

VITAMINA B12

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas de la vitamina B12 (cobalamina):

- 1) La vitamina B12 (cobalamina) está indicada en caso de anemia macrocítica megaloblástica (anemia perniciosa).
- 2) La suplementación de vitamina B12 (cobalamina) está indicada en los estados carenciales en pacientes sometidos a gastrectomía o que presentan atrofia gástrica o neoplasia gástrica (secreción insuficiente de factor intrínseco); en caso de aporte dietético insuficiente (por ejemplo, dieta vegetariana "vegana"); en caso de malabsorción (estado inflamatorio grave del intestino delgado que provoca una absorción insuficiente del complejo factor intrínseco-vitamina B12).
- 3) La suplementación de vitamina B12 (cobalamina) está indicada en caso de aumento de la demanda por parte del organismo (embarazo, tirotoxicosis, anemia hemolítica, hemorragia, neoplasia, enfermedades renales o hepáticas).
- 4) La vitamina B12 está indicada en el tratamiento de neuritis y neuralgias: polineuritis tóxicas, polineuritis discrásicas, neuralgias del trigémino, neuralgias cervicobraquiales, síndromes espinocerebelosos, complicaciones neurológicas del alcoholismo crónico y de la diabetes, herpes zóster.

Posología

Monoterapia

Déficit nutricional

Oral.

Adultos: 50-150 mcg/día de vitamina B12.

Niños: 50-150 mcg/día, divididos en tres administraciones diarias.

Tomar la vitamina B12 durante las comidas o dentro de 1-2 horas para reducir el riesgo de irritación gástrica.

Déficit de vitamina B12 - Anemia macrocítica megaloblástica (Anemia perniciosa)

Intranasal.

Adultos: 500 mcg de vitamina B12 (cianocobalamina) en forma de spray o gel nasal en cada fosa nasal una vez por semana. No comer ni beber líquidos durante la hora anterior y posterior a la administración intranasal. La terapia intranasal puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento, en ausencia de síntomas neurológicos, una vez que los niveles de vitamina B12 se han normalizado tras la terapia intramuscular.

Oral.

Adultos: dosis mínima de 300 mcg/día de vitamina B12 (cianocobalamina).

Niños: 60 gotas/día (20 gotas tres veces al día) de solución (conteniendo cianocobalamina 20 mcg/ml) durante las comidas.

Lactantes: 40 gotas/día (20 gotas dos veces al día) de solución (conteniendo cianocobalamina 20 mcg/ml) durante las comidas.

En pacientes con deficiencia de vitamina B12, en presencia de anomalías hematológicas y neurológicas, la administración oral de cianocobalamina (2 mg/día) ha demostrado ser tan eficaz como la administración intramuscular mensual (Butler et al., 2006; Vidal-Alaball et al., 2005; Kuzminski et al., 1998).

Intramuscular.

Adultos: 0,2-1 mg de vitamina B12 (cianocobalamina o hidroxocobalamina) en días alternos durante 1-2 semanas; posteriormente 0,25 mg/semana hasta la normalización del cuadro hematológico. Dosis de mantenimiento de vitamina B12 (cianocobalamina): 1 mg una vez al mes.

Niños: 1-5 mg de vitamina B12 (cianocobalamina o hidroxocobalamina) a administrar en un periodo de 2 o más semanas (cada dosis individual equivalente a 100 mcg). Posteriormente, para la terapia de mantenimiento, administrar 30-50 mcg de vitamina cada mes.

Síndromes anémicos

Subcutánea, intramuscular.

Adultos: 0,5-1 mg/semana.

Síndromes neurológicos

Subcutánea, intramuscular.

Adultos: 0,5-1 mg/día.

Alteración del metabolismo de la vitamina B12

Intramuscular.

Niños: 1 mg/día de vitamina B12, preferiblemente en forma de hidroxocobalamina, en asociación con carnitina y betaína (205 mg/kg/día).

Formulaciones combinadas

Suplementos

Vitamina B12 (cianocobalamina) más gluconato de calcio más glicoeptonato de calcio

Oral.

Niños: 50-100 mcg/día (vitamina B12) más 0,75-1,5 mg/día (gluconato de calcio) más 0,93-1,86 mg/día (eptagluconato de calcio).

Vitamina B12 (cianocobalamina) más arginina pidolato

Oral.

Adultos: 150 mcg/día (vitamina B12) más 900 mg/día (arginina).

Niños (hasta 6 años): 50 mcg/día (vitamina B12) más 300 mg/día (arginina).

Niños (mayores de 6 años): 100 mcg/día (vitamina B12) más 600 mg/día (arginina).

Vitamina B12 (cianocobalamina) más levoglutamida más racefosfoserina

Oral.

Adultos: 0,4-0,8 mg/día (vitamina B12) más 60-120 mg/día (levoglutamida) más 60-120 mg/día (fosfoserina) o bien 500-1000 mcg (vitamina B12) más 60-120 mg/día (levoglutamida) más 40-80 mg/día (racefosfoserina) o bien un frasco (conteniendo vitamina B12 0,5 mg más levoglutamida 70 mg más fosfoserina 40 mg) o más al día.

Vitamina B12 (cianocobalamina) más hematoporfirina

Oral.

Adultos: 2-4 mg/día (vitamina B12) más 4-6 mg/día (hematoporfirina).

Preparados multivitamínicos

Vitamina B12 (cianocobalamina) más benfotiamina más vitamina B6 (piridoxina)

Oral.

Adultos: 500-1500 mcg/día (vitamina B12) más 100-300 mg/día (benfotiamina) más 150-450 mg/día (vitamina B6).

Vitamina B12 (cianocobalamina) más vitamina B6 (piridoxina) más cocarboxilasa

Intramuscular.

Adultos: 0,5 mg/día (vitamina B12) más 38,3 mg/día (cocarboxilasa) más 300 mg/día (vitamina B6) o bien 1000 mcg/día (vitamina B12) más 25 mg/día (cocarboxilasa) más 100 mg/día (vitamina B6).

Vitamina B12 (cianocobalamina) más vitamina B1 (tiamina)

Intramuscular.

Adultos: 2 ml/día de solución (conteniendo 1000 mcg de vitamina B12 más 25 mg de vitamina B1).

