

Déficit de vitamina B₁₂ en paciente tratado con metformina

A.B. Melgar^a, B. Becerril^a, T. Gil^a y J. Olivares^b

^aCentro de Salud Dr. Castroviejo. Área 5. Madrid. España.

^bHospital Clínico San Carlos. Área 7. Madrid. España.

La metformina es un antidiabético oral de uso extendido en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Los efectos secundarios más conocidos son los gastrointestinales y la acidosis láctica; sin embargo, la malabsorción de vitamina B₁₂ es menos conocida. Se observa una disminución de los niveles de vitamina B₁₂ en pacientes tratados con metformina. El mecanismo por el cual sucede este déficit no está claro y se sabe que es reversible al interrumpir el tratamiento.

Presentamos un caso de déficit de vitamina B₁₂ relacionado con la toma de metformina.

Palabras clave: vitamina B₁₂, metformina, reacción adversa.

Metformin is a widely used oral antihyperglycemic drug in the management of type 2 diabetes. The most known gastrointestinal side effects are gastrointestinal and lactic acidosis. However, vitamin B₁₂ malabsorption related to metformin is less known. A decrease of serum vitamin B₁₂ levels is observed in patients treated with this drug. Although the mechanism causing this effect is not clear, it appears to be rapidly reversible with treatment discontinuation.

We report a case of metformin treatment related vitamin B₁₂ deficiency.

Key words: vitamin B₁₂, metformin, adverse reactions.

INTRODUCCIÓN

La metformina es un antidiabético oral perteneciente al grupo de las biguanidas de indudable eficacia. Tiene efecto antihiperglucemiante actuando a nivel extrapancreático. Disminuye la glucemia basal y posprandial sin causar prácticamente hipoglucemias, a diferencia de las sulfonilureas¹. Los efectos secundarios más conocidos son los gastrointestinales y la acidosis láctica; sin embargo, la malabsorción de vitamina B₁₂ es menos conocida¹.

El UKPDS demuestra que la metformina es un hipoglucemiante con efectos demostrados para disminuir peso, controlar la glucemia, disminuir la incidencia de infarto de miocardio, el derrame cerebral y la muerte².

Se ha observado una disminución de los niveles de vitamina B₁₂ en el 10-30% de los pacientes tratados con metformina³, rara vez asociado a anemia megaloblástica, y parece ser rápidamente reversible al interrumpir el tratamiento¹.

Los mecanismos por los cuales se produce son muy discutidos³. Un estado de déficit severo de vitamina B₁₂ como consecuencia de un tratamiento con metformina puede dar lugar a daños neurológicos periféricos que pueden confundirse con los propios de un diabético.

Es importante que el clínico esté muy atento y piense en la posibilidad del déficit de vitamina B₁₂ secundario a la toma de metformina.

CASO CLÍNICO

Varón de 65 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión e hiperplasia benigna de próstata. No tiene antecedentes de alergias conocidas. Fue intervenido de hemorroides externas y extirpación de adenoma veloso en un tercio distal del recto en 1996. Es ex fumador y no consume alcohol. Tiene antecedentes familiares de padre diabético y hermano hipertenso.

Está en tratamiento con metformina (850 mg cada 8 horas), simvastatina (10 mg cada 24 horas), enalapril (10 mg cada 24 horas), ácido acetilsalicílico (AAS) (125 mg cada 24 horas) y tamsulosina (0,4 mg cada 24 horas).

Mantiene buenos controles glucémicos y de tensión arterial.

Acude a la consulta por presentar desde hace 6 meses cambios en el hábito intestinal, alternando episodios de

Correspondencia: A.B. Melgar Borrego.

C/ Genciana, 51, 1º C. 28039 Madrid.

Correo electrónico: abmelgar.gapm05@salud.madrid.org

Recibido el 27-04-07; aceptado para su publicación el 29-01-08.

diarrea con estreñimiento. No refiere sangrado con las heces y sí pérdida de peso y astenia. En la exploración física se constata una disminución de 4 kg de peso, en los últimos 6 meses, el resto de la exploración es normal. En esta primera consulta se solicita una analítica sanguínea.

