



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

INFORME TECNICO Nº 19 - 2008

Complejo B tabletas, capsulas y jarabe

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME: ¹	Tiamina 50mg tableta e inyectable, piridoxina 50mg tableta, Riboflavina 5-10mg tableta
ATC/DCI: ²	A11EA Vitamina - complejo B
DDD: ²	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio 2008
Condición(es) clínicas evaluadas:	Anemia, Suplemento vitamínico

INTRODUCCIÓN

- La anemia se describe como una disminución en el número de glóbulos rojos por mm³ o como una disminución en la concentración de la hemoglobina en sangre a un nivel inferior al requerimiento fisiológico normal que es necesario para la adecuada oxigenación tisular. El término *anemia* no es un diagnóstico, sino más bien un signo objetivo de enfermedad. La terminología de diagnóstico para la anemia requiere la inclusión de la patogénesis (anemia megaloblástica secundaria por deficiencia de folato, anemia microcítica secundaria por deficiencia de hierro).¹³
- La incidencia de todos los tipos de anemia en la población general es de aproximadamente 1,5%. Anemia por deficiencia de hierro es el tipo más común de anemia en todo el mundo con una prevalencia del 30% y la prevalencia del 8% en los países desarrollados. En todo el mundo, anemia por enfermedad crónica es la segunda forma más común de anemia después de anemia por deficiencia de hierro y es la forma más común de anemia en pacientes hospitalizados. La anemia Megaloblástica es menos común que la anemia por deficiencia de hierro. La anemia perniciosa, la causa más común de deficiencia de vitamina B12 se encuentra en el 0,1% de las personas de ascendencia del norte de Europa. Anemia aplásica tiene una incidencia anual de 3 a 9 casos por millón



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

de personas en los EEUU, 2 casos por millón en Europa e Israel, y de 4 a 6 casos por millón en el sureste de Asia. ¹⁰

- Si la anemia se define como los valores por debajo de la media, entonces, mediante el uso de estos rangos, una Hemoglobina (HGB) <13,5 g / dL o un Hematocrito (HCT) < 41,0 % representa la anemia en hombres y un valor HGB<12,0 g / dL o HCT<36,0 %, representa la anemia en mujeres. ^{10,12}
- Morfológicamente la anemia se clasifica de acuerdo al tamaño de los glóbulos rojos en: Macrofítica, normofítica y microfítica y por el contenido de hemoglobina en: Hipofítica, normofítica e hiperfítica. ^{10, 13}
 - **Macrofítica:** Maduración defectuosa con disminución de la producción.
Megaloblástica: Perniciosa (deficiencia de B₁₂), deficiencia de ácido fólico.
No megaloblástica: Enfermedad del hígado, incremento de reticulocitos
 - **Normofítica, Normofítica:** Hemorragia, hemólisis, enfermedad crónica, falla renal, autoinmune, endocrino.
 - **Microfítico, hiperfítico:** Deficiencia de hierro, anomalías genéticas: talasemia.
- Las vitaminas son sustancias orgánicas requeridas por el organismo en pequeñas cantidades para diversos procesos metabólicos. La mayoría no son sintetizados en el cuerpo, o son sintetizados en pequeñas cantidades. Las vitaminas son a veces clasificados como liposolubles (A, D, E, K) o solubles en agua (biotina, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, vitaminas B1, B2, B6 y B12, y vitamina C). Las vitaminas pueden ser utilizadas clínicamente para la prevención y el tratamiento específico de la deficiencia de estados vitamínicos en forma individualizada. Las grandes dosis de vitaminas (terapia megavitamínica) se han propuesto para una variedad de trastornos, pero adecuada evidencia de su valor es insuficiente. La ingesta excesiva de la mayoría de vitaminas hidrosolubles tienen poco efecto debido a su rápida excreción en la orina, pero la ingesta excesiva de vitaminas liposolubles se acumulan en el cuerpo y son potencialmente peligrosos. ¹⁴
- Una adecuada ingesta de vitaminas es necesaria para la buena salud, pero si la administración de suplementos de vitamina en ausencia de cualquier deficiencia demostrable es beneficioso, sigue siendo discutible. En general, se considera que las personas sanas deben tener una dieta equilibrada normal, no deberían tener necesidad de suplementos de vitamina. Una revisión señaló que las personas que tomaron vitaminas, por libre medicación, a menudo no son las que realmente necesitan para cubrir la insuficiencia de cantidades en su dieta y que los preparados comerciales disponibles a menudo no dejan claro si las cantidades que contienen son cercanas a las necesidades fisiológicas. La suplementación debe concentrarse en los grupos de personas en riesgo de deficiencia, como los recién nacidos, que necesitan vitamina K; las mujeres embarazadas y lactantes, que necesitan calcio, ácido fólico y hierro, y algunos grupos que necesitan la vitamina D. Un suplemento multivitamínico podría considerarse para algunos grupos como los ancianos y aquellos con baja caloría. Sin embargo, podríamos tener dificultad para encontrar una buena preparación multivitamínica que contenga las 13 vitaminas y con la



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

dosis adecuada. Una revisión de la administración de suplementos a niños llegó a la conclusión de que los escolares y los adolescentes que comen una amplia variedad de alimentos, no había la necesidad de administrarles suplementos de vitamina. Sin embargo, se recomendó que la suplementación con vitaminas A, C y D, debe darse a los de edades comprendidas entre los 6 meses y 2 años y, de preferencia, hasta la edad de 5 años.¹⁴

FARMACOLOGÍA

- El complejo B comprende muchos compuestos que muestran grandes diferencias en cuanto a estructura química y efecto biológico. Estas vitaminas son solubles en el agua y dentro de ellas se consideran a Tiamina (B1), Riboflavina (B2), Piridoxina (B6), Cianocobalamina (B12) y otras. Todas se encuentran en alimentos de origen vegetal y animal, con la excepción de la vitamina B12 que solamente se encuentra en alimentos de origen animal. La mayoría de estas vitaminas se encuentran en los mismos alimentos. En alimentos de origen animal (carne o las vísceras en general y huevo). Dentro de los alimentos vegetales son especialmente ricos los cereales integrales (arroz, trigo, avena, etc.) las legumbres (soja, lentejas, etc.) o las nueces. La levadura de cerveza es una de las fuentes principales de vitamina B, dado que contiene todas las vitaminas de este complejo.
- **TIAMINA (B1)** Mecanismo de acción: La tiamina es convertida a una coenzima activa denominada pirofosfato de tiamina por la enzima tiamina difosfoquinasa. El pirofosfato de tiamina participa en el metabolismo de los carbohidratos en la descarboxilación de alfa-ceto ácidos y en la hexosa monofosfato. Las dosis más allá de las necesarias para realizar estas funciones no tienen efectos farmacológicos conocidos (Gilman et al, 1990).²
- Farmacocinética: Absorción: Oral: 5,3%, se distribuye en cerebro, líquido cefalorraquídeo, corazón, riñón, hígado y músculo, se metaboliza a Pirofosfato de tiamina y la excreción es por vía renal. En los niveles dietéticos, la tiamina está completamente distribuida a los tejidos, con poca o ninguna excreción en la orina; aproximadamente el 80% a 96% de una dosis intravenosa se excreta por los pacientes con función renal normal (Olin, 1990k). En dosis farmacológicas, exceso tiamina se excreta en la orina como tiamina intacta o pirimidina (Gilman et al, 1990).²
- Las indicaciones aprobadas por la FDA son: Beri-beri, enfermedad de Wernicke, neuritis periférica en el embarazo, deficiencia de tiamina. La dosis como suplemento dietético es 100mg vía oral, diariamente. La dosis dietética recomendada (RDA) en hombres es de 1.2mg/día y en mujeres de 1.1mg/día.²
- **RIBOFLAVINA (B2)** Mecanismo de acción: A raíz de la absorción de riboflavina por el intestino delgado proximal, es convertida por la enzima flavoquinasa a coenzima mononucleotido flavina (FMN). En otra reacción, FMN se convierte en dinucleotido flavina



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

adenina (FAD). Ambos FMN y FAD son formas farmacológicamente activas de riboflavina.¹⁴

- Farmacocinética: Se absorbe fácilmente. La administración de sales biliares aumenta la absorción en sujetos normales, y la obstrucción biliar disminuye su absorción. Se distribuye ampliamente a todos los tejidos, Se metaboliza en la pared intestinal y los metabolitos activos son mononucleótido flavina y dinucleótido adenina flavina. Su excreción es renal, aproximadamente el 6% en lactantes y 12% en adultos.¹⁴
- La indicación aprobada por la FDA es endeficiencia de riboflavina. La dosis oral de riboflavina en adultos para el tratamiento de la deficiencia de riboflavina es de 5 a 10 miligramos al día (Gilman et al, 1990a).¹⁴
- **PIRIDOXINA (B6)** Mecanismo de acción: Piridoxina y otros dos compuestos naturales relacionados (piridoxal y piridoxamina) son colectivamente conocidos como la vitamina B6. Estos compuestos son solubles en agua y su actividad metabólica y funcional se relacionan entre sí. Se convierten en el hígado principalmente a fosfato de piridoxal, que es la forma activa de la vitamina, algunos se convierten a fosfato de piridoxamina, que es también biológicamente activa. El metabolismo del triptófano a niacina y la conversión de metionina a cisteína dependen del fosfato de piridoxal. El grupo entero de las formas de vitamina B6 han sido sintetizadas, pero el clorhidrato de piridoxina, es la preparación más utilizados clínicamente. El fosfato de Piridoxal es una coenzima que participa en numerosas transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos, también tiene un papel como un cofactor para la glucógeno fosforilasa, y está implicado en el metabolismo de aminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina) y ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos. También parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroideas a través de la interacción con los receptores complejos de esteroideas.¹⁶
- Farmacocinética: Piridoxina, Piridoxal, y Piridoxamina son fácilmente absorbidos en el yeyuno por difusión pasiva (Gilman et al, 1985; Shideler, 1983). Estos compuestos son absorbidos por el hígado a partir de la circulación portal (Bender, 1989). Fosfato de piridoxal es la principal forma de vitamina B6 en la circulación y se une a albúmina sérica (Bender, 1989; Gilman et al, 1985). Se distribuye en el hígado y músculo, se metaboliza en los eritrocitos y en el hígado. Se elimina por vía renal de 35% a 63% y biliar 2%.¹⁶
- Las indicaciones aprobadas por la FDA son reacción adversa a las drogas (por ejemplo isoniazida), profilaxis y tratamiento por deficiencia de Piridoxina, lo que puede ocurrir como resultado de la mala alimentación, estados específicos de enfermedad; las dosis recomendada en pacientes con deficiencia es de 5 a 25 miligramos al día, durante 3 semanas. La dosis dietética recomendada (RDA) para los hombres es de 2 miligramos diarios y para las mujeres, 1,6 miligramos al día.¹⁶
- **CIANOCOBALAMINA (B12)**, la Cianocobalamina e Hidroxicobalamina son las formas farmacéuticas de vitamina B12 utilizadas clínicamente para tratar la deficiencia de vitamina B12, ya que son estables durante el almacenamiento. Las dos formas activas de la vitamina B12 son metilcobalamina y desoxiadenosilcobalamina. En el Reino Unido,



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

Hidroxocobalamina es el medicamento de elección para la deficiencia de vitamina B12, ya que une más firmemente a las proteínas plasmáticas y se mantiene en el cuerpo durante más tiempo. Sin embargo, en los EE.UU., Cianocobalamina es preferido porque la administración de Hidroxocobalamina ha dado lugar a la formación de anticuerpos frente a la transcobalamina II-vitamina B (12) compleja en algunos pacientes (Reynolds, 1996).^{17, 18}

- Farmacocinética: La absorción por vía oral es pobre, la presencia de factor intrínseco, calcio y el pH adecuado influyen en la absorción de vitamina B12. La ausencia de factor intrínseco causa anemia perniciosa, grandes dosis orales de cianocobalamina (1000 mcg o más) han sido eficaces en el logro terapéutico de vitamina B12 o a través de la difusión pasiva. La biodisponibilidad oral de cianocobalamina en la anemia perniciosa es de 1,2%. La vía intramuscular y subcutánea, es rápida y completa. La vitamina B12 se une en plasma a transcobalamina II, una beta-globulina, y este complejo se transporta a los tejidos. La distribución preferencial se observa en las células del parénquima hepático, el hígado donde se almacena el 90% sirve como un lugar de almacenamiento para otros tejidos. La vitamina B12 unido a transcobalamina II es rápidamente aclarado del plasma y transportado a los tejidos (hígado, médula ósea, glándulas endocrinas, los riñones). La excreción se da por vía renal del 50% a 98% y biliar entre 1-3 mcg de Vitamina B12 diariamente.^{17,18}
- La indicación aprobada por la FDA es en el tratamiento y profilaxis de mala absorción de Cianocobalamina y anemia perniciosa. La dosis dietética recomendada en adultos es de 2mcg/día.
- En el Perú, Complejo B se comercializa bajo la forma farmacéutica de cápsulas, tabletas y jarabe.³ Complejo B no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales (PNME),¹ ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.⁴
- En el Perú, a Julio del 2008, el Complejo B tabletas y cápsulas cuenta con 17 registros sanitarios y el complejo B jarabe cuenta con 13 registros sanitarios vigentes.³

