

TRABAJO ORIGINAL

Desarrollo y validación de una encuesta a profesionales de la salud sobre actitudes y práctica clínica en relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus en Argentina

Development and validation of a survey on attitudes and clinical practice of health professionals in relation to vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with diabetes mellitus in Argentina

Claudia Folino¹, Vanina Pagotto², Pilar Cean³, Susana Salzberg⁴, Cristian Suárez Cordo⁵, Javier Farias⁶, Analía Dagum⁷, Alejandro Dain⁸, Claudio González⁹

RESUMEN

Introducción: la relación entre el uso de metformina y los niveles bajos de vitamina B12 se ha estudiado ampliamente, sin embargo, no se cuenta con información sobre el conocimiento de esta asociación y la práctica clínica de los médicos en Argentina.

Objetivos: desarrollar y validar una encuesta para evaluar la percepción y la práctica clínica de los médicos con relación a la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus (DM) tratados con metformina.

Materiales y métodos: se realizó un estudio transversal con una encuesta distribuida a través de la Sociedad Argentina de Diabetes para evaluar el conocimiento, las actitudes y las prácticas clínicas relacionadas con la evaluación y el manejo de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben tratamiento con metformina. La encuesta se distribuyó por correo electrónico y WhatsApp a los médicos a quienes se les solicitó responder en función de su práctica habitual. La encuesta incluyó preguntas demográficas, de percepción de los factores de riesgo y relacionadas con los enfoques diagnósticos y terapéuticos.

Resultados: 345 médicos completaron la encuesta. La mayoría de los participantes era del sexo femenino (73%) con especialización en DM (52,6%). En relación a la validación del instrumento, presentó una adecuada viabilidad (con un percentil 90 de tiempo de resolución del cuestionario menor a 5 minutos). Su consistencia interna resultó apropiada con coeficientes alfa de Cronbach estandarizados superiores a 0,70, relativamente poco afectados por la exclusión de preguntas del modelo. La percepción de los factores de riesgo mostró que los médicos consideraban la restricción de alimentos de origen animal (84,3%) y la malabsorción (91,8%) como factores de riesgo importantes para la deficiencia de vitamina B12. Sin embargo, hubo una discrepancia en la percepción con respecto a la restricción de alimentos de origen vegetal (73,6%) y su asociación con la deficiencia de vitamina B12. De manera similar, un grupo de médicos consideró la existencia de riesgo en la adolescencia, con baja percepción de este en el adulto mayor. El análisis de la práctica clínica reveló que la mayoría de los médicos (80,3%) solicitaba marcadores de vitamina B12 para sus pacientes con DM, y una proporción significativa (69,9%) lo hacía específicamente para quienes recibían metformina durante más de 5 años y cuando superaban los 1700 mg/día. El 62% solicitó el dosaje en forma anual y el 84,9% de los participantes diagnosticó y trató la deficiencia de vitamina B12.

ABSTRACT

Introduction: the relationship between the use of metformin and low levels of vitamin B12 has been widely studied, however, there is no information on the knowledge of this association and clinical practice in Argentina.

Objectives: the objective of this study was to develop and validate a survey to assess the perception and clinical practice of physicians regarding vitamin B12 deficiency in patients with diabetes mellitus treated with metformin.

Materials and methods: a cross-sectional study was conducted using a survey distributed through the Argentinean Diabetes Society to evaluate the knowledge, attitudes, and clinical practices related to the assessment and management of vitamin B12 deficiency in diabetic patients receiving metformin treatment. The survey was distributed to physicians via email and WhatsApp, and participants were encouraged to respond based on their usual practice. The survey included demographic questions, perception of risk factors, and questions related to diagnostic and therapeutic approaches.

Results: a total of 345 physicians completed the survey. Most of participants were female (73%) and specialized in diabetes (52.6%). The validation of the instrument, its adequate viability should be noted (with a 90th percentile of the questionnaire resolution time of less than 5 minutes). The internal consistency of the questionnaire was also appropriate with standardized Cronbach's alpha coefficients greater than 0.70, relatively little affected by the exclusion of questions from the model. The perception of risk factors showed that physicians considered restriction of animal-origin foods (84.3%) and malabsorption (91.8%) as important risk factors for vitamin B12 deficiency. However, there was a discrepancy in the perception regarding the restriction of plant-origin foods (73.6%) and the association with vitamin B12 deficiency. Similarly, there appears to be a perception of risk in adolescents with no perception of risk in the elderly in a group of participants. The analysis of clinical practice revealed that most physicians (80.3%) requested vitamin B12 markers for their patients with diabetes, and a significant proportion (69.9%) requested them specifically for patients receiving metformin for more than 5 years and 1700 mg/day of dosing. Participants confirmed that the analysis is requested once a year in 62% and most of them (84.9%) diagnosed and treat vitamin B12 deficiency.

Conclusiones: el cuestionario evaluado resultó viable, con una buena consistencia interna. Asimismo, el presente estudio resalta la elevada conciencia entre los médicos acerca del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben metformina. No obstante, hubo discrepancias en la percepción de algunos factores de riesgo, especialmente con relación a la restricción de alimentos de origen vegetal. Aunque la mayoría de los médicos evaluó los niveles de vitamina B12 en sus pacientes, hubo margen de mejora en la regularidad de la evaluación y en la adherencia a las pautas. Estos hallazgos enfatizan la importancia de la educación médica continua para garantizar un manejo apropiado de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben metformina.

