimentos de origen animal como vísceras, carne roja, mariscos y productos lácteos. Es esencial para el metabolismo, forma parte de coenzimas necesarios para la biosíntesis de ácidos nucleicos, formación de hematíes y mantenimiento de las células del sistema nervioso central, participa en el metabolismo del folato y en el de metionina/homocisteína, interviene en la hidrólisis de algunos ácidos grasos y aminoácidos.

El término de vitamina B12 suele usarse como sinónimo de Cianocobalamina en cualquiera de sus formas activas.

Estructura de la vitamina B12:



La ingesta dietética de referencia es de 2ug ⁽¹⁾

Absorción de la vitamina B12:

- Etapa salival: Facilitado por las enzimas gástricas y la acidez del medio.
- Etapa gástrica: La vitamina es liberada de los alimentos por la acción de los ácidos y la pepsina del estómago, uniéndose con la haptocorrina secretada en la saliva con una afinidad que resiste al pH ácido del jugo gástrico.
- Etapa duodenal: En el duodeno la haptocorrina se hidroliza por las enzimas pancreáticas y la vitamina B12 se une al factor intrínseco secretado del estómago, que presumiblemente la envuelve protegiéndola de las enzimas proteolíticas.
- Etapa yeyunal: Unión del complejo VitaminaB12- Factor intrínseco (FI) a receptores específicos situados en la membrana del epitelio intestinal con formación del complejo VitaminaB12-FIR (receptor FI). Aquí se requiere de la presencia de Ca iónico y pH alcalino. Por endocitosis el complejo es internalizado en el citoplasma de la célula intestinal y libera la VitaminaB12 que se une a la transcobalamina II y difunde hacia el plasma.
- Transporte y utilización: La VitaminaB12 circula en el plasma unida a la proteína transcobalamina II y cobalofilinas. ⁽²⁾

Al margen de este mecanismo, entre un 1 y un 2% de la vitamina B12 ingerida se absorbe por difusión pasiva, con independencia del FI, de la integridad del íleon distal o de la existencia de alteraciones gástricas o malabsorción selectiva de la vitamina B12. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Almacenamiento:

La vitamina B12 se almacena en el hígado. Los almacenes tisulares de B₁₂ son amplios, entre 3 y 10 mg, y pueden tardar lustros en vaciarse ⁽⁵⁾

Déficit de vitamina B12:

Según la OMS el punto de corte para detectar deficiencia de vitamina B12 es de <150 pmol/l (203 pg/ml) para niveles plasmáticos ⁽⁶⁾

Respecto a su presencia en la población general, las cifras varían desde un 1,5% hasta un 15% ⁽⁷⁾

Tanto la vitamina B6 como la vitamina B12, actúan como coenzimas en el metabolismo de la metionina y de la homocisteína, es por esto que se refleja una estrecha relación entre los niveles plasmáticos de estas vitaminas y los niveles de homocisteína. ⁽⁷⁾ Por su parte el ácido fólico regula la vía metabólica que es catalizada por la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cianocobalamina (vitamina B12), regula la vía catalizada por la Metionina sintetasa y la vitamina B6 actúa como cofactor para la cistationina sintetasa.

La reducción de vitamina B12 produce elevación de los niveles de homocisteína. La homocisteína es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, este ha sido considerado factor influyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Recientes estudios se han enfocado en el análisis a la relación existente entre la hiperhomocisteinemia (aumento de la concentración plasmática de homocisteína) y el daño a células neuronales; en mecanismos neurotóxicos como: aumento del estrés oxidativo y generación de derivados de homocisteína así como el incremento en la toxicidad de la proteína β -amiloides, entre otros. ⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾

Las causas de déficit de vitamina B12 son las siguientes: ^{(11) (12)}

- Insuficiencia dietética (Vegetarianos estrictos o veganos, lactantes de madres vegetarianas)
- Desórdenes gástricos (Ausencia de FI, anemia perniciosa, gastritis,)
- Intervenciones quirúrgicas (Enfermedad post-gastrectomía, derivación gástrica, cirugía bariátrica)
- Desórdenes intestinales (Defectos lumbinales, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, infestación por parásitos, síndrome de Zollinger-Ellison, insuficiencia pancreática, Enfermedad de Whipple,)
- Enfermedad ileal (Resección ileal, malabsorción congénita de cobalaminas)
- Alteraciones del transporte plasmático (Déficit congénito de transcobalamina II, Déficit de proteína R)
- Alteraciones del metabolismo celular (Exposición al óxido nítrico, errores congénitos del metabolismo)
- Enfermedad de Crohn
- Celiacía
- Alcoholismo
- Fármacos (inhibidores de la bomba de protones, metformina, colchicina, neomicina, antiespasmódicos, zidovudina, nicotina, entre los más frecuentes)

Déficit de vitamina B12 secundario a fármacos:

Con respecto a los fármacos que producen déficit de B12, de los anteriormente citados, la metformina y los inhibidores de la bomba de protones son los más utilizados en la práctica médica diaria: ^{(13) (14)}

-La metformina:

Es el tratamiento hipoglucemiante de primera elección en Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico. La metformina inhibe la producción hepática de glucosa y disminuye la resistencia celular a la insulina. Sus efectos adversos más conocidos son los gastrointestinales ya que son la primera causa de abandono del tratamiento, y sin embargo el déficit de vitamina B12 es menos conocido entre los profesionales y pacientes, aunque se produce en el 10-30% de los pacientes en tratamiento con metformina. ^{(15) (16) (17) (18)} El mecanismo por el cual se produce este hecho no está del todo establecido, podría ser debido a la alteración de la motilidad intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano, y posible interacción con el factor intrínseco y la cianocobalamina o interacción con los canales de Calcio del íleon que son necesarios para realizar la absorción de dicha vitamina. ⁽¹⁹⁾

-Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, y esomeprazol):

Son fármacos ampliamente utilizados en todos los grupos de edad siendo más frecuentes en pacientes mayores de 65 años polimedicados. Estos fármacos producen reducción de la secreción del ácido gástrico y pepsina por lo que pueden reducir la absorción de vitamina B12 unida a las proteínas de la dieta. Existen estudios cuyos resultados son estadísticamente significativos que demuestran que los inhibidores

de la bomba de protones (el más estudiado en el omeprazol) disminuyen la absorción de la vitamina B12.
(20)

Diagnóstico de déficit de vitamina B12:

El diagnóstico de la deficiencia se suele realizar mediante la determinación de vitamina B12 en suero (normal: >150 pmol/l (203 pg/ml) para niveles plasmáticos) ⁽⁶⁾

Existen pruebas más sensibles que la determinación sérica de vitamina B12, aunque no son de uso habitual debido a su coste: la cuantificación de ácido metilmalónico (AMM) y de homocisteína. Ambos se elevan en la deficiencia de vitamina B12 como productos acumulados por la carencia de la coenzima.
(5)

Tratamiento déficit vitamina B12:

La pauta más habitual consiste en dosis diarias de 1.000 µg en inyecciones intramusculares durante una semana, seguidos de inyecciones semanales durante 4 semanas y, después, mensuales.

Los suplementos orales a dosis elevadas (1-2 mg) pueden alcanzar la cantidad suficiente para asegurar los valores y el relleno de los almacenes tisulares a través de la absorción pasiva intestinal pero en España sólo está comercializada la forma inyectable aunque se puede administrar vía oral.

Es recomendable controlar los títulos de vitamina B12 y el hemograma a los 2-3 meses de tratamiento para valorar su eficacia. ^{(5) (21)}

2.2. JUSTIFICACIÓN:

Teniendo en cuenta que el déficit de vitamina B12 es un problema de salud frecuente en nuestro medio y que además aumenta con la edad, ⁽²⁾ ⁽²²⁾ el trabajo se centra en estudiar la asociación entre el déficit de vitamina B12 y la toma de Inhibidores de la bomba de protones o de metformina.

Debido a que los médicos de atención Primaria son los profesionales que prescriben con mayor frecuencia estos fármacos, la base de datos de BIFAP nos es de gran utilidad en el estudio.

2.3. OBJETIVOS:

Objetivo general:

Analizar las características de los pacientes diabéticos con edades comprendidas entre 50 y 100 años (ambas edades incluidas) registrados en BIFAP en el año 2011, estimar la prevalencia de consumo de inhibidores de la bomba de protones y/o metformina entre los mismos, y la prevalencia de déficit de vitamina B12. Analizar la asociación entre utilización de estos fármacos y el déficit de vitamina B12.

Objetivos específicos:

Analizar cuál de los 2 fármacos presenta mayor intensidad de asociación con el déficit de vitamina B12. Conocer el perfil de los pacientes diabéticos que consumen tanto IBP y/o metformina, respecto a las siguientes variables: edad, sexo, otras enfermedades crónicas (HTA, demencia, abuso crónico de alcohol, pérdida de memoria, dislipemia, neuropatía periférica).

3. MÉTODOS Y RECURSOS UTILIZADOS

3.1. PACIENTES:

Población diabética (CIAP T89.00, T89.01, T89.02, T89.04, T89.05, T89.06, T90.00, T90.02, T90.03, T90.04, T90.08, T90.09, T90.13, T90.14, T90.15) entre 50 y 100 años (ambos incluidos) en la base de datos de BIFAP en el año 2011 (desde 01-01-2011 al 31-12-2011).

Se analizará la exposición o tratamiento con metformina y/o inhibidores de la bomba de protones y la frecuencia de las comorbilidades seleccionadas (HTA: K86 y K87, Demencia: P70, Abuso crónico de alcohol: P15, Pérdida de memoria: P20, Dislipemia: T93, Neuropatía: T89.03, T90.12, N94.00, N94.10 y N94.12). Asimismo se analizará la frecuencia de tratamiento con Optovite durante el año 2011 (desde 01-01-2011 al 31-12-2011) y de diagnóstico de déficit de vitamina B12 (CIAP T91.18 y/o CIAP B81.03). La muestra comprendía 103441 pacientes, cada uno asignado con un número identificativo.

