



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-20

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TÍTULO:

Eficacia de los suplementos de vitamina B₁₂ en las dietas vegetarianas

ALUMNO:

D. Víctor Duarte Luengos

TUTORA:

Dra. Mar Almar Galiana

León, julio de 2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Descripción de la vitamina B ₁₂	2
2.2. Aportes al organismo	2
2.2.1. Alimentos que contienen vitamina B ₁₂	2
2.2.2. Suplementación con vitamina B ₁₂	3
2.3. Absorción y metabolismo de la vitamina B ₁₂	3
2.4. Principales funciones de la vitamina B ₁₂	6
2.5. Patologías relacionadas con la homeostasis de la vitamina B ₁₂	6
2.5.1. Exceso de vitamina B ₁₂	6
2.5.2. Deficiencias en la concentración de vitamina B ₁₂	7
3. OBJETIVOS	9
3.1. Objetivo general.....	9
3.2. Objetivos específicos	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	13
5.1. Artículos relacionados con la dieta o la deficiencia de cobalamina	13
5.2. Ensayos clínicos que valoran o comparan diferentes fuentes o suplementos de cobalamina	14
5.3. Ensayos clínicos que tratan otras formas de administración de cobalamina	17
6. DISCUSIÓN	19
6.1. El estatus de vitamina B ₁₂ y la necesidad de suplementación.....	19
6.2. Biomarcadores sanguíneos involucrados	19
6.3. Efectos de diferentes formas de cobalamina	20
6.4. Aportes alternativos de cobalamina y discusiones sobre las dietas basadas en alimentos vegetales.....	21
7. CONCLUSIONES	23
8. BIBLIOGRAFÍA	24

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Absorción de la vitamina B₁₂. La cobalamina se absorbe a lo largo del tubo digestivo y para ello depende de la haptocorrina, los ácidos gástricos, las proteasas, el factor intrínseco, y la transcobalamina4

Figura 2. Metabolismo intracelular de la vitamina B₁₂. La cobalamina está involucrada en reacciones metabólicas necesarias para la formación de la metionina, el tetrahidrofolato y el succinil-CoA5

Figura 3. Diagrama de flujo. Se representa la síntesis del proceso de selección de publicaciones utilizadas en *Resultados*11

Tabla 1. Aplicación de la escala de Jadad a los ensayos clínicos utilizados12

1. RESUMEN

La vitamina B₁₂ o cobalamina es un micronutriente hidrosoluble involucrado, principalmente, en funciones importantes a nivel metabólico, hematológico y neurológico. Su síntesis se produce exclusivamente a partir de algunas bacterias y arqueas, y el aporte dietético depende directamente de los alimentos de origen animal, gracias a la simbiosis y acumulación en los tejidos.

En el cuerpo humano, los procesos de absorción y metabolismo de esta vitamina son de elevada complejidad. Por ello, su deficiencia produce alteraciones en la salud vinculados a que sus funciones no se desempeñan adecuadamente, aunque existe una larga fase subclínica asintomática.

Las dietas basadas exclusivamente en alimentos de origen vegetal pueden contar con muchas ventajas en algunos aspectos (control del sobrepeso y complicaciones asociadas), pero también cuentan con inconvenientes (aporte insuficiente de algunos nutrientes, especialmente de la cobalamina). En aquellas personas que siguen un régimen más flexible, la ingesta de huevos o productos lácteos es una “aliada” para solventar estos problemas.

Los suplementos disponibles, siempre que sean de un origen fiable, son eficaces en el organismo, si bien no se debe obviar la dimensión clínica de estas deficiencias. Además, existen alimentos enriquecidos, y la posibilidad de administración vía sublingual o intramuscular. Estas formas diversas, sin embargo, tienen ciertas características propias que las distinguen entre sí.

Este es un tema a tratar amplio y complejo, en el cual la investigación cumple una función clave para desarrollar más su entendimiento y posibilidades. En un intento de comprender y difundir conocimiento adicional sobre la vitamina B₁₂, se ha realizado esta revisión bibliográfica, con focalización en las dietas basadas en alimentos de origen vegetal.

Palabras clave: *vitamin B12, cobalamin, deficiency, vegetarian, vegetarians, supplements, supplementation*

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Descripción de la vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂, también llamada cobalamina, es una de las ocho existentes en el grupo de vitaminas B. Se trata de un micronutriente hidrosoluble que contiene cobalto en su estructura. Está involucrada en la síntesis del ADN, la mielina, los ácidos grasos y algunas proteínas; y es esencial para el funcionamiento “normal” del sistema nervioso y para la formación de la sangre. Solo es sintetizada por algunas bacterias y arqueas⁽¹⁻³⁾.

2.2. Aportes al organismo

2.2.1. Alimentos que contienen vitamina B₁₂

Las dietas basadas en vegetales son aquellas en las que hay algún nivel de exclusión de los alimentos de origen animal. Dentro de las más extendidas podemos hablar de las dietas ovolactovegetarianas (que incluyen también huevos y lácteos), ovovegetarianas (incluyen los huevos, pero no los lácteos), lactovegetarianas (incluyen lácteos, pero no huevos) y veganas (que rechazan todos los productos de origen animal); aunque existen otros tipos dependiendo de qué alimentos son incluidos o excluidos^(4,5).

