

Riesgo de déficit de vitamina B12 a causa del uso de metformina

Risk of vitamin B12 deficiency due to the use of metformin

Risco de deficiência de vitamina B12 devido ao uso de metformina

Tatiana Elizabeth Santana Torres¹
tsantana3238@uta.edu.ec
Universidad Técnica de Ambato

Jorge Marcelo Morales Solis²
jorgemorales@uta.edu.ec
Universidad Técnica de Ambato

Como citar:

Santana, T. & Morales, J. (2023). Riesgo de déficit de vitamina B12 a causa del uso de metformina. Código Científico Revista de Investigación, 4(1), 689-708.

Recibido: 22/04/2023

Aceptado: 28/05/2023

Publicado: 30/06/2023

¹ Estudiante de la Universidad Técnica de Ambato, <https://orcid.org/0009-0003-4180-9316>.

² Docente de la Universidad Técnica de Ambato, <https://orcid.org/0000-0003-3212-7279>.

Resumen

El objetivo del estudio fue describir cuales son los factores de riesgo para el déficit de vitamina B12 en pacientes a quienes se les ha recetado metformina. El desarrollo de este artículo de revisión bibliográfica estuvo fundamentado en una investigación descriptiva, justificado por medio de diversas bases científicas como: artículos científicos de los últimos 5 años. Se encontró una tasa del 22,2 % de prevalencia deficitaria de vitamina B12 a largo plazo en los participantes del estudio que tenían diabetes tipo 2 y tomaban altas dosis de metformina diariamente. Aún no se ha logrado establecer un "estándar de oro" que permita definir la deficiencia de vitamina B12, fue recomendable medir el ácido metilmalónico y homocisteína, pues es difícil definir la verdadera deficiencia con niveles séricos de vitamina B12 solos. Dos signos de carencia de vitamina B12 son la neuropatía y la anemia megaloblástica, que fueron clínicamente significativos. La escasez de vitamina B12 puede verse exacerbada por el consumo de metformina en dosis de 1500 mg o más por día, para esta afección es necesaria la suplementación concomitante con multivitamínicos con el afán de proteger la deficiencia potencial.

Palabras claves: Deficiencia de vitamina B12, metformina, diabetes mellitus, neuropatía, anemia megaloblástica.

Abstract

The aim of the study was to describe the risk factors for vitamin B12 deficiency in patients prescribed metformin. The development of this literature review article was based on a descriptive research, justified by means of several scientific bases such as: scientific articles of the last 5 years. A 22.2% rate of long-term vitamin B12 deficiency prevalence was found in study participants who had type 2 diabetes and were taking high doses of metformin daily. A "gold standard" for defining vitamin B12 deficiency has not yet been established, it was advisable to measure methylmalonic acid and homocysteine, as it is difficult to define true deficiency with serum vitamin B12 levels alone. Two signs of vitamin B12 deficiency are neuropathy and megaloblastic anemia, which were clinically significant. Vitamin B12 deficiency may be exacerbated by metformin intake at doses of 1500 mg or more per day, for this condition concomitant supplementation with multivitamins is necessary in order to protect potential deficiency.

Keywords: Vitamin B12 deficiency; metformin; Mellitus diabetes; megaloblastic anemia; neuropathy.

Resumo

O objetivo do estudo foi descrever os fatores de risco para a deficiência de vitamina B12 em pacientes que receberam prescrição de metformina. O desenvolvimento deste artigo de revisão da literatura baseou-se em pesquisa descritiva, justificada por meio de várias bases científicas, tais como: artigos científicos dos últimos 5 anos. Foi encontrada uma taxa de prevalência de 22,2% de deficiência de vitamina B12 a longo prazo nos participantes do estudo com diabetes tipo 2 que tomavam altas doses de metformina diariamente. Ainda não foi estabelecido um "padrão ouro" para definir a deficiência de vitamina B12. Foi recomendado medir o ácido metilmalônico e a homocisteína, pois é difícil definir a verdadeira deficiência apenas com os

níveis séricos de vitamina B12. Dois sinais de deficiência de vitamina B12 são a neuropatia e a anemia megaloblástica, que foram clinicamente significativas. A deficiência de vitamina B12 pode ser exacerbada pela ingestão de metformina em doses de 1.500 mg ou mais por dia, e a suplementação concomitante com multivitaminas é necessária para essa condição, a fim de proteger a possível deficiência..

Palavras-chave: Deficiência de vitamina B12, metformina, diabetes mellitus, neuropatia, anemia megaloblástica.

Introducción

La diabetes mellitus es una patología metabólica que representa un problema de salud pública a nivel global debido a su elevada prevalencia. Se estima que 422 millones de individuos en el planeta tienen diabetes, de los cuales la mayoría reside en países cuyos ingresos económicos son bajos y medios. La diabetes se sitúa como la sexta causa de mortalidad, siendo responsables de 1.5 millones de muertes anuales a nivel global. En las últimas tres décadas, diversos factores como el sedentarismo, la obesidad, y las dietas deficientes han contribuido al incremento de los casos de diabetes. Estas tendencias alarmantes se ven especialmente en los jóvenes, donde existe una preocupante tendencia hacia el sobrepeso y la obesidad. Se estima que la proporción de individuos con diabetes alcance entre 521 y 821 millones para el año 2040 (Sánchez & Sánchez, 2022). Es importante destacar que esta enfermedad representa un reto significativo para la salud pública, ya que conlleva complicaciones graves y costosas para los individuos y los sistemas de atención médica. Por lo tanto, se requiere una acción global coordinada para abordar los factores de riesgo modificables, fomentar estilos de vida saludables y garantizar atención médica adecuada para prevenir y controlar la diabetes en todo el mundo.

