

## **MATERIAL DE LECTURA: COBALAMINA (Vitamina B12)**

**Prof. Titular Lic. en Nut. M. Jacqueline Lucas Minetti**

### **INTRODUCCIÓN**

La vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina, es soluble en agua y se obtiene a través de la ingestión de carne, pescado, aves, huevo y productos lácteos, así como de alimentos fortificados con esta vitamina y de suplementos (1).

Históricamente, la deficiencia de cobalamina fue reconocida y estudiada en el entorno clínico, cuando los pacientes presentaban síntomas causados por anemia perniciosa (una enfermedad autoinmune en el que las células parietales del estómago son afectadas, lo que resulta en la ausencia del factor intrínseco, necesario para una efectiva absorción de vitamina B<sub>12</sub>), en la malabsorción o en el vegetarianismo estricto en donde se excluyen de la alimentación, los alimentos de origen animal (2).

Esta vitamina es muy importante para la función neurológica, la producción de glóbulos rojos y para la síntesis de ADN y es un cofactor para tres reacciones principales: la conversión de ácido metilmalónico en succinil coenzima A; la conversión de homocisteína a metionina; y en la conversión de 5-metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato (1).

### **FORMA ACTIVA Y ANÁLOGOS**

Las cobalaminas son miembros de una familia de compuestos que contienen cobalto, que se encuentran en la naturaleza y se llaman corrinoideas (2). Además de las cobalaminas, la familia corrinoidea incluye cobamidas y cobinamidas, que son análogos químicamente modificados de la cobalaminas.

Es importante tener en cuenta, que existen análogos inactivos de esta vitamina en la alimentación (por ejemplo, en algunas algas), que pueden interferir con la absorción de las formas activas (3).

La adenosilcobalamina y la metilcobalamina son las formas coenzimáticas activas, mientras que la cianocobalamina y la hidroxicobalamina son formas sintéticas que se usan en preparados terapéuticos (4).

### **DIGESTIÓN, ABSORCIÓN, TRANSPORTE, ALMACENAMIENTO Y EXCRECIÓN**

#### **Digestión**

Generalmente en los alimentos, la cobalamina está unida a las proteínas. La liberación de cobalamina de los alimentos se produce principalmente en el estómago bajo la influencia del ácido clorhídrico y de la pepsina. Durante este proceso, la proteína salival haptocorrina (proteína R) se une con la cobalamina de los alimentos (5). Así mismo las células parietales gástricas producen una glicoproteína llamada factor intrínseco (2). El factor intrínseco y el complejo formado con la unión de la cobalamina y la haptocorrina, viajan a la parte superior

del intestino delgado, donde el pH más alto provoca la liberación de la vitamina B<sub>12</sub> de la haptocorrina, y luego esta última es digerida, por la tripsina pancreática (5).

### **Absorción**

Cabe destacar que la cobalamina es absorbida por un proceso fisiológico activo y por difusión pasiva (2). En contraste con la absorción de forma activa, la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> por difusión pasiva, ocurre a lo largo de la superficie de absorción del tracto gastrointestinal. Aproximadamente entre el 1–2% de una dosis oral se absorbe pasivamente y por lo tanto esto representa solo una pequeña fracción de la absorción total de la vitamina B<sub>12</sub>, excepto cuando esta vitamina se consume en dosis suplementarias por encima de lo fisiológico (> 50 µg). La absorción pasiva de la vitamina B<sub>12</sub> también puede ocurrir en mucosas, incluidas las de la boca y la nariz.

En el proceso activo, la cobalamina libre se une al factor intrínseco gástrico (FI) en el intestino delgado. En el íleon terminal, los complejos de FI-cobalamina se absorben a través de la endocitosis mediada por receptores (5). La cobalamina es luego liberada y el FI es degradado en los lisosomas.

La absorción intestinal mediada por FI se satura con aproximadamente 1.5–2 µg de cobalamina por comida, bajo condiciones fisiológicas. Los agentes que estimulan la secreción de ácido, estimulan la secreción de FI y un exceso de FI generalmente está disponible con una secreción gástrica normal. Junto a la cantidad de FI, el número de receptores intestinales para el complejo cobalamina-FI, es uno de los factores que limitan la absorción de la cobalamina ingerida en cantidades fisiológicas. En condiciones favorables, las personas sanas pueden absorber más de 10 µg de cobalamina / día. Cuando se administran dosis crecientes de cobalamina por vía oral, la fracción absorbida disminuye rápidamente y la cantidad absorbida se acerca a una meseta. Cuando se excede la capacidad del sistema FI, la absorción de cobalamina se vuelve dependiente de los mecanismos pasivos no específicos que son mucho menos eficientes, mencionados anteriormente.

### **Transporte plasmático**

Posteriormente de ser liberadas las cobalaminas en el enterocito, su transporte se realiza mediante dos proteínas, haptocorrina y transcobalamina (2).