Este micronutriente se encuentra principalmente en los alimentos de origen animal, gracias a la relación simbiótica anteriormente mencionada, a la acumulación en los tejidos, o adquirida a través de la cadena alimentaria. Destacan por su concentración: las carnes rojas, los pescados, huevos, lácteos..., y sobre todo las almejas y el hígado^(1,6). Los vegetales y algunos hongos comestibles se consideran por lo general fuentes de poca confianza, pues contienen una cantidad insuficiente y/o “químicamente menos activa”, si bien son necesarios estudios más amplios^(1,4,6).

También es importante destacar, que el aporte alimenticio de vitamina B₁₂ se puede ver afectado a la hora de la preparación y/o la manipulación de los comestibles (tiempo y temperatura de cocción, exposición a la luz, etc.)^(1,6).

2.2.2. Suplementación con vitamina B₁₂

Entendemos por *suplemento alimenticio* una sustancia preparada en una presentación determinada que busca aumentar la ingesta oral de dicha sustancia, sin sustituir a la aportada por la propia alimentación⁽⁷⁾.

Hay varios compuestos comercializados considerados como suplementos de cobalamina. A grandes rasgos podemos afirmar que son fisiológicamente útiles la metilcobalamina, la hidroxicobalamina y la adenosilcobalamina. La cianocobalamina se utiliza también en la composición de muchos suplementos comerciales, ya que es muy estable y su síntesis es de menor coste, si bien es menos biodisponible⁽⁸⁾.

Otras fuentes de consumo “popular”, como por ejemplo la espirulina, contienen pseudovitamina B₁₂. Son corrinoideas fisiológicamente inútiles para el hombre, y que pueden además, enmascarar una posible deficiencia o competir con las formas útiles de ésta⁽⁸⁾.

Existe también la opción de administrar inyecciones de cobalamina intramuscular, sobre todo en aquellas patologías en las que existe una deficiencia asociada a problemas en su absorción; y cuando la suplementación clínica haya resultado insuficiente^(8,9).

2.3. Absorción y metabolismo de la vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ tiene un proceso de absorción difícil y unas rutas metabólicas complejas, con multitud de factores que pueden afectarlo^(1,10).

Una persona promedio, con una dieta mediterránea “completa” ingiere alrededor de 2,4 µg de vitamina B₁₂ diarios, de los cuales tan solo se absorben, aproximadamente, el 50-60 %. La síntesis de cobalamina por parte de la flora microbiana intestinal humana es ínfima, y de muy improbable absorción por el hombre, ya que la misma es llevada a cabo en el colon^(1,8).

La vitamina B₁₂ ingerida se encuentra asociada a las proteínas del alimento, y unida a la haptocorrina salival, lo que impedirá su degradación (*Figura 1*). Sin embargo, el medio ácido estomacal posibilita que se disocie de la parte proteica^(1,2).

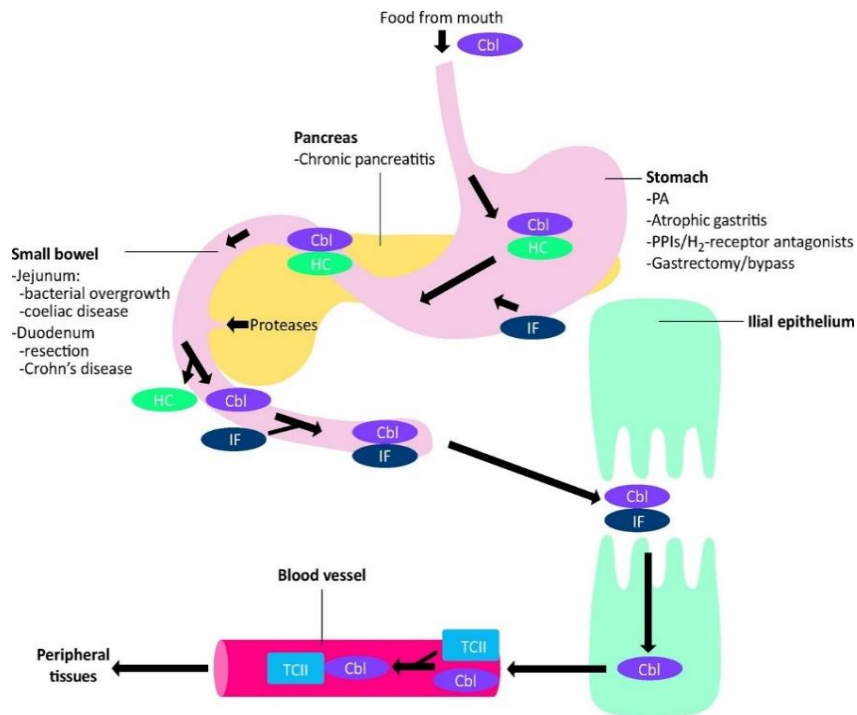


Figura 1. Absorción de la vitamina B₁₂. La cobalamina se absorbe a lo largo del tubo digestivo y para ello depende de la haptocorrina, los ácidos gástricos, las proteasas, el factor intrínseco, y la transcobalamina. Cbl = cobalamina; HC = haptocorrina; IF = factor intrínseco; TCII = transcobalamina (Tomada de Shipton y Thachil, 2015).