El tratamiento de la diabetes (DM) varía según las características individuales de la enfermedad y del paciente. Generalmente la metformina se considera el fármaco de primera alternativa para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debido a su efecto hipoglicemiante. Es importante tener en cuenta que la metformina puede tener efectos adversos frecuentes, como

acidosis láctica, molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea) y déficit de vitamina B12.

Los complejos sistemas del cuerpo controlan la absorción de la vitamina B12, la cual es un sustento básico que se consigue principalmente de los alimentos. La ausencia de vitamina B12 puede ser el resultado de cualquier interrupción en este proceso. Esta deficiencia se asocia con consecuencias clínicas como anemia megaloblástica y enfermedad neurológica, especialmente en grupos de alto riesgo.

Dado el impacto mundial de la diabetes mellitus y el empleo usual de la metformina, es importante realizar una revisión exhaustiva sobre la deficiencia de vitamina B12 asociada a su uso. Esto permitirá obtener una comprensión más objetiva de la situación actual, incluidos los factores de riesgo, los mecanismos fisiopatológicos, el diagnóstico y el tratamiento de este déficit.

Vitamina B12

La vitamina B12, asimismo reconocida como cobalamina, juega un papel crucial en el organismo como cofactor enzimático. Es particularmente fundamental para la producción de glóbulos rojos, la asimilación de grasas y aminoácidos y la síntesis de ADN. Aunque las bacterias intestinales pueden sintetizar pequeñas cantidades de vitamina B12 en el organismo, esta producción es limitada debido a que ocurre en regiones alejadas del lugar de absorción principal. Como resultado, la vitamina B12 tiende a ser eliminada principalmente a través de las heces. Por lo tanto, es esencial obtener vitamina B12 mediante alimentos de origen animal, siendo éstos la fuente principal de esta vitamina. Los alimentos que contienen vitamina B12 incluyen carnes de bovinos y ovinos como riñones, hígado y corazón, de igual manera que los mariscos como ostras y almejas. Las verduras y frutas suelen carecer de vitamina B12, por lo que es necesario obtenerla de fuentes animales. También se encuentra en cantidades moderadas en algunos pescados, leche en polvo, mariscos y quesos fermentados (Forrellat et al., 1999).

Después de que los alimentos llegan al entorno ácido del estómago, se facilita la liberación de cobalamina, también conocida como vitamina B12. En esta etapa, la vitamina B12 se une a proteínas y se separa de ellas debido a la acción de la enzima pepsina en el medio ácido del estómago. Al mismo tiempo, las haptocorrinas, que son proteínas de unión de la vitamina B12, se liberan en la saliva y se fusionan a la vitamina en el estómago. Las células gástricas parietales son responsables de producir el factor intrínseco, una proteína fundamental para la absorción de esta vitamina. En el duodeno, la parte inicial del intestino delgado, las proteasas pancreáticas segregadas en un entorno con un pH más elevado separan las haptocorrinas, permitiendo que se ligue la vitamina B12 al factor intrínseco.

Una vez que se constituye este complejo de vitamina B12 y factor intrínseco, es captado por los receptores presentes en la mucosa del íleon, la porción final del intestino delgado. Mediante una proteína de unión llamada transcobalamina, la vitamina B12 es exportada al torrente sanguíneo. Ya en la sangre, la vitamina B12 unida a las transcobalaminas es absorbida por otras células en todo el organismo a través de receptores que la capturan mediante un proceso conocido como endocitosis. Posteriormente, la vitamina B12 es metabolizada dentro de las células en formas activas, como la metilcobalamina o adenosilcobalamina, las cuales desempeñan funciones esenciales en diversos procesos metabólicos (Badilla, 2022).

La vitamina B12 normalmente no se destruye durante la cocción, pero parte puede perderse en presencia de vitamina C o en condiciones alcalinas. La demanda diaria de vitamina B12 cambia según la edad, desde 0.4 microgramos en niños pequeños hasta 2.4 microgramos en adultos, y son ligeramente más altos durante el embarazo. Estos requerimientos se pueden cubrir mediante una dieta equilibrada típica, que contenga entre 5 y 30 microgramos de cobalamina, de los cuales el organismo absorbe aproximadamente entre 1 y 5 microgramos. El organismo humano almacena reservas de vitamina B12 principalmente en el hígado, las cuales oscilan entre 2 y 5 miligramos. Por lo tanto, cuando no se produce la ingesta o absorción de

vitamina B12, generalmente se necesita al menos uno o dos años para que se desarrolle una deficiencia. Durante ese tiempo, el cuerpo puede utilizar las reservas almacenadas en el hígado para mantener los valores adecuados de vitamina B12. No obstante, una vez que estas reservas se agotan, puede producirse una deficiencia si no se restablece la ingesta adecuada de vitamina B12 (Nazário et al., 2018).

