



TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS POR DÉFICIT DE HIERRO Y DE VITAMINA B12

SUMARIO

▶ DÉFICIT DE HIERRO

- ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LAS DISTINTAS SALES DE HIERRO?
- ¿CÓMO MEJORAR LA TOLERANCIA Y LA ABSORCIÓN DEL HIERRO ORAL?
- ¿CUÁNDO UTILIZAR HIERRO POR VÍA INTRAVENOSA?
- POBLACIONES ESPECIALES: PERSONAS ANCIANAS, INSUFICIENCIA CARDÍACA, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y CIRUGÍA BARIÁTRICA

▶ DÉFICIT DE VITAMINA B12

- ¿CUÁNDO SE DEBE DETERMINAR LA VITAMINA B12?
- TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12: ¿ORAL O INTRAMUSCULAR?
- ¿QUÉ MEDICAMENTOS AFECTAN A LA ABSORCIÓN DE LA VITAMINA B12?
- POBLACIONES ESPECIALES: EMBARAZO, LACTANCIA Y PERSONAS VEGETARIANAS



La anemia es una patología muy frecuente: se estima que en 2013 un 27% de la población mundial la padecía¹, por lo que es importante conocer su correcto manejo. Este boletín tiene como objetivo revisar los aspectos prácticos más relevantes del tratamiento de dos de las causas principales de la anemia, el déficit de hierro y de vitamina B12.

DÉFICIT DE HIERRO

La anemia ferropénica (AF) es el tipo de anemia más frecuente en la población general, con una prevalencia del 2-4% en países industrializados, y afecta más a la población en edad preescolar, mujeres premenopáusicas y ancianos. La AF ocurre cuando la producción de hematíes disminuye como consecuencia del agotamiento de los depósitos de hierro. En muchas ocasiones cursa de forma asintomática, por lo que se sospechará ante una anemia microcítica (valores de hemoglobina (Hb) <13 g/dl en hombres mayores de 15 años y <12 g/dl en mujeres y niños de 12-14 años). La ferritina plasmática es el parámetro más fiable para determinar los depósitos corporales de hierro. Valores <15 ng/ml son diagnósticos de AF en ausencia de procesos inflamatorios. El diagnóstico de AF en procesos inflamatorios es más dificultoso y se utilizan niveles de corte significativamente más altos de ferritina (<100 ng/ml), ya que al ser un reactante de fase aguda, aumenta incluso en presencia de ferropenia^{2,3}.

La principal causa son las pérdidas menstruales en las mujeres premenopáusicas y el sangrado digestivo en los hombres y las mujeres posmenopáusicas. Existen otras causas menos frecuentes (ver tabla 1).

Tabla 1. Causas de anemia ferropénica²

<p>Pérdidas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sangrado digestivo: asociado a la toma de AINE o aspirina, carcinoma de colon, carcinoma gástrico, úlcera gástrica, angiodisplasia, esofagitis, esquistosomiasis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) - Sangrado ginecológico: menstruación, parto - Otras: genitourinarias, pulmonares, donantes de sangre, hemólisis intravascular
<p>Aumento de necesidades: embarazo, lactancia materna, infancia y adolescencia</p>
<p>Disminución de la absorción: gastrectomía, gastritis atrófica, enfermedad celíaca, EII, medicamentos (antiácidos, inhibidores de la bomba de protones -IBP-), infección por <i>Helicobacter pylori</i></p>
<p>Falta de aporte: personas ancianas, veganas</p>

En todos los pacientes se debe investigar la causa subyacente y, especialmente, en hombres y mujeres posmenopáusicas. Todos los pacientes deben recibir suplementos de hierro para restablecer los parámetros hematológicos (normalización de los valores de Hb y del valor hematocrito) y reponer las reservas corporales^{2,4}.

Si se corrige la causa primaria y se realiza un tratamiento adecuado con suplementos de hierro, los niveles de Hb se normalizan a las 6-8 semanas. El tratamiento con hierro oral debe mantenerse durante 3-6 meses tras la normalización de las cifras de Hb⁵. Se recomienda realizar un hemograma al mes y otro antes de finalizar el tratamiento. Cuando no haya una respuesta al tratamiento, habrá que sospechar incumplimiento terapéutico, malabsorción, balance negativo por pérdidas superiores a la absorción o un diagnóstico incorrecto².