3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN:

Los datos para el estudio se solicitaron a BIFAP (Base nacional informatizada de datos para la investigación fármaco-epidemiológica en Atención Primaria). BIFAP incluye la información aportada por 2692 médicos de familia y pediatras de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud y forma parte de una base de datos de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Siendo el primer estudio externo que se hace con esta base de datos. ⁽²²⁾

La población incluida en BIFAP presenta un perfil demográfico similar al conjunto de la población española, como se muestra en el siguiente gráfico:

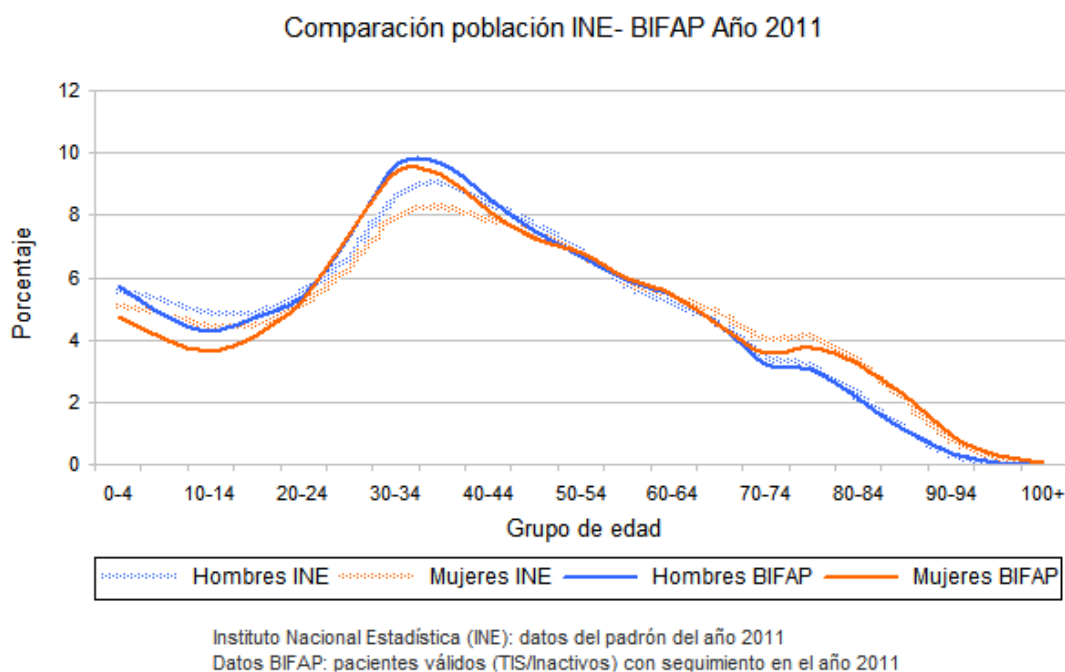


Gráfico 1.

3.3. MÉTODO:

Se trata de un estudio de ámbito nacional, observacional, transversal y retrospectivo en el que se han tenido en cuenta tanto variables clínicas demográficas de los pacientes incluidos.

Variables demográficas:

- Edad (años al comienzo del año 2011)
- Sexo (hombre/mujer)
- fecha de nacimiento (día/mes/año)

Variables clínicas:

- Diabetes (sí/no)
- Episodio Déficit Vitamina B12 en 2011 (sí/no)
- Registro de IBP en 2011 (sí/no)
- Registro de Metformina en 2011 (sí/no)
- Registro de Optovite en 2011 (sí/no)
- Registro de Insulina en 2011 (sí/no)
- CIAP de Diabetes (T89.00, T89.01, T89.02, T89.04, T89.05, T89.06, T90.00, T90.02, T90.03, T90.04, T90.08, T90.09, T90.13, T90.14, T90.15)

T89.00 DIABETES INSULINODEPENDIENTE

T89.01 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1

T89.02 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1 (EXC. EMBARAZO)

T89.04 DIABETES MELLITUS TIPO II, INSULINA

T89.05 DIABETES MELLITUS TIPO I ,INSULINA

T89.06 DIABETES MELLITUS TIPO II ADO + INSULINA

T90.00 DIABETES NO INSULINODEPENDIENTE

T90.02 DIABETES MELLITUS

T90.03 DIABETES MELLITUS COMPLICADA (EXC. RETINOP)

T90.04 DIABETES

T90.08 DIABETES MELLITUS TIPO II ADO

T90.09 DIABETES MELLITUS TIPO II NC

T90.13 DMNID

T90.14 DIABETES MELLITUS, TIPO II (DIETA)

T90.15 DIABETES MELLITUS DIETA

- Presencia de las siguientes covariables (Abuso de alcohol, alteración de la memoria, demencia, dislipemia, hipertensión, y neuropatía periférica) con los siguientes CIAP:

ALCOHOL:

P15.2 ABUSO DE ALCOHOL CRÓNICO

P15.10 PROBLEMA ALCOHOL CRÓNICO NC

P15.0 ABUSO CRÓNICO DE ALCOHOL

P15.6 ALCOHOLISMO

P15.3 ADICCIÓN ALCOHOL (CRÓNICA)

P15.14 BEBEDOR EXCESIVO

P15.9 INCAPACIDAD PARA DEJAR DE BEBER

P15.1 ABSTINENCIA SÍNDROME DE ALCOHOL

P15.15 ALCOHOL

P15.18 EXCESO (EXCESIVO) ALCOHOLEMIA

P15.4 ADICCIÓN DEPENDENCIA ALCOHÓLICA DEMENCIA

P15.7 DELIRIUM TREMENS

P15.5 ADICCIÓN/DEPENDENCIA ALCOHÓLICA PSICOSIS ORGÁNICA

P15.13 BEBEDOR DE RIESGO ENOLISMO

P15.11 CELOTIPIA ALCOHÓLICA

P15.12 SÍNDROME AMNÉSICO ALCOHOL

P15.16 PROBLEMA ALCOHOL

P15.8 DIPSOMANÍA

ALTERACIÓN DE LA MEMORIA:

P20.7 DISTUR/ALTER. MEMORIA

P20.0 TRASTORNOS DE LA MEMORIA

P20.9 FALTA MEMORIA

P20.14 DETERIORO COGNITIVE. PÉRDIDA MEMORIA

P20.13 PÉRDIDA MEMORIA TEMPORAL

P20.2 CONFUSIÓN

P20.1 AMNESIA

P20.8 DISTUR/ALTER. ORIENTACIÓN

P20.12 OLVIDO

P20.15 PÉRDIDA MEMORIA

P20.6 DISTUR/ALTER. CONCENTRACIÓN

P20.5 DISMINUCIÓN ATENCIÓN

P20.3 DESCUIDO

P20.10 INCAPACIDAD CONCENTRARSE

DEMENCIA:

P70.7 SENIL DEMENCIA

P70.8 DEMENCIA VASCULAR

P70.9 DEMENCIA

P70.10 DEMENCIA MIXTA

P70.3 DEMENCIA. VÉASE PSICOSIS ENF ALZHEIMER

P70.2 DEMENCIA. VÉASE PSICOSIS

P70.11 DEMENCIA DEGENERATIVA PRIMARIA

P70.5 PSICOSIS, PSICÓTICO PRESENIL

P70.6 PSICOSIS, PSICÓTICO SENIL

P70.4 PSICOSIS, PSICÓTICO ARTERIOSCLERÓTICA

P70.1 ALZHEIMER, ENF. DE

P70.0 DEMENCIA

DISLIPEMIA:

T93.5 HIPERCOLESTEROLEMIA

T93.7 DISLIPEMIA

T93.3 HIPERLIPIDEMIA

T93.0 TRASTORNOS METABOLISMO LIPÍDICO

T93.6 HIPERTRIGLICIDEMIA

T93.8 HIPERLIPEMIA MIXTA
T93.10 DISLIPEMIA MIXTA
T93.2 ENFERMEDAD METABOLISMO LIPÍDICO NC
T93.1 ALTERACIÓN METABOLISMO, NC LIPÍDICO
T93.9 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
T93.20 HIPERCOLESTEROLEMIA/HIPERTRIGLICIDEMIA
T93.11 COLESTEROL ELEVADO
T93.16 HIPERCOLESTEROLEMIA CON DIETA
T93.17 HIPERCOLESTEROLEMIA CON TTO.FARMACOLÓGICO
T93.15 HIPERCOLESTEROLEMIA LEVE
T93.14 HIPERCOLESTEROLEMIA RIESGO ELEVADO
T93.4 LIPOIDOSIS
T93.21 LIPODISTROFIA
T93.12 ANORMAL COLESTEROL
T93.18 HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA

HIPERTENSIÓN:

K86.3 HIPERTEN., HIPERTENSIVO NO COMPLICADA
K86.5 HTA
K87.8 HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL
K86.0 HIPERTENSIÓN NO COMPLICADA
K86.1 ESENCIAL, HIPERTENSIÓN BENIGNA
K86.8 HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL
K87.0 HIPERTENSIÓN AFECTACIÓN ÓRGANO DIANA
K86.6 HTA NO ESPECIFICADA
K86.2 HIPERTEN., HIPERTENSIVO
K87.3 HIPERTEN., HIPERTENSIVO CARDIACA
K87.2 HIPERTEN., HIPERTENSIVO AFECTACIÓN ÓRGANO DIANA (EXCEP. RETINA)
K86.7 HTA SECUNDARIA NO COMPLICADA, HIPERTENSIÓN ARTERIAL
K86.12 HTA ESENCIAL GRADO C
K86.4 HIPERTEN., HIPERTENSIVO SECUNDARIA, BENIGNA

K87.4 HIPERTEN., HIPERTENSIVO CON HIPERTROFIA VENTRÍCULO IZQUIERDO
K86.13 HIPERTENSIÓN ARTRIAL SISTÓLICA
K87.14 HTA BENIGNA CON CARDIOPATÍA (SIN FALLO CARDIACO CONGESTIVO)
K87.9 MALIGNA, HIPERTENSIÓN
K87.1 ARTERIOSCLEROSIS RENAL (SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN)
K87.6 HIPERTEN., HIPERTENSIVO. NEFROPATÍA
K87.15 HTA COMPLICADA (INCLUIDO HVI)
K87.7 HIPERTEN., HIPERTENSIVO RENAL (POR ENFERM)
K87.13 HTA BENIGNA CON CARDIOPATÍA (CON FALLO CARDIACO CONGESTIVO)
K87.10 NEFROSCLEROSIS (SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN)
K87.5 HIPERTEN., HIPERTENSIVO. MALIGNA

NEUROPATÍA PERIFÉRICA:

N94.00 NEURITIS/NEURPATIAS PERIFERICAS
N94.10 NEURITIS/NEUROPATIA PERIFERICA
N94.12 NEUROPATIA PERIFERICA
T89.03 NEUROPATIA DIABETICA (TIPO I)
T90.12 NEUROPATIA DIABETICA

- CIAP del episodio de déficit de Vitamina B12:

T91.13 DEFICIENCIA VITAMINA B12

T91.18 DÉFICIT VITAMINA B12

B81.03 ANEMIA POR DÉFICIT VITAMINA B12

- Principio Activo de IBP en 2011
- Principio Activo de Metformina en 2011
- Principio Activo de Optovite en 2011
- Principio activo de Insulina en 2011

- Número de recetas:
 - Número de recetas de IBP en 2011
 - Número de recetas de Metformina en 2011
 - Número de recetas de Optovite en 2011
 - Número de recetas de Insulina en 2011

3.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Infra-registro: para evitar sesgos del posible infra-registro del diagnóstico de déficit de vitamina B12 se han incluido a los pacientes diabéticos a los que se les ha recetado Optovite, al menos 1 receta, así como los pacientes registrados con CIAP T91.13 y T91.18 (deficiencia y déficit de vitamina B12) y/o con CIAP B81.03 (anemia por déficit de vitamina B12). De manera que se puedan incluir el máximo de pacientes que presenten la carencia vitamínica a estudio.

