

Determinación de la incidencia de anemia megaloblástica en adultos diabéticos que se encuentran bajo tratamiento con metformina

María Esther Marín
Posadas de Montúfar

Objetivo

Determinar la incidencia de anemia megaloblástica por malabsorción de vitamina B₁₂ en adultos con *Diabetes Mellitus tipo 2* (DM2), que han estado bajo tratamiento exclusivo con *metformina* o la han combinado con insulina durante un período mayor a 7 meses. **Métodos:** Estudio monocéntrico retrospectivo. Los participantes consistieron en 50 personas, 9 hombres y 41 mujeres entre las edades de 30 y 66 años. A cada persona se le realizó un frote periférico para determinar la presencia de glóbulos rojos anormalmente grandes o coloreados, característicos de *Anemia Megaloblástica* (AM) por deficiencia de vitamina B₁₂. Resultados: La incidencia de AM fue del 14% en mujeres mayores de 51 años, que en promedio llevaban un tiempo de exposición al fármaco de menos de 24 meses. Conclusión: La terapia con *metformina* en un período menor de 24 meses, produjo AM por malabsorción de vitamina B₁₂ en el 14% de los participantes del estudio.

Introducción

Hoy en día, la DM2 está alcanzando cifras alarmantes en nuestra sociedad y en todo el mundo. La epidemia mundial de esta enfermedad se debe principalmente a factores ambientales, a tal punto se calcula que mundialmente, más personas están en este momento sufriendo las consecuencias de la alimentación excesiva que de la desnutrición (10). Entre las personas que padecen DM2, algunas logran controlar su enfermedad únicamente siguiendo un régimen alimenticio adecuado y realizando actividad física sugerida por los profesionales tratantes, mientras que la otra gran mayoría restante, además, necesita terapia farmacológica. La terapia con *metformina*, es actualmente uno de los tratamientos más utilizados. Este fármaco produce un efecto fisiológico en el organismo, que consiste en aumentar la utilización de glucosa en tejidos periféricos *en presencia de insulina*, produciendo una acción *antihiperглиcemiante*, entre muchas

otras funciones. Aunque el tratamiento con el fármaco ha mejorado enormemente el pronóstico de los adultos con DM2, múltiples estudios demuestran que la *metformina* tiene un algún efecto en los niveles séricos de la vitamina B₁₂. Una disminución en los niveles normales de dicha vitamina puede tener serias consecuencias tales como *AM*, *mielopatías*, *neuropatías* y *demenia* (4). El propósito de este estudio, es determinar la incidencia de AM en diabéticos que están bajo tratamiento exclusivo con *metformina* en un centro de atención de pacientes diabéticos en la ciudad de Guatemala.

Vitamina B₁₂

Es una vitamina esencial, soluble en agua que se encuentra en una variedad de alimentos de origen animal tales como pescado, mariscos, carnes y productos lácteos. Ayuda a mantener sanas a las neuronas y a los glóbulos rojos. Es necesaria para producir el *Acido Desoxirribonucléico* (ADN) el material genético de todas las células (5). No está presente en los alimentos de origen vegetal, al menos que estén contaminados con microorganismos que la sintetizan (9). La recomendación dietética diaria en Guatemala es de 2 a 5 microgramos, lo que provee un almacenamiento adecuado (13).

Metabolismo de la vitamina B₁₂

Al ingresar la vitamina B₁₂ al estómago, va unida aún a pequeños *péptidos* que son degradados por la *pepsina* y el *ácido clorhídrico* presentes en el estómago. La vitamina B₁₂ libre, se une entonces a la *haptocorrina* proteína

secretada por las glándulas salivales que la protege del medio ácido del estómago. En el intestino delgado, la *haptocorrina* es degradada por *enzimas pancreáticas* y la vitamina se une entonces al *Factor-Intrínseco*, una proteína sintetizada por las células parietales del estómago. Este complejo llega al *íleon*, y en presencia de *calcio*, se separa y la vitamina entra al sistema circulatorio. Aproximadamente el 1% de la vitamina B₁₂ ingerida se cree que se absorbe por difusión pasiva. Ya en la circulación, la vitamina se une a dos proteínas: la *Transcobalamina* y la *Haptocorrina*. La vitamina unida a la *Transcobalamina* es llamada *Holotranscobalamina*, que representa la forma activa de la vitamina que es transportada a los tejidos. La función de la vitamina unida a la *Haptocorrina* no se conoce aún. Después de llegar a los tejidos, se degrada la *Transcobalamina* y la vitamina libre funciona entonces como *co-factor* en dos reacciones: *Acido metil malónico co-A* a *Succinil co-A* por la conversión de *Metil tetrahidrofolato* a *Tetrahidrofolato* (THF). Debido a que el THF es necesario para la síntesis de ADN, la deficiencia de vitamina B₁₂ produce estos efectos en la síntesis de dicho ácido nucleico (2).