SUPLEMENTOS ORALES DE HIERRO

La vía oral es la considerada de elección en pacientes con AF sin comorbilidad adicional. Sin embargo, en determinadas situaciones habrá que administrar el hierro vía parenteral porque la vía oral no se tolera o no es eficaz (ver apartado ¿Cuándo utilizar hierro por vía intravenosa (IV)?).

La dosis depende de la edad del paciente, del déficit de hierro estimado, de la rapidez con la que se necesite corregir dicho déficit y de los posibles efectos adversos. La dosis de hierro elemental recomendada para adultos con AF es de 100-200 mg/día^{2,3,6} y de 3-6 mg/kg/día en niños⁷.

“ La administración vía oral de suplementos de hierro es la considerada de elección en pacientes con anemia ferropénica sin comorbilidad adicional ”

¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LAS DISTINTAS SALES DE HIERRO?

Los suplementos orales de hierro (ver tabla 2) se administran generalmente en forma de sales ferrosas, ya que se absorben mejor que las sales férricas. En la práctica, las diferentes sales ferrosas son igualmente efectivas^{2,5,8}. La eficacia y tolerancia gastrointestinal de todos los preparados de hierro dependen de la cantidad de hierro elemental que se administra por dosis.

No se recomienda la administración de formulaciones gastrorresistentes ni de liberación retardada, ya que liberan el hierro en zonas muy distales del tracto intestinal, disminuyendo su absorción, originando diarrea debido a la irritación que producen y llegando, en ocasiones, a excretarse intactas en las heces⁶.

Tabla 2. Presentaciones comercializadas de hierro oral monocomponente

Sal de hierro	Medicamento	Contenido en hierro elemento por unidad de dosificación	Coste (€) por unidad de dosificación (6 meses tratamiento)
Sales ferrosas (Fe²⁺)			
Ferroglucina sulfato	FERBISOL®, FERRO SANOL® 567,7 mg 50 cápsulas gastrorresistentes*	100 mg Fe ²⁺	0,27 (49)
	GLUTAFERRO® 170 mg/ml (frasco gotas de 25 ml)†	30 mg Fe ²⁺ /ml	0,28 (51)
Hierro II gluconato	LOSFERRON® 695 mg 30 comprimidos efervescentes	80 mg Fe ²⁺	0,35 (63)
Hierro II lactato	CROMATONBIC FERRO® 157,1 mg suspensión oral 30 viales bebibles 12 ml	37,5 mg Fe ²⁺	0,19 (35)
Hierro II sulfato	FERO-GRADUMET® 325 mg 30 comprimidos liberación prolongada**	105 mg Fe ²⁺	0,11 (20)
	TARDYFERON® 256 mg 30 comprimidos liberación prolongada	80 mg Fe ²⁺	0,08 (15)
Sales férricas (Fe³⁺)			
Hierro proteínsuccinilato	FERPLEX®, FERROCUR®, LACTOFERRINA® 20 viales bebibles 15 ml (800 mg)	40 mg Fe ³⁺	0,63 (113)
Ferrocolinato	PODERTONIC® adultos 1000 mg/sobre 10 ml, 20 sobres	112,6 mg Fe ³⁺	0,31 (56)
	PODERTONIC® niños 500 mg/sobre 5 ml sol, 20 sobres	56,3 mg Fe ³⁺	0,26 (47)
Hierro III (Ferrimanitol)	FERROPROTINA®, KILOR®, PROFER® 300 mg 30 sobres granulado solución oral	40 mg Fe ³⁺	0,48 (86)
	FERROPROTINA®, KILOR®, PROFER®, SYRON® 300 mg 30 comprimidos solubles	40 mg Fe ³⁺	0,48 (86)
	FERROPROTINA®, KILOR®, PROFER®, SYRON® 600 mg 15 sobres granulado solución oral	80 mg Fe ³⁺	0,94 (169)

†no financiado

* FERBISOL®, FERRO SANOL®: el contenido puede tomarse sin el cuerpo de las cápsulas si existe dificultad para la deglución

** FERO-GRADUMET®: contiene como excipiente aceite de ricino, que puede causar diarreas

Fuente: Bot Plus marzo 2018

¿CÓMO MEJORAR LA TOLERANCIA Y LA ABSORCIÓN DEL HIERRO ORAL?

Entre un 30-50% de los pacientes en tratamiento con suplementos orales de hierro experimentan reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea)^{5,9,10}. Estas reacciones adversas se pueden evitar o minimizar iniciando el tratamiento con dosis bajas, fraccionando la dosis total diaria en varias tomas o administrando los suplementos de hierro con las comidas, aunque esto pueda disminuir su absorción (ver tabla 3).