La haptocorrina plasmática, conocida también como transcobalamina I y III, suele estar saturada en un 80-90% con la vitamina B<sub>12</sub> y transporta entre el 70% y el 80% del total de la vitamina B<sub>12</sub> circulante. Sin embargo, la haptocorrina no es la principal responsable de administrar dicha vitamina a los tejidos extrahepáticos porque no hay receptores de haptocorrina ubicados en la mayoría de las células. En cambio, la haptocorrina-B<sub>12</sub> es absorbida por los receptores de asialoglicoproteína en el hígado.

Debido a que la haptocorrina se une a los análogos de la vitamina B<sub>12</sub> y a la vitamina B<sub>12</sub>, la absorción de haptocorrina mediada por el receptor de asialoglicoproteína en el hígado puede ser un mecanismo por el cual los análogos de B<sub>12</sub> son eliminados de la circulación y excretados en la bilis. Pero el factor intrínseco es altamente específico para la vitamina B<sub>12</sub> y no se une a los

análogos de la vitamina B<sub>12</sub>. Por lo tanto, los análogos de B<sub>12</sub> no son reabsorbidos por el receptor-FI y se excretan en las heces. Sin embargo, la fuente original de análogos de vitamina B<sub>12</sub> en la circulación es probablemente la dieta o la microbiota intestinal, lo que sugiere que son absorbidos por un proceso de absorción actualmente desconocido.

La transcobalamina es la proteína de transporte responsable del suministro de la vitamina B<sub>12</sub> a todos los tejidos, conocida como transcobalamina II. La transcobalamina suele estar saturada entre 10 y 20% y solo transporta entre 20 y 30% de vitamina B<sub>12</sub> circulante. La vitamina B<sub>12</sub> absorbida en el enterocito ileal por el mecanismo dependiente de FI aparece en la sangre venosa portal unida a la transcobalamina para formar holotranscobalamina (holoTC).

La deficiencia genética de transcobalamina se asocia con deficiencia severa de vitamina B<sub>12</sub>. Mientras que la deficiencia genética de haptocorrina parece tener poco o ningún efecto sobre el estado funcional de la vitamina B<sub>12</sub>.

La absorción del complejo transcobalamina-B<sub>12</sub> en los tejidos se produce por endocitosis mediada por receptor a través del receptor de transcobalamina (TcblR / CD320). Luego, HoloTC ingresa a los lisosomas en los que la proteína transcobalamina se degrada y se libera la vitamina B<sub>12</sub>. La Vitamina B<sub>12</sub> se convierte luego como cofactor.

### **Almacenamiento**

La cantidad de cobalamina almacenada en los tejidos del individuo adulto se encuentra entre 2 y 3 mg, y la mitad se encuentra en el hígado (4).

### **Excreción**

La ruta principal de excreción de la cobalamina es a través de las heces (5). Si la cantidad de vitamina B<sub>12</sub> circulante excede la capacidad de unión con la transcobalaminas, dicho exceso se excreta por vía urinaria (4).

### **CIRCULACIÓN ENTERO HEPÁTICA:**

Otro componente importante de la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> es la circulación enterohepática (2). Se estima que entre 0.5 y 5.0 µg de vitamina B<sub>12</sub> se excreta en la bilis por día. Esta vitamina B<sub>12</sub> biliar es fácilmente reabsorbida a través del enterocito ileal y, por lo tanto la circulación enterohepática representa un mecanismo por el cual se conserva la vitamina B<sub>12</sub> en el cuerpo. La eficiencia de la absorción biliar de dicha vitamina es tal, que el agotamiento y la deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub> pueden tomar años, después del inicio del déficit dietético de la vitamina B<sub>12</sub>. Sin embargo, en condiciones que causan malabsorción de esta vitamina (como la anemia perniciosa), la depleción y la deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub> puede ser muy rápida (<1 año).

### **FUNCIÓN BIOQUÍMICA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

Existen dos reacciones metabólicas que requieren la participación de la vitamina B<sub>12</sub>, en una de las cuales también interviene el folato (4):

- Conversión de homocisteína a metionina. En esta reacción catalizada por la enzima metionina-sintetasa, participa el metiltetrahidrofolato (CH<sub>3</sub>-THF<sub>4</sub>). Este último compuesto cede el radical metilo a la cobalamina y esta lo transfiere a la homocisteína para formar metionina.
- Conversión de la L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA. Esta reacción es catalizada por la metilmalonil-CoA mutasa, que utiliza a nivel mitocondrial la 5'-desoxiadenosil cobalamina. Se refiere a una etapa metabólica fundamental en el metabolismo de algunos aminoácidos como la valina y la isoleucina.

Mediante estas funciones bioquímicas, la vitamina B<sub>12</sub> es necesaria para los procesos de metilación, especialmente de la mielina, de los neurotransmisores y de los fosfolípidos de membrana y resulta esencial para el mantenimiento de la integridad de los sistemas nerviosos central y periférico. Su participación en el ciclo de los folatos determina también su intervención final en la síntesis de purinas y pirimidinas para el ADN.