Palabras clave: deficiencia de vitamina B12; diabetes mellitus; metformina; percepción; práctica clínica.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (92-103)

Conclusions: the evaluated questionnaire resulted viable, with a good internal consistency. Our study also highlights the high awareness among physicians regarding the risk of vitamin B12 deficiency in patients with diabetes receiving metformin. However, there were discrepancies in the perception of some risk factors, particularly regarding plant-origin food restriction and adolescents. Although most physicians assessed the levels of vitamin B12 in their patients, there is room for improvement in the regularity of assessment and adherence to guidelines. These findings emphasize the importance of continuous medical education to ensure appropriate management of vitamin B12 deficiency in patients with diabetes receiving metformin.

Key words: vitamin B12 deficiency; diabetes mellitus; metformin; perception; clinical practice.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (92-103)

¹ Médica especialista en Nutrición y Medicina Interna, Departamento de Diabetes y Metabolismo, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes y en Investigación Clínica, Doctora en Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Directora de la Diplomatura en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes-Universidad Nacional del Nordeste (SAD-UNNE), Directora del Departamento de Investigaciones Clínicas, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médico especialista en Medicina Interna y Farmacología, especializado en Diabetes (Sociedad Argentina del Diabetes, SAD), coordinador del Área de Diabetes y Jefe del Departamento Clínico, Hospital Diego Thompson de San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁶ Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Médica especialista en Clínica Médica, especializada en Diabetes (Sociedad Argentina del Diabetes, SAD), Nefróloga, Hospital Padilla, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

⁸ Doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna, Nutrición Clínica y Diabetes, experto en Diabetes, staff del Servicio de Nutrición y Diabetes, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Resistencia, Chaco

⁹ Departamento de Farmacología, Instituto Universitario CEMIC, Investigador Principal, Instituto de Investigaciones, Instituto Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Claudia Folino

E-mail: claufolino@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 6/4/2024

Fecha de trabajo aceptado: 27/7/2024

Conflictos de interés: la Dra. Claudia Folino se desempeña como Directora Médica asociada del laboratorio MSD Medician General. El Dr. Claudio González es Director de Asuntos Médicos de los laboratorios Global & Medical Scientific Affairs, Merck Research Laboratories, Kenilworth, NJ, EE. UU. La Dra. Pilar Cean trabaja en los laboratorios Medical Affairs Head South America, Boehringer Ingelheim. La Dra. Susana Salzberg es investigadora principal de estudios clínicos del laboratorio Lilly. El Dr. Alejandro Dain se desempeña como disertante en los laboratorios Roche, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novonordisk, Medtronic y Abbott. Los demás autores declaran que no existe conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 desempeña un papel crucial como cofactor en diversos procesos metabólicos. Su deficiencia puede manifestarse de diversas formas, lo que representa para el médico en seguimiento un conjunto variado de perspectivas a considerar¹⁻⁷. Se ha estudiado la relación entre el uso de metformina y los niveles bajos de vitamina B12, y ha sido respaldada por publicaciones con diferente nivel de evidencia, no obstante, se desconoce cuál es el conocimiento que hay en la comunidad médica de nuestro país acerca de esta asociación y su manejo en la práctica clínica.

Recientemente, desde la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), se realizó una revisión narrativa de estudios para conocer la evidencia de dicha asociación, y determinar las recomendaciones para su pesquisa, prevención y tratamiento⁸.

Teniendo en cuenta que la prevalencia del déficit de vitamina B12 en los pacientes tratados con metformina es variable, representada entre el 5,8% y el 52% en las diferentes series, cabe destacar la importancia del conocimiento de esta asociación⁹⁻¹⁰. Asimismo, los pacientes de mayor edad, aquellos que reciben metformina a altas dosis y por más tiempo, y los que no consumen

alimentos de origen animal, son quienes presentan mayor riesgo de padecer este déficit. En las recomendaciones citadas, se aconseja la determinación de vitamina B12 cada año en pacientes con diabetes mellitus (DM) tratados con metformina y la eventual reposición en caso de déficit⁸.

Dada la trascendencia de reconocer y prevenir el déficit de vitamina B12 en los pacientes con DM bajo tratamiento con metformina, surge la importancia de entender el reconocimiento y el manejo de los médicos de nuestro país.

OBJETIVOS

Los objetivos primarios fueron desarrollar y validar un cuestionario destinado a evaluar las actitudes y prácticas clínicas de los profesionales de la salud en relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con DM en Argentina (con foco en la evaluación de la consistencia interna del cuestionario).

El objetivo secundario fue describir, de manera exploratoria, las características demográficas, la percepción del riesgo de déficit de vitamina B12 en pacientes con DM, el consumo de metformina y el manejo clínico en la muestra de profesionales incluidos en el proceso de validación de la encuesta.