Metformina

Dentro de la clasificación de medicamentos biguanidas incluye el medicamento para la diabetes metformina. Su probado éxito en el método aplicado a pacientes que tienen diabetes tipo 2 lo convierte en la monoterapia preferida para el tratamiento de esta afección. Los efectos positivos de la metformina incluyen el incremento de la sensibilidad a la insulina, la pérdida de peso, mejoras en el perfil lipídico, el control glucémico y la función vascular (Cwynar Ł, 2021).

La metformina permite disminuir la cantidad de glucosa que es producida por el hígado, además, reduce la absorción de glucosa del tracto gastrointestinal y acrecienta la atracción de glucosa en los músculos al bloquear la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Cuando la metformina ingresa al torrente sanguíneo, aumenta la glucólisis anaeróbica, lo que puede causar una serie de efectos secundarios. La metformina no se metaboliza y se absorbe principalmente en el intestino delgado mediante los receptores de monoaminas de la membrana plasmática. Excretándose por los riñones mediante filtración activa y transporte a través de receptores catiónicos orgánicos (Mariano et al., 2023).

La metformina es transportada activamente a los hepatocitos a través del transportador OCT-1. Este transporte activo es posible debido a que la metformina inhibe la cadena respiratoria mitocondrial. El aumento de la función del transportador OCT-1 resulta en una mayor entrega de metformina al espacio intracelular de los hepatocitos, lo que a su vez aumenta su efecto (Aguilera et al., 2019)

Debido a las diferencias de potencial de membrana entre la membrana plasmática y la membrana mitocondrial interna, la metformina, que tiene carga positiva, se acumula en las mitocondrias y las células. Dentro de las células hepáticas, la metformina estimula un leve cese de la acción post oxidativa variando el estado de energía moderada, a través del incremento de las proporciones citoplásmicas de ADP: ATP y AMP; estas modificaciones activan AMPK, la relación de ADP- ATP, disminuye la tasa de productividad de glucosa, la estimulación de la proteína quinasa activada por AMP favorece a una mayor acción de la insulina y disminuye la tasa de gluconeogénesis y de la glucogenólisis.

A niveles irregularmente elevados de glucagón se provoca una mayor producción de glucosa hepática, la metformina disminuye la respuesta cíclica del AMP a la estimulación del glucagón en los hepatocitos, lo que genera cambios en la proteína quinasa A, impidiendo la gluconeogénesis y así aminorando la obtención de glucosa hepática y la hipoglicemia basal. La razón de ATP/AMP reduce porque aumenta el AMP; esto genera como consecuencia que el déficit de ATP reduce la glucólisis que es imprescindible durante este proceso enzimático.^{6, 7} AMPK es una proteína quinasa que actúa como el regulador clave en el metabolismo (De Vicente Aguilera et al., 2019).

El resultado de la activación de AMPK por la metformina tiene efecto en varios órganos y tejidos, provocando que en músculo esquelético potencie la lipólisis y lipogénesis, a nivel cardiaco aumenta la captación de ácidos grasos, a nivel hepático disminuyen los ácidos grasos y la síntesis de colesterol, aumentando la oxidación de lípidos y reduciendo la gluconeogénesis, en tejido adiposo reduce la lipólisis y lipogénesis, en islotes pancreáticos particularmente en las células β provoca la secreción de insulina, por todos los efectos mencionados (Cwynar Ł, 2021).

Niveles de metformina y vitamina B12

La metformina es un fármaco antidiabético muy utilizado para tratar la diabetes tipo 2. Existen evidencias que sugieren que su uso durante tiempo prolongado puede resultar en una disminución de los niveles de vitamina B12 en el cuerpo, lo que puede llevar a una deficiencia de esta vitamina. El complejo del factor de cobalamina puede unirse al incremento de bacterias en el intestino delgado de forma excesiva, causado por la metformina, evitando que el cuerpo la absorba y provocando una deficiencia de vitamina B12. Esta es una de varias teorías que intentan explicar cómo la metformina causa la deficiencia de vitamina B12. La impregnación de vitamina B12 se ve favorecida por el “factor intrínseco” el cual es una proteína creada en el estómago, y cuando se une a las bacterias en el intestino, no se puede absorber adecuadamente. Otra teoría es que la metformina puede interferir en la motilidad intestinal, el movimiento normal de los alimentos en los intestinos. La mayor parte de la filtración de vitamina B12 ocurre en el íleon terminal, y se ha planteado la suposición de que los cambios en la motilidad digestiva inducidos por la metformina pueden reducir esta absorción (Frías et al., 2022).