## **FUENTES ALIMENTARIAS**

La vitamina B<sub>12</sub> solamente se encuentra de manera natural en alimentos de origen animal (6). Los animales incorporan dicha vitamina en sus tejidos, huevo y leche, la cual es previamente sintetizada por microorganismos. Artificialmente la vitamina B<sub>12</sub> se encuentra en alimentos fortificados y suplementos. La biodisponibilidad de esta vitamina en una dieta habitual es cercana al 50 %.

## **DEFICIENCIA**

La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> afecta a múltiples sistemas y las secuelas varían respecto a la severidad, desde fatiga leve hasta deterioro neurológico severo (1). El almacenamiento hepático sustancial de vitamina B<sub>12</sub> puede retrasar las manifestaciones clínicas hasta 10 años después del inicio de la deficiencia. La deficiencia de esta vitamina, origina anemia macrocítica y normocrómica y neuropatía principalmente (4).

Los síntomas generalmente incluyen fatiga con esfuerzo, palpitaciones y palidez de la piel. Aunque también se ha reportado hiperpigmentación de la piel, glositis e infertilidad (1). Las manifestaciones neurológicas son causadas por desmielinización progresiva y puede incluir neuropatía periférica, arreflexia y pérdida de propiocepción y sentido vibratorio. La arreflexia puede ser permanente si la muerte neuronal ocurre en los tractos medulares y posteriores de la médula espinal. La enfermedad similar a la demencia, incluidos los episodios de psicosis, es posible que se produzca, con una deficiencia más grave y crónica.

La deficiencia materna de vitamina B<sub>12</sub> durante el embarazo o la lactancia pueden provocar defectos del tubo neural, retraso del desarrollo, hipotonía, ataxia y anemia. Las mujeres con alto riesgo o con deficiencia conocida, deben suplementarse con vitamina B<sub>12</sub> durante el embarazo o durante la lactancia.

Entre las principales causas de deficiencia se encuentran (4):

- Ingesta disminuida. Por ejemplo en dietas vegetarianas estrictas.
- Alteraciones gástricas. Por una producción disminuida del factor intrínseco en edades avanzadas o en situaciones con atrofia gástrica de origen genético. En pacientes con gastrectomía total o parcial, también puede existir menor producción de factor intrínseco. La

hipoclorhidria de la edad avanzada también puede ser causa de deficiencia al no liberarse la vitamina de las proteínas alimentarias.

- Alteraciones intestinales. Debido a una secreción pancreática disminuida, con niveles menores de enzimas pancreáticas y de bicarbonato, impidiendo la liberación de la vitamina de las proteínas de fijación. La resección o daño ileal, donde están localizados los receptores para el complejo cobalamina-FI, puede conducir a la deficiencia de esta vitamina. Los síndromes de malabsorción producen también deficiencia (esprue tropical y la enfermedad de Crohn).
- Interacciones con fármacos y alcohol. Fármacos como hipocolesterolemiantes que disminuyen la reabsorción de sales biliares, o aquellos que inhiben la secreción ácida (omeprazol) o que disminuyen la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> (metformina). El etanol, inhibe la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, principalmente debido a su efecto lesivo sobre la mucosa digestiva.

## **INDICADORES BIOQUÍMICOS DE DEFICIENCIA**

El diagnóstico de deficiencia incluye las concentraciones sanguíneas elevadas de homocisteína y de ácido metilmalónico y las bajas concentraciones en sangre de holoTC, y alta concentración de folato (2).

Cabe destacar, en cuanto al diagnóstico de la deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub>, que no existe un método de referencia o estándar de oro (7). La deficiencia de cobalamina se puede definir por diferentes concentraciones séricas. Con criterios de deficiencia heterogéneos, existe el riesgo de ignorar las condiciones de importancia médica. Además, incluso a concentraciones superiores a los valores de corte de 156 pmol/L (un corte de uso común), las condiciones de deficiencia ya pueden estar presentes. La fuerza predictiva de la concentración en sangre de la cobalamina total, es muy baja e insuficiente para un diagnóstico. Los problemas de sensibilidad y especificidad de la gran mayoría de determinaciones relacionadas con la detección del déficit de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina, ácido metilmalónico, holotranscobalamina II, homocisteína) hacen que sea necesario incluir al menos dos marcadores, uno plasmático y otro funcional, para clasificar correctamente a los individuos (8).

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Langan RC, Goodbred AJ. Am Fam Physician. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. 2017 Sep 15;96(6):384-389.
2. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith DA, Refsum H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND); Vitamin B-12. Review. J Nutr. 2018;148(suppl\_4):1995S-2027S.
3. Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, Bito T. Biologically Active Vitamin B12 compounds in Foods for Preventing Deficiency among Vegetarians and Elderly Subjects. *J. Agric. Food Chem.* 2013;61(28):6769-6775.
4. Alonso E, Varela G. Folatos, ácido fólico y vitamina B12. En: Ángel Gil Hernández /Fontana L y Sánchez de Medina F. Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la Nutrición. 3ra ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017.p.388-394.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal* 2015;13 (7):4150.
6. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev Med Chile.* 2012;(140):1464-2475.
7. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, La Ferrera GM, Buscema M, Rossetti P et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients.*2016;8(12):767.
8. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):313S-321S.