Anemia megaloblástica por malabsorción de vitamina B₁₂

La anemia (*a = sin; heme = sangre*) es la incapacidad de la sangre (glóbulos rojos) para transportar oxígeno a los tejidos. El oxígeno es transportado en conjunto con la *Hemoglobina* que se encuentra en los glóbulos rojos de la sangre. Cualquier circunstancia que haga que

disminuya el transporte de oxígeno por los glóbulos rojos producirá la anemia. En este caso, se declara que la AM se produce por la malabsorción de la vitamina B₁₂, debida a que participó en un proceso de inhibición competitiva contra la *metformina por el calcio*, en el íleon, sitio de absorción de ambos. Una muestra de sangre analizada en un *frote periférico* de una persona con anemia megaloblástica, se caracteriza por la presencia de glóbulos rojos de gran tamaño. Además del su gran tamaño, el contenido interno **no** se encuentra completamente desarrollado. Esta malformación hace que la médula ósea fabrique menos células y algunas veces éstas mueren antes de los 120 días que tienen en promedio como expectativa de vida. En vez de ser redondos o en forma de disco, los glóbulos rojos pueden ser ovalados. Todas estas condiciones no permiten la correcta distribución del oxígeno a nivel celular (12).

Marcadores de la deficiencia de vitamina B₁₂

El reporte de un estudio realizado en el año 2003 con diabéticos que han estado durante un año bajo tratamiento con *metformina* en una clínica de diabetes en la universidad de Gothenburg, en Suiza, se basa en los valores de *cobalamina sérica*, de *holotranscobalamina*, *homocisteína (HC)* *ácido metil malónico (MMA)* y *folato* como indicadores del nivel de vitamina B₁₂ sérica (6). En el presente estudio, fue el método de *Frote Periférico (FP)* el escogido para observar directamente el efecto que produjo la malabsorción de la vitamina B₁₂ en los glóbulos rojos.

Métodos

El estudio fue realizado en las instalaciones del *Patronato del Diabético (PD)* en la ciudad de Guatemala. Fue aprobado y autorizado por el director médico del mismo. A todos los participantes se les informó verbalmente sobre el objetivo de estudio y todos accedieron a participar.

Análisis estadístico para determinar el tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño de la muestra se pidió la opinión de los médicos que laboran en el PD para que estimaran la cantidad de pacientes que han seguido y están siguiendo, una monoterapia con *metformina* o bien, la combinaban con *insulina* por 28 semanas consecutivas. La *proporción muestral estimada* fue de 0.001. Con un nivel de confianza del 95%, se determinó que el tamaño de la muestra debía ser de $n = 1522$. Estadísticamente, el rango dentro del cual se esperaba que se encontrara el mayor número de candidatos al estudio, fue de 75 a 225 (11).

Procedimientos del estudio

Se revisaron dentro de los archivos del PD, los 1522 expedientes representantes de la muestra, de donde se obtuvo que 156 personas eran aptas para participar en el estudio. 50 de los 156 participantes fueron escogidos al azar, a quienes se localizó telefónicamente y se les concertó una cita personal para acudir al laboratorio del PD a la realización del FP, técnica con la cual se pueden observar las consecuencias de la malabsorción de la vitamina B₁₂ directamente en los glóbulos rojos.

Pacientes

Se excluyeron de la muestra, los pacientes que no cumplían con los criterios mencionados anteriormente, además de los vegetarianos estrictos, los que se hubieran inyectado neurotropas, los intervenidos quirúrgicamente del estómago o del íleon, los que tuvieran problemas con la secreción del factor intrínseco, los alcohólicos, los que estuvieran padeciendo pancreatitis, los que hayan ingerido por largo tiempo agentes quelantes del calcio, los hipertiroideos, los que hayan tenido parásitos intestinales y los mayores de 70 años, ya que todos estos factores afectan la absorción de la vitamina B₁₂.

Resultados

La población estudiada se caracterizó por ser mayoritariamente de sexo femenino con un rango de edad entre 61 y 65 años. La incidencia de AM según lo reportado por el laboratorio del PD, fue de 14%. Se presentó únicamente en mujeres de 51 a 70 años de edad, como se observa en el Cuadro 1.

Cuadro 1.
Edad y sexo de los participantes, clasificados según el resultado del FP.

Edad (años)	Positivo		Negativo		
	F	M	F	M	T
30-35	0	0	0	2	2
36-40	0	0	6	0	6
41-45	0	0	3	1	4
46-50	0	0	4	2	6
51-55	2	0	4	2	8
56-60	1	0	5	1	7
61-65	0	0	9	1	10
66-70	4	0	3	0	7
Total	7	0	34	9	50

F: femenino, M: masculino, T: total

En el Cuadro 2 se muestra que la mayoría de las participantes anémicas tienen menos de 2 años de estar bajo tratamiento con *metformina*.

Cuadro 2.
Relación entre el resultado del frote periférico y el tiempo de tomar metformina.

Edad (años)	Resultado	
	Positivo	Negativo
1-24	5	33
25-36	0	5
37-48	0	2
49-60	1	1
61-72	1	0
73-84	0	0
85-96	0	0
97-108	0	2
Total	7	43

Discusión

La *metformina* es actualmente el primer fármaco de elección en el tratamiento de los pacientes *diabéticos* así como en los pacientes *pre-diabéticos* en quienes es utilizada como tratamiento preventivo del desarrollo de la DM2 (3).