La metformina interfiere con el potencial de acción de membrana que depende del calcio necesario para la interacción entre el complejo de factor intrínseco- cobalamina y la cubilina en el enterocito. La cubilina es un factor de transporte que depende del calcio presente en la membrana del enterocito, que facilita la entrada de la vitamina B12 a la célula. Se ha propuesto que la molécula de metformina se dirige hacia la membrana ileal (la parte final del intestino delgado) y se carga positivamente en su superficie. Esto genera un desplazamiento de los cationes de calcio divalentes presentes en la membrana, lo que lleva a un atrapamiento iónico que altera la unión calcio-dependiente del complejo factor intrínseco-vitamina B12 a la membrana ileal. Esta alteración en la composición limita la capacidad del organismo para suministrar vitamina B12 al impedir su total absorción. La falta de vitamina B12 puede tener efectos adicionales porque la malabsorción de vitamina B12 genera una dificultad en la

absorción de ácido fólico (vitamina B9). Ambas vitaminas están interrelacionadas en el metabolismo y una deficiencia de una puede afectar a la otra. Además, la carencia de ácido fólico y vitamina B12 puede elevar los niveles del aminoácido de homocisteína en sangre. El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta con los altos niveles de homocisteína (Cean, 2022).

El cuerpo utiliza la vitamina B12 para una variedad de procesos vitales, el primero de los cuales es la producción de mielina, una sustancia que protege las fibras nerviosas y es esencial para que el sistema nervioso funcione normalmente. La vitamina B12 es fundamental para la conformación de glóbulos rojos dentro de la médula ósea, una falta de vitamina B12 puede estimular glóbulos rojos anormalmente grandes, y provocar diversas complicaciones neurológicas. Debilidad, el sentirse agotado y tener problemas para respirar son algunos de los síntomas y padecimientos de este tipo de anemia. La falta de vitamina B12 puede tener un impacto en el aminoácido homocisteína, que está presente en la sangre. Los niveles de homocisteína por encima de cierto umbral están relacionados con una mayor exposición de riesgo de contraer una enfermedad cardiovascular, el accidente cerebrovascular y se incluye la enfermedad coronaria. La vitamina B12 permite la conversión de la homocisteína en otros compuestos más seguros, y su deficiencia puede conducir a niveles elevados de homocisteína (Aguilera et al., 2019).

Factores de riesgo

Existen algunos factores de riesgo para el déficit de vitamina B12 asociada con metformina, incluida la edad, que es significativa porque los adultos mayores de 75 años corren un mayor riesgo debido a la producción reducida de ácido clorhídrico y cantidades reducidas de vitamina B12 en algunas dietas. El tipo y la dosis de metformina, la duración del curso del tratamiento, el uso de medicamentos o sustancias específicas y el tipo de dieta son factores de riesgo adicionales. Se recomienda que las personas mayores y quienes toman metformina a

largo plazo estén atentos a estos factores de riesgo y consideren realizar pruebas regulares de vitamina B12 y, si es necesario, suplementarse con ella (Valdes et al., 2020).

La raza no malaya se asoció con un riesgo aproximadamente cuatro veces mayor de deficiencia de vitamina B12 asociada a metformina. Según un estudio realizado en África, los sudafricanos tenían un factor protector considerable contra la carencia de vitamina B12 en los consumidores de metformina. Se han informado niveles más altos de las proteínas de unión a vitaminas transcobalamina II y haptocorrina en personas de etnia negra en Sudáfrica, lo que explica los niveles relativamente altos de vitamina B12. Se necesita desarrollar más investigaciones para determinar la razón de que los malayos étnicos se encuentren protegidos contra la falta de vitamina B12 que se encuentra asociada con la metformina (Aguilera et al., 2019).

La dosis diaria de metformina es un factor importante en la deficiencia de vitamina B12, se ha demostrado que las cantidades superiores a 1000 miligramos por día casi triplican el peligro de desarrollar insuficiencia de vitamina B12. Existe una relación dosis-dependiente, lo que significa que a medida que incrementa la cantidad de metformina, también aumenta el decremento de vitamina B12, lo que incrementa la posibilidad de tener un déficit. Los estudios han demostrado que, por cada incremento de 1 miligramo tomando metformina todos los días, los niveles de vitamina B12 disminuyen en promedio alrededor de 0.042 pg/mililitro. Aunque no hay un valor específico establecido como umbral, algunos estudios sugieren que tomar dosis de metformina a partir de 1500 miligramos al día aumenta la probabilidad de reducir concentración sérica de vitamina B12 (Arauz et al., 2020).

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el uso de antagonistas de los receptores H2 se han relacionado con las deficiencias de vitamina B12. Estos medicamentos reducen la segregación de ácido estomacal, lo que genera interferencia con la absorción de vitaminas. Los niveles de vitamina B12 pueden ser más bajos en pacientes que toman metformina en

combinación con un IBP o un antagonista del receptor H2. Al disminuir la producción de ácido gástrico, el uso de metformina en combinación con PPI o antagonistas de los receptores H2 puede exacerbar la escasez de vitamina B12. Para que la vitamina B12 se absorba más fácilmente en los intestinos, se requiere que el ácido estomacal la libere y la adhiera a los alimentos. La vitamina B12 es difícil de eliminar de los alimentos y no se puede absorber cuando la acidez del estómago disminuye (Arauz et al., 2020).