En contraste con la mayoría de las recomendaciones actuales sobre la suplementación con hierro, estudios preliminares (realizados en mujeres jóvenes, con ferropenia y la mayoría sin anemia) sugieren que el sumi-

nistro de hierro oral en días alternos, en una sola dosis administrada por la mañana, aumenta la absorción de hierro, y es un sistema eficaz para mejorar su absorción y posiblemente su tolerancia (con esta pauta se observó una tendencia hacia la disminución de las náuseas, si bien no alcanzó significación estadística)^{11,12}. Por ello algunos autores proponen la pauta de administración de hierro elemental en días alternos, siempre que se pueda asegurar un correcto cumplimiento^{6,9,13}. Una variante de esta pauta, más fácil de seguir, sería administrar la dosis los lunes, miércoles y viernes⁶.

“ La tolerancia a los suplementos orales de hierro se puede mejorar iniciando el tratamiento con dosis bajas, fraccionando la dosis total diaria o administrándolos con las comidas ”

Existen comercializados varios complementos nutricionales a base de pirofosfato férrico liposomado, que podrían presentar una mejor absorción y tolerancia que las sales de hierro comúnmente utilizadas. Aún se dispone de pocos datos sobre su eficacia (procedentes de estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica no dializados), por lo que se requiere su confirmación en nuevos estudios^{8,13,14}.

Tabla 3. Estrategias para mejorar la tolerancia y la absorción de los suplementos orales de hierro (adaptada de 2,5,6)

Estrategias que mejoran la tolerancia
<ul style="list-style-type: none"> – Realizar modificaciones en la dieta: administración junto con las comidas o con leche, aunque se reduce la absorción del hierro – Disminuir o fraccionar la dosis total – Aumentar el intervalo de dosificación: administración en días alternos
Estrategias que mejoran la absorción
<ul style="list-style-type: none"> – Tomar los suplementos de hierro en ayunas – Administrar los suplementos junto con alimentos que aumentan su absorción: ácido ascórbico (vitamina C) y alimentos ácidos (salsa de tomate) – Evitar o espaciar la toma de alimentos que contienen calcio, fosfatos, fitatos u oxalatos y que disminuyen su absorción: suplementos de calcio, leche y lácteos, té, café, cereales, fibra dietética, bebidas carbonatadas... – Evitar o espaciar la toma de medicamentos que reducen el ácido gástrico y que pueden afectar a la absorción de hierro*: IBP, AntiH2 y calcio. El hierro debe administrarse dos horas antes o cuatro horas después de la toma de antiácidos – No utilizar formulaciones gastroresistentes o de liberación prolongada

* Por el contrario, la administración de suplementos orales de hierro puede disminuir la absorción de fármacos de administración oral como: tetraciclinas, quinolonas, bisfosfonatos, levotiroxina, levodopa y metildopa

¿CUÁNDO UTILIZAR HIERRO POR VÍA INTRAVENOSA (IV)?

La mayoría de los pacientes con AF sin comorbilidad pueden ser tratados con hierro por vía oral. No obstante, en los últimos años, con la disponibilidad de nuevas formulaciones de hierro IV con perfiles de toxicidad mejorados, las recomendaciones de uso para el hierro IV se han ido extendiendo e incluyen las siguientes situaciones^{6,13,15}:

- Cuando no se tolere la terapia con hierro oral
- Cuando exista necesidad clínica de aporte rápido de hierro
- Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces: cirugía gastroduodenal, infección por *H. pylori*, enfermedad celiaca, gastritis atrófica autoinmune, EII activa
- Otras: pacientes con enfermedad renal crónica o cáncer en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis, insuficiencia cardíaca, etc.

La eficacia de las distintas formulaciones de hierro IV es similar. Los principales efectos adversos consisten en alteraciones cutáneas, náuseas, fiebre, mialgia y reacciones de hipersensibilidad graves poco frecuentes¹⁶.

En la revisión de los datos realizada en 2013 por la Agencia Europea de Medicamentos se concluye que los preparados de hierro IV mantienen un balance beneficio-riesgo favorable, aunque se deben establecer

medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas y recomienda en su [nota informativa de 2013](#)¹⁷:

- Utilizar estos preparados solo en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad (uso hospitalario)
- Vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración, no recomendándose la administración de dosis de prueba
- Utilizar durante el embarazo únicamente en casos necesarios, reduciendo su uso al segundo y tercer trimestre

Las tasas de notificaciones de reacciones de hipersensibilidad que pueden amenazar la vida son más elevadas con las formulaciones de hierro-dextrano^{16,18} y de hierro-isomaltósido¹⁹ que las estimadas para otros preparados de hierro IV (hierro-carboximaltosa o hierro-sacarosa). Como medida de precaución la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2017 recomendó a los profesionales sanitarios no iniciar ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltósido¹⁹.

