

## Bibliografía

1. Sarría Santamera A, Timoner Aguilar J, Sandín Vázquez M. Frecuentación en Atención Primaria. Un replanteamiento conceptual. Aten Primaria. 2005;36:471-2.
2. Amezcu M, Gálvez Toro A. Los modos de análisis en investigación cualitativa en salud: perspectiva crítica y reflexiones en voz alta. Rev Esp Salud Pública. 2002;76:423-36.
3. Mas Garriga X, Cruz Doménech JM, Fañanás Lanau N, Allué Buil A, Zamora Casas I, Viñas Vidal R. Pacientes de trato difícil en atención primaria: una aproximación cuantitativa y cualitativa. Aten Primaria. 2003;31:214-9.
4. Hernán García M, Gutiérrez Cuadra JL, Lineros González C, Ruiz Barbosa C, Rabadán Asensio A. Los pacientes y la calidad de los servicios de atención primaria de salud. Opinión de los profesionales de los centros de salud de la Bahía de Cádiz y La Janda. Aten Primaria. 2002;30:425-33.

doi:10.1016/j.aprim.2009.05.014

## Pautas de actuación en déficit de vitamina B<sub>12</sub> asociado a tratamiento con metformina

### An approach to adopt in patients with metformin-associated vitamin B<sub>12</sub> deficiency

*Sr. Director:*

Hemos leído con interés el artículo «Déficit de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes tratados con metformina: pautas de actuación» de los Dres. Acezat Oliva y Simó Cruzet<sup>1</sup> recientemente publicado en esta revista. Existen varios aspectos referentes al algoritmo de actuación que los autores plantean que nos gustaría comentar. La absorción de la vitamina B<sub>12</sub> de la dieta es un proceso complejo con múltiples etapas. La vitamina B<sub>12</sub> entra en el tracto digestivo unida a proteínas. En el estómago, la pepsina y el ácido clorhídrico liberan la vitamina B<sub>12</sub> de su unión a proteínas y la mayoría de la vitamina B<sub>12</sub> se une a la proteína-R procedente de las células salivales y parietales. El estómago también produce el factor intrínseco, pero su unión a la B<sub>12</sub> es débil en presencia de la proteína-R salival y gástrica. En el duodeno, la vitamina B<sub>12</sub> de la dieta unida a la proteína-R forma complejos con la cobalamina-proteína R que la bilis ha secretado. Las enzimas pancreáticas van a romper ambos complejos, biliares y de la dieta, y van a liberar la cobalamina de su unión a la proteína-R. Finalmente, la vitamina B<sub>12</sub> se une al factor intrínseco y se absorbe en el íleon terminal. Por otra parte, entre el 1-5% de la cobalamina libre (cobalamina cristalina) se absorbe en el intestino por difusión pasiva, incluso en ausencia de factor intrínseco, lo que permitirá el tratamiento del déficit de vitamina B<sub>12</sub> con dosis altas por vía oral<sup>2</sup>. Aunque el mecanismo por el que la metformina puede producir un déficit de vitamina B<sub>12</sub> no está del todo establecido, en los últimos años se postula que la metformina ejercería su acción bloqueante en un canal dependiente del calcio en las células del íleon. En el algoritmo de los Dres. Acezat Oliva y Simó Cruzet se indica el tratamiento con cianocobalamina por vía intramuscular para el tratamiento del

María Sandín Vázquez<sup>a,\*</sup>, Paloma Conde Espejo<sup>b</sup> Grupo de Investigación sobre Utilización de Servicios en Atención Primaria

<sup>a</sup>Departamento de Ciencias Sanitarias y Médico-Sociales, Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid, España

<sup>b</sup>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.sandin@uah.es (M. Sandín Vázquez).

déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Aunque en pacientes con anemia grave o clínica neurológica se aconseja comenzar el tratamiento por vía parenteral, en aquéllos sin estas manifestaciones clínicas se podría utilizar la vía oral en la dosis adecuada. En diversos estudios se ha demostrado la utilidad de la cianocobalamina oral en el tratamiento del déficit de vitamina B<sub>12</sub> de diversas etiologías, incluida la anemia perniciosa<sup>3</sup>. En Suecia<sup>4</sup> existe una larga tradición de empleo de la vitamina B<sub>12</sub> oral, con más del 80% de las prescripciones por esta vía. Un reciente estudio<sup>5</sup> en nuestro país con 28 pacientes, 23 de los que presentaban anemia perniciosa, demostró la efectividad del tratamiento del déficit de vitamina B<sub>12</sub> por vía oral. Asimismo, según los autores del estudio, el tratamiento por vía oral se asociaba a un considerable ahorro económico. Por otra parte, además de la vía oral, también hay que recordar que se puede utilizar la vía subcutánea, lo que puede ser importante en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante.

Otro aspecto por mencionar es el referente a la retirada de la metformina, que los autores proponen en su algoritmo de actuación. Si, al margen del déficit de vitamina B<sub>12</sub>, el paciente tolera bien el tratamiento con la metformina con un control adecuado de su diabetes mellitus, creemos que se podría considerar la administración de la cianocobalamina y continuar el tratamiento con la metformina. En una reciente publicación Andrés et al<sup>6</sup> describían su experiencia con 10 pacientes con déficit de cobalamina asociado a tratamiento con metformina. El tratamiento con metformina se suspendió en sólo 2 pacientes y 6 pacientes se trataron con la dosis máxima de 1.000 µg de cianocobalamina oral. En todos los casos se corrige el déficit de la vitamina B<sub>12</sub> y las anormalidades hematológicas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

## Bibliografía

1. Acezat Oliva J, Simó Cruzet E. Déficit de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes tratados con metformina: pautas de actuación. Aten Primaria. 2009. doi:10.1016/j.aprim.2009.05.010.

2. Andrès E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J. Oral cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) treatment. An update. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:1-8.
3. Mariño Suárez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Primaria.* 2003;32:382-7.
4. Norberg B. Turn of tide for oral vitamin B<sub>12</sub> treatment. *J Intern Med.* 1999;246:237-8.
5. Rabuñal Rey R, Monte Secades R, Peña Zemsch M, Bal Alvaredo M, Gómez Gigirey A. ¿Debemos utilizar la vía oral como primera opción para el tratamiento del déficit de vitamina B<sub>12</sub>? *Rev Clin Esp.* 2007;207:179-82.
6. Andrès E, Noel E, Schlienger JL, Blicklé JF. Mild cobalamin deficiency associated with long-term metformin intake-reply. *J Intern Med.* 2004;255:302-3.

doi:10.1016/j.aprim.2009.10.018

## Respuesta del autor a la carta «pautas de actuación en déficit de vitamina B12 asociado a tratamiento con metformina»

## Response by the author to the letter “working guidelines in vitamin B12 deficiency associated with treatment with metformin”

*Sr. Director:*

Como autores del artículo, agradecemos el interés mostrado por los Dres. Fernández y Varela y las aportaciones que realizan. En el artículo<sup>1</sup> proponemos un algoritmo de actuación basado en las publicaciones de casos clínicos que directamente relacionan metformina con el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y la actitud seguida en ellos. Como apuntamos en las últimas líneas del artículo, somos conscientes de que pretendemos dar una respuesta temporal hasta que nuevos estudios clínicos den luz tanto a los aspectos fisiopatológicos que, tal como matizan los Dres. Fernández y Varela, no están del todo establecidos, así como a la actitud a seguir.

Si bien es cierto que diversos artículos de publicación reciente<sup>2-5</sup> en que se compara la eficacia de la administración de vitamina B<sub>12</sub> por vía parenteral, ya sea intramuscular o subcutánea, respecto a la vía oral no muestran diferencias entre ambas vías, estos mismos artículos consideran que, en caso de que el déficit de vitamina B<sub>12</sub> se asocie a una alteración neurológica, la vía de elección para iniciar el tratamiento es la parenteral, para evitar demorar la corrección de los niveles séricos de cobalamina. La vía parenteral también fue la de elección en el estudio de Liu<sup>6</sup> en el que el déficit de vitamina B<sub>12</sub> se asociaba a alteración neurológica.

A pesar de que en la redacción del algoritmo no quisimos entrar a discutir sobre la vía de elección, sino solo centrarnos en describir la actitud seguida en los casos publicados, nos mostramos de acuerdo en considerar la terapia oral como una opción eficaz en los casos de anemia leve-moderada.

En los pacientes con déficit de vitamina B<sub>12</sub> y repercusión clínica (escenario C) y/o anemia (escenario D), proponíamos

Francisco José Fernández Fernández<sup>a,\*</sup> y María Varela Manso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, A Coruña, España

<sup>b</sup>Medicina de Familia y Comunitaria, Área Sanitaria de Ferrol, A Coruña, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjf-fernandez@terra.es  
(F.J. Fernández Fernández).

como opción la suspensión de metformina. Esta recomendación se fundamenta en la actitud seguida en la bibliografía consultada y los casos analizados. Como apuntábamos en nuestro artículo, desde la publicación del estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>7</sup>, la metformina se considera el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Pero dada la presencia actualmente de una mayor diversidad de opciones terapéuticas que también pueden permitir un buen control metabólico, la sustitución de metformina cuando esta produce afectación clínica o analítica nos parece la opción más adecuada. Por ello, la suspensión temporal o definitiva podría ser válida en casos con gran repercusión clínica, valorando la posibilidad de reintroducir la metformina, a criterio médico, una vez corregido el déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

Reiteramos nuestra creencia de que el algoritmo pretende dar una orientación a una situación clínica habitual en nuestra consulta, hasta que nuevos estudios aclaren las distintas dudas. En cualquier caso, el criterio médico y la valoración individual de cada paciente será la que guíe la actitud a seguir.

## Bibliografía

1. Acezat Oliva J, Simó Cruzet E. Déficit de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina: pautas de actuación. *Aten Primaria.* 2009, doi: 10.1016/j.aprim.2009.05.010.
2. Mariño Suárez JE, et al. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Primaria.* 2003;32:382-7.
3. Rabuñal Rey R, Monte Secades R, Peña Zemsch M, Bal Alvaredo M, Gómez Gigirey A. ¿Debemos utilizar la vía oral como primera opción para el tratamiento del déficit de vitamina B12? *Rev Clin Esp.* 2007;207:179-82.
4. Andrès E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J. Oral cobalamina (vitamina B12) treatment. An update. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:1-8.
5. Andrès E, Noel E, Schlienger JL, Blicklé JF. Mild cobalamin deficiency associated with long-term metformin intake-reply. *J Intern Med.* 2004;255:302-3.
6. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age and Ageing.* 2006;35:200-1.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:854-65.