Vitamina B12 (cianocobalamina) más ácido fólico más nicotinamida más vitamina C (ácido ascórbico)

Intramuscular, intravenosa, perfusiones venosas lentas.

Adultos: 714-5000 mcg/día (vitamina B12) más 0,2-1,7 mg/día (ácido fólico) más 4,5-24 mg/día (nicotinamida) más 43-300 mg/día (vitamina C).

Niños: 1250-2500 mcg/día (vitamina B12) más 0,35-0,7 mg/día (ácido fólico) más 6-12 mg/día (nicotinamida) más 75-150 mg/día (vitamina C).

Vitamina B12 (hidroxocobalamina) más vitamina B6 (piridoxina) más vitamina B1 (tiamina)

Oral.

Adultos: 400-800 mg/día (clorhidrato de tiamina) más 600-1200 mg/día (clorhidrato de piridoxina) más 1000-2000 mcg/día (hidroxocobalamina).

Preparados con acción laxante

Vitamina B12 (cianocobalamina) más cáscara sagrada más boldo más inositol

Oral.

Adultos: 50-100 mcg/día (vitamina B12) más 120-240 mg/día (cáscara sagrada) más 12-24 mg/día (boldo) más 250-500 mg/día (inositol) antes de las principales comidas.

Preparados antianémicos

Vitamina B12 (cianocobalamina) más inosina

Oral.

Adultos: 0,3 mg/día (vitamina B12) más 90 mg/día (inosina).

Vitamina B12 (cianocobalamina) más calcio folinato

Oral.

Adultos: 2 mg/día (vitamina B12) más 0,4 mg/día (calcio folinato).

Intramuscular.

Adultos: 1-4 mg/día (vitamina B12) más 0,45-1,8 mg/día (calcio folinato) en días alternos.

Preparados estimulantes del sistema nervioso (Nootrópicos)

Vitamina B12 (cianocobalamina) más fosfátidos cerebrales

Intramuscular.

Adultos: 1000 mcg/día (vitamina B12) más 12 mg/día (fosfolípidos de corteza cerebral).

Preparados para nutrición parenteral

Vitamina B12 (cianocobalamina) más vitamina B1 (tiamina) más riboflavina más nicotinamida más vitamina B6 (piridoxina) más ácido pantoténico más vitamina C (ácido ascórbico) más biotina más ácido fólico

Intravenosa.

Adultos, niños (peso > 10 kg): 10 ml/día de solución (conteniendo vitamina B12 5 mcg más vitamina B1 2,5 mg más riboflavina 3,6 mg más nicotinamida 40 mg más vitamina B6 4 mg más ácido pantoténico 15 mg más vitamina C 100 mg más biotina 60 mcg más ácido fólico 0,4 mg) adecuadamente diluida por vía intravenosa.

Niños (peso < 10 kg): administrar 1 ml/kg/día de solución (conteniendo vitamina B12 5 mcg más vitamina B1 2,5 mg más riboflavina 3,6 mg más nicotinamida 40 mg más vitamina B6 4 mg más ácido pantoténico 15 mg más vitamina C 100 mg más biotina 60 mcg más ácido fólico 0,4 mg) adecuadamente diluida.

Contraindicaciones

Contraindicaciones del uso de vitamina B12 (cobalamina):

- 1) hipersensibilidad a la vitamina B12 y al cobalto;
- 2) atrofia óptica hereditaria de Leber (riesgo de empeoramiento).

Advertencias

Diagnóstico diferencial: la anemia megaloblástica inducida por la carencia de vitamina B12 también puede ser causada por un déficit de ácido fólico. Es necesario identificar la causa desencadenante de la anemia megaloblástica para evitar el riesgo de una progresión irreversible de los síntomas neurológicos asociados a la carencia de vitamina B12, pero no a la del ácido fólico (la administración de 0,1 mg/día de ácido fólico induce la remisión de los síntomas de anemia en pacientes con déficit de vitamina B12 y, viceversa, 10 mcg/día de vitamina B12 en pacientes con déficit de ácido fólico). En algunos casos, la suplementación con dosis elevadas de ácido fólico, en lugar de mejorar los síntomas clínicos de la anemia, ha provocado su empeoramiento (Johnson, 2007): en los alimentos y suplementos la dosis de ácido fólico no debería superar la cantidad de 1000 mcg/día (Institute of Medicine, 1998). Otras causas posibles de macrocitosis (glóbulos rojos más grandes de lo normal, característicos también de la anemia megaloblástica) incluyen alcoholismo, cirrosis hepática, hipotiroidismo, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, causas iatrogénicas (medicamentos citotóxicos antivirales y antineoplásicos), y embarazo.

Monitorización de los niveles de vitamina B12: controlar los niveles séricos de vitamina B12 después de un mes del inicio del tratamiento y ante cualquier variación, posteriormente a intervalos de 3-6 meses. Niveles de vitamina B12 inferiores a 200 pg/ml se consideran indicativos de un déficit de la vitamina. También los niveles de homocisteína y de ácido metilmalónico pueden ser indicativos de hipovitaminosis por B12. La homocisteína aumenta en caso de bajos niveles de B12 (>13 micromoles/L), pero dado que también depende de otros factores (vitamina B6 y ácido fólico), es un marcador poco específico. El ácido metilmalónico es un marcador más específico, ya que su conversión a acetyl-CoA depende directamente de la vitamina B12: en caso de carencia de vitamina B12, los niveles séricos de ácido metilmalónico aumentan (> 0,4 micromoles/L) (Klee, 2000).

Pacientes ancianos: aproximadamente entre el 10-30% de los pacientes ancianos presenta algún grado de atrofia gástrica, lo cual podría afectar la absorción intestinal de la vitamina B12. En presencia de déficit de vitamina B12, se recomienda la suplementación con complementos que, a diferencia de los alimentos, contienen vitamina B12 (cianocobalamina) en forma libre, no unida a proteínas, y por tanto disponible para ser absorbida.

