

Reporte de caso.

Anemia severa por déficit de vitamina b 12 asociado a consumo de metformina.

Arias-Ramos Deving. Programa de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Tecnológica de Pereira. deving.arias@gmail.com García-Montoya Oscar Julian. Médico Internista. Intensivista. Programa de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Tecnológica de Pereira. Álvarez-Vera Tatiana. Médico Internista. Programa de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Tecnológica de Pereira. talvarez@utp.edu.co

Fecha de recepción 20/03/2016

Fecha de corrección 04/05/2017

Fecha de aceptación 06/06/2018

Fecha de publicación 06/07/2018

Resumen

La Diabetes Mellitus tipo 2 se ha convertido en un problema de salud pública en el mundo por su alta carga de morbimortalidad y costos por las complicaciones a corto y largo plazo. La Metformina es el antidiabético más comúnmente ordenado para el tratamiento por su costoefectividad y seguridad cardiovascular(1). Presentamos un paciente con síncope por anemia severa megaloblástica causada por déficit de Vitamina B 12 donde la única explicación fue consumo crónico de Metformina. Recibió manejo con Cianocobalamina y presentó recuperación de los parámetros eritrocitarios. Es importante llamar la atención en la monitorización periódica de los niveles de vitamina B 12 en esta población, sobretodo en pacientes que se presentan con síntomas de neuropatía periférica o anemia.

Palabras clave: Vitamin B 12 Deficiency, Anemia, Metformin, Diabetes Mellitus, Type 2 Evolución de laboratorio durante estancia en cuidados intensivos.

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. Todos los derechos reservados *

Severe anemia caused by vitamin b12 deficiency associated to metformin use. Case report.

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus has become a public health concern globally due to its high morbidity, mortality and costs caused by short and long-term complications. Metformin is the antidiabetic drug most frequently prescribed because its cost-effectiveness and cardiovascular safety. We present the case of a patient with syncope caused by a severe megaloblastic anemia associated to Vitamin B12 deficiency, in which the only possible cause found was the chronic use of Metformin. Patient received treatment with Cyanocobalamin and showed improvement in erythrocyte indices. It is relevant to highlight importance of the periodic monitoring of Vitamin B12 levels in this type of patients, especially in those presenting symptoms of peripheral neuropathy or anemia.

Keywords: Vitamin B 12 Deficiency, Anemia, Metformin, Type 2 Diabetes Mellitus.

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. Todos los derechos reservados *

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las patologías que más carga de enfermedad produce en Latino América y en el mundo. Se estima que a nivel global existen 366 millones de diabéticos y se espera que en el 2030 esta cifra ascienda a 552 millones[1-2]. La Metformina se ha constituido como piedra angular del tratamiento y su consumo ha venido en crecimiento constante; en Colombia representaba el 67.5% de las formulaciones realizadas en DM2 en el 2007[3]. La Metformina es la terapia de elección debido a su eficacia en disminuir la resistencia a la insulina además de sus efectos cardiovasculares favorables documentados en grandes series de pacientes [4, 5]. Sin embargo, tiene efectos secundarios no despreciables como la malabsorción de vitamina B12, la cual ha sido observada hasta en un 30% de los pacientes que la consumen comparado con controles (OR: 1.9; 95%CI: 1,08-3,3) [6]. Son factores de riesgo la edad avanzada dado que los ancianos son los menos evaluados para este déficit, [7] la dosis/día utilizada de 2 gr +/- 0.7 gr siendo mayor riesgo con dosis >2 gr [8, 9], y el tiempo de consumo dado que se ha evidenciado que los niveles basales de Vitamina B 12 disminuyen con tan solo 4 meses de tratamiento de forma progresiva y se acompaña de hiperhomocisteinemia [10]. En consecuencia por primera vez para el año 2017 la guía de la asociación Americana de Diabetes recomendó la medición de niveles séricos de Vitamina B12 (Nivel de evidencia B) en pacientes DM2 con uso prolongado de Metformina, sobre todo en el contexto de anemia y síntomas de neuropatía periférica[4].