POBLACIONES ESPECIALES: PERSONAS ANCIANAS, INSUFICIENCIA CARDÍACA, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y CIRUGÍA BARIÁTRICA

Personas ancianas

Las personas ancianas pueden presentar mayor toxicidad tras la administración de suplementos de hierro orales y podrían beneficiarse de utilizar dosis bajas, aunque no existe suficiente evidencia que clarifique la dosificación en este grupo de pacientes. En un estudio realizado en 90 personas mayores de 80 años con AF hospitalizados, dosis bajas de hierro (15-50 mg de hierro elemento diarios) fueron tan eficaces en el aumento de los niveles de Hb y de ferritina como la dosis de 150 mg, con menor intolerancia digestiva^{6,20}. Otra opción es la administración en días alternos⁶.

Insuficiencia cardíaca (IC)

En los pacientes con IC el déficit de hierro, con o sin anemia, se asocia a un peor pronóstico²¹, con intolerancia al ejercicio, baja calidad de vida e incremento de las hospitalizaciones y de la mortalidad²². La repleción de las reservas de hierro con hierro IV mejora la función cardíaca, la calidad de vida y reduce las hospitalizaciones por IC en pacientes sintomáticos con fracción de eyección reducida^{9,21,22}. Por lo tanto, la identificación y corrección, en su caso, del déficit de hierro debería ser considerado como parte del manejo clínico integral en el paciente con IC¹⁵.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Los pacientes con EII presentan con frecuencia valores bajos, aunque no excesivamente, de Hb. Es importante no minusvalorarlo y corregir correctamente la anemia hasta normalizar las cifras de Hb. Si bien la causa más común de anemia en la EII es la ferropenia (entre el 35-90% de los adultos con EII presentan déficit de hierro)²³, ésta puede coexistir o simular una anemia por enfermedad crónica; su distinción es trascendente en cuanto de ello dependerá el tratamiento a instaurar²⁴.

En caso de anemia ferropénica leve (Hb >10 g/dl) puede utilizarse hierro oral a dosis diarias máximas de 100 mg de hierro elemental (dosis superiores no son absorbidas y pueden limitar la tolerancia). En caso de intolerancia al hierro oral, falta de respuesta, anemia importante (Hb <10 g/dl) o enfermedad en fase activa, debe optarse por la administración de hierro IV^{15,24}.

Cirugía bariátrica

Tras la cirugía bariátrica la incidencia de déficit de hierro puede llegar a valores de hasta el 20-49%^{9,25} debido a la reducción de la capacidad gástrica y a que el bypass del duodeno y el yeyuno proximal reduce su absorción.

En general, para la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica se recomienda la administración de hierro IV en lugar de hierro oral porque asegura un suministro adecuado y evita la toxicidad gastrointestinal, especialmente perjudicial en estos pacientes^{6,15}. Los pacientes sometidos a procedimientos mínimamente invasivos, como bandas gástricas, pueden tolerar el hierro oral⁶.

DÉFICIT DE VITAMINA B12

El déficit de vitamina B12 es una condición relativamente frecuente. La prevalencia de este déficit varía entre los distintos países y los datos en personas ancianas oscilan en un rango del 1,5 al 15% en función de la población estudiada y del método de diagnóstico^{26,27}.

La vitamina B12 se encuentra de manera natural en alimentos de origen animal (carne, pescados, huevos, lácteos...). Es necesaria para la síntesis de ADN, para el funcionamiento adecuado del cerebro y el sistema nervioso central y para la producción de glóbulos rojos²⁸. Se acumula principalmente en el hígado en cantidades que oscilan entre 1-5 mg, por lo que, cuando hay un déficit, los síntomas pueden tardar años en manifestarse. Estos síntomas van desde fatiga y anemia, a aplasia medular, alteraciones neurológicas y riesgo de cardiomiopatía²⁸.

Las causas más comunes del déficit son: malabsorción (gastritis, bypass gástrico, enfermedad de Crohn), falta de factor intrínseco (anemia perniciosa), disminución de la ingesta (personas desnutridas, veganas, vegetarianas) y el uso de medicamentos que afectan a su absorción (IBP, colchicina, metformina, etc.)^{28,29}.