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): la vitamina B12, en forma de hidroxicobalamina, ha sido asociada a crisis hemolíticas en pacientes con déficit de G6PD. El déficit de G6PD es una enfermedad genética, de transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Los pacientes que carecen de la enzima son propensos a crisis hemolíticas recurrentes. Se han identificado varias variantes de la enfermedad y, en los casos más graves, las crisis hemolíticas pueden ocurrir incluso en ausencia de factores desencadenantes.

Uremia, infecciones, cloranfenicol, déficit de hierro o de ácido fólico: pueden enmascarar o impedir la respuesta farmacológica al tratamiento con vitamina B12. En caso de infecciones a nivel intestinal, la cantidad excesiva de bacterias podría reducir la absorción de la vitamina B12 debido a su unión con la propia vitamina.

Anticonceptivos orales: las pacientes que utilizan anticonceptivos orales podrían presentar una disminución de los niveles plasmáticos de vitamina B12 (278 vs 429 ng/ml en mujeres usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales, respectivamente) (Lussana et al., 2003). Sin embargo, en mujeres sanas, el uso de anticonceptivos orales no hace necesaria la suplementación de vitamina B12 (Mooij et al., 1991).

Hipopotasemia, trombocitosis: durante la normalización de la eritropoyesis en pacientes con anemia macrocítica megaloblástica grave tras el inicio de la terapia con vitamina B12, podría aumentar el riesgo de hipopotasemia y trombocitosis (especialmente durante las primeras 24 horas desde el inicio del tratamiento con vitamina B12). Por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio y de plaquetas.

Policitemia vera: dado que la carencia de vitamina B12 puede enmascarar los signos clínicos de la policitemia vera, el tratamiento con cianocobalamina podría hacer que la enfermedad se manifieste de manera evidente.

Rinitis alérgica, infecciones de las vías respiratorias superiores: dado que los datos disponibles en la literatura sobre la eficacia de la administración intranasal de vitamina B12 en pacientes con rinitis alérgica o infecciones de las vías respiratorias superiores son limitados, se recomienda preferir otra vía de administración de la vitamina en presencia de estas patologías.

Enfermedad tiroidea autoinmune (AITD): los pacientes con tiroiditis autoinmune presentan un riesgo aumentado de desarrollar anemia perniciosa (anemia causada por una reducción en la absorción de vitamina B12) en comparación con la población general. En un estudio clínico, la prevalencia de anemia perniciosa en pacientes con niveles bajos de vitamina B12 (≤ 133 pmol/L) y niveles elevados de gastrina fue del 31% (Ness-Abramof et al., 2006).

Neoplasia gástrica: los pacientes con anemia perniciosa tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar carcinoma gástrico. La anemia perniciosa es reconocida como un factor de riesgo para el cáncer gástrico junto con la infección por *H. pylori*, factores dietéticos (por ejemplo, consumo elevado de alimentos salados), tabaquismo y antecedentes de gastrectomía parcial (Krejs, 2010). Se recomienda realizar una evaluación endoscópica inicial, que deberá repetirse únicamente en presencia de síntomas y/o anomalías histológicas (displasia) (el uso de la endoscopia como cribado es un tema en debate).

Patologías inflamatorias intestinales (ej. celiaquía, enfermedad de Crohn): los pacientes que presentan inflamación crónica difusa de la mucosa intestinal pueden experimentar una reducción en la absorción de vitamina B12, con una progresiva pérdida de las reservas hepáticas de la vitamina. En estos pacientes, una leve alteración de la función cognitiva podría representar, a largo plazo, el único síntoma de la patología inflamatoria intestinal antes de la aparición de anemia megaloblástica.

Resección quirúrgica gastrointestinal: los pacientes sometidos a resección quirúrgica gástrica o del intestino delgado deben ser monitorizados cuidadosamente después de la intervención para verificar los niveles de vitamina B12 y, en caso necesario, proceder a la administración de suplementos vitamínicos.

Anomalías gástricas asociadas a anemia perniciosa: en los pacientes con anemia perniciosa puede observarse un aumento de los niveles de gastrina (16,5% de los casos), reducción del pepsinógeno I (22% de los casos), aclorhidria (29% de los casos) y presencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas (23% de los casos) (Juncà et al., 2006).

Los niveles de gastrina suelen estar elevados (>1000 pg/ml) debido a la falta de control por parte del ácido clorhídrico, cuya producción en el estómago resulta reducida o ausente debido a la atrofia gástrica.

Dieta vegetariana: las personas que siguen dietas vegetarianas estrictas, eliminando completamente carne, pescado, huevos y leche, deben consumir suplementos que contengan vitamina B12 o alimentos fortificados (como cereales enriquecidos con vitamina B12) para evitar desarrollar una hipovitaminosis. Los niños lactantes de madres que siguen una dieta vegetariana estricta (ej. dieta "vegana") están particularmente en riesgo de sufrir deficiencia de vitamina B12 a los pocos meses de vida, con consecuencias graves sobre el desarrollo físico y neurológico (Kaiser, Allen, 2008; von Schenck et al., 1997).

Embarazo: la vitamina B12 es una vitamina esencial y durante el embarazo sus requerimientos aumentan. Los niveles de ingesta diaria recomendada de vitamina B12 pasan de 2 mcg/día a 2,2 mcg/día (niveles recomendados de nutrientes definidos por la Sociedad Italiana de Nutrición Humana). Por tanto, se recomienda asegurar un aporte adecuado.

Lactancia: la concentración de vitamina B12 en la leche materna es similar a la concentración en sangre.

Suplementos energéticos: la suplementación con vitamina B12 no ha demostrado mejorar el rendimiento físico en sujetos con un aporte dietético adecuado de esta vitamina (Lukaski, 2004).

Interacción

Colchicina, ácido para-aminosalicílico, alcohol (en grandes cantidades): el consumo de estas sustancias durante más de dos semanas puede provocar malabsorción de vitamina B12. En pacientes en tratamiento prolongado con ácido para-aminosalicílico y en aquellos en tratamiento con colchicina a dosis elevadas, se recomienda monitorizar los niveles séricos de vitamina B12 (Davis, 1985).

Cloranfenicol: puede retrasar o interrumpir la respuesta de los reticulocitos (precursores directos de los eritrocitos o glóbulos rojos; constituyen aproximadamente el 2% de los eritrocitos circulantes) a la suplementación de vitamina B12.