La cobalamina viaja hasta el duodeno asociada a la haptocorrina, y una vez allí, se separa de ella por la acción de las proteasas intestinales. Se une al factor intrínseco (secretado por las células parietales estomacales), y con este llega al íleon. En su epitelio, los enterocitos absorben a la cobalamina, pero no al factor. Para viajar por el torrente sanguíneo debe asociarse a la transcobalamina (Figura 1). Sin embargo, un pequeño porcentaje puede absorberse directamente por difusión pasiva, en un proceso distinto e independiente del factor intrínseco^(1,8,10).

La cobalamina que llega a las células penetra la membrana plasmática gracias al receptor de transcobalamina II (Figura 2). Y una vez entra en un lisosoma celular, se disocia de la transcobalamina para comenzar su función metabólica, como coenzima en todas las reacciones enzimáticas en las que se encuentra involucrada^(1,10,11). Por ejemplo, la metionina sintasa necesita a la cobalamina (concretamente en forma de metilcobalamina) para transformar la homocisteína en metionina (Figura 2)^(1,8,9). Además, esta reacción se encuentra relacionada con otra (a través de la transferencia de radicales metilos), en la cual

se obtiene tetrahidrofolato como subproducto. Es decir, la vitamina B₁₂ y los folatos (vitamina B₉) están metabólicamente relacionados^(1,8,9).

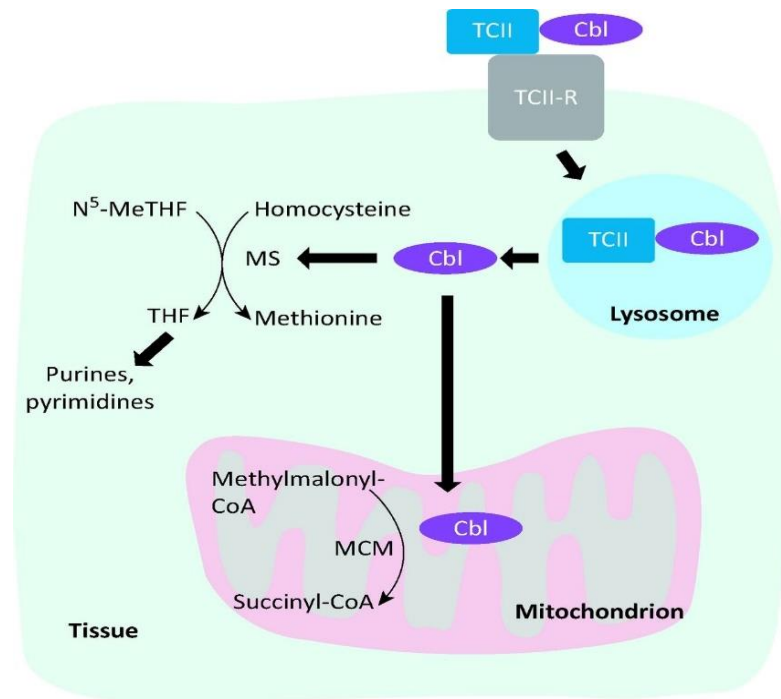


Figura 2. Metabolismo intracelular de la vitamina B₁₂. La cobalamina está involucrada en reacciones metabólicas necesarias para la formación de la metionina, el tetrahidrofolato y el succinil-CoA. Cbl = cobalamina; TCII = transcobalamina; TCII-R = receptor de transcobalamina; MS = metionina sintasa; N⁵-MeTHF = N⁵-metiltetrahidrofolato; THF = tetrahidrofolato; MCM = metilmalonil-CoA mutasa (Tomada de Shipton y Thachil, 2015).

Las reacciones enzimáticas anteriormente descritas se producen en el citosol. Sin embargo, el papel enzimático de la cobalamina se extiende también al interior de las mitocondrias. Esta vez en forma de adenosilcobalamina, concretamente modulando la función de la metilmalonil-CoA mutasa, que cataliza la transformación del metilmalonil-CoA en succinil-CoA^(1,8,9).

La mayor parte de vitamina B₁₂ que no se utiliza, se secreta en la bilis y se recicla para almacenarse en los hepatocitos (estas reservas en caso de deficiencia nutricional, podrían durar de unos 5 a 10 años, por lo que las manifestaciones clínicas son tardías)^(1,11). Otra parte de los excedentes se eliminaría en la orina, en el caso de que sus niveles fuesen superiores al que pueden unirse a sus transportadores plasmáticos^(8,10).

2.4. Principales funciones de la vitamina B₁₂

Las funciones más importantes de esta vitamina están interconectadas con las rutas metabólicas en las que participa^(1,2,9,11):

- La producción de metionina es muy importante, pues es un precursor de la mielina, que es imprescindible para el correcto funcionamiento neuronal.
- El tetrahidrofolato es necesario para la síntesis de los ácidos nucleicos. Sin dicha síntesis la producción de ADN y ARN no sería apropiada, y por ende tampoco la proliferación celular. Por ello, también tiene implicación en la hematopoyesis (por lo que estará implicada en diversas y numerosas funciones biológicas).
- La reacción de metilmalonil-CoA a succinil-CoA forma parte del ciclo de Krebs. Por ello, es necesaria para la respiración celular y el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas.