El paciente continúa quejándose de dolor abdominal, plenitud gástrica, astenia, diarrea y pérdida de peso. En el resultado de la analítica destaca el déficit de vitamina B₁₂: 166 pg/ml (197-866) con hemoglobina y patrón de hierro normal, ácido fólico normal, anticuerpo antifactor intrínseco negativo y marcadores tumorales negativos. La dieta del paciente no es pobre en ácido fólico ni vitamina B₁₂; con exploración física normal y ante la pérdida de vitamina B₁₂ se hace una interconsulta al servicio de Digestivo que propone el estudio con colonoscopia y gastroscopia. A la espera de que se realicen estas pruebas y al encontrarse el paciente con la misma sintomatología que dificulta el desarrollo de su vida cotidiana, repasamos su tratamiento. En la ficha técnica de la metformina se describe como efecto secundario, raro, la producción de déficit de vitamina B₁₂. Se retira la metformina y se introduce replaginida, 0,5 mg cada 12 horas. Al mes de producido el cambio en el tratamiento (2 meses desde la primera consulta) se realiza una analítica de control, en la cual la vitamina B₁₂ ha recuperado sus niveles de normalidad (280 pg/ml). El paciente se encuentra asintomático, con ganancia de peso y pudiendo realizar una vida normal.

Actualmente el paciente permanece sin síntomas, pendiente de una nueva analítica de control. Se suspendieron las pruebas complementarias, no siendo preciso el suplemento de vitamina B₁₂ intramuscular.

DISCUSIÓN

El 10-30% de los pacientes tratados con metformina presentan un déficit de absorción de B₁₂ que es asintomático, sobre todo en pacientes que llevan tomando metformina de forma crónica entre 5 y 10 años³⁻⁵, como en el caso de nuestro paciente que tomaba biguanidas desde hacía 5 años. La prevalencia depende de las series de casos escogidas y de los límites de vitamina B₁₂ que utilizamos.

El mecanismo por el cual sucede este déficit es discutido. Los diabéticos tienen un tránsito intestinal más lento, lo que provoca un sobrecrecimiento bacteriano que podría provocar una malabsorción de la vitamina B₁₂³; sin embargo, la metformina no altera el tiempo de tránsito intestinal y no hay datos de crecimiento bacteriano relacionado con la toma de metformina. Parece que ésta altera el mecanismo calcio dependiente de la membrana de la célula del íleo, la cual secreta el complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂^{3,6}.

Un estudio de cohortes prospectivo realizado entre 1995-2002 con 162 pacientes con déficit de vitamina B₁₂, de los cuales 10 estaban en tratamiento con metformina, concluye que el mecanismo es una malabsorción. La metformina afecta a la acción de la membrana calcio depen-

diente y, por tanto, a la secreción del complejo factor intrínseco, necesario para la absorción de la vitamina B₁₂ a nivel de íleon^{4,7}.

En la ficha técnica de la metformina se refiere que los niveles bajos de metformina se producen muy raramente, menos de un caso por cada 10.000, siendo casos aislados, y se sugiere que la malabsorción es dosis dependiente¹.

Si la vitamina B₁₂ disminuye, aumenta la homocisteína, lo cual puede ser un factor de riesgo para la arteriosclerosis^{3,7,8}, lo que a su vez tendría un papel importante en la patogenia de la ateromatosis en la diabetes mellitus tipo 2.

No hay consenso con respecto a la monitorización de los niveles de vitamina B₁₂ en los pacientes que toman metformina; algunos autores recomiendan una vez al año^{3,4}. El control debe realizarse a lo largo de todo el tratamiento, pues con una dieta rica en vitamina B₁₂ la deficiencia puede tardar en aparecer^{3,4}.

A las 2-8 semanas de suspender el tratamiento revierte la anomalía, como en el caso descrito. La eficacia de ácido fólico y vitamina B₁₂ suplementarios es dudosa. Se desconoce si suplementos de calcio para evitar la inactivación de los receptores de calcio dependiente son efectivos, por lo que no se debe utilizar como prevención en pacientes tratados con metformina^{3,8,9}.

Las conclusiones tienen importantes limitaciones, pues los estudios realizados son a pequeña escala. Debemos tener en cuenta la posibilidad de déficit de absorción de vitamina B₁₂ en los pacientes en tratamiento con metformina, y resaltar la importancia de la revisión de los fármacos que toman nuestros pacientes y sus efectos secundarios ante la aparición de síntomas, antes de añadir un nuevo fármaco o recurrir a pruebas complementarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía farmacoterapéutica 2006. Disponible en: www.fisterra.com
2. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
3. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000;23:1227-31.
4. Andres E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med*. 2005;162:2251-2.
5. Andres E, Perri AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med*. 2003;14:221-6.
6. Kiu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B₁₂ deficiency. *Age Ageing*. 2006;35:200-1.
7. Aarsand AK, Carlsen SM. Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J Intern Med*. 1998;244:169-74.
8. Wulfelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger Van der Buró B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med*. 2003;254:455-63.
9. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician*. 2004;69:264.