Fenitoína, fenobarbital, primidona: estos fármacos se han asociado con una disminución en la absorción de vitamina B12. En pacientes en tratamiento con estos medicamentos, una disponibilidad reducida de vitamina B12 podría contribuir a la aparición de efectos secundarios de tipo neurológico. Se recomienda mantener un aporte adecuado de vitamina B12 durante la terapia con fenitoína, fenobarbital y primidona.

Inhibidores H2 (cimetidina, famotidina, ranitidina), inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol): pueden reducir la absorción de la vitamina B12 contenida en los alimentos, pero no la de la vitamina presente en los suplementos. La vitamina B12 en los alimentos, ligada a proteínas, requiere del ácido clorhídrico para ser liberada y disponible para unirse al factor intrínseco; la acción de los inhibidores H2 y de los IBP sobre la acidez gástrica podría, por tanto, interferir en la liberación de vitamina B12 en forma "libre" (Bradford, Taylor, 1999; Howden, 2000). En los suplementos, la vitamina B12 ya se encuentra en forma "libre". Una hipovitaminosis de vitamina B12 en pacientes en tratamiento con IBP podría presentarse en caso de tratamientos prolongados (Valuck, Ruscin, 2004); con los inhibidores H2 este riesgo parecería ser más raro y limitado a pacientes con reservas inadecuadas de vitamina B12 (Termanini et al., 1998; Force, Nahata, 1992). Se recomienda monitorizar los niveles de vitamina B12 en caso de tratamientos prolongados con IBP a dosis elevadas.

Irradiación con cobalto: puede reducir la absorción intestinal de vitamina B12 (McBrien, 1973).

Metformina: la administración de metformina se ha asociado con una reducción en la absorción de vitamina B12. Las hipótesis para explicar esta interacción farmacológica incluyen: alteración de la motilidad gastrointestinal, crecimiento excesivo de la flora bacteriana, interferencia con la absorción calcio-dependiente del complejo vitamina B12-factor intrínseco (Liu et al., 2006; Buvat, 2004; Bauman et al., 2000). En un estudio clínico en el que pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados con metformina (850 mg tres veces al día) o placebo durante aproximadamente 4 años, la reducción media de los niveles de vitamina B12 fue de alrededor del 19%, con un riesgo absoluto de desarrollar un déficit de vitamina B12 (<150 pmol/L) del 7,2% (p=0,004) (con un número necesario a tratar para observar un evento adverso de 13,8 durante 4,3 años) y un riesgo absoluto de presentar niveles bajos de vitamina (150-220 pmol/L) del 11,2% (p=0,001) (con un número

necesario a tratar de 8,9 durante 4,3 años). La disminución de los niveles de vitamina B12 también se asoció con un aumento de la homocisteína (la vitamina cataliza la conversión de homocisteína a metionina), cuya concentración elevada constituye un factor de riesgo cardiovascular (concentraciones de homocisteína: 14,9 vs 18,1 vs 23,7 micromol/L respectivamente en pacientes con niveles normales de vit. B12 >220 pmol/L, niveles bajos 150-220 pmol/L y niveles insuficientes <150 pmol/L) (De Jager et al., 2010). Los pacientes diabéticos con deficiencia de vitamina B12, por tanto, estarían expuestos a un incremento del riesgo cardiovascular debido a la presencia de dos factores de riesgo independientes: diabetes e hiperhomocisteinemia.

Con base en estos datos, se recomienda monitorizar periódicamente la concentración plasmática de vitamina B12 en pacientes diabéticos que toman metformina.

Neomicina: la administración oral de neomicina podría reducir la absorción de vitamina B12 (Davis, 1985).

Nicotina: podría reducir la absorción de vitamina B12 (Piyathilake et al., 1994).

Potasio: la administración de algunas sales de potasio (cloruro y citrato) puede provocar una reducción en la absorción de vitamina B12.

Óxido nitroso: el óxido nitroso puede provocar la oxidación e inactivación de la vitamina B12. En pacientes con niveles bajos de vitamina B12 (déficit subclínico), tratados con óxido nitroso (anestesia), podrían presentarse síntomas neurológicos por deficiencia de vitamina B12 a días o semanas del tratamiento: neuropatía sensorial, mielopatía, encefalopatía. El efecto del óxido nitroso en sujetos con niveles normales de vitamina B12 puede considerarse insignificante. Se recomienda verificar los niveles de vitamina B12 antes de proceder a una anestesia con óxido nitroso.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): las resinas de intercambio iónico utilizadas para reducir los niveles de colesterol podrían disminuir la absorción intestinal de la vitamina B12 complejada con el factor intrínseco. In vitro, la colestiramina no ha demostrado absorber la vitamina B12 "libre" (Leonard et al., 1979; Andersen, Schjonsby, 1978). La administración de colestiramina a pacientes pediátricos (seguimiento de 2,5 años) no se asoció a cambios en los niveles de vitamina B12.

Vitamina C: datos preliminares indicarían un efecto negativo de la suplementación con vitamina C sobre la vitamina B12, efecto que sería antagonizado por el hierro y los nitratos. Se recomienda dejar transcurrir al menos una hora entre la administración de ambas vitaminas.

Efectos indeseables

Efectos secundarios observados en los ensayos clínicos en pacientes tratados con vitamina B12 (cianocobalamina, hidroxicobalamina) por vía intramuscular

Cardiovasculares: insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, trombosis periférica vascular.

Dermatológicos: erupción acneiforme, prurito, exantema transitorio.

El acné iatrogénico (de origen farmacológico) se distingue del acné vulgar por la ausencia de comedones, el inicio repentino y el compromiso de zonas cutáneas no típicas (diferentes de la cara, la espalda y el pecho).

Hematológicos: policitemia vera.

La policitemia vera es una enfermedad de la célula madre hematopoyética, la célula progenitora de todas las células sanguíneas, caracterizada por la proliferación excesiva de glóbulos rojos y, en menor medida, de granulocitos y plaquetas.

Gastrointestinales: diarrea (de grado moderado y transitoria).

Sistémicos: sensación de hinchazón generalizada; reacciones anafilácticas hasta shock y muerte.