¿CUÁNDO SE DEBE DETERMINAR LA VITAMINA B12?

El déficit de vitamina B12 se determina normalmente midiendo el nivel de cobalamina sérica, considerándose que hay un déficit si este nivel es <148 pmol/l (200 ng/l)³⁰.

En el año 2015 un grupo de trabajo dependiente del Plan Director de Laboratorios de Osakidetza estableció en un documento³¹ las recomendaciones para determinar la cobalamina sérica. Estas **recomendaciones** son:

- Solicitar pruebas analíticas de vitamina B12 o cobalamina sérica y folato sérico en:
 - Anemia macrocítica o macrocitosis aislada. Si coexisten ferropenia o talasemia la macrocitosis puede quedar enmascarada
 - Pancitopenia
 - Glositis y/o úlceras orales en población de riesgo de padecer déficit
- Solicitar un test de vitamina B12 o cobalamina sérica sin incluir folato sérico en:
 - Presencia de síntomas neurológicos inexplicados como parestesias, entumecimiento, déficit de coordinación motriz, problemas de memoria o cognitivos y cambios de personalidad, independientemente de los resultados del hemograma

En el mismo documento **no se recomienda** solicitar la determinación en:

- Personas asintomáticas con hemograma normal
- Personas sin factores de riesgo de déficit
- Personas que están recibiendo suplementos de vitamina B12 o folato, salvo sospecha de abandono del tratamiento

Los **factores de riesgo** de déficit de vitamina B12 son:

- Edad avanzada. Las personas ancianas presentan una mayor incidencia de gastritis atrófica
- Dieta vegetariana
- Resección de estómago o de intestino delgado
- Enfermedad inflamatoria del intestino delgado
- Enfermedades autoinmunes como enfermedad de Graves, tiroiditis y vitiligo
- Tratamiento crónico con IBP, antiH2 o metformina

Una vez iniciado el tratamiento con cobalamina se recomienda la realización de hemogramas mensuales hasta la normalización y posteriormente anuales. Si en dos meses no se objetiva mejoría en la anemia o en la macrocitosis remitir al segundo nivel. Se recomienda vigilar los electrolitos en las primeras semanas del inicio del tratamiento debido a que puede aparecer hipopotasemia. No se recomienda vigilar niveles de cobalamina sérica a no ser que reaparezca una anemia o se sospeche un incumplimiento del tratamiento³¹.

“ Al inicio del tratamiento con vitamina B12 es recomendable vigilar el nivel de electrolitos debido a que puede aparecer hipopotasemia ”

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12: ¿ORAL O INTRAMUSCULAR?

Una vez determinado que hay déficit de vitamina B12 se recomienda tratarlo a no ser que haya razones de peso para no hacerlo (paciente en paliativos, negativa del paciente)³². Si hay síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos es esencial el tratamiento precoz para evitar un daño neurológico permanente^{28,32}. La presentación neurológica puede ocurrir en ausencia de cambios hematológicos²⁸.

Tradicionalmente la vitamina B12 se ha administrado por vía IM porque su absorción gastrointestinal es pobre. La absorción por vía oral depende del denominado factor intrínseco, proteína que forma un complejo con la cobalamina, permitiendo así su absorción en el íleon terminal, pero aproximadamente un 1-5% de la dosis oral se absorbe por difusión pasiva, de forma independiente del factor intrínseco^{29,30,32}. La absorción por esta vía es suficiente para cubrir los requerimientos diarios si se administran dosis elevadas (1.000 µg)^{26,29,32}.

La evidencia relativa a la eficacia de dosis altas por vía oral frente a la vía parenteral proviene de ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño y de estudios observacionales. Una reciente revisión sistemática²⁷ ha concluido que hay evidencia, aunque de baja calidad, de que la vitamina B12 oral e IM tienen efectos similares a la hora de normalizar los niveles séricos de dicha vitamina.

En caso de síntomas graves, donde se necesita un inicio de acción rápido, se recomienda instaurar el tratamiento vía IM. Existen distintas pautas de tratamiento: una de las recomendadas es la de 1.000 µg/día durante una o dos semanas seguida de 1.000 µg/semana durante cuatro a ocho semanas y posteriormente un tratamiento de mantenimiento con una dosis mensual^{26,33}. Algunos autores aconsejan suplementar con fólico en casos graves²⁶.