2.5. Patologías relacionadas con la homeostasis de la vitamina B₁₂

2.5.1. Exceso de vitamina B₁₂

La detección de un aumento en los niveles séricos de cobalamina puede deberse a causas múltiples^(1,9):

- Incrementos en los aportes, ya sea a través de la dieta, por suplementación, administración parenteral, etc.
- Disminución de la captación por parte de los “tejidos diana”, que trae como consecuencia un aumento en sus niveles plasmáticos (en realidad estamos hablando de una deficiencia, ya que el organismo no la está utilizando metabólicamente).
- Alteraciones en su transporte, principalmente en las transcobalaminas.
- Problemas a nivel hepático (podemos encontrarnos una disminución del almacenamiento hepatocitario, o un exceso en su liberación).
- Alteraciones renales. Se reduce la captación por parte de los riñones, y consecuentemente su excreción urinaria.

- Malignidades oncológicas hematológicas (por ejemplo, la policitemia vera).

Además, se ha indicado la posible correlación de esta hipervitaminosis con una mayor mortalidad, en pacientes en edades avanzadas⁽¹⁾ y/o enfermos críticos⁽⁹⁾, aunque se requiere de una mayor validación por parte de más estudios para que sea una idea aceptada ampliamente por los clínicos⁽¹⁾.

2.5.2. Deficiencias en la concentración de vitamina B₁₂

El origen de un descenso en los niveles de cobalamina es de variada índole. Su deficiencia puede deberse a descensos en la ingesta, problemas absortivos, cirugía gastrointestinal, tratamiento con determinados fármacos, una alteración en el metabolismo de esta sustancia, etc.^(1,11).

Su diagnóstico puede llevarse a cabo a través de diferentes parámetros, como por ejemplo la determinación de bajos niveles plasmáticos de la propia vitamina (<148 pmol/L), o niveles elevados de homocisteína o de metilmalonil-CoA (que podrían verse incrementados al no estarse produciendo, de manera adecuada, sus reacciones metabólicas). No obstante, no existe un “parámetro estrella” que pueda ser definido como patognomónico^(1,11).

Es importante destacar la hipovitaminosis subclínica. Hay personas que no desarrollan sintomatología, o esta es muy tardía, a causa del almacenamiento hepático^(1,11).

Las patologías que se desarrollan asociadas a los déficits de cobalamina son principalmente, de tipo hematológico o neurológico^(1,11); y es curioso que los pacientes que desarrollan sintomatología de uno de los tipos no la desarrollan del otro⁽¹⁾.

Los *trastornos neurológicos* son diversos, y pueden cursar de leves (como parestesias) a graves (degeneración de la médula espinal). Son destacables la neuropatía periférica, la degeneración neurológica combinada subaguda, deterioro cognitivo, etc. Las patologías también pueden ser neuropsiquiátricas (como la depresión, la enfermedad de Alzheimer, ...). En algunos casos los

pacientes responden muy bien al tratamiento, pero en otros, si la deficiencia ha sido por un largo periodo y el deterioro es avanzado, puede ser irreversible^(1,11).

Los *trastornos hematológicos* son provocados por alteraciones en la hematopoyesis, y pueden ir de menor importancia (disnea) a gran importancia (pancitopenia). Es remarcable la anemia perniciosa, que se trata de un tipo de anemia megalobástica en la que se ve afectada la producción de factor intrínseco y, por tanto, la absorción de la vitamina. En la sangre disminuye la hemoglobina, aumenta el volumen corpuscular medio, y hay presencia de neutrófilos hipersegmentados⁽¹⁾.

Adicionalmente, existen otras alteraciones relacionadas. La anemia perniciosa es de carácter autoinmune (se ven perjudicadas las células parietales), por lo que aparecen junto a ella otros problemas de esta naturaleza. La hiperhomocisteinemia podría estar asociada a un aumento de la aterosclerosis. Y también hay una cierta correlación de la hipovitaminosis con el riesgo de osteoporosis⁽¹⁾.

3. OBJETIVOS

En este *Trabajo Fin de Grado* de revisión bibliográfica sobre los posibles efectos fisiológicos que el consumo de suplementos de vitamina B₁₂ pueda tener en los individuos que se alimentan a través de dietas vegetarianas, nos hemos propuesto como *Objetivo general*

3.1. Objetivo general

- Conocer la eficacia de los suplementos de vitamina B₁₂, aplicándola a aquellos sujetos con bajo aporte dietético de este micronutriente.

Asociado a una serie de *Objetivos específicos*:

3.2. Objetivos específicos

- Determinar qué tipos de dietas comportan un mayor riesgo de desarrollar deficiencia de cobalamina y la seguridad de estas.
- Describir los efectos fisiológicos de los suplementos.
- Comparar las formas de aporte de vitamina B₁₂.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La información para la realización de esta revisión bibliográfica se ha obtenido de las bases de datos *PubMed* y *Scopus*, elegidas por su fiabilidad y universalidad dentro del ámbito científico.