Reporte de caso

Hombre de 64 años con 2 meses de astenia, adinamia, parestesias en miembros inferiores, y 2 episodios de síncope mientras caminaba, sin otros síntomas asociados. Historia de Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticada hace 17 años, manejada con Metformina 850 mg BID y desde hace un año con Sitagliptina 50mg/Metformina 1000mg QID. En la valoración inicial los signos vitales fueron normales y presentaba palidez mucocutánea. En el hemograma se encontró anemia grave macrocítica heterogénea no regenerativa (recuento de reticulocitos de 0,6%) y leucopenia. Un extendido de sangre periférica evidenció macrocitosis con poiquilocitosis y dacriocitos, con leucocitos y plaquetas de aspecto normal. Se evaluó por causas cardiacas de síncope mediante estudios Electrocardiograficos y Ecocardiograma que fueron normales; no hubo ortostatismo y la historia clínica no era compatible con síncope vasovagal, situacional o de mediación neurológica. El hallazgo de anemia grave explicaba sus síntomas.

Anemia severa por déficit de vitamina b 12 asociado a consumo de metformina.

Tabla No 1. Ayudas Diagnósticas.
Hemograma inicial. WBC 3290 Neu 61% Linf 6.3% Hb 6.1 Hto 17.4% VCM 128 MHC 45 RDW 21.6 Plaquetas 151.000
Hemograma después de dos meses de tratamiento: WBC 5960 Neu 53.4% Linf 32.2% Hb 12.8 Hto 38.7% VCM 101.2 MHC 31.3 RDW 17.8 Plaquetas 406.000
TSH 3.19 (ref 0.27 – 4.20), T4L 1.21 (ref 0.7 -1.28 ng/dL),
Creatinina 1.13 mg/dL
Bilirrubina Directa 0,42 mg/dL, Bilirrubina Indirecta 0,60 mg/dL, PTT 27 seg, PT 11.8 seg, INR 1, Fosfatasa Alcalina 59 U/L

Los niveles de Vitamina B 12 fueron de 50 pg/mL por Electroquimioluminiscencia, las pruebas tiroideas, pruebas hepáticas y renales fueron normales (Tabla 1), una prueba de ELISA VIH fue Negativo, y una VDRL en suero fue No reactiva. Se realizó endoscopia de vías digestivas altas para descartar atrofia de la mucosa gástrica, donde se observaron Pliegues gástricos de forma y tamaño normales, sin signos endoscópicos de atrofia.

Recibió transfusión de una unidad de glóbulos rojos. Se inició tratamiento con cianocobalamina 1 mg intramuscular (IM) cada día por 7 días, luego 1 mg cada semana por 1 mes y finalmente 1 mg IM cada mes por tiempo indefinido porque se decidió continuar tratamiento con Metformina. En el seguimiento presentó evolución favorable y el hemograma a los 2 meses demostró mejoría significativa con normalización de parámetros eritrocitarios y leucocitarios.

Discusión

Presentamos el caso de un hombre de 64 años con hallazgo de anemia megaloblástica causada por deficiencia de vitamina B12 cuya etiología fue el uso crónico de Metformina. La absorción de vitamina B 12 es un proceso complejo que involucra transportadores como la haptocorrina (o transcobalamina I), el Factor Intrínseco secretado por las células parietales del estómago y la transcobalamina (o transcobalamina II) que transporta la vitamina B 12 desde el íleon a las células del cuerpo[11]. Requiere el entorno ácido del estómago que contribuye a la liberación de la vitamina B 12 de la proteína de la dieta y rompe la unión Haptocorrina-Vitamina B 12, también es necesario el calcio en el íleon para la absorción a través del receptor Cubam. Se ha planteado que la Metformina interfiere con la absorción dependiente de Calcio en el Íleon [11, 12].