Si los síntomas son leves-moderados, se pueden utilizar 1.000 µg vía IM una vez al mes o 1.000 µg vía oral una vez al día. En los pacientes tratados con vitamina B12 oral se debe medir la respuesta a los dos meses. Si tras este periodo los niveles séricos no aumentan significativamente, se debe cambiar a la vía IM o considerar otras causas que puedan producir ese déficit²⁶. La vía oral también se puede utilizar, una vez corregido el déficit inicial, como tratamiento de mantenimiento³².

En los casos en los que haya un déficit concomitante de vitamina B12 y ácido fólico, hay que tratar primero el déficit de vitamina B12, para evitar precipitar la degeneración combinada subaguda de la médula espinal²⁸.

A la hora de seleccionar una vía de administración u otra se deben tener en cuenta también factores como el cumplimiento, las características de los pacientes (personas ancianas, con dificultades en la absorción o en la deglución, anticoaguladas...), las preferencias de los pacientes y el coste^{28,29,32}.

“ Un 1-5% de la dosis oral de la vitamina B12 se absorbe por difusión pasiva, independiente del factor intrínseco ”

La duración del tratamiento depende de si la causa que provocó el déficit persiste. El tratamiento en la anemia perniciosa o la cirugía de bypass gástrico es necesario durante toda la vida. Si la causa del déficit se puede tratar o eliminar (deficiencia debida a interacción con medicamentos, causa reversible de malabsorción, ingesta insuficiente) la suplementación finalizará cuando el déficit se corrija³².

En general los suplementos de vitamina B12 son bien tolerados, aunque pueden aparecer algunos efectos secundarios como diarrea leve, náuseas, exantema, escalofríos, fiebre, sofocos, mareo y, en raras ocasiones, reacciones anafilácticas, cuando se administra por vía parenteral³³. Al inicio del tratamiento con vitamina B12 se puede producir hipopotasemia grave, por lo que se deben monitorizar los niveles de potasio y tratar si es necesario^{28,30}.

En la tabla 4 se recogen las presentaciones de medicamentos disponibles que contienen vitamina B12 como monocomponente o en asociación. Únicamente están financiadas dos (Cromatonbic B12® y Optovite B12®) que contienen vitamina B12 en monocomponente en ampollas de 1.000 µg. Ambas están autorizadas para uso por vía IM, pero sólo Optovite B12® está autorizado, además, para su uso por vía subcutánea y por vía oral. Esta última únicamente para pacientes que no toleran la vía IM, siempre que no carezcan de factor intrínseco, ni padezcan síndrome de malabsorción, anomalías gastrointestinales que afecten seriamente su absorción o que hayan sido gastrectomizados³³.

Tabla 4. Presentaciones comercializadas de vitamina B12

Vitamina	Medicamento	Contenido en vitamina B12	PVP (IVA) (€)
Vitamina B12	Cromatonbic B12® 1.000 inyectable 8 ampollas 1 ml	1.000 µg	3,12
	‡Megamilbedoce® 10 ampollas 2 ml	5.000 µg	59,12
	Optovite B12® 1.000 µg solución inyectable 5 ampollas 2 ml	1.000 µg	2,28

Vitamina	Medicamento	Contenido en vitamina B12	PVP (IVA) (€)
†Vitamina B1, B6, B12	Antineurina inyectable® 10 ampollas 2 ml	5.000 µg	12,94
	Benexol B1-B6-B12® 30 comprimidos	1.000 µg	12,25
	Bester complex® 30 cápsulas	1.500 µg	9,36
	Hidroxil B1-B6-B12® 30 comprimidos recubiertos	500 µg	12,93
	Multithon® 28 cápsulas duras	2.500 µg	10,90
	Nervobiión 5.000® solución inyectable 6/10 ampollas 3 ml	5.000 µg	9,88/14,60
	Nervobiión® 30 cápsulas	1.000 µg	10,70
	Trofalgón® 20 cápsulas	1.000 µg	7,65

† no financiado.

(Fuente: Bot Plus marzo 2018).

¿QUÉ MEDICAMENTOS AFECTAN A LA ABSORCIÓN DE LA VITAMINA B12?

Metformina

Numerosos estudios han demostrado la asociación entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12, aunque no en todos los casos ha sido clínicamente relevante³⁴. El mecanismo de esta interacción parece ser multifactorial: la metformina afecta a la motilidad intestinal, al sobrecrecimiento bacteriano y altera la disponibilidad del calcio a nivel del íleon, afectando a la absorción del complejo vitamina B12-factor intrínseco, que es calcio-dependiente^{34,35}.