Signos y síntomas clínicos

La insuficiencia de vitamina B12 puede causar anemia megaloblástica con eritrocitos macrocíticos y células precursoras megaloblásticas en la médula ósea. Esta anemia se debe a una eritropoyesis ineficaz y se caracteriza por la falta de esquistocitos en la sangre periférica. También pueden presentarse niveles elevados de lactato deshidrogenasa y una haptoglobina indetectable, además, la deficiencia de vitamina B12 altera todos los linajes celulares, provocando cambios en la forma y la dimensión de los glóbulos rojos, leucopenia e hipersegmentación de neutrófilos. Asimismo, se pueden observar plaquetas disminuidas en número y con una variabilidad en su tamaño (Socha et al., 2020).

La sintomatología secundaria de la insuficiencia de vitamina B12 implica palidez, debilidad, dificultad para respirar con el esfuerzo o taquicardia, fatiga, disminución de peso e intolerancia al ejercicio. Los pacientes son más propensos a experimentar el desarrollo de coágulos de sangre cuando sus niveles de homocisteína son altos. Otro de los padecimientos que puede causar la falta de vitamina B12 es la presencia de glositis atrófica, que es una inflamación de la lengua. En cuanto a la sintomatología neurológica por falta de vitamina B12, se incluyen adormecimiento o sensaciones anormales en forma de parestesias, así como problemas en la marcha. La neuropatía provocada por la deficiencia de vitamina B12 suele ser simétrica. La manifestación más común es la desmielinización, debido a la decadencia de la médula espinal en las columnas lateral y posterior (Socha et al., 2020).

La deficiencia de vitamina B12 puede tener síntomas neurológicos como agotamiento progresivo, parestesias, ataxia, paraplejia y espasticidad. También puede perturbar la cognición y el ánimo, causando depresión, irritabilidad, insomnio, deterioro cognitivo, dificultad para concentrarse y la memoria, demencia, trastornos mentales y visuales. Puede haber déficits sensoriales periféricos, disminución del sentido de vibración y posición, reflejos tendinosos anormales, distonía, disartria y rigidez muscular. En el caso del deterioro cognitivo o la demencia, se pueden experimentar dificultades para retener nueva información, orientación y habilidad espacial (Badilla, 2022).

Diagnóstico

Frente a la sospecha de falta de vitamina B12, se realizan exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico. Estos incluyen una biometría hemática con frotis de sangre periférica y la cuantificación de los niveles de vitamina B12 en el organismo. La vitamina B12 sérica es el análisis más común, que refleja la cantidad disponible de vitamina B12. También se pueden utilizar biomarcadores como la homocisteína y el ácido metilmalónico, cuyos niveles elevados indican deficiencia metabólica de vitamina B12 a nivel celular. Estos exámenes son importantes para confirmar o descartar la falta de vitamina B12 (Miller, 2018).

Una vez diagnosticada la deficiencia de vitamina B12, las mediciones del ácido metilmalonato y homocisteína incrementan la sensibilidad que las mediciones de vitamina B12 sérica. Estos biomarcadores logran indicar carencia de vitamina B12 a nivel tisular antes de ocurrir cambios hematológicos. Con la terapia de reemplazo de vitamina B12, los grados anormalmente altos de homocisteína y ácido metilmalónico vuelven a la normalidad, se utilizan como criterios de diagnóstico. Sin embargo, cabe señalar que los niveles altos de metilmalónico son más específicos que los niveles altos de homocisteína, ya que la deficiencia de la vitamina B12 o el ácido fólico pueden aumentar los niveles de homocisteína. Además, los niveles de

ácido metilmalónico pueden aumentar en pacientes con enfermedades renales y deben interpretarse con precaución (Frías et al., 2022).

Tratamiento

Prevenir el déficit grave de vitamina B12 y tratarla adecuadamente si ocurre se convierte en el objetivo primordial del tratamiento. Ingerir diariamente vitamina B12 de 2.4 microgramos es recomendable, en caso de mujeres embarazadas necesitan un poco más. Es importante obtener suficiente vitamina B12 a través de la alimentación o suplementos, especialmente para aquellos con riesgo de malabsorción o dietas vegetarianas/veganas. El objetivo final es mantener niveles óptimos de vitamina B12 para impedir complicaciones asociadas con la deficiencia (Frías et al., 2022).

El tratamiento con dosis altas de vitamina B12 debe iniciarse en pacientes que tienen alteraciones deficitarias de vitamina B12 debido a malabsorción. Esto puede lograrse mediante la administración diaria o en días alternos de una inyección intramuscular de 1000 microgramos de cianocobalamina o hidroxicobalamina durante una semana, seguida de inyecciones semanales durante un máximo de 8 semanas, y luego cada 3-4 semanas. También se puede considerar la opción de administrar dosis altas de cianocobalamina por vía oral, a razón de 2000 microgramos diarios, hasta que se alcance la remisión. Con relación a pacientes con deficiencia de vitamina B12 debido a una ingesta dietética baja, se requiere una carga inicial de vitamina B12 en dosis altas durante 3 a 4 meses para restablecer los niveles tisulares. Posteriormente, se pueden administrar dosis más pequeñas para el mantenimiento (Infante, 2021).