Al comienzo de la búsqueda con la introducción de los términos de búsqueda *vitamin B12* y *cobalamin* en ambas plataformas, aparecieron un total de 93.830 publicaciones, por lo que fue necesaria la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión que a continuación se detallan:

- **Palabras clave**
 - Vitamin B12, cobalamin, deficiency, vegetarian, vegetarians, supplements, supplementation.
- **Operadores booleanos**
 - AND, OR, comillas.
- **Criterios de inclusión**
 - Tipos de artículos: ensayos clínicos y estudios transversales, pues intervienen y/o investigan a una población en unas condiciones determinadas para obtener conclusiones de credibilidad.
 - Antigüedad: de los últimos 15 años, por ser así relativamente recientes y encontrarse un mayor número de publicaciones.
 - Acceso libre al texto completo.
 - Idioma: inglés, por la cantidad de publicaciones existentes y la posibilidad de comprensión.
- **Criterios de exclusión**
 - No tratan el tema: hablan de otros casos, patologías, micronutrientes, especies, etc.
 - Estudios diseñados, pero aún no llevados a cabo.

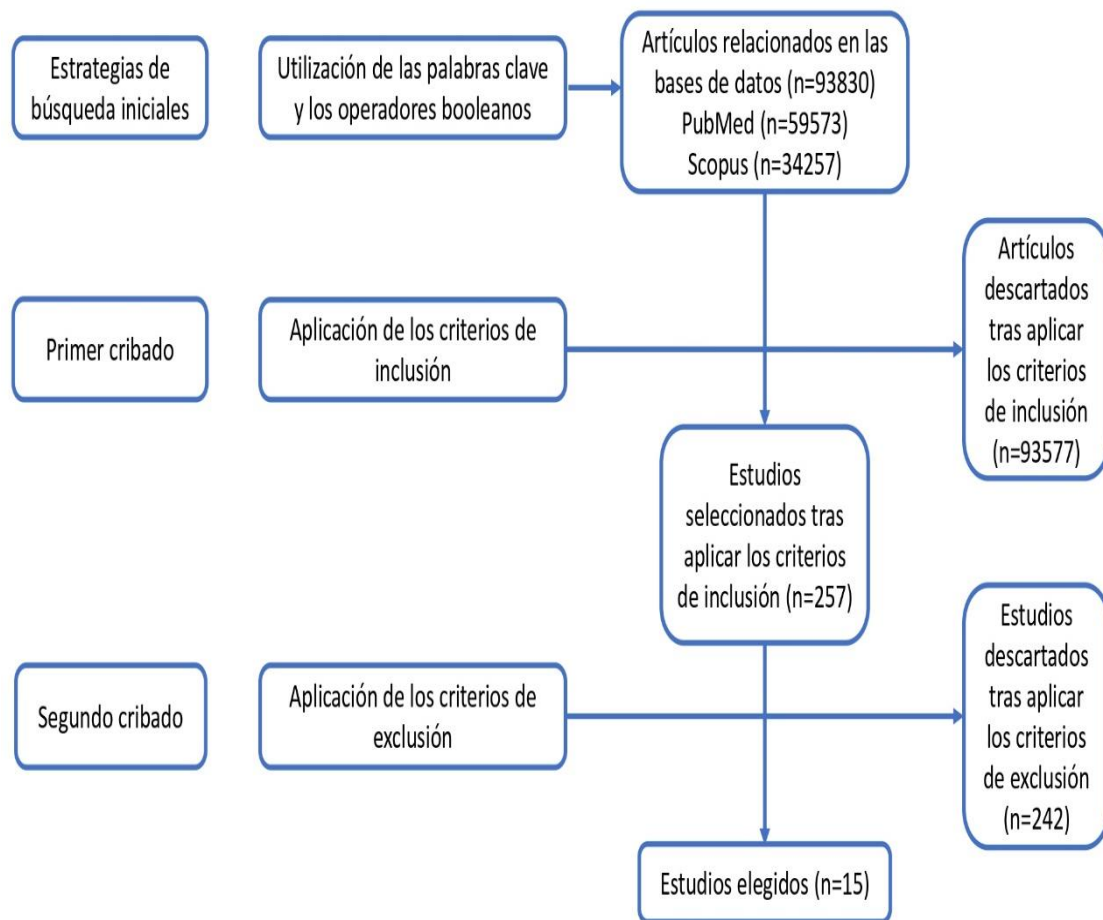


Figura 3. Diagrama de flujo. Se representa la síntesis del proceso de selección de publicaciones utilizadas en *Resultados*.

De las 15 publicaciones recogidas tras la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión, 3 son estudios transversales y 12 son ensayos clínicos. Por ello, se ha procedido a evaluar la calidad de los mismos aplicando la escala de *Jadad*, o sistema de puntuación de calidad de Oxford (un procedimiento para evaluar de manera independiente la calidad metodológica). Son aquellos aspectos relacionados con los sesgos referidos a: la aleatorización, el enmascaramiento (conocido como doble ciego) que impide que los pacientes y el propio investigador tengan acceso al objeto del tratamiento, y la descripción de las pérdidas de seguimiento⁽¹²⁾.

En la misma, se definen como *estudios rigurosos* aquellos con una puntuación de 5 (la máxima) y de una *pobre calidad* aquellos que obtengan una puntuación por debajo de 3 (*Tabla 1*).

Tabla 1. Aplicación de la escala de Jadad a los ensayos clínicos utilizados.