En un metaanálisis realizado a partir de datos de pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina se observó un descenso de los niveles de vitamina B12 que puede llevar a una deficiencia importante en una proporción significativa de pacientes. Los resultados son coincidentes con los de otras revisiones sistemáticas³⁶.

El riesgo aumenta con el tiempo de uso de la metformina y está influenciado por la edad, la dosis de metformina y el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes. La disminución de la absorción puede comenzar a los 3-4 meses del inicio de uso de metformina y la deficiencia sintomática a los 10-15 años³⁴.

No existe consenso sobre la conveniencia de determinar periódicamente los niveles plasmáticos de vitamina B12 en los pacientes tratados con metformina³⁶, aunque parece razonable monitorizar periódicamente (cada 1-2 años)³⁴.

IBP, AntiH2

El ácido clorhídrico del estómago separa la vitamina B12 de los alimentos, para que ésta se una al factor intrínseco formando el complejo que se absorbe en el íleon terminal. Una alcalinización del medio, como la provocada por los IBP o los AntiH2, impide la separación de la vitamina de los alimentos, con lo que su absorción será menor^{35,37}.

No hay consenso sobre la conveniencia de la monitorización de los niveles de vitamina B12 en los pacientes en tratamiento con IBP o AntiH2³⁷. Puede ser razonable realizar cribado en pacientes con algún factor de riesgo de déficit de B12 (por ejemplo, en personas ancianas desnutridas). Algunos autores recomiendan monitorizar niveles en pacientes con tratamientos prolongados³⁸.

Colchicina

En las fichas técnicas de los medicamentos que contienen colchicina se recoge su interacción con la vitamina B12, indicándose que la administración crónica o de dosis altas de colchicina puede alterar la absorción de la vitamina B12 y verse aumentados sus requerimientos³³. Esto parece ser debido a que la colchicina afecta a los receptores localizados en el íleon terminal a los que se une el complejo factor intrínseco-cianocobalamina para absorberse³⁵.

POBLACIONES ESPECIALES: EMBARAZO, LACTANCIA Y PERSONAS VEGETARIANAS

Embarazo

El déficit de vitamina B12 es común durante el embarazo, ya que las necesidades aumentan mucho. Unos niveles más bajos de los habituales pueden ser fisiológicos, por lo que sólo se debería considerar la administración de suplementos en caso de sospecha fundada de que el déficit sea debido a una causa subyacente³⁰.

Las vegetarianas o veganas embarazadas deben tomar suplementos de vitamina B12 para asegurar niveles adecuados de esta vitamina, puesto que el feto la necesita en su desarrollo³².

Lactancia

El déficit de vitamina B12 es relativamente común en niños que mantienen exclusivamente la lactancia materna de forma prolongada (incluso en madres con niveles de vitamina B12 normales), lo cual se cree que es debido a que los niveles de cobalamina en la leche se reducen con el tiempo. Sin embargo, la significación clínica de este déficit se desconoce y no se sabe si es necesaria la suplementación en estos casos³⁰.

En lactantes de países desarrollados se considera raro un déficit real, con síntomas clínicos significativos de déficit de vitamina B12, y su aparición se debería principalmente a que existe un déficit materno de esta vitamina (madres veganas o con anemia perniciosa desconocida). En estos casos es necesario tratar con suplementos para evitar secuelas neurológicas a largo plazo³⁰. Una posible pauta para los niños sería la administración de suplementos IM a dosis de 250-1.000 µg/día y, posteriormente, cada semana hasta que el paciente se recupere²⁹. Además, es importante asegurar que las madres recuperen los niveles de la vitamina con suplementos orales (1-2 µg/día)²⁹ o con alimentos enriquecidos con vitamina B12^{29,30,32}.

Los lactantes de madres veganas deberían recibir suplementos de 0,4-0,5 µg/día de vitamina B12³⁹.

