

**020-22/CNFV/DFV/DNFD**

10 de agosto de 2022

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas



**NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

**METFORMINA - RIESGO DE DISMINUCIÓN DE VITAMINA B12 O DEFICIENCIA DE VITAMINA B12**

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, MHRA por sus siglas en inglés, ha publicado una información de actualización de seguridad de medicamentos, relacionado al riesgo de niveles reducidos de vitamina B12 con el uso de metformina, luego de una revisión Europea reciente del producto Glucophage (metformina).

La metformina es un medicamento autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y para ayudar a prevenir la diabetes tipo 2 en pacientes con alto riesgo de desarrollarla, la cual esta disponible en formulaciones de liberación inmediata y modificada.

La vitamina B12 (cobalamina) es un micronutriente esencial en múltiples vías metabólicas en el sistema nervioso central y ayuda en mantener sanas las células sanguíneas del cuerpo. Las causas comunes de deficiencia de vitamina B12 incluyen infecciones, mala absorción, condiciones médicas (Enfermedad de Crohn, anemia perniciosa), resección gástrica e ingesta dietética inadecuada.

Los pacientes con deficiencia de vitamina B12 pueden no presentar síntomas (asintomáticos) o pueden presentar síntomas de anemia megaloblástica o neuropatía o ambos; otros síntomas pueden incluir trastornos mentales (depresión, irritabilidad, deterioro cognitivo), glositis (lengua hinchada e inflamada), úlceras bucales y trastornos visuales y motores.

La disminución de los niveles de vitamina B12 es una consecuencia conocida en el tratamiento a largo plazo de metformina, en donde se cree que el mecanismo es multifactorial y comprende motilidad intestinal alterada, sobrecrecimiento bacteriano y absorción reducida de vitamina B12 en el intestino delgado (o una combinación de factores).

Hallazgos de la revisión.

La deficiencia de vitamina B12, una reacción adversa conocida con el uso de metformina se revisó recientemente para el producto Glucophage (metformina) en Europa, con aportes de la MHRA, en donde se acordó la actualización de la información del producto para todos los medicamentos que contengan metformina dentro su formulación.

La literatura actual sugiere que la frecuencia de este efecto adverso es más alta de lo que se pensaba anteriormente; por lo que se la información del producto se actualizó para

indicar que la deficiencia de vitamina B12 es una reacción adversa común y que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas que lo toman.

La información del producto también se actualizó para señalar que el riesgo de que ocurra esta reacción adversa aumenta con el aumento de la dosis de metformina y la duración del tratamiento en pacientes con factores de riesgo que causan deficiencia de vitamina B12.

La información actualizada del producto incluye de igual forma nuevas recomendaciones para los profesionales de la salud para elevar los niveles de vitamina B12 en aquellos que presentan anemia o neuropatía y que se debe considerar el control periódico de vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12.

#### Factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B12.

Los factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B12 son muy variados, en los que se incluyen:

- Niveles de referencia de vitamina B12 en el extremo inferior del rango normal.
- Afecciones asociadas con una absorción reducida de vitamina B12 (como personas de edad avanzada y personas con trastornos gastrointestinales como gastrectomía total o parcial, enfermedad de Crohn y otros trastornos inflamatorios intestinales o afecciones autoinmunes).
- Dietas con fuentes reducidas de vitamina B12 (como dietas veganas estrictas y algunas vegetarianas).
- Medicación concomitante que se conoce que altera la absorción de vitamina B12 (incluidos los inhibidores de la bomba de protones o la colchicina).
- Predisposición genética a la deficiencia de vitamina B12, como la deficiencia del receptor del factor intrínseco (síndrome de Imerslund-Gräsbeck) y la deficiencia de transcobalamina II.

#### Recomendaciones para los profesionales de la salud.

- La metformina comúnmente puede reducir los niveles de vitamina B12 en los pacientes, lo que puede conducir a una deficiencia de vitamina B12.
- El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con dosis más altas de metformina, mayor duración del tratamiento y en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12.
- Analizar los niveles séricos de vitamina B12 si se sospecha deficiencia (por ejemplo, en pacientes que presentan anemia megaloblástica o neuropatía de inicio reciente) y seguir las pautas clínicas actuales sobre investigación y manejo de la deficiencia de vitamina B12.
- Considerar el control periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12 (consultar lista de factores de riesgo en la nota de seguridad).
- Administrar tratamiento correctivo para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las guías clínicas actuales; continuar la terapia con metformina mientras sea tolerada y no esté contraindicada.

Recomendaciones para los pacientes y cuidadores.

- Si está tomando metformina, buscar atención médica si se desarrolla síntomas nuevos o que empeoran como el cansancio extremo, dolor en la lengua y enrojecimiento, hormigueo o piel pálida o amarilla; estos pueden ser signos de niveles de bajos de vitamina B12.
- Se puede seguir tomando metformina si se corrigen los niveles de vitamina B12.
- No interrumpir el tratamiento con metformina sin antes consultarlo primero con el médico.

**Acciones de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:**

- Solicitar a los laboratorios fabricantes de los productos que contienen como principio activo metformina en su formulación, la inclusión del riesgo de "disminución de los niveles de vitamina B12 o deficiencia de vitamina 12" dentro de la información para prescribir (monografía) e inserto.
- Comunicar este posible riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Se exhorta a los Profesionales de Salud a tomar en consideración la información y las recomendaciones enunciada en esta nota de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net/>).

***El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma de origen.***

**Fuentes Bibliográficas:**

1. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, MHRA [en línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk#:~:text=Advice%20for%20healthcare%20professionals%3A,factors%20for%20vitamin%20B12%20deficiency> > [consulta: 10/08/2022].
2. Sánchez Hugo, Masferrer Dominique, Lera Lydia, Arancibia Estrella, Ángel Bárbara, Albala Cecilia. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. Nutr. Hosp. [Internet]. 2014 Jun [consulta: 10/08/2022]; 29(6): 1394-1400. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.29.6.7405>.

-----Última Línea-----FN