	Existencia de aleatorización	Aleatorización adecuada y descrita	Existencia de cegamiento	Cegamiento adecuado y descrito	Descripción de abandonos	Puntuación
Chandyo et al. (2018)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Del Bo et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Deshmukh et al. (2010)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Favrat et al. (2011)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Greibe et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Mahalle et al. (2019)	Sí	Sí	No	No	Sí	3
Metaxas et al. (2017)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Naik et al. (2013)	No	No	No	No	No	0
Naik et al. (2019)	Sí	Sí	No	No	Sí	3
Siebert et al. (2017)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Wright et al. (2017)	Sí	Sí	No	No	Sí	3
Yajnik et al. (2007)	Sí	Sí	No	No	Sí	3

5. RESULTADOS

5.1. Relación de la dieta con la deficiencia de cobalamina

Uno de los ensayos fue llevado a cabo en 49 neozelandeses que presentaban obesidad o sobrepeso y otras patologías normalmente asociadas. Se dividió la población en un grupo control (que recibió los cuidados estándar) y otro de intervención. En este último los participantes siguieron una dieta conocida como *Whole Food Plant Based* (consiste en la ingesta de alimentos “enteros”, o integrales, de origen exclusivamente vegetal, y con bajo aporte en lípidos) hasta saciarse. A los 6 meses de la actuación, la reducción del índice de masa corporal de los participantes fue altamente significativa ($p < 0,0001$). Conviene destacar que se produjeron también otros cambios beneficiosos en las patologías asociadas a la obesidad. Sin embargo, fue necesario proveerlos con 50 μg de metilcobalamina diarios. Solo dos personas desarrollaron bajos niveles de vitamina B₁₂ sérica, que remitieron con la suplementación anteriormente descrita⁽¹³⁾.

En otra población totalmente distinta, esta vez examinando lactantes nepalíes, se concluyó que sus niveles de cobalamina y la concentración plasmática de folato dependían directamente de la de la madre. La dieta era muy pobre en alimentos de origen animal. Un 58 % de los 316 sujetos analizados, presentaron un bajo estatus de vitamina B₁₂, no encontrándose problemas en el caso del folato⁽¹⁴⁾.

Un estudio transversal comparó a 103 españoles veganos u ovolactovegetarianos, algunos suplementados y otros no. Los niveles de B₁₂ sérica fueron mayores entre los suplementados ($p < 0,001$), y entre los consumidores habituales de yogures. Un 28 % de los sujetos que tomaban suplementos vitamínicos presentaron hiperhomocisteinemia frente a un 43 % de los que no ingerían la suplementación. Además, los consumidores habituales de huevos parecieron tener valores superiores, pues son ricos en metionina, con la que se relaciona metabólicamente. El ácido metilmalónico estaba más reducido

en el grupo con suplementación ($p=0,012$). Cabe destacar que el status de folato resultó ser adecuado en general⁽¹⁵⁾.

Las conclusiones del grupo de Selinger *et al.*, 2019, parecen verse apoyadas por el análisis de un conjunto de veganos checos. Carecían de suplementación 17 de ellos, 39 consumían suplementos de manera irregular, y finalmente un grupo de 92 sujetos los tomaban regularmente y con una adherencia correcta. Los tres grupos descritos se compararon con 84 personas omnívoras como controles. Se dedujo del estudio que sin una suplementación adecuada de vitamina B₁₂, existe un mayor riesgo de la presencia de deficiencias en cobalamina sérica y en holotranscobalamina. Sin embargo, el haber seguido una dieta vegana durante más o menos tiempo, no se presentó como un factor tan determinante en comparación con la propia suplementación⁽¹⁶⁾.

En otro estudio transversal se analizaron los datos obtenidos previamente en otro trabajo, el *Adventist Health Study 2*. Una vez más, de las 728 personas, algunas seguían alimentación vegetariana y otras no, así como unas tomaban suplementos y otras no. Los autores determinaron que el aporte más importante de cobalamina en una dieta lo ofrecían los suplementos, seguido de los alimentos enriquecidos, y después de los de origen animal (los huevos y la leche son una fuente importante; lo que representa un punto a favor para los grupos de consumidores ovolactovegetarianos)⁽¹⁷⁾.

Las publicaciones descritas anteriormente definen lo determinante que es el papel de la dieta en relación con el estatus de vitamina B₁₂, y las diferencias de este estatus dependiendo de si se utiliza o no la suplementación⁽¹³⁻¹⁷⁾.

5.2. Valoración y comparación de los efectos de diferentes fuentes y suplementos de cobalamina

El siguiente ensayo clínico valoró la eficacia de la suplementación en pacientes que estaban cerca de los niveles considerados como de “deficiencia en cobalamina”. De ellos, 23 constituyeron el grupo de control y recibieron como tratamiento un placebo. Los otros 26 sujetos fueron tratados con 1000 µg diarios durante un mes. Tras el periodo de intervención se observó un aumento de la

concentración sérica de B₁₂, y una disminución del ácido metilmalónico; siendo insignificantes los cambios en la concentración plasmática de homocisteína. Transcurridos 4 meses de la mediación se hizo una nueva analítica de sangre a los sujetos que habían participado en el experimento (es decir estuvieron 3 meses sin suplementación), observándose que los biomarcadores habían vuelto a sus niveles habituales. Se plantea la incógnita de si la eficacia clínica real fue significativa a la hora de surtir efecto sobre los signos y síntomas de un pobre estatus de B₁₂ (no solo se trata de mejorar los parámetros en sangre, sino de producir efectos en el plano clínico)⁽¹⁸⁾.