Personas vegetarianas

Puesto que la vitamina B12 está presente únicamente en alimentos de origen animal, las personas vegetarianas o veganas, si no consumen alimentos fortificados, deberían tomar suplementos de vitamina B12 para asegurar niveles adecuados de esta vitamina³². Los niños veganos o vegetarianos deberían recibir de 6 a 9 µg/día de esta vitamina a partir de alimentos fortificados o suplementos⁴⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Kassebaum NJ on behalf of GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2016;30:247-308.
2. Baza M, Odiaga A. Anemia. Los principales problemas de salud. *AMF*. 2013;9(8):425-36.
3. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-43.
4. Goddard A, James MW, McIntyre AS, Scott BB on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency in anemia. *Gut*. 2011;60:1309-16.
5. Oral treatment of iron-deficiency anaemia in adults. *Prescrire Int*. 2016;25(174):216-20.
6. Schrier SL, Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adult. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA (Accessed on February 2018). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=treatment%20of%20iron%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Powers JM, Mahoney DH. Anemia in iron deficiency in infants and children <12 years: Treatment. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA (Accessed on February 2018). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-less-than-12-years-treatment?search=treatment%20of%20iron%20deficiency%20in%20infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Baird-Gunning J, Bromley J. Correcting iron deficiency. *Austr Prescriber*. 2016;39(6):193-99.
9. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anaemia. *Med Clin N Am*. 2017;101:319-32.
10. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ (2015). Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(2): e0117383. doi:10.1371/journal.pone.0117383
11. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-89.
12. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4: 524-33.
13. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Reviews*. 2017;31:225-33. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/552AD48734F52939F3FC20716414291F186A98189932253B7104CFB6D65ECD31BB49BA637B63BC82CCA19CB61DBDB21>
14. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:645-652.
15. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J of Intern Med*. 2017;42:16-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620517301656?via%3DIihub>
16. Intravenous iron-containing products: EMA procrastination. *Prescrire Int*. 2014;23(151):184-85.
17. Nota AEMPS 20/2013. Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.htm
18. Informe mensual del mes de mayo de 2010. Notas de seguridad. Hierro dextrano de bajo peso molecular y riesgo de reacciones alérgicas. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2010/mayo/informe-mayo.htm>
19. Nota AEMPS 8/2017. Se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ◻Monoferro® (hierro-isomaltósido) debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.htm
20. Rimón E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Levy S. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *The American Journal of Medicine*. 2005;118:1142-47.
21. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1167.e1-e85. Disponible en:

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

22. Cheng Qian, Baozhu Wei, Jinye Ding, Huiting Wu, Yanggan Wang. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32151:e159
23. Teitelbaum JE. Nutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA (Accessed on February 2018). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/nutrient-deficiencies-in-inflammatory-bowel-disease?sectionName=Iron&anchor=H14&source=see_link#H14
24. Hinojosa del Val J, Nos Mateu P et al. Manual práctico. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 6ª edición. ISBN: 978-84-15950-08-0
25. Sawaya RA, Jaffe J, Friedenber L, Friedenber FK. Vitamin, Mineral, and Drug Absorption Following Bariatric Surgery. *Curr Drug Metab.* 2012;13(9): 1345-55.
26. Vitamin B12 deficiency. *BMJ Best Practice* 2017. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/822/pdf/822.pdf>
27. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD004655. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub3. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004655.pub3/full>
28. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ.* 2014;349:g5226.
29. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149-60.
30. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM on behalf of the British Committee for standards in haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *BJH.* 2014;166:496-513.
31. Diagnóstico del déficit de vitamina B12 y folato. Recomendaciones del grupo de gestión de la demanda. Disponible en: <https://www.osakidetza.eus/sites/Intranet/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Diagn%3b%3stico%20del%20d%3a%9ficit%20de%20vitamina%20B12%20y%20Folato.%20Recomendaciones.pdf>
32. Schrier SL. Treatment of vitamin B12 and folates deficiency. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA (Accessed on February 2018). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies?search=vitamina%20b%2012&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
33. Fichas técnicas. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
34. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and Management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97:259-67.
35. Evidence-based medicine consult. Medications known to decrease vitamin B12 levels. Disponible en: <https://www.ebmconsult.com/articles/vitamin-b12-medication-interactions-lower-levels>
36. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabol.* 2016. 42:316-27.
37. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *J Pharm Pract.* 2017;30(6):639-42.
38. Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP): recomendaciones de uso. *INFAC.* 2016;24(8):44-51. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_24_n_8_%20IBP%20recomendaciones.pdf
39. Cyanocobalamin (vitamin B12): Pediatric drug information. Lexicomp (Accessed on May 2018). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cyanocobalamin-vitamin-b12-pediatric-drug-information?search=cianocobalamina&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=2
40. Demory-Luce D, Motil KJ. Vegetarian diets for children. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA (Accessed on May 2018). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/vegetarian-diets-for-children?search=dieta%20vegetariana&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1

Fecha revision bibliográfica: mayo 2018

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales