



Es una forma activa hidroxilada de la vitamina B<sub>12</sub>, precursora de los cofactores de la metilmalonil CoA mutasa y de la remetilación de la homocisteína. Se requiere para la reproducción celular y el crecimiento normal, el metabolismo de algunos aminoácidos, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y mantenimiento de la eritropoyesis normal.

## **USO CLÍNICO**

### **Vía intramuscular (Megamilbedoce®):**

- Anemia perniciosa, síndromes de malabsorción, gastrectomía o resección ileal importante. En personas vegetarianas estrictas (A).
- Trastornos metabólicos: pacientes con acidemia metilmalónica con o sin homocistinuria (A).

### **Vía intravenosa (Cyanokit®):**

- Tratamiento de la intoxicación por cianuro (A).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Vía intramuscular:**

Los requerimientos de esta vitamina varían con la edad. **Aunque no debe usarse en niños menores de 3 años por su contenido en alcohol bencílico, podría utilizarse si se considera imprescindible, teniendo en cuenta el balance beneficio/riesgo y administrándose bajo supervisión médica.**

- **Anemia perniciosa no complicada o malabsorción de vitamina B<sub>12</sub>:** 30-100 µg c/24 h durante 2 o más semanas, hasta una dosis total de 1000 a 5000 µg (0,2-1 ml); continuar con una dosis de mantenimiento de 30-100 µg/mes.
- **Anemia perniciosa o déficit de vitamina B<sub>12</sub> secundaria a otro defecto irreversible:** 1000 µg (0,2 ml) c/ día a intervalos de 2 o 3 días, hasta un total de 5 dosis; continuar con 1000 µg cada 3 meses.
- **Trastornos metabólicos:**
  - **Acidemias metilmalónicas con homocistinuria:** la dosis mínima a administrar es de 1000 µg (0,2 ml) al día por vía intramuscular, dosis que puede sustituirse por la administración de 1000 µg (0,2 ml) por vía intramuscular en días alternos. En caso necesario, estas dosis podrían llegar hasta doblarse (hasta 2000 µg cada administración, esto es, 0,4 ml de Megamilbedoce). En los niños más pequeños se propone una dosis de 200 µg/kg (0,04 ml/kg) al día.
  - **Acidemia metilmalónica sin homocistinuria:** 1000 µg (0,2 ml)/semana por vía intramuscular. Si no se observa mejoría, valorar suspender el tratamiento.

### Vía intravenosa:

- **Tratamiento de la intoxicación cierta o presunta por cianuro:** 70 mg/kg, sin exceder los 5 g. Dependiendo de la gravedad de la intoxicación y de la respuesta clínica, puede administrarse una segunda dosis de 70 mg/kg, sin exceder los 5 g. Debe administrarse junto a las medidas adecuadas de descontaminación y terapia de soporte.

### Administración:

#### Presentación intramuscular (Megamilbedoce®):

- La vía intramuscular es la vía normal de administración. Puede ser posible también, en casos excepcionales, la administración por vía subcutánea profunda en caso de pacientes gastrectomizados.
- La vía oral puede usarse en pacientes que no toleran la vía intramuscular, siempre que no padezcan anomalías gastrointestinales que afecten seriamente su absorción. Su absorción por vía oral es irregular, por lo que se deben hacer determinaciones de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> una semana después de la administración. No se recomienda usar esta vía para acidemias metilmalónicas con homocistinuria ya que no permite alcanzar concentraciones adecuadas. Si se administra por vía oral puede tomarse directamente o disuelto en líquido.
- Vía intravenosa: en casos muy concretos, como puede ser una trombopenia extrema, ya que existe riesgo de reacciones anafilácticas. Se administrará mediante infusión intravenosa directa.

**Presentación intravenosa (Cyanokit®):** en perfusión intravenosa durante 15 minutos para la dosis inicial. La velocidad de perfusión para la segunda dosis oscila entre los 15 minutos (para pacientes inestables) y las 2 horas, según el estado del paciente.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la vitamina B<sub>12</sub>, al cobalto a alguno de los siguientes excipientes: alcohol bencílico o cloruro de sodio.