Para que los pacientes reabsorban la vitamina B12 en la bilis, es necesario el factor intrínseco (I), en pacientes que lo carecen se recomienda retener mensualmente de 100 a 300 microgramos de vitamina B12. Se ha observado que alrededor del 1% de la vitamina B12 oral puede ser absorbida en el intestino delgado por medio de una vía de difusión pasiva no

relacionada con el IF. Por lo tanto, incluso en pacientes con alteraciones en la secreción del IF, dosis orales altas de 1000 a 2000 microgramos al día pueden satisfacer las necesidades diarias. Sin embargo, en casos de anemia severa y malabsorción intestinal, se prefiere la inyección intramuscular para garantizar un tratamiento efectivo. En casos de síntomas neurológicos graves relacionados con la falta de vitamina B12, se recomienda administrar una inyección intramuscular de 1000 microgramos de vitamina B12 en días alternos hasta que se observen mejorías (Ayodele, 2018).

Actualmente, no hay recomendaciones claras sobre cómo tratar la carencia de vitamina B12 inducida debido al consumo del medicamento denominado metformina, según las pautas de la Sociedad Británica de Hematología. Sin embargo, se sugiere que los pacientes que son tratados con metformina y presentan falta de vitamina B12 tomen suplementos de cobalamina para corregir la deficiencia y disminuir el riesgo de complicaciones (Davies S., 2022).

La forma óptima de administrar los suplementos de vitamina B12 en estos casos aún no está determinada. La metformina parece afectar la competencia del intestino delgado para absorber la vitamina B12 a través de varios mecanismos, lo que sugiere que la administración intramuscular o sublingual podría ser más efectiva que los suplementos orales para tratar la deficiencia inducida por metformina, al evitar el sistema digestivo y la absorción intestinal. Sin embargo, también puede tomar un suplemento de vitamina B12 en dosis altas y será igualmente efectiva que otras formas de administración para prevenir la malabsorción inducida por metformina y tratar la deficiencia de cobalamina de manera adecuada (Davies S., 2022).

Seguimiento

Un hemograma preciso y el control de los niveles de vitamina B12 deben ser parte de la terapia de reemplazo para pacientes con escasez sintomática de vitamina B12 normales después de 8 semanas de tratamiento, mientras que la mejoría en los síntomas neurológicos

comienza muy rápidamente, dentro de una semana de comenzar el tratamiento, pero puede tardar hasta 3 meses en resolverse.

El NICE CKS desaconseja medir los niveles de vitamina B12 porque aumentarán independientemente de la eficacia del tratamiento, pero aconseja hacerlo 1-2 meses después del tratamiento si no hay respuesta clínica.

Si se ha probado el reemplazo oral de B12 se sugiere una medición repetida de los niveles de B12 después de 8 a 12 semanas para reevaluar si la absorción es adecuada o si es necesario cambiar al reemplazo intramuscular. No es necesario volver a comprobar los niveles una vez que ha comenzado la sustitución intramuscular.

Una vez que se haya iniciado la terapia de reemplazo y se haya confirmado la absorción adecuada, no es necesario realizar más controles y el paciente continuara con la terapia de reemplazo mientras dure el tratamiento con metformina (Davies S., 2022).

Prevención

La Asociación Estadounidense de la Diabetes recomienda controlar de forma rutinaria los niveles de vitamina B12 en usuarios a los que se les receta metformina constantemente, especialmente aquellos con anemia o neuropatía periférica.

Se sugiere realizar un hemograma y determinación de vitamina B12 cada 1 a 2 años. Además, se debe tener en cuenta síntomas de polineuropatía con o sin anemia para sospechar déficit de vitamina B12.

Metodología

Se realizó una investigación descriptiva respaldada por una variedad de fuentes académicas, incluidos artículos y revistas publicados en inglés y español en estos últimos cinco años, se realizó un análisis del déficit de vitamina B12 asociada al consumo del medicamento denominado metformina. Los datos se recopilaron de bases de datos científicas acreditadas como British Medical Journal, Cochrane, Scielo, Pubmed, UpToDate y Pubmed (BMJ).

Además, en la redacción del artículo se tuvieron en cuenta los aspectos éticos, que garantizan la observancia de la confidencialidad y la protección de las referencias para la investigación. También se establecerán criterios de inclusión y exclusión para seleccionar artículos relevantes que cumplan con los objetivos del estudio.

Es importante destacar que se mencionarán las posibles limitaciones del estudio, en caso de que existan, para brindar una visión transparente y realista de los resultados obtenidos. Esto permitirá a los lectores evaluar el rigor, la coherencia y la replicabilidad de los procedimientos y del estudio en general.

Resultados

Se han realizado las investigaciones pertinentes que son relevantes sobre el tema, en la tabla 1 se encuentra un resumen por autor, tema y descripción breve de los puntos más importantes de los investigadores en aporte a la relación entre la metformina y la deficiencia de vitamina B12.

Tabla 1:
Aporte de los autores relevantes sobre el tema.

Título	Autor	Descripción
“Metformina: Uso clínico y actualización.”	Aguilera, I., Betancourt, M., Rodríguez, L., Rodas, S., Ramos, M., & Ávila, D.	Desde la Edad Media, los pacientes diabéticos han sido tratados con metformina, un fármaco perteneciente a la familiar de las biguanidas. Esta revisión de la literatura, que se basa en artículos originales y revisiones exhaustivas, tiene como objetivo mejorar su aplicación clínica. Al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis, la metformina reduce el azúcar en la sangre al disminuir la fabricación de glucosa hepática. Además, reduce la absorción de glucosa en los intestinos e incrementa la absorción de glucosa por los músculos. Sin embargo, un aumento en la glucólisis anaeróbica directa de la célula es un efecto secundario.
“Deficiencia de Vitamina B12 relacionada al Uso de Metformina. Revista Médico Científica”	Arauz, E., Cardoze, D., Salehji, A., & Liguas, A	Se estima que hay 463 millones de casos de diabetes (DM), como enfermedad metabólica, estudio realizado en el mundo en el 2019, lo que denota que la prevalencia está aumentando. El medicamento recetado con más frecuencia para esta afección es la metformina. Sin embargo, un efecto secundario menos conocido de la metformina es la reducción de vitamina B12. Esta complicación está vinculada a un mayor riesgo debido a factores como la edad, el sexo, la dosis y el tiempo de duración del tratamiento. El objetivo de esta revisión fue compilar y resumir los datos más recientes sobre la deficiencia de vitamina B12 causada por metformina, incluido su mecanismo de acción y factores de riesgo. A pesar de la falta de pautas claras, se ha encontrado que el uso prolongado y las dosis terapéuticas de metformina se asocian con un riesgo elevado de escasez de vitamina B12 en los pacientes. Por lo tanto, los grados

“Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia”	Badilla, A	de vitamina B12 deben monitorearse regularmente en esta población y la suplementación debe sopesarse en función del riesgo individual del paciente. Los alimentos como el hígado, el pescado, los mariscos y los cereales integrales son buenas fuentes de vitamina B12, una molécula compleja. Desempeña funciones cruciales en el sistema nervioso como formar parte de la mielina y el sistema hematológico como componente de los glóbulos rojos. La deficiencia de vitamina B12 por problemas nutricionales o de absorción puede causar síntomas clínicos y de laboratorio como anemia megaloblástica, neuropatía, miopatía y trastornos neuropsiquiátricos. Estos síntomas suelen desaparecer con un tratamiento específico.
“Metformin – a new approach. Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism”	Cwynar Ł	Por lo general, la diabetes tipo 2 se trata con el medicamento metformina. Sin embargo, también se ha descubierto que es beneficiosa en otras áreas de la salud. Se ha demostrado que la metformina puede ayudar a las personas obesas y con sobrepeso a perder peso, independientemente de su sensibilidad a la insulina. También el tratamiento de la diabetes gestacional y el aumento de la ovulación en pacientes con ovario poliquístico es seguro y eficaz. El uso de metformina se ha relacionado con una mayor tasa de supervivencia en pacientes con cáncer. En mujeres obesas con diabetes tipo 2 que están hospitalizadas por COVID-19 se reduce la mortalidad. Además, la metformina también tiene un efecto protector sobre la progresión de varios tipos de cáncer. Desde la Edad Media, el fármaco metformina se ha utilizado para tratar la diabetes. La revisión de este documento pretende mejorar su aplicación clínica. Se buscaron artículos de investigación en las principales fuentes de información para recopilar información relevante. La metformina actúa como agente hipoglucemiante a través de diferentes mecanismos. Inhibe la síntesis de glucosa y la descomposición del glucógeno, lo que reduce la fabricación de glucosa en el hígado. Además, disminuye la absorción de glucosa en los intestinos y aumenta la absorción de glucosa por los músculos. Para mejorar el uso clínico del medicamento metformina para tratar la diabetes y otras enfermedades relacionadas, esta revisión tiene como objetivo aumentar la comprensión de los efectos y el mecanismo de acción del fármaco.
“Metformina: Uso clínico y actualización.”	Ávila Turcios, D.	

Fuente: Elaboración de los autores.

Discusión

Para que el cuerpo funcione normalmente, la vitamina B12 es necesaria y desempeña varios roles importantes, como la síntesis de ADN, la asimilación de aminoácidos y ácidos grasos, y la conformación de glóbulos rojos. Aunque las bacterias intestinales pueden sintetizar pequeñas cantidades de vitamina B12 en el organismo humano, la producción es limitada y se absorbe principalmente en el íleon, el último segmento del intestino delgado. Por lo tanto, es preciso consumir alimentos y productos de origen animal para poder obtener vitamina B12, dado que son la fuente principal en donde se encuentra.

La metformina es un medicamento antidiabético ampliamente utilizado, que ha sido asociado con una disminución de las concentraciones de B12 en el cuerpo a lo largo del tiempo. Existen varias teorías que intentan explicar cómo la metformina puede provocar esta

deficiencia, una de ellas sugiere que la metformina podría ocasionar un incremento descomunal de bacterias dentro del intestino delgado, el complejo factor intrínseco-cobalamina se une a ellas y no es absorbido por el cuerpo. Otra teoría plantea que la metformina podría afectar la movilidad intestinal, reduciendo la absorción en el íleon terminal de la vitamina B12.

Además, se cree que la metformina afecta la interacción del complejo del factor de cobalamina en el intestino y la cubilina en los enterocitos. La metformina se dirige hacia la membrana ileal y se carga positivamente en su superficie, lo que desplaza los cationes de calcio divalentes presentes en la membrana. Esto altera la unión calcio-dependiente del complejo factor intrínseco-vitamina B12 a la membrana ileal, impidiendo su absorción adecuada.

Una insuficiencia de vitamina B12 genera una serie de consecuencias, dado que esta vitamina es fundamental para mantener el funcionamiento óptimo del sistema nervioso, a través de la conformación de glóbulos rojos y el metabolismo de la homocisteína. La anemia megaloblástica, los niveles elevados de homocisteína y los problemas neurológicos pueden ser el resultado de bajos niveles de vitamina B12, que también están relacionados con la posibilidad de generar un incremento en el riesgo de contraer una enfermedad cardiovascular.

Los mayores de 75 años tienen mayor riesgo de verse afectados, la dosis, tipo de medicamento de metformina y el tiempo de duración del tratamiento son factores de riesgo de metformina para déficit de vitamina B12, así como otros medicamentos o sustancias concomitantes y el tipo de alimentación. Se recomienda que las personas adultas mayores y quienes toman metformina a largo plazo estén atentos a estos factores de riesgo y consideren realizar pruebas regulares de vitamina B12 y, si es necesario, suplementarse con esta vitamina.

Cabe señalar que la investigación sobre la correlación entre la metformina y la insuficiencia de vitamina B12 ha tomado impulso y que no todos los pacientes que toman metformina tienen una deficiencia. Sin embargo, se recomienda que controle sus niveles de vitamina B12 adecuadamente durante este tiempo y busque atención médica.

Conclusión

El uso de dosis de metformina que sea igual o superior a 1500 mg/día es un factor importante para el déficit de vitamina B12, el complemento con multivitaminas puede reducir significativamente el riesgo de falta de vitamina B12. Los grados séricos de homocisteína se correlacionaron negativamente con los grados de vitamina B12, lo que es un indicador de que el uso de metformina puede provocar una deficiencia de B12 en los tejidos. Sin embargo, se necesita una investigación más profunda para confirmar esta hipótesis.

Referencias bibliográficas

- Aguilera, I., Betancourt, M., Rodríguez, L., Rodas, S., Ramos, M., & Ávila, D. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista Medica Hondureña*, 87(1), 28–32. <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2019/pdf/Vol87-1-2019-8.pdf>
- Arauz, E., Cardoze, D., Salehji, A., & Liguas, A. (2020). Deficiencia de Vitamina B12 relacionada al Uso de Metformina. *Revista Médico Científica*, 33, 52–63. <https://doi.org/10.37416/rmc.v33i1.585>
- Ayodele, O. (2018). Megaloblastic Anemia. INTECH. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>
- Badilla, A. (2022). Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia. *Revista Medica Sinergia*, 7(6), e830. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i6.830>
- Cwynar Ł. (2021). Metformin – a new approach. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 27(2), 134–140. <https://doi.org/10.5114/pedm.2021.107166>
- Davies S. (2022). Metformin use and vitamin B12 deficiency: New MHRA guidance. *Journal of Diabetes Nursing*, 26(5).
- De Vicente Aguilera, I., Osejo, M., Alfredo Rodríguez, L., Rodas Gallardo, S. B., Ramos Guifarro, M. A., & Ávila Turcios, D. M. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista Médica Hondureña*, 87(1), 28–32. <https://doi.org/10.5377/rmh.v87i1.11935>
- Forrellat, M., Hernández, I., & Défaix, G. (1999). Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 15(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300001
- Frías, J., Arjona, D., & Martínez, J. (2022). Déficit de Vitamina B12 en consumo de Metformina e Inhibidores de Bomba de Protones. *Revista Médica de Risaralda*, 28(1). <https://doi.org/10.22517/25395203.24762>

- Herrera-Sánchez, P. J., & Mina-Villalta, G. Y. (2023). Riesgos de la mala higiene de los equipos quirúrgicos. *Journal of Economic and Social Science Research (JESSR)*, 3(1), 64-75.
- Infante, M. (2021). Tratamiento a largo plazo con metformina y déficit de vitamina B12: una asociación a tener en cuenta. *World Journal of Diabetes*.
- Mariano, H., Cuello, K., Posso, M., Marroquín, H., López, A., & Rivera, D. (2023). Características clínicas predictoras de déficit de vitamina B12 de diabetes mellitus 2 tratada con metformina. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 32(1), 55–60. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1173>
- Miller, J. (2018). Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, metformina y deficiencia de vitamina B-12: implicaciones clínicas. *Avances En Nutrición*, 9(4).
- Nazário, A., Unterstell, K., Haliski, L., Mizobuchi, L., & Ramos, R. (2018). Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina. *Rev Soc Bras Clin Med*, 16(2). <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/340>
- Sánchez, J., & Sánchez, N. (2022). Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. *Finlay*, 12(2). <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1121/2113>
- Socha, D., DeSouza, S., Flagg, A., Sekeres, M., & Rogers, H. (2020). Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(3), 153–164. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072>
- Valdes, E., Cardoze, D., Salehji, A., & Liguas, A. (2020). DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 RELACIONADA AL USO DE METFORMINA ARTÍCULO DE REVISIÓN. *Revista Medico Científica*. <http://portal.amelica.org/ameli/journal/526/5262254009/5262254009.pdf>