Infra-diagnóstico: En ocasiones no se realizan controles de vitamina B12 a pacientes con síntomas que toman metformina o inhibidores de la bomba de protones por lo que podría ser una limitación del estudio que hubiera más casos de los que en realidad están registrados para ello se han incluido además de pacientes con recetas de Optovite aquellos con CIAP T91.13, T91.18 y B81.03.

Causalidad: El estudio llevado a cabo es transversal tipo descriptivo de prevalencia por lo que no se puede afirmar relación causal, sólo sugiere asociación estadística.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La base de datos fue aportada por BIFAP y se analizó mediante el programa estadístico informático SPSS versión 19.0.

Se realizó un estudio descriptivo calculando las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y análisis descriptivo para las variables cuantitativas.

Posteriormente se realizaron análisis bivariantes con el método estadístico de Chi Cuadrado y con el test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas dicotómicas entre ellas. Y por último un test multivariante de regresión logística.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos con el método estadístico de Chi-cuadrado los que cumplieran: Sig de Chi cuadrado $<0,005$ y valor de estadístico Chi cuadrado $>3,84$. Se consideraron resultados estadísticamente significativos con el test exacto de Fisher los Sig de Fisher los que presentaron Sig de Fisher $<0,05$.

Respecto al análisis del test de regresión logística se consideraron resultados estadísticamente significativos los que presentaron Sig. $<0,05$ e IC 95% no incluyera la unidad. Se codificó como variable dependiente el déficit de vitamina B12 y la toma de Optovite y con cada una de las variables dependientes se analizó (mediante el test de regresión logística binaria con bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow en SPSS) con las variables independientes categóricas que habían demostrado asociación significativa en el test bivalente realizado anteriormente y variables independientes cuantitativas como la edad.

3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Los investigadores declaran no tener conflictos de interés en relación con los fármacos analizados en este estudio y específicamente declaran que no han recibido en los últimos años financiación de ninguna compañía dedicada a la fabricación o comercialización de estos fármacos.

Se han realizado las solicitudes pertinentes a CEICA (Comité Ético de Investigación Clínica) para la realización de este estudio siendo aprobado por la misma.

4.RESULTADOS:

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

La muestra tiene un total de 103441 pacientes diabéticos entre 50 y 100 años registrados en la base de datos de BIFAP durante el año 2011.

En la siguiente tabla ([tabla 1](#)) se resumen los datos para la caracterización de la población a estudio.

Tabla 1. Perfil de la población a estudio		
Nº pacientes a estudio	103441	100%
Sexo		
Mujeres	48911	47,3%
Hombres	54530	52,7%
Edad (media \pm DE)	70,11 \pm 10,831	
Episodio déficit B12	151	0,1%
Toma de IBP	50407	48,7%
Toma de metformina	47582	46,0%
Toma IBP + metformina	26648	25,8%
Toma de optovite	2279	2,2%
Toma de insulina	18618	18,0%
Ingesta de alcohol	2910	2,8%
Alteración de la memoria	5647	5,5%
Demencia	3555	3,4%
Dislipemia	54629	52,8%
Hipertensión	70384	68,0%
Neuropatía periférica	2689	2,6%

La muestra estudiada está constituida en un 47,3% por mujeres y en un 52,7% por hombres.

La edad media es de $70,11 \pm 10,831$ años.

Sólo un pequeño porcentaje (0,1%) de la población tiene registrado un episodio de déficit de vitamina B12. Sin embargo la toma de Optovite (Cianocobalamina) en la muestra es del 2,2%. El Optovite es el fármaco de elección para el déficit de vitamina B12 por lo que estos datos indican que existe un infra-registro del déficit de vitamina B12 por parte de los médicos de Atención Primaria.

Casi la mitad de la muestra, un 48,7% toman IBP mientras que metformina toman un 46% (un porcentaje un menor pero casi similar). El 25,8% de la población a estudio toma conjuntamente IBP y metformina. Isulina toma sólo el 18% de los pacientes de la muestra.

Respecto a las covariables incluidas en el estudio la más frecuente entre los pacientes de la muestra es la Hipertensión (68%), seguido de dislipemia (52,8%), las demás covariables presentan porcentajes mucho menores: Alteración de la memoria (5,5%), demencia (3,4%), toma de alcohol (2,8%) y neuropatía periférica (2,6%)

En la [tabla 2](#) se expone los CIAP (Clasificación Internacional de Atención Primaria, de signos síntomas y enfermedades) para Diabetes y la frecuencia de cada uno de ellos.

Tabla 2. CIAP DIABETES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
T90.9 Diabetes mellitus tipo II NC	48898	47,3%
T90.8 Diabetes mellitus tipo II ADO	18787	18,2%
T90.2 Diabetes mellitus	18497	17,9%
T90.0 Diabetes no insulino dependiente	7961	7,7%
T89.4 Diabetes mellitus tipo II, Insulina	4237	4,1%
T90.13 DMNID	1737	1,7%
T90.4 Diabetes	1439	1,4%
T89.1 Diabetes mellitus DM tipo 1	1210	1,2%
T90.14 Diabetes mellitus tipo II (DIETA)	442	0,4%
T89.0 Diabetes insulino dependiente	90	0,1%
T89.6 Diabetes mellitus tipo II ADO + Insulina	63	0,1%
T89.2 Diabetes mellitus DM tipo 1 (exc. embarazo)	56	0,1%
T89.5 Diabetes mellitus tipo I, Insulina	15	0,0%
T90.15 Diabetes mellitus DIETA	9	0,0%
Total	103441	100,0

El CIAP de Diabetes más frecuentemente registrado en la muestra es el de Diabetes mellitus tipo II NC (T90.9) con un 47,3%.

Le siguen con frecuencias mucho menores Diabetes mellitus tipo II ADO (T90.8) y Diabetes mellitus (T90.2) con porcentajes similares (18,2% y 17,9% respectivamente). Posteriormente están los CIAP:

Diabetes no insulino dependiente (T90.0) con 7,7%, Diabetes mellitus tipo II insulina (T89.4) con 4,1%, DMNID (T90.13) con 1,7%, Diabetes (T90.4) con 1,4%, Diabetes mellitus DM tipo 1 (T89.1) con 1,2%, Diabetes mellitus tipo II (dieta) (T90.14) con 0,4% y con porcentajes de 0,1% se encuentran los CIAP Diabetes insulino dependiente (T89.0), Diabetes mellitus tipo II ADO + Insulina (T89.6) y Diabetes mellitus DM tipo 1 (exc. embarazo) (T89.2).

El resto de CIAP están presentes en la muestra de forma casi imperceptible con porcentajes en torno al 0,0%.

En la [tabla 3](#) se exponen las frecuencias y porcentajes de los distintos CIAP de déficit de vitamina B12 que se han incluido en el estudio:

Tabla 3. CIAP DÉFICIT VITAMINA B12	FRECUENCIA	PORCENTAJE
T91.13 Deficiencia vitamina B12	68	45%
B81.3 Anemia por déficit vitamina B12	67	44,4%
T91.18 Déficit vitamina B12	16	10,6%

*Los porcentajes de la tabla están calculados considerando el 100% el total de pacientes con déficit de vitamina B12 (151)

Se han incluido 3 CIAP de déficit de vitamina B12 en el estudio:

Deficiencia de vitamina B12 (T91.13), anemia por déficit de vitamina B12 (B81.3) y déficit de vitamina B12 (T91.18). Siendo los 2 primeros casi iguales en frecuencia con porcentajes de 45% y 44,4% respectivamente. Y el CIAP con menor registro es el de Déficit de vitamina B12 con un 10,6%.

En la [tabla 4](#) se exponen las frecuencias y resultados de los principios activos de cada una de las familias de fármacos incluidos en el estudio.

Tabla 4. PRINCIPIOS ACTIVOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
IBP		
OMEPRAZOL	39567	38,3%
PANTOPRAZOL SODICO	5522	5,3%
LANSOPRAZOL	2284	2,2%
ESOMEPRAZOL	1573	1,5%
RABEPRAZOL SODIO	791	0,8%
PANTOPRAZOL	391	0,4%
ESOMEPRAZOL MAGNESICO	269	0,3%
RABEPRAZOL SODICO	10	0,01%
METFORMINA		
METFORMINA	1905	1,8%
METFORMINA HIDROCLORURO	45677	44,2%
VITAMINA B12		
CIANOCOBALAMINA	2279	2,2%
INSULINA		
INSULINA ASPARTA	3667	3,5%
INSULINA DETEMIR	2150	2,1%
INSULINA GLARGINA	7966	7,7%
INSULINA GLULISINA	192	0,2%
INSULINA ISOFANICA HUMANA	324	0,3%
INSULINA LISPRO	1530	1,5%
INSULINA LISPRO + LISPRO PROTAMINA	36	0,0%
INSULINA SOLUBLE NEUTRA	6	0,0%
INSULINA SOLUBLE NEUTRA HUMANA	1670	1,6%
INSULINA SOLUBLE NEUTRA HUMANA + INSULINA ISOFANICA HUMANA	1077	1,0%

(*) Los porcentajes obtenidos en la tabla se han obtenido sobre el total de la población a estudio (N: 103441)

Como se expone en la tabla 1 el 48,7% de la muestra a estudio toma IBP. De ese 48,7%, la mayoría toman Omeprazol (38,3% de los 103441 pacientes incluidos), lo que supone el 78,49% de los pacientes que toman IBP.