No solo la administración de los suplementos comerciales mejora los niveles de la vitamina B₁₂, en personas con bajos niveles de ésta. Así, en una intervención llevada a cabo en pacientes, indios jóvenes, lactovegetarianos, se observó el importante papel de la ingesta de lácteos. Explicado de forma simplificada, se administraron 600 mL de leche de búfala por persona en 3 tomas de 200 mL cada una en un solo día. Al día siguiente había aumentado significativamente la concentración plasmática de holotranscobalamina ($p=0,001$). Que en este caso haya sido detectado este cambio en un tiempo tan breve implicaría que la ingesta de estas dosis de leche “saturaron” los mecanismos de recepción celular. Esto da a entender que los lácteos una fuente rica en cobalamina de gran biodisponibilidad⁽¹⁹⁾.

En este ensayo de intervención, de un total de 4 semanas de duración, se valora también la cobalamina existente en la leche, en comparación con la de origen sintético. Se repartieron 68 lactovegetarianos indios en tres grupos experimentales. El primero de ellos recibió 2 cápsulas diarias de 0,76 µg de cianocobalamina. Otro grupo, recibía dos tomas diarias de 200 mL de leche de búfala, y el último la misma dosis, pero en este caso de leche de vaca (cada toma de leche equivale, aproximadamente, a 0,78 µg de hidroxycobalamina). La combinación de biomarcadores reveló que todas las formas de suplementación de B₁₂ produjeron efectos positivos en el tiempo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($p=0,49$). No obstante, llama la atención que la elevación de B₁₂ sérica fue repentina a la semana y media de administración de

cianocobalamina ($p=0,004$), a diferencia de los otros dos grupos, en los que fue de forma progresiva. En el caso de la holotranscobalamina podría describirse como un cambio inverso al anterior, pues el incremento repentino se produjo en las personas que tomaban las anteriormente mencionadas dosis de leche. Los autores discuten que la cianocobalamina sería de menor biodisponibilidad al ser más propensa a formar holohaptocorrina. Defienden que la hidroxicobalamina de la leche, en cambio, tiende a formar holotranscobalamina, aunque los cambios sean más lentos en producirse. Por si fuera poco, la leche podría mejorar la absorción de ésta, pues estimula la secreción ácida estómacal y la liberación del factor intrínseco. La pasteurización la une a la caseína, que le confiere estabilidad al calor, además de aumentar el tiempo de tránsito intestinal en beneficio de este proceso⁽²⁰⁾.

Recientemente, el grupo de Naik *et al.*, 2019⁽²¹⁾; ha estudiado la hidroxicobalamina presente en suero de leche en polvo comparándola con cianocobalamina. Los autores sugieren que los efectos de esta última parecen *a priori* más notables. Sin embargo, discuten que también tiene más tendencia que la forma hidroxilada a formar holohaptocorrina. Así, coinciden en gran medida con las especulaciones del ensayo de Mahalle *et al.*, publicado en el mismo año.

El siguiente ensayo que hemos analizado es el trabajo de Greibe *et al.* (2019) y tuvo el objetivo de contrastar los efectos de la suplementación de cianocobalamina e hidroxicobalamina, ambas en presentación sintética. De entre los 52 jóvenes reclutados, 16 recibieron 3 μg de cianocobalamina diaria, 16 otros 3 μg de hidroxicobalamina, y 20 sujetos un placebo, durante un tratamiento de 8 semanas de duración. De entre todos los resultados obtenidos, es de especial énfasis la diferencia en los efectos sobre la concentración en el ácido metilmalónico entre los diferentes grupos experimentales. En el caso de la cianocobalamina los valores descendieron significativamente hasta la tercera semana ($p=0,01$), pero sin más cambios importantes durante el resto del estudio. No obstante, para la hidroxicobalamina, la disminución fue significativa hasta la tercera semana ($p=0,04$), pero también desde ese momento hasta el final de la intervención ($p=0,02$)⁽²²⁾.

La hiperhomocisteinemia, tan presente en este ámbito, mejora con la suplementación. Se evaluaron, durante un año, a 294 participantes de familias de la India con un bajo aporte alimentario de vitamina B₁₂. Y se distribuyeron en diferentes “agrupaciones” en función de la suplementación y la dosis con cianocobalamina y con folato. Destaca el descenso del porcentaje de la hiperhomocisteinémicos entre aquellos sujetos con por lo menos 10 µg diarios de cianocobalamina (disminución significativa de un 56 % a un 21 %, con un valor de $p < 0,000$). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los que tomaban folato y los que no lo hacían ($p = 0,14$)⁽²³⁾.

En otro estudio integrado por 40 participantes indias, se observó que la suplementación de 500 µg de metilcobalamina en días alternos y el consumo de verduras de hoja verde (un recurso de folato de gran relevancia, aunque sensible a los procesos de cocción) disminuyó los valores de homocisteína, ya en la segunda semana de la intervención ($p < 0,001$). Es conveniente mencionar también de este trabajo, un tímido aumento en los niveles de hemoglobina (de 119 g/L a 122 g/L con un valor de $p < 0,05$). Sin embargo, los autores discuten que los cambios en el plano clínico (parámetros hematológicos, neurológicos y antropométricos) parecen ser, en general, poco significativos ⁽²⁴⁾.