Los objetivos exploratorios incluyeron el análisis de la correlación entre las variables consideradas "factores de riesgo" con sustento en la bibliografía y sin este, y conocer la asociación de la actitud diagnóstica y las situaciones clínicas estimadas por los médicos en el déficit de vitamina B12.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio trasversal con una encuesta distribuida a través de la SAD para evaluar el conocimiento, las actitudes y la práctica clínica relacionadas con la evaluación y el manejo de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben tratamiento con metformina. La encuesta se distribuyó a través de la SAD a todos sus socios vía correo electrónico y *WhatsApp*. La muestra resultó no probabilística y por conveniencia. Aquellos que consintieron su participación, accedieron a una encuesta *online*, desarrollada en *Google Forms*, para completar por única vez por cada usuario, desde el 5 de septiembre al 5 de octubre de 2023. Los participantes fueron alentados a contestar en base a su práctica habitual y no en base a referencias bibliográficas. El cuestionario constaba de 5 preguntas demográficas básicas

(sexo, edad, lugar de residencia, especialidad y porcentaje de pacientes que atiende con DM), 9 relacionadas con la percepción del riesgo y 8 con la actitud o conducta del médico frente al diagnóstico o tratamiento de la deficiencia de vitamina B12. Del total de las 22 preguntas realizadas en el cuestionario, 11 se generaron según la técnica de Likert con cinco opciones de respuesta (Apéndice). Al completar la encuesta, los participantes recibían un enlace que los conducía a las últimas recomendaciones publicadas por la SAD.

Análisis estadístico

Los datos cualitativos se expresaron como frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. Los resultados de los puntajes otorgados en las preguntas generadas según la técnica Likert se tomaron como datos cualitativos ordinales y tratados estadísticamente.

- *Evaluación de la consistencia interna del instrumento (cuestionario). Confiabilidad y viabilidad.* Para evaluar la confiabilidad de la encuesta se calculó el índice de Cronbach con un *software* estadístico (MedCalc, MedCalc *software* Ltd, UK 2024). El índice o coeficiente de Cronbach mide la consistencia interna de los ítems en la encuesta, proporcionando una medida de confiabilidad. Se calculó mediante la fórmula estándar, donde los valores más altos indican una mayor consistencia interna entre los ítems. Se tomó un valor aceptable de alfa de Cronbach superior a 0,70. Por su parte, la evaluación de la viabilidad del instrumento se llevó a cabo tomando en cuenta el tiempo hasta la completitud del cuestionario. Se determinó aceptable cuando el percentil 90 del tiempo de resolución del cuestionario fuera inferior a los 5 minutos.

- *Evaluación de la concordancia entre respuestas.* Los métodos utilizados para evaluar la concordancia entre respuestas a preguntas distintas son de particular interés cuando el grado de acuerdo entre estas respuestas pueda ser útil para interpretar los resultados posteriormente. Teniendo en cuenta la naturaleza cualitativa de la distribución de las variables estudiadas, se empleó la técnica Kappa de Cohen, y se obtuvieron los coeficientes Kappa (k) correspondientes, sus errores *standard* (ES) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En la evaluación de la concordancia, el coeficiente Kappa se consideró en base a los siguientes valores: 0,81-1: casi perfecta; 0,61-0,80: substancial; 0,41-0,60: moderada; 0,21-0,40: débil; 0-0,20: muy débil o sin concordancia.

- *Evaluación de las asociaciones (correlaciones) entre las respuestas.* Dada la naturaleza cualitativa de las variables empleadas, la correlación univariada entre las mismas se realizó con la técnica no paramétrica de Spearman. Debido a la naturaleza exploratoria de la evaluación de estas asociaciones, las mismas solo han de entenderse como una propuesta para futuras indagaciones y no han sido sujetas a análisis multivariados posteriores.

Consideraciones éticas

La encuesta fue revisada y aprobada por el Comité de la SAD previo a su distribución. No se obtuvo la aprobación de un Comité de ética institucional o central porque el estudio estaba destinado a examinar las percepciones y el conocimiento de los médicos en vez de recopilar información de los pacientes, como en otras publicaciones similares¹¹. La encuesta se envió por diferentes vías electrónicas a los profesionales de salud que dieron su consentimiento para participar en forma libre, voluntaria y anónima. Durante el proceso no se recolectó información personal de los participantes ni de los pacientes. Se respetaron todas las pautas legales que garantizan los derechos individuales a la privacidad en la Argentina. El estudio no contó con financiación externa ni los participantes recibieron honorarios por completar la encuesta.

RESULTADOS

Características de la muestra

Se encuestaron 345 médicos; 252 (73%) pertenecían al sexo femenino y 215 (62,2%) al rango etario de entre 41 y 61 años. Participaron todas las regiones de la Argentina, con mayor presencia de la Ciudad y Provincia de Buenos Aires (51,6%). Con respecto a la especialidad de los encuestados, el 52,6% tenía especialización en Diabetes, el 17,1% en Endocrinología, el 11,9% en Clínica Médica, el 11,6% en Nutrición y un 7% en otras especialidades. La mayoría de los encuestados asistía a más del 70% de los pacientes con DM en forma habitual.

Validación. Consistencia interna del cuestionario. Viabilidad

En la evaluación de la confiabilidad de la encuesta, se obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach "crudo" de 0,74, con un límite inferior de IC 95% igual a 0,70 y estandarizado 0,80, con un límite inferior de IC 95% igual a 0,77 (Tabla 1). La confiabilidad del instrumento se consideró buena tomando

en cuenta ambos coeficientes, y en particular el estandarizado. La exclusión de ciertas preguntas mejoró los coeficientes alfa, tanto crudos como estandarizados (Tabla 3). Por otra parte, ninguna exclusión determinó una caída del coeficiente alfa estandarizado por debajo de 0,70, lo que reforzó la aceptable consistencia interna del instrumento (Tablas 2 y 4). La viabilidad resultó aceptable, ya que el percentil 90 de tiempo de resolución del cuestionario por parte de los profesionales no superó los 5 minutos.