Le siguen en frecuencia:

El 5,3% del total de los pacientes toma pantoprazol sódico lo que supone un 10,95% de los pacientes que toman IBP.

Lansoprazol lo toma el 2,2% de la población a estudio, el 4,53% de los pacientes que toman IBP.

El 1,5% del total de los pacientes toma esomeprazol lo que supone un 3,1% de los pacientes que toman IBP.

Rabeprazol sodio lo toma el 0,8% de la población a estudio, el 1,57% de los pacientes que toman IBP.

Pantoprazol lo toma el 0,4% de la población a estudio, el 0,77% de los pacientes que toman IBP.

Esomeprazol magnésico lo toma el 0,3% de la población a estudio, el 0,53% de los pacientes que toman IBP.

Rabeprazol sódico lo toma el 0,01% de la población a estudio, el 0,019% de los pacientes que toman IBP.

En la [tabla 5](#) se expone la frecuencia y porcentaje de cada uno de los CIAP de las covariables que se han incluido en el estudio:

Tabla 5. CIAP DE LAS COVARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ALCOHOL		
P15.2 Abuso de alcohol crónico	900	0,9%
P15.10 Problema alcohol crónico NC	763	0,7%
P15.0 Abuso crónico de alcohol	513	0,5%
P15.6 Alcoholismo	310	0,3%
P15.3 Adicción alcohol (crónica)	228	0,2%
P15.14 Bebedor excesivo	68	0,1%
P15.9 Incapacidad para dejar de beber	27	0,0%
P15.1 Abstinencia síndrome de alcohol	25	0,0%
P15.15 Alcohol	22	0,0%
P15.18 Exceso (excesivo) alcoholemia	16	0,0%
P15.4 Adicción dependencia alcohólica	9	0,0%
demencia		
P15.7 Delirium tremens	9	0,0%
P15.5 Adición/dependencia alcohólica	5	0,0%
psicosis orgánica		
P15.13 Bebedor de riesgo enolismo	4	0,0%
P15.11 Celotipia alcohólica	3	0,0%
P15.12 Síndrome amnésico alcohol	3	0,0%
P15.16 Problema alcohol	3	0,0%
P15.8 Dipsomanía	2	0,0%

ALTERACIÓN MEMORIA		
P20.7 Distur/Alter. memoria	2905	2,8%
P20.0 Trastornos de la memoria	790	0,8%
P20.9 Falta memoria	742	0,7%
P20.14 Deterioro cognitive. Pérdida memoria	406	0,4%
P20.13 Pérdida memoria temporal	273	0,3%
P20.2 Confusión	243	0,2%
P20.1 Amnesia	131	0,1%
P20.8 Distur/Alter. orientación	54	0,1%
P20.12 Olvido	52	0,1%
P20.15 Pérdida memoria	26	0,0%
P20.6 Distur/Alter. concentración	12	0,0%
P20.5 Disminución atención	10	0,0%
P20.3 Descuido	2	0,0%
P20.10 Incapacidad concentrarse	1	0,0%
DEMENCIA		
P70.1 Alzheimer, enf. de	1422	1,4%
P70.0 Demencia	703	0,7%
P70.7 Senil demencia	624	0,6%
P70.8 Demencia vascular	328	0,3%
P70.9 Demencia	260	0,3%
P70.10 Demencia mixta	150	0,1%
P70.3 Demencia. Véase psicosis enf Alzheimer	28	0,0%
P70.2 Demencia. Véase psicosis	21	0,0%
P70.11 Demencia degenerativa primaria	10	0,0%
P70.5 Psicosis, psicótico presenil	4	0,0%
P70.6 Psicosis, psicótico senil	4	0,0%
P70.4 Psicosis, psicótico arteriosclerótica	2	0,0%
DISLIPEMIA		
T93.5 Hipercolesterolemia	18399	17,8%
T93.7 Dislipemia	18395	17,8%
T93.3 Hiperlipidemia	7568	7,3%
T93.0 Trastornos metabolismo lipídico	3859	3,7%
T93.6 Hipertriglicidemia	2732	2,6%
T93.8 Hiperlipemia mixta	2300	2,2%
T93.10 Dislipemia mixta	528	0,5%
T93.2 Enfermedad metabolismo lipídico NC	416	0,4%
T93.1 Alteración metabolismo, NC lipídico	178	0,2%
T93.9 Hipercolesterolemia familiar	104	0,1%
T93.20 Hipercolesterolemia/hipertriglicidemia	34	0,0%
T93.11 Colesterol elevado	24	0,0%
T93.16 Hipercolesterolemia con dieta	20	0,0%

T93.17 Hipercolesterolemia con Tto.farmacológico	19	0,0%
T93.15 Hipercolesterolemia leve	16	0,0%
T93.14 Hipercolesterolemia riesgo elevado	14	0,0%
T93.4 Lipoidosis	7	0,0%
T93.21 Lipodistrofia	6	0,0%
T93.12 Anormal colesterol	5	0,0%
T93.18 Hipercolesterolemia poligénica	5	0,0%
HIPERTENSIÓN		
K86.3 Hiperten., hipertensivo no complicada	41634	40,2%
K86.5 HTA	8621	8,3%
K87.8 Hipertensión arterial esencial	7197	7%
K86.0 Hipertensión no complicada	5088	4,9%
K86.1 Esencial, hipertensión benigna	3020	2,9%
K86.8 Hipertensión arterial esencial	1257	1,2%
K87.0 Hipertensión afectación órgano diana	1226	1,2%
K86.6 HTA no especificada	745	0,7%
K86.2 Hiperten., hipertensivo	576	0,6%
K87.3 Hiperten., hipertensivo cardiaca	234	0,2%
K87.2 Hiperten., hipertensivo afectación órgano diana (Excep. Retina)	135	0,1%
K86.7 HTA secundaria no complicada, hipertensión arterial	119	0,1%
K86.12 HTA esencial grado C	116	0,1%
K86.4 Hiperten., hipertensivo secundaria, benigna	99	0,1%
K87.4 Hiperten., hipertensivo con hipertrofia ventrículo izquierdo	93	0,1%
K86.13 Hipertensión arterial sistólica	65	0,1%
K87.14 HTA benigna con cardiopatía (sin fallo cardiaco congestivo)	63	0,1%
K87.9 Maligna, hipertensión	37	0,0%
K87.1 Arteriosclerosis renal (secundaria a hipertensión)	24	0,0%
K87.6 Hiperten., hipertensivo. Nefropatía	14	0,0%
K87.15 HTA complicada (incluido HVI)	9	0,0%
K87.7 Hiperten., hipertensivo renal (por enferm)	5	0,0%
K87.13 HTA benigna con cardiopatía (con fallo cardiaco congestivo)	4	0,0%

K87.10 Nefrosclerosis (secundaria a hipertensión)	2	0,0%
K87.5 Hiperten., hipertensivo. Maligna	1	0,0%
NEUROPATÍA PERIFÉRICA		
T90.12 Neuropatía diabética	1554	1,5%
N94.12 Neuropatía periférica	501	0,5%
N94.0 Neuritis/Neuropatías periféricas	492	0,5%
N94.10 Neuritis/Neuropatía periférica	127	0,1%
T89.3 Neuropatía diabética (Tipol)	15	0,0%

Alcohol:

El CIAP que se registra con mayor frecuencia en la población a estudio es el P15.2 Abuso de alcohol crónico con un 0,9%, lo que supone el 31,24% de los pacientes con CIAP relacionado con la ingesta de alcohol. Le siguen en frecuencia P15.10 Problema alcohol no conocido con un 0,7% de la población total (26,21% de los pacientes con CIAP de alcohol), P15.0 Abuso crónico de alcohol con el 0,5% (17,62% de los pacientes con CIAP de alcohol), P15.6 Alcoholismo con el 0,3% (10,65% de los pacientes con CIAP de alcohol), P15.3 Adicción alcohol (crónica) con el 0,2% (7,83% de los pacientes con CIAP alcohol), P15.14 Bebedor excesivo con un 0,1% (2,33% de los pacientes con CIAP de alcohol). El resto de los CIAP de alcohol presentan frecuencias entre 27 y 9 lo que hace que los porcentajes sean casi imperceptibles (menores al 0,0%)

Alteración de la memoria:

El CIAP que se registra con mayor frecuencia de los correspondientes a alteración de memoria es el P20.7 Distur/Alter.memoria con 2905 personas, el 2,8% del total de la población a estudio (51,44% de los pacientes con CIAP de alteración de memoria). Posteriormente con menores frecuencias en orden decreciente se encuentran: P20.0 Trastornos de la memoria (0,8% de la población a estudio y 13,98% dentro del grupo de alteración de memoria), P20.9 Falta de memoria (0,7% de la población a estudio y 13,13% de los pacientes con CIAP de alteración de memoria), P20.14 Deterioro cognitivo. Pérdida de memoria (0,4% de la población total a estudio y 7,1% de los CIAP de alteración de memoria), P20.13 Pérdida de memoria temporal (0,3% de la población a estudio y 4,8% de los CIAP de alteración de la memoria), P20.2 Confusión (0,2% de la población total a estudio y 4,3% de los CIAP de alteración de la memoria), P20.1 Amnesia, P20.8 Distur/Alter. Orientación y P20.12 Olvido representan el 0,1% de la población total a estudio. El resto de CIAP presentan frecuencias muy bajas.

Demencia:

El registro de demencia de la población a estudio es del 3,4% y al desglosar este episodio en los distintos CIAP de demencia el resultado es que el más registrado es el P70.1 Alzheimer, enf.de (1,4% de la población a estudio, el 40% de los registros de demencia), el siguiente CIAP en frecuencia es el P70.0 Demencia 0,7% de la población total, con la mitad de casos que el CIAP P70.1. Posteriormente van los CIAP: P70.7 (0,6% de la población a estudio y 17,55% de los CIAP de demencia), Senil Demencia, P70.8 Demencia vascular (0,3% de la población a estudio y 9,2% de los CIAP de demencia), P70.9 Demencia (0,3% de la población a estudio y 7,31% de los CIAP de demencia), P70.10 Demencia mixta (0,1% de la población a estudio y 4,2% de los CIAP de demencia). El resto de CIAP tienen frecuencias entre 28-2 por lo que el porcentaje de la población total es poco representativa.

Dislipemia:

El porcentaje de dislipemia en la población a estudio es del 52,8%. El CIAP de dislipemia que se repite con mayor frecuencia es T93.5 Hipercolesterolemia y T93.7 Dislipemia, ambos con el 17,8% de la población a estudio lo que representa el 33,67% de la población con dislipemia.