## **PRECAUCIONES**

- Hipopotasemia: control de las concentraciones séricas de potasio al inicio del tratamiento y, si fuera necesario, administrar potasio, ya que podría producirse hipokaliemia fatal en la conversión de anemia megaloblástica a eritropoyesis normal, como resultado de aumento de requerimiento de potasio en los eritrocitos.
- *Shock* anafiláctico y angioedema tras la administración parenteral de la vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda la administración de una dosis de prueba por vía intradérmica antes de administrar.
- Sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e hidroxocobalamina.
- En pacientes predispuestos puede precipitar una crisis gotosa.
- La respuesta terapéutica puede disminuir en caso de uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico y con la administración de medicamentos supresores de la médula ósea (como cloranfenicol).
- La administración de vitamina B<sub>12</sub> puede enmascarar una policitemia *vera*, porque la deficiencia

de vitamina B<sub>12</sub> puede suprimir los signos de policitemia *vera*.

- En caso de administración intravenosa, durante la misma, se podría producir hipertensión transitoria. La administración de grandes cantidades por vía intravenosa en una solución de nutrición parenteral diaria daría como resultado una pérdida casi total por orina.
- Alteraciones renales. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, insuficiencia renal y presencia de cristales de oxalato de calcio. Tras la administración de Cyanokit, se debe llevar a cabo una monitorización regular de la función renal hasta 7 días después del inicio del tratamiento.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Los efectos adversos de Megamilbedoce® son, en general, infrecuentes, aunque moderadamente importantes. Se describen sólo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y las de relevancia clínica, para el resto consultar ficha técnica (**no hay datos específicos en pacientes pediátricos**).

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuentemente, reducción del recuento de linfocitos; posible enmascaramiento de los signos de una policitemia *vera*.
- Trastornos del sistema nervioso: inquietud, mareo; con incidencia muy frecuente se puede producir dolor de cabeza.
- Trastornos vasculares: pueden producirse sofocos, edema periférico, trombosis vascular periférica; en tratamiento en infusión con hidroxocobalamina, muy frecuentemente se puede producir aumento de la presión sanguínea; con frecuencia desconocida, hipervolemia.
- Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, diarrea pasajera; frecuentemente, náuseas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: eritema y erupciones (predominantemente acneiformes); fotosensibilidad, prurito, urticaria.
- Trastornos renales y urinarios: muy frecuentemente, coloración rojiza de la orina.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor en el punto de inyección, infrecuentemente con la administración en infusión; frecuentemente, reacción en el sitio de la inyección.

Para Cyanokit® se han descrito reacciones adversas similares. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos disponibles, no es posible aplicar estimaciones de frecuencias.

**Los datos limitados en los niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) tratados con hidroxocobalamina no mostraron ninguna diferencia en el perfil de seguridad de la hidroxocobalamina entre los adultos y los niños.**

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Cloranfenicol: puede disminuir la respuesta terapéutica de la vitamina B<sub>12</sub>.
- Los anticonceptivos orales pueden reducir las concentraciones séricas de la vitamina B<sub>12</sub>.
- La absorción de B<sub>12</sub> a nivel del tracto gastrointestinal puede verse disminuida por aminoglucósidos, colchicina, mesalazina, anti-H<sub>2</sub>, anticonvulsivantes, preparaciones de potasio de liberación sostenida, radiaciones de cobalto en el intestino delgado, suplementes de ácido ascórbico y la ingesta excesiva de alcohol.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes** (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica):

- Presentación intramuscular: alcohol bencílico, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables.
- Presentación intravenosa: ácido clorhídrico.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en agosto de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis.* 2012;35:91-102.
- Couce ML, Bustos G, García-Alix A, *et al.* Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(2):183-188.
- Lexicomp. Hydroxocobalamin (vitamin B12a supplement and cyanide antidote): Drug information. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado en agosto de 2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Protocolos diagnóstico-terapéutico de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHPN-AEP. Disponibles en: [www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion-en-revision](http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion-en-revision)
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado en agosto de 2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** septiembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**