La *metformina* es absorbida en el íleon, mismo sitio de absorción de la vitamina B₁₂ (7). Tiene la capacidad de producir AM debido a que está demostrado que es capaz de reducir los niveles séricos de vitamina B₁₂. Se sabe que la absorción del complejo *Vitamina B₁₂ – Factor Intrínseco* por las células de la membrana ileal, es calcio-dependiente

y la *metformina* afecta la acción de dichas membranas. La consecuente disminución de absorción de la vitamina B₁₂, puede revertirse mediante la administración de calcio (8, 1). En el estudio presentado por Liu, et al (8), se observa que de una muestra de 46 pacientes que utilizan *metformina*, el 30% desarrolló malabsorción de vitamina B₁₂, que desapareció al discontinuar el tratamiento con el fármaco. En otro estudio elaborado por el mismo autor, se menciona que de 71 pacientes bajo terapia con *metformina*, 21 tienen una baja absorción de la vitamina B₁₂ y 4 tienen niveles *bajos* de dicha vitamina. Otro estudio relacionado con el tema, menciona que se estima que un entre un 10 y un 30% de pacientes bajo tratamiento con *metformina*, muestran evidencia de deficiencia de vitamina B₁₂ (1).

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, un 14% de los participantes, desarrolló AM, siendo las mujeres quienes presentaron los resultados positivos. El tiempo de exposición al fármaco, además de la edad y el sexo, son otros factores influyentes. Su estudio puede contribuir a determinar qué tan pronto se llega a desarrollar la AM en los pacientes con dicho tratamiento. Según los resultados, el 71% de los participantes con AM,

había estado expuesto al fármaco durante por menos de 24 meses. Debe considerarse también que la mielopatía y neuropatía suelen ser consecuencias de la malabsorción de la vitamina B₁₂; por lo que en el diagnóstico de dichas patologías, debe tomarse en cuenta esta posibilidad de malabsorción.

Conclusión

Debido a los resultados obtenidos y según la literatura previamente comentada, la *metformina*, puede ser la causa de la AM, que estuvo presente en el 14% de los participantes del estudio. Se recomienda suplementar con calcio a cada paciente que esté bajo tratamiento con *metformina* para prevenir la aparición de dicha anemia. Además, se debe asegurar que se tenga una ingesta adecuada de alimentos de origen animal, con el fin de llenar los requerimientos diarios.

Agradecimientos

Agradecimientos muy especiales al Patronato del Diabético, a los laboratorios Panalab y Stein por su valioso apoyo en la realización de este estudio.



María Esther Marín Posadas
de Montúfar

memarin@uvg.edu.gt

Catedrática del
Departamento de Nutrición
de la Facultad de Ciencias y
Humanidades de la
Universidad del Valle
de Guatemala

Bibliografía

1. Bauman, WA, Shaw, S. Jayatilleke E, et al. (2000) *Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin* Diabetes Care 23: 1227-1231
2. Brody, T. (1999) *Nutritional Biochemistry* 2nd edition Academic Press, 1006 pp
3. DeFronzo, R. et al. (1995) *Efficacy of metformin in patients with non-insulinun-dependent Diabetes Mellitus* New England Journal of Medicine 333: 541-549
4. *Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. An update.* (2006) Haematologica 91: 1506-1512
5. *Diccionario enciclopédico ilustrado de Medicina* (1986) 26^a Edición, McGraw Hill Interamericana Editores S.A. de C. V. México
6. *Guías Clínicas* (2003) American Diabetes Association, Merk Sharp Dohme. Barcelona. 113 pp
7. Hardman, et al. (1996) *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* Vol II McGraw Hill Interamericana Editores S.A. de C. V. México, 1996 pp
8. Kin Wah Liu, et al. (2006) *Metformin-related vitamin B12 deficiency* Age and Ageing 35: 200-201 (Doi: 10.1093/ageing/afj042)
9. Mahan, L. & Escote-Stump, S. (2000) *Krauses Food, nutrition and Diet Therapy* 10th. Edition, W.B. Saunders Company, 1194 pp
10. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, Organización Panamericana de la Salud (2002-2003) *Prevalencia de enfermedades no transmisibles (Diabetes, Hipertensión) y Factores de Riesgo asociados*, Municipio de Villa Nueva, Guatemala
11. Montgomery, D. & Runger, G. (1996) *Probabilidad y Estadística aplicadas a la Ingeniería* McGraw Hill Interamericana Editores S.A. de C. V. México, 895 pp
12. Nanda, R. MD., Department of Hematology/Oncology, University of Chicago Medical Center, Chicago, IL. Review provided by VeriMed Healthcare Network. <http://images.google.com.gt/imgres?imgurl=http://marely.wordpress.com/files/2006/07>
13. Torún, B. et al. (1996) *Recomendaciones Dietéticas Diarias del Incap.* Edición 45 aniversario. Publicación INCAP ME/057. Guatemala 136 pp