Percepción de la asociación del riesgo

El primer paso en la evaluación de la percepción del riesgo fue determinar la importancia que los médicos otorgan a la evaluación del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM. La respuesta se consideró en la escala del 1 al 5 como "fundamental" o "muy importante" en 251 (72,8%) de los participantes.

En la encuesta se analizó la percepción de dos grupos de factores de riesgo: aquellos validados por la bibliografía como asociados a déficit de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina y otros factores no validados en la bibliografía para dicha asociación. Dentro del primer grupo, se incluyeron: adulto mayor, malabsorción intestinal, restricción del consumo de alimentos de origen animal e interacciones farmacológicas, mientras que el segundo comprendió la restricción de alimentos de origen vegetal y la adolescencia.

En el análisis del total de 343 encuestados, 289 (84,3%) respondieron que consideran la restricción del consumo de alimentos de origen animal como importante o fuertemente asociada al riesgo de deficiencia. En oposición a lo esperado, una gran proporción (73,6%) refirió algún grado de asociación de deficiencia de vitamina B12 a la restricción del consumo de alimentos de origen vegetal y solo una minoría (26,4%) dio una respuesta negativa a la asociación.

Se realizó el análisis de concordancia entre la restricción de alimentos de origen vegetal y animal. En la Tabla 5 se presentan en forma cuantitativa las respuestas en la escala del 1 al 5, siendo la respuesta 1 "No considero que aumente el riesgo" a la 5 "Considero que aumenta fuertemente el riesgo".

Finalmente 52 participantes no consideraron un riesgo importante o fundamental la restricción de alimentos de origen animal, y sí el riesgo en la restricción vegetal, en ambos sentidos opuesto a lo descrito en la bibliografía (Tabla 5, referen-

cia color gris). El porcentaje de acuerdo entre las preguntas fue bajo. No se observó concordancia entre la percepción del riesgo de la restricción de alimentos de origen vegetal o animal ($k -0,18$; ES $0,03$; IC 95% $0,24-0,12$).

Con respecto a la percepción del adulto mayor, 283 (82%) señalaron que aumenta el riesgo en forma moderada o fuerte en este grupo etario y solo 33 (9,6%) opinaron que la adolescencia no aumenta el riesgo alineado con los conocimientos disponibles en la bibliografía actual. El porcentaje de acuerdo entre las preguntas fue bajo y la concordancia entre adultos mayores y adolescentes fue débil ($k 0,22$; ES $0,03$; IC 95% $0,15$ a $0,30$). En la Tabla 6 se describe en forma cuantitativa el número de respuestas en escala del 1 al 5 en forma similar a lo descrito previamente. Cabe señalar que 48 participantes mencionaron la existencia de riesgo en el adolescente, con baja percepción del riesgo en el adulto mayor, también en forma inversa a lo descrito en la bibliografía (referencia color gris).

Otro factor valorado fue la malabsorción intestinal, mencionado por el 91,8% de los participantes como importante o fuertemente asociada al déficit de vitamina B12 en los pacientes con DM.

El 68,7% de los participantes consideró a las interacciones farmacológicas como factores que aumentan el riesgo de deficiencia de vitamina B12 en la población de pacientes con DM. Como potenciales fármacos el 81,6% mencionó a la metformina, el 52% a los bloqueantes de la bomba de protón y el 28,7% a los bloqueantes H2 como parte de las drogas capaces de presentar interacciones. Solo 4 participantes mencionaron ninguna/no conozco, y 12 aportaron otros fármacos como la colchicina, suplementos de ácido ascórbico, colestiramina, paracetamol, anticonceptivos, metotrexato, procinéticos y óxido nítrico.

Conducta en la práctica clínica

En esta sección se analizaron 8 preguntas, de las cuales 7 correspondieron a la actitud frente al diagnóstico y una a la terapéutica. De los profesionales encuestados, 277 (80,3%) solicitaron dosaje de marcadores de niveles de vitamina B12 a sus pacientes con DM, en tanto que 193 (62,2%) lo hicieron en todos los casos o en la mayoría de los casos a los pacientes que recibían metformina como tra-

tamiento. Cuando se les consultó específicamente sobre la solicitud en pacientes en tratamiento con metformina hacia más de 5 años, el 69,9% de los participantes lo solicitó en todos o en casi todos. Con relación a la dosis, y en forma similar, el 67,9% requirió dicha determinación si se recibían más de 1700 mg de metformina diarios.

Se realizó un análisis de correlación de Spearman para evaluar la relación monotónica entre dos variables, sin importar la forma específica de la relación. En la Tabla 7 se presenta la información correspondiente a la actitud terapéutica.

Es clara la correlación existente entre la solicitud de dosaje, el tiempo (consumo por más de 5 años) y la dosis (más de 1700 mg/día). Además, el valor $p < 0,0001$ indica que la probabilidad de que esta correlación sea aleatoria o al azar es extremadamente baja, lo que respalda aún más la significancia de la relación observada. Similar situación se encontró en la asociación con las siguientes variables analizadas (Tabla 7), sin embargo, esta correlación perdió fuerza con tendencia a la neutralidad cuando se evaluaron los factores de riesgo asociados al adulto mayor, las interacciones farmacológicas, la malabsorción y las restricciones alimentarias.

Dentro de la actitud diagnóstica, en la evaluación de laboratorio se consideró el hemograma, el dosaje de vitamina B12 sérica, homocisteína, ácido fólico, holo TC II sérica y metilmalonil CoA como parte de la evaluación de los pacientes con deficiencia en nuestro país. En la Figura 1 se detallan los resultados cuantitativos y su proporción, siendo los parámetros más solicitados el hemograma y el dosaje de vitamina B12. En la Figura 2 se describe la frecuencia de solicitud, alcanzando el 62% de los participantes la solicitud anual de vitamina B12.

Con relación a la actitud del médico frente al manejo clínico de los pacientes, 293 (84,9%) diagnosticaron y trataron a los pacientes con deficiencia, mientras que 6 (1,7%) realizaron diagnóstico, pero no tratamiento; por su parte, 15 (4,4%) derivaron ante la presencia de factores de riesgo o sospecha clínica y 31 (9%) no incluyeron esta evaluación en su práctica cotidiana (Figura 3).

Coefficiente alfa de Cronbach	0,74
Límite inferior de IC 95%	0,70

Tabla 1: Coeficiente alfa de Cronbach considerando variables crudas.

Variables excluidas	Coficiente alfa	Cambio tras exclusión
Sexo	0,74	-0,0026
Edad	0,74	0,0007
Lugar de residencia	0,79	0,0504
Especialidad	0,76	0,0163
Proporción de pacientes con DM que atiende	0,74	0,0056
Importancia de la determinación del riesgo de déficit de Vit. B12	0,71	-0,0273
Adolescentes. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,72	-0,0153
Adultos mayores. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,71	-0,0248
Malabsorción. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,73	-0,0066
Restricción de alimentos origen animal. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,74	-0,0002
Interacciones farmacológicas. Riesgo de déficit Vit. B12	0,72	-0,0196
Solicita dosaje de Vit. B12	0,73	-0,0112
Solicita dosaje en pacientes que reciben metformina por más de 5 años	0,68	-0,0542
Solicita dosaje en pacientes que reciben más de 1700 mg/d de metformina	0,69	-0,0512
¿Cuál es la frecuencia de dosaje de Vit. B12?	0,69	-0,0508
¿Cada cuánto tiempo solicita el dosaje de Vit? B12?	0,73	-0,0091
Actitud diagnóstico terapéutica	0,72	-0,0160

DM: diabetes mellitus; Vit. B12: vitamina B12.

Tabla 2: Efecto de la exclusión de variables.

Coficiente alfa de Cronbach	0,80
Límite inferior de IC 95%	0,77

Tabla 3: Coficiente alfa de Cronbach considerando variables estandarizadas.

Variables excluidas	Coficiente alfa
Sexo	0,80
Edad	0,81
Lugar de residencia	0,81
Especialidad	0,81
Proporción de pacientes con DM que atiende	0,81
Importancia de la determinación del riesgo de déficit de Vit. B12	0,78
Adolescentes. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,79
Adultos mayores. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,78
Malabsorción. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,80
Restricción de alimentos origen animal. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,81
Interacciones farmacológicas. Riesgo de déficit Vit. B12	0,79
Solicita dosaje de Vit. B12	0,77
Solicita dosaje en pacientes que reciben metformina por más de 5 años	0,77
Solicita dosaje en pacientes que reciben más de 1700 mg/d de metformina	0,77
¿Cuál es la frecuencia de dosaje de Vit. B12?	0,77
¿Cada cuánto tiempo solicita el dosaje de Vit. B12?	0,80
Actitud diagnóstico terapéutica	0,79

DM: diabetes mellitus; Vit. B12: vitamina B12.

Tabla 4: Efecto de la exclusión de variables.

Restricción de alimentos de origen vegetal	Restricción de alimentos de origen animal					
	1	2	3	4	5	
1	1	1	0	4	85	91 (26,5%)
2	1	0	0	5	40	46 (13,4%)
3	0	1	15	10	34	60 (17,5%)
4	1	2	8	28	22	61 (17,8%)
5	6	4	14	11	50	85 (24,8%)
	9 (2,6%)	8 (2,3%)	37 (10,8%)	58 (16,9%)	231 (67,3%)	343
Coefficiente k	-0,18					
ES	0,03					
IC 95%	-0,24 a -0,12					

Nota: escala de respuestas: 1 "No considero que aumente el riesgo" a 5 "Considero que aumenta fuertemente el riesgo."

Tabla 5: Análisis de concordancia entre la percepción de riesgo de la restricción de alimentos de origen vegetal o animal.

En la adolescencia, ¿considera que aumenta el riesgo?	En adultos mayores, ¿considera que aumenta el riesgo?					
	1	2	3	4	5	
1	6	2	5	8	12	33 (9,6%)
2	0	4	15	26	15	60 (17,5%)
3	4	3	16	32	69	124 (36,2%)
4	0	0	3	34	47	84 (24,5%)
5	0	0	3	2	37	42 (12,2%)
	10 (2,9%)	9 (2,6%)	42 (12,2%)	102 (29,7%)	180 (52,5%)	343
Coefficiente Kappa	0,22					
Error standard	0,03					
IC 95%	0,15 a 0,30					

Nota: escala de respuestas: 1 "No lo considera un factor de riesgo" y 5 "Considero que aumenta fuertemente el riesgo."

Tabla 6: Análisis de concordancia entre la percepción de riesgo en el adulto mayor y la adolescencia.