Efectos secundarios observados en los ensayos clínicos en pacientes tratados con vitamina B12 (cianocobalamina) por vía intranasal

Aparato respiratorio: rinitis.

Centrales: cefalea, parestesia.

Gastrointestinales: glositis, náuseas.

Sistémicos: astenia, infecciones.

Toxicidad

Sobredosis: en caso de dosis elevadas de vitamina B12 (cianocobalamina), la cantidad excedente se elimina a través de la orina, sin provocar efectos tóxicos por acumulación. En los ensayos clínicos, la administración de 0,4 mg durante 40 meses y de 1 mg durante 5 años no se ha asociado a efectos adversos (Liebson, 2006). Se han reportado reacciones alérgicas, acné y exacerbación de la psoriasis.

Toxicidad reproductiva: no se disponen de estudios in vivo ni en humanos sobre los efectos de la vitamina B12 (cobalamina) sobre la capacidad reproductiva y la toxicidad embriofetal, por lo que la FDA ha clasificado la vitamina B12 en la clase C para su uso durante el embarazo. En esta clase se incluyen los fármacos para los cuales no existen estudios en mujeres y los estudios en animales han mostrado efectos perjudiciales sobre el feto (teratogénicos, letales u otros), o los fármacos para los cuales no existen estudios ni en humanos ni en animales. Un fármaco de clase C solo debe administrarse si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. La vitamina B12 es una vitamina esencial y dado que su requerimiento aumenta durante el embarazo, se recomienda un aporte adecuado.

Propiedades Farmacologicas

La vitamina B12 (cobalamina) (INN: cianocobalamina) es una vitamina hidrosoluble, inactivada por la luz y el calor. Su estructura química se caracteriza por un anillo porfirínico con un átomo de cobalto en la posición central al que se une un nucleótido y un residuo que puede cambiar originando diferentes cobalaminas: la cianocobalamina y la hidroxicobalamina son las formas en las que la vitamina B12 está disponible para su uso terapéutico (de las dos, la cianocobalamina es la forma más estable); la metilcobalamina y la desoxiadenosilcobalamina son las formas en las que la vitamina B12 está presente y es utilizada en la célula. Por lo tanto, la vitamina B12 es en realidad un complejo vitamínico, definible como complejo vitamina B12.

La cantidad diaria recomendada de vitamina B12 en la población adulta y pediátrica según los niveles de ingesta diaria recomendados (LARN) por la Sociedad Italiana de Nutrición es la siguiente (directrices de 1996):

- Lactante (hasta 12 meses): 0,5 mcg/día
- Niño (edad <4 años): 0,7 mcg/día
- Niño (edad <7 años): 1 mcg/día
- Niño (edad <11 años): 1,4 mcg/día
- Adulto, niño (edad >11 años): 2 mcg/día
- Embarazo: 2,2 mcg/día
- Lactancia: 2,6 mcg/día

Los niveles recomendados de vitamina B12 (RDA, Recommended Dietary Allowances) indicados por el Institute of Medicine de EE. UU. son ligeramente más altos (Institute of Medicine, 1998):

- Lactante (0-6 meses): 0,4 mcg/día
- Niño (7-12 meses): 0,5 mcg/día
- Niño (edad <4 años): 0,9 mcg/día
- Niño (edad <9 años): 1,2 mcg/día
- Niño (edad <14 años): 1,8 mcg/día
- Adulto, niño (edad >14 años): 2,4 mcg/día
- Embarazo: 2,6 mcg/día
- Lactancia: 2,8 mcg/día

La vitamina B12 (cobalamina) es sintetizada por bacterias, incluida la flora bacteriana intestinal que produce una cantidad mínima de la misma, por hongos y algas; no es sintetizable por animales o plantas. Dado que para la absorción de la vitamina B12 es imprescindible la presencia de una glicoproteína, el factor intrínseco, secretada por las células parietales del estómago, la vitamina B12 producida por la flora intestinal, al no poder unirse al factor intrínseco, no es absorbible. La vitamina B12 unida al factor intrínseco se absorbe en la parte distal del íleon. La capacidad de unión con el factor intrínseco puede saturarse: tras la administración por vía oral de 500 mcg de vitamina B12, se absorben aproximadamente 10 mcg (Carmel, 2008), y tras la administración de dosis mayores, la cantidad absorbida se reduce significativamente.

La cantidad de vitamina B12 perdida diariamente (aproximadamente 0,15%) se reintegra a través de la alimentación: carne, en particular hígado, pescado, huevos, leche y derivados. En los alimentos, la vitamina B12 está unida a las proteínas y requiere la presencia de ácido clorhídrico y proteasas gástricas para ser liberada y disponible para la absorción. En los alimentos fortificados y en los suplementos, sin embargo, la vitamina B12 se agrega como cianocobalamina, en forma ya "liberada".

La vitamina B12 (cobalamina) se acumula en el hígado (en el individuo adulto: 3000-5000 mcg) y se encuentra en trazas en las heces y en la orina. La cantidad en la orina aumenta considerablemente cuando la vitamina B12 se administra por vía parenteral en dosis altas, superiores a la capacidad de almacenamiento del hígado y a la cantidad transportable por la proteína plasmática específica, la transcobalamina II.

En la célula, la vitamina B12 actúa como coenzima del folato en las reacciones de síntesis de ADN y ARN. Su deficiencia provoca el cese de la división celular. Las células que más rápidamente se ven afectadas por esta situación son aquellas con un alto recambio celular, como las células de la médula ósea (anemia macrocítica megaloblástica) y del epitelio gastrointestinal (glositis, aftas, diarrea, malabsorción). Además, dado que la vitamina B12 interviene en el metabolismo de los lípidos, su déficit también se asocia a síntomas neurológicos (neuropatía desmielinizante).

A nivel de la médula ósea, la falta de vitamina B12 (cobalamina) se evidencia con el aumento del número y tamaño de las células precursoras de los glóbulos rojos (megaloblastos) y la presencia de pocos elementos maduros. En la sangre, los eritrocitos circulantes son más grandes (macrocitosis), pero más débiles y frágiles (anemia macrocítica megaloblástica). En los casos más graves, la anemia megaloblástica puede evolucionar a pancitopenia. A nivel neurológico, el déficit de vitamina B12 puede causar daños irreversibles por desmielinización de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal (mielosis funicular). Los síntomas neurológicos incluyen parestesias, pérdida de la sensación de la posición y las vibraciones, pérdida de memoria, confusión, irritabilidad, pérdida de la vista, desilusión, alucinaciones y psicosis.