Le siguen en orden decreciente T93.3 Hiperlipidemia (7,3% de la población a estudio y 13,85% de los pacientes con CIAP de dislipemia), T93.0 Trastornos del metabolismo lipídico (3,7% de la población a estudio y 7,06% de los pacientes con CIAP de dislipemia), T93.6 Hipertriglicidemia (2,6% de la población a estudio y 5% de los pacientes con CIAP de dislipemia), T93.8 Hiperlipemia mixta (2,2% de la población a estudio y 4,2% de los pacientes con CIAP de dislipemia), T93.10 Dislipemia mixta (0,5% de la población a estudio y 0,9% de los pacientes con CIAP de dislipemia), T93.2 Enfermedad del metabolismo lipídico (0,4% de la población a estudio y 0,7% de los pacientes con CIAP de dislipemia), T93.1 Alteración del metabolismo, NC lipídico (0,2% de la población a estudio y 0,32% de los pacientes con CIAP de dislipemia) y T93.9 Hipercolesterolemia familiar (0,1% de la población a estudio y 0,19% de los pacientes con CIAP de dislipemia), el resto de los CIAP de dislipemia presentan porcentajes casi imperceptibles en la población total a estudio.

Hipertensión:

El porcentaje de Hipertensión arterial en la población a estudio es del 68% (N: 70384).

El CIAP de Hipertensión con mayor cantidad de registros en la población a estudio es K86.3 Hiperten, hipertensivo no complicada con el 40,2% de la población a estudio lo que representa el 59,15% de los pacientes con CIAP de Hipertensión.

Posteriormente y con porcentajes mucho más bajos se encuentran:

K86.5 HTA (8,3% de la población a estudio y 12,25% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K87.8 Hipertensión arterial esencial (7% de la población a estudio y 10,22% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K86.0 Hipertensión no complicada (4,9% de la población a estudio y 7,22% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K86.1 Esencial, hipertensión benigna (2,9% de la población a estudio y 4,2% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K86.8 Hipertensión arterial esencial y K87.0 Hipertensión afectación órgano diana ambas con el 1,2% de la población a estudio y 1,7% de los pacientes con CIAP de Hipertensión, K86.6 HTA no especificada (0,7% de la población a estudio y 1,05% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K86.2 Hiperten, hipertensivo (0,6% de la población a estudio y 0,81% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K87.3 Hiperten, hipertensivo cardíaca (0,2% de la población a estudio y 0,33% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K87.2 Hiperten, hipertensivo afectación órgano diana (excep retina) (0,1% de la población a estudio y 0,19% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K86.7 HTA secundaria no complicada, hipertensión arterial y K86.12 HTA esencial grado C ambas con 0,1% de la población a estudio y 0,16% de los pacientes con CIAP de Hipertensión, K86.4 Hiperten, hipertensivo secundaria, benigna (0,1% de la población a estudio y 0,14% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K87.4 Hiperten, hipertensivo con hipertrofia ventrículo izquierdo (0,1% de la población a estudio y 0,13% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), K86.13 Hipertensión arterial sistólica (0,1% de la población a estudio y 0,09% de los pacientes con CIAP de Hipertensión) y K87.14 HTA benigna con cardiopatía (sin fallo cardíaco congestivo) (0,1% de la población a estudio y 0,08% de los pacientes con CIAP de Hipertensión), el resto de CIAP de hipertensión tiene porcentajes por debajo de 0,08 por lo que son casi imperceptibles sobre el total de la población a estudio.

Neuropatía periférica:

El porcentaje de Neuropatía periférica en la población a estudio es del 2,6% (N: 2689).

El CIAP que se repite con mayor frecuencia es T90.12 Neuropatía diabética con el 1,5% de la población a estudio lo que representa el 57,79% de los pacientes con CIAP de neuropatía periférica.

Posteriormente con porcentajes casi similares se encuentran N94.12 Neuropatía periférica y N94.0 Neuritis/Neuropatías periféricas con el 0,5% de la población a estudio lo que representa el 18,6% y 1829% respectivamente, de los pacientes con CIAP de neuropatía periférica. N94.10 Neuritis/Neuropatía periférica con el 0,1% de la población a estudio lo que representa el 4,7% de los pacientes con CIAP de neuropatía periférica. T89.3 Neuropatía diabética (Tipo I) con sólo 15 pacientes por lo que el porcentaje de la población a estudio es mínimo.

En la [tabla 6](#) está el análisis descriptivo de las variables cuantitativas de número de recetas de cada uno de los fármacos incluidos en el estudio.

Tabla 6. Número de recetas					
	Rango	Media	Media respecto al total de la población	Sig. Kolmogorov-Smirnov	Número de recetas
Recetas IBP	0-72	7,9	3,85	0,00	398287
Recetas Metformina	0-67	7,7	3,55	0,00	367186
Recetas de insulina	0-389	9,18	1,65	0,00	170902
Recetas Optovite	0-66	2,3	0,05	0,00	5270

Las variables no cumplen criterios de normalidad (Sig.<0,05)

El fármaco que más consume la población a estudio como se expone en la tabla 1 son los IBP, siendo estos también los que representan el mayor número de recetas de la muestra con una media de 7,9 recetas en los pacientes que toman IBP (N: 50407). Le sigue con una media de 7,7 recetas la metformina entre los pacientes que toman metformina. Respecto a la toma de Optovite existe una media de 2,3 recetas entre los pacientes que toman Optovite. La media de recetas de insulina entre los pacientes que toman insulina es de 9,18 recetas.

A continuación se muestran los gráficos de cajas correspondientes a las variables cuantitativas expuestas en la tabla:

Gráfico 2. Distribución del número de recetas de IBP en 2011

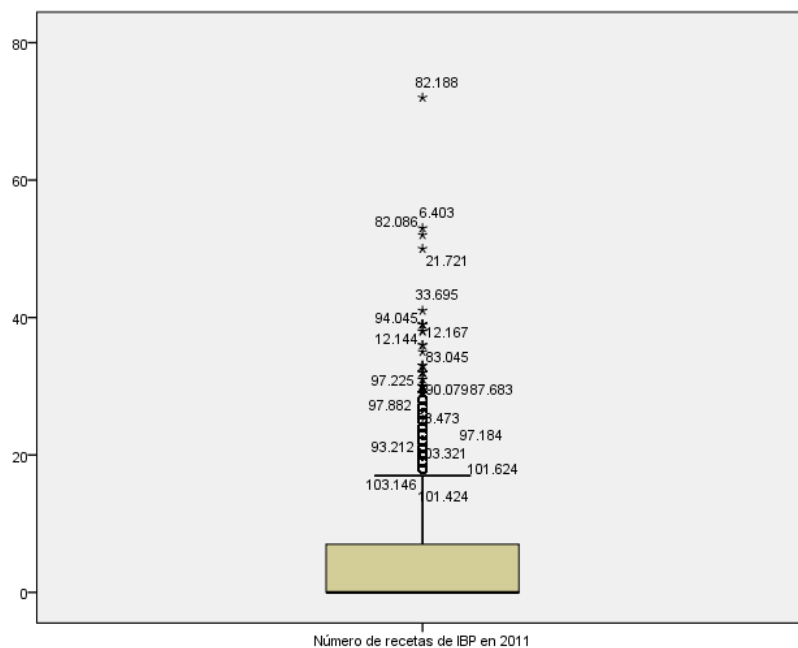


Gráfico 3. Distribución del número de recetas de metformina en 2011

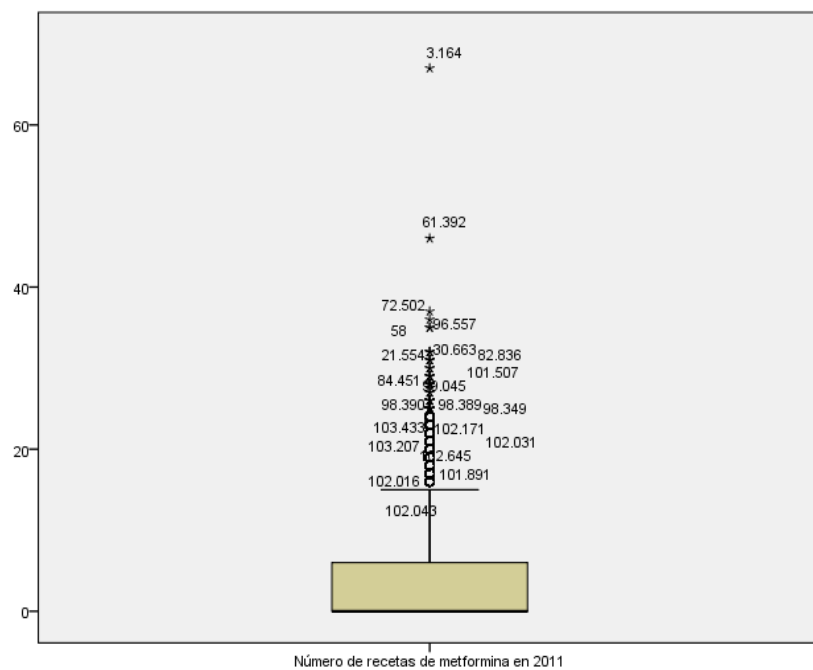


Gráfico 4. Distribución del número de recetas de Optovite en 2011

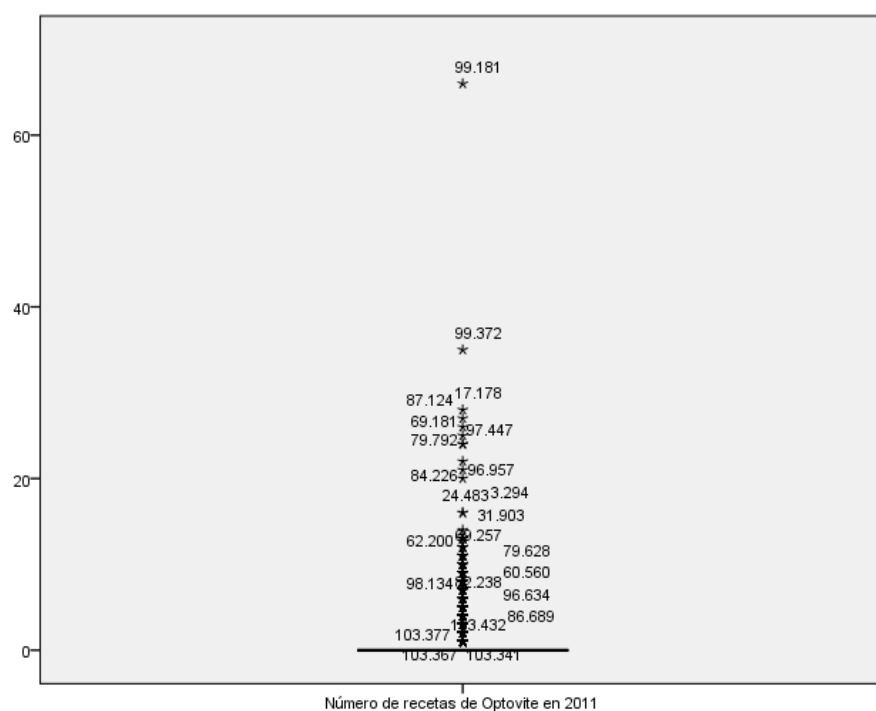
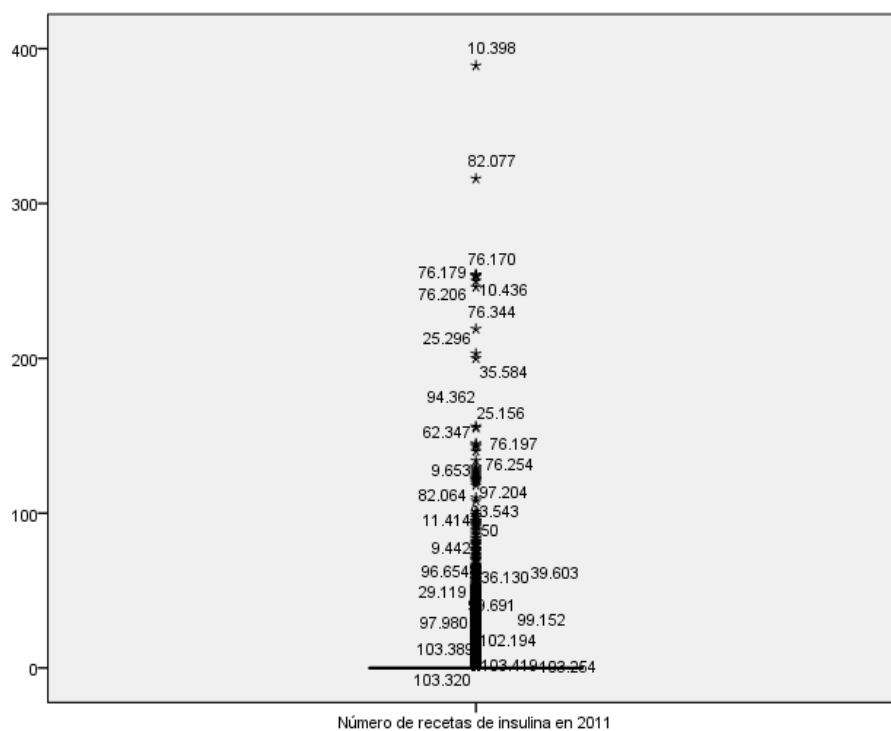


Gráfico 5. Distribución del número de recetas de insulina en 2011



4.2. ANÁLISIS BIVARIANTE:

ANÁLISIS BIVARIANTE 1:

Se analizó la relación entre la variable dependiente Déficit de vitamina B12 y cada una de las variables independientes (sexo, toma de IBP, toma de metformina, toma de Optovite, toma de insulina, alcoholismo, alteraciones de la memoria, demencia, dislipemia, hipertensión y neuropatía periférica).

Tabla 7. Relación entre el déficit de Vitamina B12 y el resto de variables cualitativas				
	Déficit Vitamina B12		Estadístico Chi-cuadrado	
	Sí	No	Valor	Sig.
Sexo				
• Mujeres	83	48828	3,279	0,70
• Hombres	68	54462		
Toma IBP				
• Sí	116	50291	46,643	0,000
• No	35	52999		
Toma metformina				
• Sí	98	47484	20,994	0,000
• No	53	55806		
Toma de Optovite				
• Sí	117	2162	3942,469	0,000
• No	34	101014,3		
Toma de insulina				
• Sí	27	18591	0,000	1,000
• No	124	84699		
Alcoholismo				
• Sí	2	2908		0,452 (test exacto de Fisher)
• No	149	100382		
Alteración memoria				
• Sí	10	5637	0,203	0,652
• No	141	97653		
Demencia				
• Sí	12	3544	7,953	0,005
• No	139	99746		
Dislipemia				
• Sí	77	54552	0,134	0,714
• No	74	48738		
Hipertensión				
• Sí	113	70271	2,903	0,088
• No	38	33019		
Neuropatía periférica				
• Sí	5	2684		0,602 (test exacto de Fisher)
• No	146	1003290		

Las variables que han cumplieron los criterios para realizar el test de Chi-cuadrado para el análisis bivariado fueron las siguientes:

Sexo, toma de IBP, toma de metformina, toma de Optovite, toma de insulina, alteraciones de la memoria, demencia, dislipemia e hipertensión.

Las variables que no cumplieron criterios para Chi-cuadrado y que por tanto se aplicó el test exacto de Fisher fueron:

Alcoholismo y neuropatía periférica.

No asociación estadísticamente significativa:

No existe relación estadísticamente significativa entre el sexo y el déficit de Vitamina B12. (Sig. 0,70)

Tampoco existe asociación estadísticamente significativa entre la toma de Insulina y el déficit de Vitamina B12.

Con Sig de Fisher 0,452, No existe asociación entre el déficit de Vitamina B12 y el consumo de alcohol.

No se rechaza independencia para la variable memoria y déficit de vitamina B12. No existe asociación estadísticamente significativa entre la alteración de la memoria y el déficit de Vitamina B12.

No existe asociación estadísticamente significativa entre la demencia y el déficit de Vitamina B12.

Tampoco existe relación entre la dislipemia y el déficit de Vitamina B12.

Lo mismo ocurre para las variables Hipertensión (Sig. Chi cuadrado: 0,088) y neuropatía periférica (Sig. test exacto Fisher: 0,602).

Asociación estadísticamente significativa:

Para la toma de IBP Sig. de Chi-cuadrado es menor que 0,005 por lo que rechazamos independencia → Sí existe asociación estadísticamente significativa entre la toma de IBP y el déficit de Vitamina B12.

También existe relación estadísticamente significativa entre el déficit de vitamina B12 y la toma de metformina.

Como es de esperar también existe una fuerte asociación estadísticamente significativa entre la toma de Optovite y el déficit de vitamina B12 (ya que el Optovite es el tratamiento para el déficit de vitamina B12).

ANÁLISIS BIVARIANTE 2:

Se analizó la variable dependiente toma de Optovite con las variables cualitativas independientes (sexo, toma IBP, toma metformina, toma de insulina, alcoholismo, alteración de memoria, demencia, dislipemia, hipertensión y neuropatía periférica)

Tabla 8. Relación entre la toma de Optovite y el resto de variables cualitativas

	Toma Optovite		Estadístico Chi-cuadrado	
	Sí	No	Valor	Sig.
Sexo				
• Mujeres	1303	47608	91,043	0,000*
• Hombres	976	53554		
Toma IBP				
• Si	1557	48850	357,126	0,000
• No	722	52312		
Toma metformina				
• Sí	1327	46255	139,775	0,000
• No	952	54907		
Toma de insulina				
• Sí	592	18026	99,934	0,000
• No	16887	83136		
Alcoholismo				
• Sí	53	2857	1,848	0,174
• No	2226	98305		
Alteración memoria				
• Sí	270	5377	182,994	0,000
• No	2009	95785		
Demencia				
• Sí	191	3365	170,016	0,000
• No	2088	97797		
Dislipemia				
• Sí	1169	53460	2,091	0,148
• No	1110	47736,6		
Hipertensión				
• Sí	1713	68671	54,023	0,000
• No	566	32491		
Neuropatía periférica				
• Sí	120	2569	64,339	0,000
• No	2159	98593		

*Riesgo de 1,215 de tomar Optovite si el sexo es femenino. (OR)

Todas las variables han cumplido criterios para la realización del test estadístico de Chi-cuadrado para realizar el análisis bivalente.

No asociación estadísticamente significativa:

No existe asociación estadísticamente significativa entre el alcoholismo y la toma de Optovite (Sig. 0,174)

Tampoco existe asociación estadísticamente significativa entre la dislipemia y la toma de Optovite (Sig. 0,148)

Asociación estadísticamente significativa:

Sí existe relación estadísticamente significativa entre el sexo y la toma de Optovite (Sig. 0,000)

La asociación también es estadísticamente significativa entre la toma de Optovite y la toma de IBP con Sig. 0,000.

También con Sig. de 0,000 y por lo tanto con asociación estadísticamente significativa entre la toma de Optovite y:

- Toma de metformina
- Toma de Insulina
- Alteración de la memoria
- Demencia
- Hipertensión
- Neuropatía periférica

4.3. **ANÁLISIS MULTIVARIANTE:**

A partir de las variables que mostraron relación estadísticamente significativa en el análisis bivalente con el déficit de vitamina B12, se realizó un modelo de regresión logística incluyendo sexo (aunque no era estadísticamente significativo en el análisis bivalente) y la edad.

Posteriormente se realizó el mismo análisis pero con toma de Optovite en lugar de con déficit de vitamina B12.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE 1:

Tabla 9. Análisis multivariante del déficit de vitamina B12				
	B	Sig.	OR	IC (95%)
Edad	0,009	0,294	1,009	0,992-1,027
Sexo	0,63	0,709	1,065	0,764-1,486
Toma IBP	0,643	0,001	1,903	1,290-2,806
Toma Metformina	0,408	0,020	1,504	1,067-2,122
Toma Optovite	4,876	0,000	131,076	87,645-196,029

El modelo ha clasificado correctamente al 99,9% de los casos.

El modelo explica aproximadamente el 33,6% de la variación de la variable dependiente(R cuadrado de Nagelkerke)

La edad no tiene un coeficiente estadísticamente significativo.

El sexo tampoco tiene asociación con el déficit de vitamina B12 estadísticamente significativo.

El resto de variables sí tienen coeficientes estadísticamente significativos.

Los pacientes diabéticos que toman IBP tienen 1,903 veces más riesgo de presentar déficit de vitamina B12.

Los pacientes diabéticos que toman metformina tienen 1,504 veces más riesgo de presentar déficit de vitamina B12.

Los pacientes diabéticos que toman Optovite tienen 131,076 veces más riesgo de presentar déficit de vitamina B12.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE 2:

Tabla 10. Análisis multivariante de la toma de Optovite

	B	Sig.	OR	IC (95%)
Edad	0,055	0,000	1,057	1,052-1,062
Sexo	-0,070	0,116	0,932	0,854-1,018
Toma IBP	0,567	0,000	1,763	1,600-1,932
Toma Metformina	0,614	0,000	1,848	1,694-2,016
Toma insulina	0,334	0,000	1,397	1,266-1,541
Alteración memoria	0,503	0,000	1,654	1,448-1,889
Demencia	0,409	0,000	1,505	1,285-1,763
Hipertensión	0,039	0,432	1,040	0,943-1,148
Neuropatía periférica	0,559	0,000	1,749	1,443-2,121

El modelo ha clasificado correctamente al 97,8% de los casos.

El modelo explica aproximadamente el 7,1% de la variación de la variable dependiente(R cuadrado de Nagelkerke)

El sexo y la Hipertensión no tienen coeficientes estadísticamente significativos.

Los pacientes diabéticos que toman IBP tienen un 1,763 veces más riesgo de tomar Optovite.

Los pacientes diabéticos que toman Metformina tiene 1,848 veces más riesgo de tomar Optovite.

Los pacientes diabéticos que toman insulina tiene 1,397 veces más riesgo de tomar Optovite.

Los paciente diabéticos con alteraciones de la memoria tienen 1,654 veces más riesgo de tomar Optovite.

Los pacientes diabéticos con demencia tienen 1,505 veces más riesgo de tomar Optovite.

Los pacientes diabéticos con Neuropatía periférica tienen 1,749 veces más riesgo de tomar Optovite.

Conforme aumenta la edad también existe 1,057 veces más riesgo de tomar Optovite por cada año de edad.

5.DISCUSIÓN:

La población diabética a estudio está compuesta en un 47,3% por mujeres y un 52,7% por hombres.

Se incluyeron pacientes entre 50-100años (ambos incluidos) siendo la media de edad de $70,11 \pm 10,831$.

El número de pacientes incluidos en el estudio fue de 103441. Muestra considerable y además la población del estudio sigue similares características a las de la población general por lo que el estudio es extrapolable al total de la población de nuestro país.⁽²²⁾ Además es el primer estudio externo realizado con la base de datos de BIFAP de ello la relevancia de los resultados que aporta.

Solamente está registrado con episodio de déficit de vitamina B12 un 0,1% de la población a estudio, porcentaje muy bajo teniendo en cuenta que la prevalencia de déficit de vitamina B12 en la población general es del 1,5% al 15%⁽²¹⁾

Dado este bajo porcentaje de déficit de vitamina B12 se estudió también la variable toma de Cianocobalamina (Optovite) para comprobar si el porcentaje anterior era real o los médicos de atención primaria no realizan un registro correcto sobre la enfermedad.; los resultados para la toma de Optovite fueron que el 2,2% de la población a estudio, lo que indica que existe un infra-registro del episodio y que sí existe en la muestra un porcentaje similar al de la prevalencia de la población general. El infra-registro de los casos de déficit de vitamina B12 fue una de las principales limitaciones del estudio junto con el infra-diagnóstico porque no siempre se realizan controles de niveles de vitamina B12 a los pacientes en tratamiento con fármacos que pueden disminuir los niveles de la misma.

La toma de IBP de la población a estudio es del 48,7% (casi la mitad) y metformina toma el 46%, porcentaje bastante similar al de toma de IBP. El 25,8% toman ambos fármacos (IBP y metformina). Insulina sólo toma el 18% de la población a estudio.

En el análisis se han analizado también distintas covariables para poder describir la población a estudio respecto a factores de riesgo para presentar factores de riesgo para tener déficit de vitamina B12 (como es el alcoholismo y la edad) otras que son consecuencia del déficit de vitamina B12 (demencia, alteración de la memoria y neuropatía periférica) y otras enfermedades de gran prevalencia en la población general (como son la hipertensión y la dislipemia) para establecer las relaciones pertinentes entre ellas. El 68% de la población a estudio tenía hipertensión arterial, el 52,8% dislipemia, y con porcentajes mucho menores se encontraron el resto de covariables, alteración de memoria 5,5%, demencia 3,4%, toma de alcohol 2,8% y neuropatía periférica 2,6%.

Del total de pacientes que toman IBP (48,7%) más de las tres cuartas partes toman el principio activo Omeprazol (el 78,49 %), el siguiente principio activo de IBP más tomado por la población a estudio es el Pantoprazol sódico (10,95% de los pacientes que toman IBP), el resto se presentaron en porcentajes menores; Lansoprazol 4,53%, Esomeprazol 3,1%, Rabeprazol 1,57%, Pantoprazol 0,77%, Esomeprazol magnésico 0,3%, Rabeprazol sódico 0,01%. Estos datos coinciden con otros estudios en los que se establece que dentro de la familia de fármacos de los IBP el más recetado es el Omeprazol. En el año 2000 el principio activo Omeprazol es el fármaco que supuso mayor coste para el Sistema Nacional de Salud.⁽²³⁾

Estudio de los CIAP:

Se realizó también un análisis descriptivo de cada uno de los CIAP de Diabetes que se incluyeron en el estudio, siendo el más registrado el T90.9 (Diabetes mellitus tipo II NC) con el 47,3 de la población a estudio.

Los CIAP que se pueden utilizar para registrar a pacientes diabéticos tipo I son: T90.2 Diabetes mellitus, T90.4 Diabetes, T89.1 Diabetes mellitus DM tipo 1, T89.0 Diabetes insulino dependiente, T89.2 Diabetes mellitus DM tipo 1 (exc. embarazo) y T89.5 Diabetes mellitus tipo I, Insulina. Y estos presentan un porcentaje mucho menor que los CIAP que se pueden utilizar para registrar a pacientes diabéticos tipo II, que son: T90.9 Diabetes mellitus tipo II NC, T90.8 Diabetes mellitus tipo II ADO, T90.2 Diabetes mellitus, T90.0 Diabetes no insulino dependiente, T89.4 Diabetes mellitus tipo II Insulina, T90.13 DMNID, T90.4 Diabetes, T90.14 Diabetes mellitus tipo II (DIETA), T89.0 Diabetes insulino dependiente, T89.6 Diabetes mellitus tipo II ADO + Insulina y T90.15 Diabetes mellitus. Respecto a los CIAP de déficit de vitamina B12 el más frecuente es el de deficiencia de vitamina B12 (45%) y con un porcentaje casi similar está el de anemia por déficit de vitamina B12.

Respeto a las covariables:

Alcohol: El porcentaje de pacientes con abuso de alcohol en la población a estudio es del 2,8% (prevalencia en España de aproximadamente 5%. ⁽²⁴⁾ La prevalencia en nuestro estudio es menor pero hay que tener en cuenta que los pacientes son diabéticos y que además tiene entre 50 y 100 años y la prevalencia total en España está calculada sobre todos los grupos de edad) El CIAP que se registra con mayor frecuencia en la población a estudio es el P15.2 Abuso de alcohol crónico con un 0,9%, lo que supone el 31,24% de los pacientes con CIAP relacionado con la ingesta de alcohol.

Alteración de la memoria: El porcentaje de pacientes de la población a estudio que presenta alteración de la memoria es del 5.5%. El CIAP que se registra con mayor frecuencia de los correspondientes a alteración de memoria es el P20.7 Distur/Alter.memoria con 2905 personas, el 2,8% del total de la población a estudio (51,44% de los pacientes con CIAP de alteración de memoria). El resto tienen frecuencias en la población a estudio inferiores al 1%. EL CIAP P20.7 es un CIAP muy genérico y que no refleja la causa o la enfermedad de la alteración de memoria que presenta el paciente.

Demencia: El registro de demencia de la población a estudio es del 3,4% (prevalencia en España de demencia para mayores de 65 años es del 5% al 14,9%) ⁽²⁵⁾ y al desglosar este episodio en los distintos CIAP de demencia el resultado es que el más registrado es el P70.1 Alzheimer, enf.de (1,4% de la población a estudio, el 40% de los registros de demencia), el siguiente CIAP en frecuencia es el P70.0 Demencia con la mitad de casos que el CIAP P70.1

Dislipemia: El porcentaje de dislipemia en la población a estudio es del 52,8% (prevalencia de dislipemia en el total de la población española es del 20-25%). ⁽²⁶⁾ El CIAP de dislipemia que se repite con mayor frecuencia es T93.5 Hipercolesterolemia y T93.7 Dislipemia, ambos con el 17,8% de la población a estudio lo que representa el 33,67% de la población con dislipemia.

Hipertensión: El porcentaje de Hipertensión arterial en la población a estudio es del 68% (N: 70384). La prevalencia de Hipertensión arterial en España es aproximadamente del 40%. ⁽²⁷⁾ Existen múltiples CIAP de Hipertensión (25CIAP de hipertensión incluidos en el estudio) siendo el que presenta mayor cantidad de registros en la población a estudio el K86.3 Hiperten, hipertensivo no complicada con el 40,2% de la población a estudio lo que representa el 59,15% de los pacientes con CIAP de Hipertensión.

Posteriormente y con porcentajes mucho más bajos se encuentran el resto de CIAP que van desde el 8,3% de la población a estudio y el 12,25% de los pacientes con CIAP de Hipertensión hasta porcentajes inferiores al 0,0% en la población a estudio.

Neuropatía periférica: El porcentaje de Neuropatía periférica en la población a estudio es del 2,6%, N: 2689 (La prevalencia de neuropatía en pacientes diabéticos en España varía mucho siendo el nivel inferior del 5%. ⁽²⁸⁾ El porcentaje en nuestro estudio en todo caso es menor). El CIAP que se repite con mayor frecuencia es T90.12 Neuropatía diabética con el 1,5% de la población a estudio lo que representa el casi el 60% de los pacientes con CIAP de neuropatía periférica.

Análisis bivariantes:

Al realizar el análisis entre el déficit de vitamina B12 individualmente con cada una de las variables cualitativas se confirmó que existía asociación estadísticamente significativa entre el registro de déficit de vitamina B12 y la toma de IBP o la toma de metformina. Y como era de esperar también existe relación con una fuerte asociación estadística entre la toma de Optovite y el déficit de vitamina B12 (ya que el Optovite es el fármaco de elección para el déficit de vitamina B12 y una forma indirecta de detectar pacientes con déficit de esta vitamina cuyo registro del episodio no se ha producido por el médico de atención primaria).