Las reservas hepáticas de vitamina B12 protegen al individuo por un lapso de 3-5 años [8, 13], por lo que parece lógico que un tratamiento con Metformina durante un periodo inferior no ocasionaría manifestaciones clínicas a menos que existan otros desencadenantes como consumo de inhibidores de bomba de protones, isoniazida, colchicina o trastornos relacionados con atrofia de la mucosa gástrica (Infección por H. pylori, gastritis atrófica autoinmune)[11]. En el caso presentado, la ausencia de otras etiologías de deficiencia de vitamina B12 tales como síndromes malabsortivos, baja ingesta en la dieta, hepatopatía crónica, consumo crónico de alcohol, enfermedad tiroidea y gastritis atrófica, orientaron a que la etiología más probable de la anemia megaloblástica fue el consumo de Metformina,

soportado además por el tiempo de consumo prolongado y la dosis recibida. Existen varios esquemas de tratamiento, típicamente con vitamina B12 parenteral en dosis de 1mg/día por 7 días, seguida de 1 mg cada semana por 1 mes de forma indefinida si el trastorno subyacente persiste. Si se puede eliminar la causa de la deficiencia (por ejemplo, dieta, fármacos, síndrome de malabsorción reversible), el tratamiento puede ser detenido cuando la deficiencia ha sido totalmente revertida y la causa eliminada[14, 15]. Existen estudios en donde la administración sublingual de Vitamina B12 alcanzó las concentraciones esperadas con 1 mg vía sublingual siguiendo un esquema similar de tratamiento,[16] lo cual podría ser una alternativa para paciente con contraindicación de la vía intramuscular como anticoagulación oral y trombocitopenia.

Consideramos que el déficit de Vitamina B 12 es fácilmente tratable y es un efecto adverso frecuente en el paciente tratado con Metformina. Es poco evaluado y usualmente diagnosticado tardíamente. Es razonable hacer una tamización antes de iniciar tratamiento con Metformina y luego cada 1-2 años, manteniendo especial atención en pacientes con anemia y síntomas de neuropatía periférica. Con base a nuestra experiencia y conociendo los beneficios del tratamiento con Metformina decidimos no modificar el tratamiento farmacológico y continuar suplementación indefinida con Vitamina B 12 intramuscular sin recurrir a más mediciones séricas.

Referencias

- DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers. 2015 Jul 23;1:15019. PubMed PMID: 27189025.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes research and clinical practice. 2011 Dec;94(3):311-21. PubMed PMID: 22079683.
- Jorge Enrique Machado Alba JCME, Giovanni Mesa Escobar. Patrones de prescripción de antidiabéticos en un grupo de pacientes colombianos. Rev Panam Salud Pública. 2007;22(2):124-31.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2017. American Diabetes Association. 2017;40:S1-S135.
- Group UPDSU. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet. 1998;352(9131):854-65.
- Sanchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. [Vitamin B12 deficiency associated with high doses of metformin in older people diabetic]. Nutricion hospitalaria. 2014 Jun 01;29(6):1394-400. PubMed PMID: 24972480. Deficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabeticos.
- Kancherla V, Elliott JL, Jr., Patel BB, Holland NW, Johnson TM, 2nd, Khakharia A, et al. Long-term Metformin Therapy and Monitoring for Vitamin B12 Deficiency Among Older Veterans. Journal of the American Geriatrics Society. 2017 May;65(5):1061-6. PubMed PMID: 28182265. Pubmed Central PMCID: 5435502.
- Rose Zhao-Wei Ting CCS, Michael Ho-Ming Chan, Kwok Kuen Ma, Kai Ming Chow. Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin. ARCH INTERN MED.

2006;166:1975-9.

9. Qilin Liu SL, Heng Quan, Jianwei Li. Vitamin B12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review. PLOS ONE. 2014;9(6):1-6.
10. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2010 May 20;340:c2181. PubMed PMID: 20488910. Pubmed Central PMCID: 2874129.
11. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012 May 01;9(6):345-54. PubMed PMID: 22547309.
12. Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1649-58. PubMed PMID: 26488695.
13. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Internal and emergency medicine*. 2015 Feb;10(1):93-102. PubMed PMID: 25502588.
14. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2214-21. PubMed PMID: 18606874. Pubmed Central PMCID: 2532799.
15. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):149-60. PubMed PMID: 23301732.
16. Amber Parry Strong SH, Mark Weatherall, Jeremy Krebs. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial *New Zealand Medical Association Journal*. 2016;129:67-75.