Las reacciones bioquímicas en las que la vitamina B12 (cianocobalamina) participa como coenzima son la conversión del metilmalonil-CoA a succinil-CoA (forma activa de la vitamina B12: adenosilcobalamina) y la conversión del 5-metil-tetrahidrofolato y homocisteína a tetrahidrofolato y cisteína (forma activa de la vitamina B12: metilcobalamina).

La primera reacción, la transformación del metilmalonil-CoA en succinil-CoA, es un paso importante en la síntesis de los ácidos grasos; el succinil-CoA entra en el ciclo de Krebs, a través del cual la célula produce la energía necesaria para su supervivencia, y está involucrado en la síntesis de hemoglobina. En ausencia de vitamina B12, el metilmalonil-CoA se acumula, se forman ácidos grasos anómalos que se depositan en las membranas fosfolipídicas. Es probable que la presencia de estos ácidos grasos sea en parte responsable de los efectos neurológicos debidos a la deficiencia de vitamina B12.

En la reacción de conversión de homocisteína a metionina, un aminoácido esencial, se produce simultáneamente la formación de tetrahidrofolato, que representa la

forma en la que el ácido fólico puede ser utilizado por la célula a partir de su precursor, el 5-metil-tetrahidrofolato. Los derivados del ácido fólico son indispensables en la síntesis de las bases purínicas, que junto con las bases pirimidínicas forman parte de la estructura del ADN y ARN. La metionina interviene en la síntesis de colina, fosfolípidos y la proteína básica de la mielina; la S-adenosil-metionina es un donador universal de metilos (grupos CH₃) para sustratos que incluyen ADN y ARN, hormonas, lípidos y proteínas. La falta de vitamina B12 provoca, por un lado, el acumulamiento de homocisteína y, por otro, de folato no utilizable (el acumulamiento de 5-metil-folato se denomina también "trampa de metilo", ya que el folato queda atrapado como derivado metilado). Esta reacción constituye el punto de encuentro entre la bioquímica de la cobalamina y la del ácido fólico, y explica por qué la suplementación con ácido fólico puede corregir parcialmente los síntomas no neurológicos de la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 (la anemia megaloblástica, de hecho, también puede ser causada por una deficiencia de ácido fólico). Sin embargo, como a pesar del aporte de ácido fólico los síntomas neurológicos persisten, es importante determinar si la anemia megaloblástica se debe a una falta de ácido fólico o de vitamina B12; en el segundo caso, un tratamiento inadecuado podría llevar a la progresión de la toxicidad neuronal hasta un estadio irreversible (Montgomery et al., 1981).

Dado que la deficiencia de vitamina B12 provoca el acumulamiento de homocisteína, el aumento de los niveles de este aminoácido constituye un marcador tanto de alteraciones genéticas en el metabolismo de la vitamina como de condiciones de déficit (Fowler et al., 2005). El aumento de los niveles de homocisteína es un factor de riesgo cardiovascular independiente y se ha relacionado también con la enfermedad de Alzheimer y con la capacidad cognitiva de pacientes mayores no afectados por demencia (Refsum et al., 2006; Clarke et al., 1998; Seshadri et al., 2002). La hiperhomocisteinemia se ha demostrado ser un factor pro-trombógeno, reduce la funcionalidad endotelial, promueve la peroxidación lipídica y la proliferación de células de la musculatura lisa vascular, y ha sido asociada con enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (Clarke et al., 2007; Refsum et al., 2006; Refsum et al., 1998; Siri et al., 1998; Malinow, 1995; Selhub et al., 1995).

Se ha hipotetizado que la suplementación con vitaminas del grupo B, específicamente B6 y B12, y con ácido fólico, reduciendo los niveles de homocisteína, podría influir en la función cognitiva de los pacientes mayores. Sin embargo, los estudios realizados tanto en pacientes con demencia como en aquellos sin demencia han dado resultados contradictorios (Aisen et al., 2008; Clarke, Bennet, 2008; Durgan et al., 2007; Schulz, 2007).

En el ámbito cardiovascular, según los estudios disponibles, la suplementación con vitamina B12, B6 y ácido fólico para reducir los niveles de homocisteína no ha sido efectiva para reducir el riesgo cardiovascular en la población masculina en prevención secundaria y en la población femenina de alto riesgo (con eventos cardiovasculares previos o con al menos tres factores de riesgo cardiovascular), a pesar de la reducción de los niveles de homocisteína (SEARCH Collaborative Group, 2010; Albert et al., 2008; Ebbing et al., 2008; Lonn, 2008; Bonaa et al., 2006; American Heart Association Nutrition Committee, 2006; Lonn et al., 2006; LicToole et al., 2004).

En el adulto humano, la cantidad de vitamina B12 (cobalamina) presente en el hígado como reserva y el hecho de que la vitamina experimente recirculación enterohepática (la cantidad excretada con la bilis es reabsorbida en el intestino) permite cubrir una eventual deficiencia alimentaria incluso durante algunos años, antes de que aparezcan síntomas clínicos evidentes. Los niños, en cambio, que disponen de una cantidad de reserva menor, son más vulnerables a los efectos tóxicos de la deficiencia alimentaria de vitamina B12 (por ejemplo, dieta vegetariana). La eliminación de carne y productos lácteos de la dieta (dieta vegetariana "vegana") durante la infancia (hasta los 6 años) ha sido asociada en la adolescencia con déficit de vitamina B12 y con respuestas inferiores en pruebas cognitivas en comparación con los niños que fueron alimentados en sus primeros años de vida con una dieta completa (Louwman et al., 2000).