Sin embargo al realizar el análisis bivalente de la toma de Optovite con el resto de variables cualitativas se aprecia (además del infra-registro de episodios de vitamina B12 como ya se ha comentado anteriormente) que presenta asociación estadísticamente significativa con muchas más de las variables incluidas en el estudio que el análisis bivalente del déficit de vitamina B12. La toma de Optovite además de presentar asociación estadísticamente significativa con la toma de IBP o con la toma de metformina, también lo hace con otras variables que son las siguientes: Sexo, toma de insulina, alteración de la memoria, demencia, hipertensión y neuropatía periférica.

Este segundo análisis sería más correcto ya que presenta menor sesgo al intentar paliar el infra-registro tomando como variable independiente la toma de Optovite y no el registro de episodio de déficit de vitamina B12.

Llama la atención en el estudio que no existió asociación estadísticamente significativa entre ambas variables independientes con el alcohol ya que el alcoholismo crónico puede llegar a producir déficit vitamínico, entre ellos el de vitamina B12. ⁽²⁹⁾ Aunque existen estudios recientes en los que se ha llegado a no encontrar relación entre el alcohol y el déficit de vitamina B12. ⁽³⁰⁾ También puede que exista infra-registro de la variable alcoholismo porque no se pregunta en la anamnesis del paciente o porque el paciente niega toma de alcohol.

El estudio revela por lo tanto la importancia de la toma de IBP y metformina con el déficit de vitamina B12. Por lo que pretende sensibilizar a los médicos de Atención Primaria para el control de pacientes que tomen estos fármacos y que por lo tanto presentan más riesgo de padecer el déficit citado.

Análisis multivariante:

Para la realización de test de regresión logística del registro déficit de vitamina B12, se incluyeron como variables dependientes las variables que tenían asociación estadísticamente significativa demostrada en el test anterior además del sexo (aunque demostró no asociación se incluyó por poder ser factor influyente) y la edad. Los resultados fueron que la edad y el sexo no mostraban asociación estadísticamente significativa. El resto de variables que sí la presentan fueron la toma de IBP, toma de metformina y la toma de Optovite.

La que presentó una mayor asociación fue la toma de Optovite con el déficit de vitamina B12 (ya que el tratamiento para el déficit de vitamina B12 es la toma de Optovite) Para la toma de IBP el riesgo de presentar déficit de vitamina B12 sería de casi 2 veces más que si no se toma (OR: 1,903) y para la toma de metformina el riesgo sería un poco menor con OR de 1,504 (1,5 veces más riesgo de presentar déficit de vitamina B12).

Hay estudios que confirman que la toma de ambos fármacos aumenta el riesgo de presentar déficit de vitamina B12, sin embargo lo OR son mayores en la toma de metformina que en la toma de IBP aunque con valores cercanos a los obtenidos en este estudio (Uso de IBP OR 1,55 y pacientes en tratamiento con metformina OR 1,9)^{(31) (32)}

En el test de regresión logística realizado con la variable independiente toma de Optovite se realizó con las variables que habían demostrado asociación estadísticamente significativa en el test anterior (bivariante) añadiendo la edad.

En este test sin embargo la edad sí que presenta asociación con la toma de Optovite (en el test de regresión logística realizado con el registro de déficit de vitamina B12 no mostraba asociación) objetivándose un riesgo 1,057 veces mayor de tomar Optovite en hombres que en mujeres.

El riesgo de que al tomar IBP se tenga que tomar Optovite es de 1,763 veces que si no se tomaran. Al compararlo con el otro test de regresión logística se observó que el riesgo es algo mayor en el primero).

Existe 1,848 veces más riesgo de tener que tomar Optovite si se toma metformina. En este caso sin embargo el riesgo era menor en el anterior test de regresión logística.

Las demás variables que demostraron asociación con la toma de Optovite fueron en orden decreciente: neuropatía periférica (1,749 veces más riesgo), alteración de la memoria (1,654 veces más riesgo), demencia (1,505 veces más riesgo) y toma de insulina (1,397 veces más riesgo).

El estudio reafirma resultados de otros estudios en los que se demuestra la asociación entre la toma de IBP y metformina y el déficit de vitamina B12^{(13) (14) (15)} evidenciando que es un problema de salud importante, de manera que los profesionales sanitarios deben estar concienciados para poder prevenirlo y tratarlo como corresponde.

El estudio abre el debate de si sería eficiente un screening mediante analíticas sanguíneas objetivando niveles de vitamina B12 en los pacientes que lleven tratamiento con IBP y metformina de forma crónica. Así se podría tratar el déficit desde un principio sin necesidad de llegar a producir sintomatología.

No se ha tenido en cuenta en este estudio el riesgo que se presenta al tomar IBP y metformina conjuntamente, para establecer si existía mayor riesgo al tomar ambos fármacos juntos, debido a que ese estudio supone una recogida de datos diferente y un análisis de datos con otra metodología a la realizada.

6.CONCLUSIONES:

- El perfil de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio son pacientes con una media de edad de 70,11 años con ligero predominio del sexo masculino.
- Dentro de los fármacos incluidos en el estudio el que toma con mayor frecuencia la población a estudio son los IBP y de estos el más consumido es el omeprazol
- Existe un infra-registro del déficit de vitamina B12 en el programa OMI de Atención primaria. Por ello para el análisis se tomó para la detección del mismo las recetas de Cianocobalamina para poder disminuir este sesgo.
- Se observó en la población a estudio asociación estadísticamente significativa entre la toma de Cianocobalamina (Optovite) (signo indirecto de presentar déficit de vitamina B12) con la toma de IBP y Metformina presentando ambas OR similares.
- También se demostró asociación estadísticamente significativa y en orden decreciente (con menor riesgo que la toma de IBP y metformina) entre la toma de Optovite y la neuropatía periférica, la alteración de la memoria, la demencia, la toma de insulina y la edad
- Es de remarcar que en la población a estudio no existe asociación estadísticamente significativa entre la toma de Cianocobalamina (Optovite) y la toma de alcohol.

7.BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). AESAN/web/nutrición.shtml
- (2) Guyton, C.G. and Hall Tratado de Fisiología Médica Ed.10. McGraw-Hill, Interamericana, New York 2000.
- (3) Dharmarajan TS. Approaches to vitamin B12 deficiency: early treatment may prevent devastating complications. *Postgrad Med* 2001; 110:99-105
- (4) Naimier MS, Tannenbaum DW. Vitamin B12 deficiency. New trends in management using oral supplementation. *Patient Care Canada* 2001;12:64-80
- (5) Mariño Suarez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Atención Primaria*. Vol 32.Núm 06. 15 Octubre 2003.
- (6) De Benoist B. Conclusions of a WHO technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2 suppl): S238-S244.
- (7) Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171:251.
- (8) Grober U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12-underestimated neurological significance. *Nutrients* 2013 Dec;5(12):5031-45. *Rev Prat*. 2013 ct;63(8):1089-90
- (9) Vázquez-Pedrazuela MC, Cantón Álvarez MB, Fuente Ontañón MC, Soloaga Morales A, Collazos del Castillo JM, Sertal Parcero R. Vitamin B12 and folic acid deficiency in the population over 65 years: A descriptive study. *Rev Esp de Geriatria y Gerontología*. Vol 47. Núm 06. Nov-Dic 2012
- (10) Ontairo Health Technol Assess Ser. Vitamin B12 and cognitive function-. An evidence-based analysis .*Health quality Ontairo*. 2013 Nov 1;13(23):1-45
- (11) Forrelat Barrios M, Gomis Hernandez I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B12: Metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15 (3): 159-74
- (12) Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 167.
- (13) Bradford GS, Taylor CT. Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother* 1999;33:641-3.
- (14) Andres E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2251-2.
- (15) Esteban Jimenez O, González Rubio F, Buñuel Granados JM, Navarro Pemán C. Déficit de vitamina B12 secundario a la toma de metformina. *Med Clin (Barc)* 2009
- (16) Tomkin G, Hadden D, Weaver J, Montgomery D. Vitamin B12 status of patients on long-term metformin therapy. *BMJ*. 1971;2:685-786.
- (17) Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing* 2006;35:200-1.
- (18) FarmaBoletín nº 2. Diciembre 2009.

- (19) Hidalgo SF, Prieto de Paula JM, Salado Valdiviero I. Metformina y déficit de vitamina B12. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:286-7.
- (20) Marcuad SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med.* 1994 Feb 1; 120(3):211-5
- (21) Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency (Review). 2009 The Cochrane Collaboration.
- (22) <http://www.bifap.org/>
- (23) B. González López-Valcárcel, V. Ortún Rubio, J. Martín Oliva, A. Cabeza Mora, A. López Cabañas, JA. Díaz Berenguer y F. Álamo Santana. Evaluación de uso apropiado de medicamentos en atención primaria. ¿cómo se puede mejorar ?. *Aten Primaria* 2002.31 de octubre.30 (7) :467-471
- (24) L. Sánchez Pard. Consumo alcohólico en la población española. Consejo asesor del Observatorio Español sobre Drogas. *Adicciones* 2002. Vol 14. Supl.1
- (25) Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las personas con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía salud.
- (26) Millán Núñez-Cortés J, Alegía E. Alvarez-Sala Walther L., Ascaso Gimilio J., Lahoz Rallo C., Mantilla Morató T., Mostaza Prieto JM., Pedro-Bonet Montoya J., Pintó Sala X. Documento Abordaje de la dislipemia. *Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscl* 2012;24 (2): 102-107.
- (27) J.R. Banegas y F. Rodríguez Artalejo. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev. Clin. Esp* 2002;202 (1) 12-5
- (28) Vida M.A., Martínez-Fernández E. , Martínez-Vázquez de Castro J. y Torres L.M. Neuropatía diabética. Eficacia de la Amitriptilina y de la gabapentina. *Revista Sociedad Española del Dolor.* VII n.8. Narón (La Coruña) dic.2004.
- (29) Halsted CH. B-Vitamin dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Mar 1;51(3):457-65.
- (30) Cylwik B1, Naklicki M, Gruszevska E, Szmitkowski M, Chrostek L. The distribution of serum folate concentration and red blood cell indices in alcoholics. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2013;59(1):1-8.
- (31) Lam JR, Schenider JL, Zhao W and Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2013 Dec 2011; 301 (22): 2435-42
- (32) Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en pacientes diabéticos. *Nutr Hosp.* 2014; 29(6): 1394-1400.