Pregunta	Coefficiente de correlación de Spearman	Valor de p
¿Solicita dosaje a pacientes que reciben metformina hace más de 5 años?	0,817	p<0,0001
¿Solicita dosaje a pacientes que reciben más de 1700 mg mg/día de metformina?	0,801	p<0,0001
¿Con qué frecuencia solicita dosaje de Vit. B12 en pacientes con factores de riesgo?	0,707	p<0,0001
¿Qué tan importante considera la determinación del riesgo de déficit de Vit. B12 en el paciente con DM?	0,540	p<0,0001
Adulto mayor, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,393	p<0,0001
Interacciones farmacológicas, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,390	p<0,0001
¿Cuál es su actitud frente al déficit de Vit. B12?	0,305	p<0,0001
Adolescencia, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,319	p<0,0001
Malabsorción, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,168	p=0,0030
Restricción de alimentos de origen animal, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,216	p=0,0001
Restricción de alimentos de origen vegetal, ¿considera que aumenta el riesgo?	-0,004	p=0,9403

DM: diabetes mellitus; Vit. B12: vitamina B12.

Tabla 7: Análisis de la respuesta a la pregunta: ¿Solicita a sus pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con metformina dosaje de marcadores del nivel de vitamina B12?

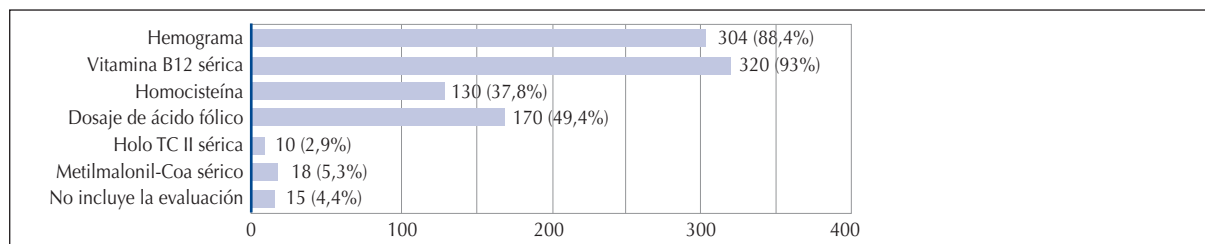


Figura 1: Distribución de las respuestas sobre los métodos utilizados para evaluar el déficit de vitamina B12.

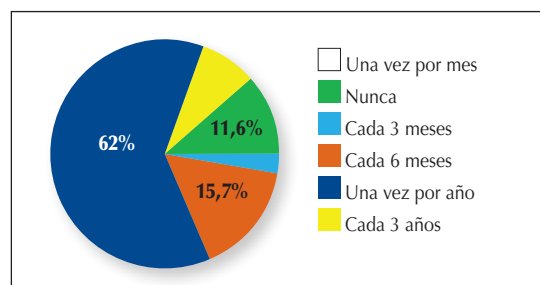


Figura 2: Frecuencia de solicitud de parámetros de laboratorio para evaluar vitamina B12 en pacientes que reciben metformina.

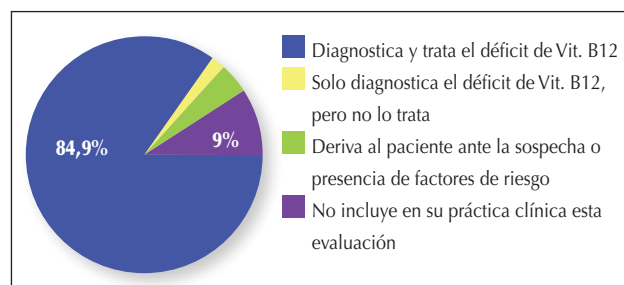


Figura 3: Actitud médica diagnóstico terapéutica de los participantes en la encuesta con relación a la deficiencia de vitamina B12.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo la validación y el análisis de los resultados de las actitudes y la práctica clínica de los profesionales de la salud con relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con DM en Argentina. Los resultados revelan información importante sobre el conocimiento y la conducta médica en este tema, siendo escaso el número de investigaciones disponibles sobre el mismo.

En cuanto a las características demográficas de la muestra, predominó la presencia de mujeres médicas con especialización en DM. En relación con la validación del instrumento, debe señalarse su adecuada viabilidad (con un percentil 90 de tiempo de resolución del cuestionario menor a 5 minutos). La consistencia interna del cuestionario resultó apropiada con coeficientes alfa de Cronbach estandarizados superiores a 0,70, relativamente poco afectados por la exclusión de preguntas del modelo. Este instrumento sirvió a los efectos de una exploración de las actitudes y prácticas clínicas.

En general, los resultados revelaron una alta percepción del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM tratados con metformina. La mayoría de los médicos consideró fundamental o muy importante la determinación de este riesgo. Estos hallazgos son alentadores, ya que indican un nivel de conocimiento adecuado

sobre la asociación entre la metformina y los niveles bajos de vitamina B12.

Sin embargo, es importante destacar las discrepancias en la percepción del riesgo en relación con ciertos factores de riesgo. Mientras que la restricción del consumo de alimentos de origen animal fue ampliamente reconocida como un factor importante y asociado al déficit de vitamina B12, hubo falta de concordancia en relación con la restricción de alimentos de origen vegetal. Una de las potenciales causas podría ser una percepción errónea de la presencia de vitamina B12 en alimentos de origen vegetal. Esto indica una falta de alineación entre la percepción del riesgo de los médicos y la evidencia científica disponible¹²⁻¹⁴, lo cual resalta la necesidad de una mayor educación y actualización en este aspecto.

Cuando analizamos la percepción del riesgo en los dos grupos etarios, si bien una alta proporción encontró riesgo elevado en el adulto mayor (potencialmente secundario a un mayor grado de malabsorción intestinal, menor producción de factor intrínseco, disminución de la acidez estomacal, cirugías, polifarmacia¹⁵, etc.), también se evidenció un grupo que considera la adolescencia como factor de riesgo, en algunos casos por sobre el adulto mayor. Esta percepción podría relacionarse con los desórdenes alimentarios que pudieran existir en la adolescencia y la menor ingesta de alimentos de origen animal, consumo de alimentos con prepa-

raciones o formas de cocción que reducen la disponibilidad de vitamina B12 o mayores demandas metabólicas debido a la etapa de crecimiento¹⁴⁻¹⁸.

En cuanto a la práctica clínica, se observó que la mayoría de los médicos solicita el dosaje de marcadores de vitamina B12 a sus pacientes con DM tratados con metformina. Además, existió una alta solicitud de estos marcadores en pacientes con más de 5 años de tratamiento o con dosis altas de metformina. Estos resultados demostraron una buena práctica clínica en términos de monitoreo y evaluación de los niveles de vitamina B12.

Asimismo, se encontró que una proporción considerable de médicos no realiza la evaluación de vitamina B12 en forma rutinaria en todos sus pacientes con DM tratados con metformina. La solicitud puede estar supeditada a la disponibilidad en los diferentes territorios de Argentina y/o indicar la necesidad de una mayor concienciación sobre la importancia de esta evaluación para la detección temprana y el manejo adecuado del déficit de vitamina B12.

Como debilidades, el estudio se realizó entre médicos de la Argentina, lo que limita su aplicabilidad a otros grupos o países. La muestra estuvo conformada mayormente por médicos especializados en DM, lo que podría sesgar los resultados y dificultar su extrapolación a otros profesionales de la salud. Además, las respuestas se basaron únicamente en la percepción de los encuestados, lo que podría afectar su precisión y estar influenciada por un sesgo de conveniencia. Esto no necesariamente afectaría las respuestas sobre los factores considerados asociados al riesgo que carecen de sustento bibliográfico. Las respuestas no representan, desde luego, lo que los médicos clínicos realizan en su práctica, sino lo que dicen llevar a cabo con determinada frecuencia. Desde el diseño metodológico, por tratarse de una validación, el n de la muestra y la forma de inclusión, como también el rechazo de la misma a participar del estudio, no condicionaron su desarrollo. No obstante, no se realizó una prueba piloto previa de la encuesta pudiendo considerarse el presente estudio una forma de prueba piloto y considerar extrapolarse a futuro la encuesta como herramienta validada en nuevos trabajos de investigación. La naturaleza exploratoria del estudio, en general, torna exagerado el análisis multivariado de las correlaciones significativas. Sin embargo, creemos que abre la puerta a nuevas indagaciones en el área.

CONCLUSIONES

El cuestionario evaluado resultó viable, con una buena consistencia interna. Este estudio ofrece una valiosa herramienta validada sobre la perspectiva, la percepción y las prácticas clínicas de los médicos en relación con el déficit de vitamina B12 en pacientes con DM tratados con metformina. Aunque se observó un buen nivel de conocimiento y práctica clínica en general, se identificaron discrepancias en ciertos factores de riesgo y se destacó la necesidad de mejorar la evaluación sistemática de los niveles de vitamina B12 en la atención clínica cotidiana. Se sugiere una mayor capacitación y actualización para los médicos en este ámbito con el objetivo de asegurar un manejo óptimo del déficit de vitamina B12 en pacientes con DM tratados con metformina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021 Sep;58(6):399-429. doi: 10.1080/10408363.2021.1885339.
2. Tiwari A, Kumar Singh R, Satone PD, et al. Metformin-induced vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus. *Cureus* 2023 Oct 26;15(10):e47771. doi: 10.7759/cureus.47771.
3. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. 2022 Oct 22. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
4. Jajoo SS, Zamwar UM, Nagrale P. Etiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Cureus* 2024 Jan 12;16(1):e52153. doi: 10.7759/cureus.52153.
5. Batulwar PS, Anjanekar A. Individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus and the status of vitamin B12 deficiency: a review. *Cureus* 2024 Feb 27;16(2):e55103. doi: 10.7759/cureus.55103.
6. Obeid R, Andrès E, Češka R, et al. The vitamin B consensus panelists group. diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B12 deficiency in adults. A Delphi Expert Consensus. *J Clin Med* 2024 Apr 10;13(8):2176. doi: 10.3390/jcm13082176.
7. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management (NG239). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng239 (accessed on 6 March 2024).
8. Cean P, Folino C, Pagotto V, Bragagnolo JC, Dagum AE, Dain A, Farias J, Fretchel G, González C, Salzberg S, Suárez-Cordo C, Albariñas J. La asociación del déficit de B12 y metformina. Recomendaciones de los Comités de Trabajo. *Rev Soc Arg Diab* 2022;56(Sup 2):2-8.
9. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *DM Res Clin Pract* 2012 Sep;97(3):359-67.
10. Curriá MI, Gómez JV, López AB, Rovira MG. Prevalence of vitamin B12 deficiency and associated factors in type 2 diabetes patients using metformin 2019. *Revista Arg Med* 2019;7(3).
11. Burgos LM, Coronel ML, Thierer J. Actitudes y prácticas clínicas en la insuficiencia cardíaca en médicos de Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:203-214. doi: 10.7775/rac.es.v90.i3.20520.

12. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med* 2007 Nov;232(10):1266-74.
13. Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency. Where do we stand? *J Pharm Pharm Sci* 2016 Jul;19(3):382-98.
14. Abuyaman O, Abdelfattah A, Shehadeh-Tout F, et al. Vitamin B12 insufficiency and deficiency: a review of nondisease risk factors. *Scand J Clin Lab Invest* 2023 Dec;83(8):533-539. doi: 10.1080/00365513.2023.2297357.
15. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016 Nov;42(5):316-27.
16. Jensen CF. Vitamin B12 levels in children and adolescents on plant-based diets: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2023 Jul 10;81(8):951-966. doi: 10.1093/nutrit/nuac096.
17. Thewjitcharoen Y, Chongvoranond P, Nakasatien S, et al. Metformin-associated vitamin B12 deficiency: an underrecognized complication. *JCEM Case Rep* 2024 Apr 15;2(4): luae029. doi: 10.1210/jcemcr/luae029.
18. Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, González-Velázquez C, Salcido-Montenegro A, Elizondo-Plazas A, et al. Metformin use and vitamin B12 deficiency: untangling the association. *Am J Med Sci* 2017 Aug;354(2):165-71.

APÉNDICE

Encuesta de dosaje de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Estimado profesional de la salud: nos dirigimos a usted para invitarlo a participar de una encuesta destinada a valorar el conocimiento y la práctica clínica habitual en relación con el manejo de la deficiencia de vitamina B12 en personas con diabetes mellitus tipo 2. No queremos evaluar su conocimiento, sino lo que usted hace en su práctica cotidiana en el medio donde trabaja. Las respuestas serán anónimas y contribuirán a entender nuestra práctica diaria. Esta encuesta tomará solo 5 minutos de su tiempo. Le agradecemos desde ya su colaboración.

Comité de Farmacología de la Sociedad Argentina de Diabetes

(* pregunta requerida)

Sexo*

- Femenino
- Masculino
- Otro

Edad*

- Entre 20 y 40 años
- Entre 41 y 60 años
- Mayor de 61 años

Lugar de residencia*

- CABA
- Provincia de Buenos Aires
- Patagonia
- NOA
- Litoral
- Cuyo
- Córdoba
- NEA
- Otro

Especialidad*

- Clínica Médica
- Diabetología
- Endocrinología
- Nutrición
- Otra

En su práctica clínica, ¿qué porcentaje aproximado de pacientes con diabetes mellitus atiende?*

- < 20%
- 20-50%
- 50-70%
- >70%

En las siguientes situaciones clínicas, marque con un valor del 1 a 5, siendo 1 "No lo considero importante" y 5 "Lo considero fundamental"

¿Qué tan importante considera la determinación del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en los pacientes con diabetes mellitus?

	1	2	3	4	5
No lo considero importante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo considero fundamental	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En adultos mayores, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En los adolescentes, ¿cree que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En la malabsorción intestinal, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En pacientes con restricción en el consumo de alimentos de origen vegetal, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En pacientes con restricción en el consumo de alimentos de origen animal, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Cree que las interacciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Considera que alguna otra situación clínica puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

Marque los fármacos que considera que pueden tener potenciales interacciones con la cinética de la vitamina B12

- Bloqueantes de la bomba de protones
- Inhibidores del receptor H2
- Biguanidas
- Otros

¿Solicita a sus pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con metformina dosaje de marcadores del nivel de vitamina B12?

- Sí
- No

Si su respuesta es afirmativa: ¿solicita el dosaje en pacientes que reciben metformina?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 "Lo solicito en casos excepcionales" y 5 "Lo solicito en todos los casos"

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si su respuesta es afirmativa: ¿solicita el dosaje en pacientes que reciben metformina hace más de 5 años?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 “Lo solicito en casos excepcionales” y 5 “Lo solicito en todos los casos”

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si su respuesta es afirmativa: ¿solicita el dosaje en pacientes que reciben más de 1700 mg/día de metformina?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 “Lo solicito en casos excepcionales” y 5 “Lo solicito en todos los casos”

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si su respuesta es afirmativa: ¿con qué frecuencia solicita el dosaje en pacientes con factores de riesgo para déficit de vitamina B12?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 “Lo solicito en casos excepcionales” y 5 “Lo solicito en todos los casos”

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En su evaluación del déficit de B12 incluye (marque todas las opciones consideradas correctas):

- Hemograma
- Vitamina B12 sérica
- Homocisteína
- Dosaje de ácido fólico
- Holo TC II sérica
- Metilmalonil-CoA sérico
- No incluyo la evaluación

¿Cuál es su actitud en relación al déficit de vitamina B12 en sus pacientes?

- Diagnostica y trata el déficit de vitamina B12
- Solo diagnostica el déficit de vitamina B12, pero no lo trata
- Deriva al paciente ante la sospecha o presencia de factores de riesgo
- No incluye en mi práctica clínica esta evaluación

¿Con qué frecuencia solicita estos dosajes en pacientes que reciben metformina? *

- Una vez por mes
- Cada 3 meses
- Cada 6 meses
- Una vez por año
- Cada 3 años
- Nunca