Otras causas de disminución en el aporte de vitamina B12 incluyen la reducción o ausencia del factor intrínseco primaria (anemia perniciosa genética o autoinmune) o secundaria (gastrectomía, gastritis atrófica) y malabsorción debido a diverticulosis del intestino delgado, ileítis, fístulas íleo-cólicas, resección ileal (enfermedad de Crohn), esprúe tropical (enfermedad de etiología desconocida caracterizada por malabsorción y alteraciones de la mucosa del intestino delgado), proliferación de bacterias gramnegativas con estasis del contenido intestinal, presencia de parásitos (por ejemplo, difilobotriasis, infección por tenia del pescado) o causas iatrogénicas (por fármacos) (Festen, 1991). Una deficiencia de vitamina B12 también puede ser causada por un aporte reducido en caso de aumento de la demanda: embarazo, tirotoxicosis, anemia hemolítica, hemorragia, carcinomas, enfermedades renales y hepáticas. Más raramente, la deficiencia de vitamina B12 puede deberse a un déficit congénito del sitio de absorción intestinal (el complejo vitamina B12-factor intrínseco se absorbe mediante un mecanismo de transporte activo).

La prueba de Schilling permite medir la absorción y excreción renal de vitamina B12 (cianocobalamina) radiomarcada y orientar el diagnóstico en caso de déficit. En los pacientes que padecen anemia perniciosa, la adición de factor intrínseco exógeno provoca un aumento en la absorción y excreción de la vitamina. Si en cambio la causa de la hipovitaminosis es una patología inflamatoria de la pared del íleon o esprúe, la falta de absorción de la cobalamina será independiente de la adición de factor intrínseco exógeno.

La deficiencia de vitamina B12 (cianocobalamina) se manifiesta con fatiga, astenia, fluctuaciones del estado de ánimo, pérdida de memoria, debilidad en las extremidades, dificultad para caminar, hormigueo, parálisis. El tratamiento farmacológico prevé la administración de vitamina B12 por vía parenteral. Si el déficit de vitamina B12 se debe a una patología subyacente resoluble, la suplementación vitamínica continúa hasta la normalización de los niveles de vitamina; si el estado carencial no es resoluble (por ejemplo, secreción insuficiente de factor intrínseco, anomalías genéticas relacionadas con el sitio de absorción, etc.), la terapia debe continuar durante toda la vida.

Cuando el déficit de vitamina B12 se deriva de defectos en su metabolismo, los signos clínicos aparecen en las primeras etapas de la vida del niño y se acompañan de retraso en el crecimiento tanto físico como neurológico. En el primer año de vida, el niño presenta dificultades en la alimentación, un crecimiento general peso/talla por

debajo de lo normal, retraso psicomotor, crisis epilépticas y microcefalia. Posteriormente aparecen retraso mental, psicosis deficitaria y espasticidad, y a nivel circulatorio microangiopatía trombótica con daño multiorgánico causado por isquemias repetidas. El tratamiento prevé la administración parenteral de vitamina B12, preferentemente en forma de hidroxocobalamina, a una dosis de 1 mg/día, en asociación con carnitina y betaína (250 mg/kg/día) (Sghirlanzoni, 2004).

La vitamina B12 utilizada en terapia se administra en forma de cianocobalamina o hidroxocobalamina; la hidroxocobalamina, al unirse en mayor cantidad a las seroproteínas plasmáticas (transcobalamina), permanece por más tiempo en la circulación sanguínea. La respuesta farmacológica a la suplementación de vitamina B12 es rápida: en 48 horas la médula ósea presenta un aspecto normal, la reticulocitosis comienza después de 2-3 días y los niveles de hemoglobina empiezan a aumentar en la primera semana, normalizándose en un plazo de 1 a 2 meses.

Algunos estudios han evidenciado una deficiencia de vitamina B12 en niños afectados por patógenos del tracto gastrointestinal, incluidos *Helicobacter pylori* y *G. lamblia*. No se sabe si en estos niños el patógeno es la causa del déficit vitamínico debido a malabsorción, o si una ingesta insuficiente de vitamina B12 favorece la colonización por parte de estas bacterias (Shuval-Sudai, Granot, 2003; Olivares et al., 2002).

La vitamina B12 también parecería ofrecer protección frente a la infección por rotavirus, enteropatógeno responsable de diarreas agudas en la población pediátrica (Long et al., 2007).

Farmacocinética

La vitamina B12 (cobalamina) se introduce en el organismo a través de la dieta (alimentos de origen animal); la necesidad diaria es de aproximadamente 2-2,5 mcg en adultos y adolescentes y de 0,5 mcg en lactantes; aumenta durante el embarazo y la lactancia.

No se han observado diferencias en la biodisponibilidad entre la administración oral o sublingual de vitamina B12 (Sharabi et al., 2003).

La vitamina B12 (cianocobalamina) se absorbe en el intestino delgado en presencia de una glicoproteína (PM 50.000), el factor intrínseco, producida por el estómago y de iones de calcio. La cantidad de vitamina absorbida como complejo vitamina B12-factor intrínseco es de 1,5-3,5 mcg; varía en función de la dosis administrada, disminuyendo al aumentar la dosis. La ausencia del factor intrínseco impide la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina).

La vitamina B12 presente en los alimentos se encuentra unida a proteínas y necesita la presencia de ácido clorhídrico y de proteasas gástricas para ser liberada y disponible para la absorción. En los suplementos, en cambio, la vitamina B12 ya se encuentra en forma libre, como cianocobalamina o hidroxicobalamina, cuya disponibilidad y grado de absorción son comparables.

El complejo vitamina B12-factor intrínseco se absorbe en la parte distal del íleon (intestino delgado) mediante un mecanismo de transporte activo. Las alteraciones en el sitio de absorción o en el transportador impiden la absorción de la vitamina B12 unida al factor intrínseco y provocan un estado carencial de vitamina B12 (anemia perniciosa).

Cuando se administra por vía oral en pacientes con atrofia gástrica o anemia perniciosa, una pequeña parte de la dosis de vitamina B12 (1%) se absorbe mediante un proceso de difusión pasiva (Lederle, 1991).

Tras la administración por vía intranasal, el tiempo para alcanzar el pico plasmático fue de 1,25 (+/-1,9) horas y el pico plasmático fue de 757,96 (+/- 532,17) pg/ml. La biodisponibilidad fue de aproximadamente el 6% respecto a la observada tras la administración intramuscular; la biodisponibilidad con el espray nasal fue aproximadamente un 10% inferior a la obtenida con el gel nasal.