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Ovid, Cochrane, Uptodate, en otras.) se encontró escasa información disponible sobre la eficacia de Complejo B.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA),⁵ La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)⁸ no tienen registro del Complejo B. El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado a Julio 2008, registra el Complejo B y complejo B fuerte en tabletas para el tratamiento de deficiencia de vitaminas del complejo B.⁷



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

- Luego de una búsqueda en el PUBMED se han encontrado 9 citas utilizando los términos de **"Vitamin B Complex"[Majr] AND "Anemia"[Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review**, de las cuales solo se obtuvo una publicación del año 1968. El estudio fue realizado para determinar los efectos de niveles bajos de hierro y suplemento vitamínico del Complejo B en anemia. Aunque las deficiencias de varias vitaminas del grupo B fueron demostrados en la dieta, la adición de vitaminas del grupo B en cantidades razonables no resultó tener más efecto en la anemia que el hierro por sí solo.
- Con los términos (**"Vitamin B Complex"[Majr] AND "Anemia"[Mesh]) AND "Dietary Supplements"[Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review** se obtuvieron 3 citas, ninguna relacionadas con Complejo B.¹⁹

SEGURIDAD

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Ovid, Cochrane, Uptodate, entre otras.), se encontró escasa información sobre la seguridad de Complejo B .
- Las reacciones adversas presentadas por el complejo B son: Somnolencia, escozor, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, trombosis vascular periférica y reacción alérgica.¹¹

II. CONCLUSIONES

- La anemia se describe como una disminución en el número de glóbulos rojos por mm^3 o como una disminución en la concentración de la hemoglobina en sangre a un nivel inferior al requerimiento fisiológico normal que es necesario para la adecuada oxigenación tisular. Valores de HGB $<13,5$ g / dL o un HCT $< 41,0$ % representa la anemia en hombres y HGB $<12,0$ g / dL o HCT $<36,0$ %, representa la anemia en mujeres.
- El Complejo B comprende muchos compuestos que muestran grandes diferencias en cuanto a estructura química y efecto biológico. Estas vitaminas son solubles en el agua y dentro de ellas se consideran a Tiamina (B1), Riboflavina (B2), Piridoxina (B6), Cianocobalamina (B12) y otras. Todas se encuentran en alimentos de origen vegetal y animal, con la excepción de la vitamina B12 que solamente se encuentra en alimentos de origen animal. Cabe mencionar que la dosis dietética recomendada de cada vitamina que integra el complejo b es mínima y puede obtenerse a través de la dieta, salvo algunas patologías en el que se necesite dosis más altas, por ejemplo en anemia perniciosa (vitamina B12) y reacción adversa a isoniácida (vitamina B6).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA),⁵ La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)⁸ no tienen registro del Complejo B. El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado a Julio 2008, registra el Complejo B y complejo B fuerte en tabletas para el tratamiento de deficiencia de vitaminas del complejo B.
- En el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales se consideran las vitaminas del Complejo B como monofármacos, Tiamina 100 mg tabletas, Piridoxina 50 mg tabletas y Riboflavina 5 -10 mg tabletas.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que el Complejo B sea eficaz y seguro para el tratamiento de anemia y como suplemento vitamínico.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de Complejo B en cápsulas y jarabe, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de anemia y como suplemento vitamínico.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005.
2. DRUGDEX – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Thiamine. Accesado Julio 2008.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Julio 2008
4. World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N^o 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).
5. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de Mayo 2008.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Farmaceutical society of Great Britain. Accesado Julio del 2008
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>.
9. WHO collaborating centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2008. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
10. DRUGDEX – Micromedex .Diseasedex™ General Medicine Clinical Review. Anemia chronic - Acute. Accesado Julio 2008.
11. Vitamin B complex: Drug Information. 2008. Accesado :www.uptodate.com
12. Approach to the adult patient with anaemia. Last literature review 2008. This topic last updated November 2007..Accesado for :www.uptodate.com



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

13. Anemias. Chapter 84. pages 1-19
14. DRUGDEX – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Riboflavin. Accesado Julio 2008.
15. MARTINDALE –The Complete Drug Reference –Nutritional Agents and Vitamins
16. DRUGDEX – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Piridoxine. Accesado Julio 2008.
17. DRUGDEX – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Cyanocobalamin. Accesado Julio 2008.
18. Cyanocobalamine: Drug Information. 2008. Accesado :www.uptodate.com
19. Bradfield et al. Effect of Low-Level Iron and Vitamin Supplementation on a Tropical anemia. The American Journal of Clinical Nutrition. Vol. 21, N° 1. 1968. pp 57-67.

Lima 18 de Julio 2008

SVL/JGM/jgm