La concentración sérica de vitamina B12 está comprendida entre 200 y 900 pg/ml.

En la sangre, la vitamina B12 se transporta unida a una proteína específica, la transcobalamina II; en caso de dosis elevadas de vitamina, la cantidad que excede la capacidad de transporte de la seroproteína se excreta por la orina. Tras la administración de 50 mcg de vitamina B12, el 80-90% se retiene en el organismo; tras la administración de 100 mcg, el porcentaje baja al 55% y llega al 15% tras la administración de 1000 mcg.

Aunque es hidrosoluble, la vitamina B12 (cobalamina) se almacena en el hígado, que actúa como "depósito": en un hombre adulto, el hígado puede contener hasta 3000-5000 mcg de vitamina B12. Esto hace que, en condiciones de aporte dietético insuficiente, la cantidad de vitamina almacenada en el hígado pueda compensar el

déficit durante largo tiempo, con un retraso, incluso de varios años, en la aparición de los síntomas clínicos de hipovitaminosis en el adulto. En el niño, en cambio, una deficiencia de origen alimentario (por ejemplo, dieta vegetariana) provoca más rápidamente la aparición de hipovitaminosis.

La vitamina B12 (cianocobalamina) sufre circulación enterohepática: el 80% de la cantidad excretada por la bilis se reabsorbe en el intestino.

La vitamina B12 (cianocobalamina) atraviesa la placenta y puede alcanzar en el feto concentraciones similares a las maternas.

Aproximadamente el 30-60% de una dosis de vitamina B12 (cianocobalamina) se excreta en las heces.

Vida media: 1-4 años.

Clasificación

Fórmula molecular

C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P

Peso molecular

1355.38

Código ATC

A06AB57

A11DB

A11JA

A12AX

A13A

B03BA01

B03BA51

B05XC

N06BX

Bibliografía

- Aisen P.S. et al., JAMA, 2008, 300, 1774.
- Albert C.M. et al., JAMA, 2008, 299, 2027.
- American Heart Association Nutrition Committee, Circulation, 2006, 114, 82.
- Andersen K.J., Schjonsby H., J. Pharm. Sci., 1978, 67 (11), 1626.
- Bauman W.A. et al., Diabetes Care, 2000, 23, 1227.
- Bonaa K.H. et al., NEJM, 2006, 354, 1578.
- Bradford G.S., Taylor C.T., Ann. Pharmacother., 1999, 33, 641.
- Butler C.C. et al., Fam. Pract., 2006, 23, 279.
- Buvat D.R., Am. Fam. Physician, 2004, 69, 264.
- Carmel R., Blood, 2008, 112, 2214.
- Clarke R. et al., Am. J. Clin. Nutr. 2007, 86, 1384.
- Clarke R.J., Bennett D.A., JAMA, 2008, 300, 1819.
- Davis R.E., Adv. Clin. Chem., 1985, 24, 163.
- De Jager J. et al., BMJ, 2010, 340, c2181.
- Ebbing M. et al., JAMA, 2008, 300, 795.
- Festen H.P., Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 1991, 188, 1.
- Force R.W., Nahata M.C., Ann. Pharmacother., 1992, 26, 1283.
- Fowler et al., Semin. Vasc. Med., 2005, 5, 77.
- Howden C.W., J. Clin. Gastroenterol., 2000, 30, 29.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board - Dietary Reference Intake, 1998, Washington DC, National Accademy Press.
- Johnson M.A., Nutr. Rev., 2007, 65, 451.
- Juncà J. et al., Eur. J. haematol., 2006, 77 (6), 518.
- Kaiser L., Allen L.H., J. Am. Diet. Assoc., 2008, 108, 553.
- Klee G.G., Clin. Chem., 2000, 46, 1277.
- Krejs G.J., Dig. Dis., 2010, 28 (4-5), 600.
- Lederle F.A., JAMA, 1991, 265, 94.
- Leonard J.P. et al., Arzneimittelforschung, 1979, 29 (7), 979.
- Liebson P.R., Prev. Cardiol., 2006, 9 (3), 178.
- Liu K.W. Et al., Age Ageing, 2006, 35, 200.

Lonn E. et al., *NEJM*, 2006, 354, 1567.

Lowman M.W. et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72 (3), 762.

Lukaski H.C., *Nutrition*, 2004, 20, 632.

Lussana F. et al., *Thromb. Res.*, 2003, 112 (1-2), 37.

Malinow M.R., *Clin. Chem.*, 1995, 41, 173.

McBrien M.P., *MBJ*, 1973, 1 (5854), 648.

Montgomery et al., *Biochimica*, 1981, Terza edizione, Edi. Ermes.

Mooij P.N. et al., *Contraception* 1991, 44 (3), 277.

Ness-Abramof R. et al., *Am. J. Med. Sci.*, 2006, 332 (3), 119.

Olivares J.L. et al., *Am. J. Coll. Nutr.*, 2002, 21 (2), 109.

Piyathilake C.J. et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994, 60 (40), 559.

Refsum H. et al., *J. Nutr.*, 2006, 136 (6 Suppl.), 1731S.

Refsum H. et al., *Ann. Rev. med.*, 1998, 49, 31.

Schulz R.J., *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2007, 10, 718.

SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) Collaborative Group, *JAMA*, 2010, 303 (24), 2486.

Selhub J. et al., *NEJM*, 1995, 332, 286.

Sghirlanzoni et al., *Terapia delle malattie neurologiche con principi di diagnosi*, 2004, ed. EdiErmes.

Sharabi A. et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 56, 635.

Shuval-Sudai O., Granot E., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2003, 36 (2), 130.

Siri P.W. et al., *J. Am. Coll. Nutr.*, 1998, 17, 435.

Strasser, *Internist.*, 2007, 48 (3), 327.

Termanini B. et al., *Am. J. Med.*, 1998, 104, 422.

Toole J.F. et al., *JAMA*, 2004, 291, 565.

Valuck R.J., Ruscini J.M., *J. Clin. Epidemiol.*, 2004, 57, 422.

Vidal-Alaball J. et al., *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; (3): CD004655.

Von Schenck U. et al., *Arch. Dis. Childhood*, 1997, 77, 137.