Los datos puestos de manifiesto en todos los trabajos anteriores demuestran que la baremación de la homocisteína es poco específica, ya que se ve afectada por los niveles presentes de vitamina B₁₂, pero también por otros factores, entre ellos el folato y el estilo de vida^(23,24).

En los ensayos clínicos revisados, queda demostrada la eficacia del empleo de la hidroxicobalamina procedente de los productos lácteos, y de las formas de cobalamina disponibles de origen sintético. Aun teniendo cada presentación química sus particularidades, en general se produjeron efectos beneficiosos en los biomarcadores relacionados con la vitamina B₁₂⁽¹⁸⁻²⁴⁾.

5.3. Efectos de otras formas de administración de cobalamina.

El funcionamiento de la administración sublingual fue probado en esta intervención con 36 participantes durante 90 días. Todos ellos eran vegetarianos

o veganos con deficiencia marginal. Fueron distribuidos en dos grupos. En uno la dosis era de 50 µg diarios (350 µg semanales), mientras que en el otro se administraba una única dosis semanal de 2000 µg (el resto de días de la semana se administraba un placebo). Cuando se analizaron los resultados se observó que no había diferencias estadísticamente significativas intergrupos. En cambio, la evolución en el tiempo sí fue significativa, cuando se comparaba el estado final con el inicial. Ello es indicativo de que ambas dosis resultaron eficaces en su propósito⁽²⁵⁾.

La utilidad de esta vía de administración también se pone de manifiesto en el experimento de Siebert *et al.* (2017). Los 76 participantes fueron provistos con dentífrico. Algunos lo recibieron fortificado con vitamina B₁₂, y otros no (grupo placebo). Debían realizar la higiene bucodental dos veces al día, al menos durante dos minutos, a lo largo de las 12 semanas que duró la prueba. Los cambios en la combinación de biomarcadores fueron mayores en el grupo de intervención que en el grupo de control ($p < 0,001$), justificando también el empleo de este método como fuente de suplementación de vitamina B₁₂ en los sujetos en los que se manifieste su carencia⁽²⁶⁾.

Tampoco se debe olvidar la gran funcionalidad de la administración intramuscular (Metaxas *et al.*). En una intervención publicada en el año 2017, se observó la mejora de los biomarcadores analizados, en un 100 % de los casos a corto plazo (frente al 63 % del grupo experimental que recibía la vitamina B₁₂ de forma oral). Sin embargo, tras la experiencia, la mayoría de los pacientes prefirieron la vía bucal⁽²⁷⁾.

Los estudios previos analizados verifican la funcionalidad de vías de administración diferentes a la oral. Los autores incentivan una mayor investigación del proceso de absorción por difusión pasiva en la vía sublingual. La vía intramuscular consta con una gran capacidad de acción, a pesar de los descritos inconvenientes.

Estas formas alternativas de aporte de cobalamina pueden, sin embargo, ayudar a la hora de abordar algunos problemas, como la falta de adherencia al tratamiento, o en pacientes con dificultades en los procesos de absorción⁽²⁵⁻²⁷⁾.

6. DISCUSIÓN

6.1. El estatus de vitamina B12 y la necesidad de suplementación

A partir de los hallazgos encontrados, aceptamos que, en la dieta, a mayor nivel de exclusión de alimentos de origen animal, menor es el estatus de vitamina B₁₂. Esta idea se ve defendida por los estudios transversales y ensayos clínicos en los que se observó cuando diferentes poblaciones eran más propensas a esta deficiencia⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

El correcto desarrollo de las funciones de esta vitamina es de vital importancia en la fisiología humana, tal y como describen los autores en las revisiones utilizadas^(1,2,9,11). Las declaraciones anteriores, por lo tanto, justifican la necesidad de contar con una fuente fiable de cobalamina en aquellas personas con aporte limitado en su ingesta, aunque la deficiencia sea tardía en su manifestación. Además, su aporte debe ser sostenido en el tiempo para no retornar a la situación previa, tal y como defienden Favrat *et al.* (2011)⁽¹⁸⁾.

6.2. Biomarcadores sanguíneos involucrados

Las afirmaciones de varias publicaciones coinciden en que el diagnóstico de la carencia en este micronutriente no es en absoluto fácil. Los niveles de distintos *biomarcadores* deben ser estudiados al no existir un signo patognomónico^(1,11). La *vitamina B12 sérica* es el nivel de la misma en sangre, que puede unirse a la haptocorrina, una de sus proteínas transportadoras, que aparece en la saliva; para formar la holohaptocorrina. En circulación tiene poco valor metabólico, pues tiene dificultad para ser captada por los receptores celulares⁽²⁰⁾.

La *holotranscobalamina* es la unión de cobalamina y transcobalamina⁽¹⁶⁾. Resulta altamente útil para los tejidos, pues es la forma en la que pueden utilizarla^(19,20). Cuando la B₁₂ no puede realizar sus funciones, las reacciones enzimáticas en las que se ve involucrada se ven afectadas, por lo que los niveles de *homocisteína* se incrementan⁽¹⁵⁾. Cabe destacar que esta es una señal poco específica, pues su alteración también depende del folato, del estilo de vida, etc.,

y está asociada a ocasionar sus propias complicaciones en la salud del individuo^(23,24). El *ácido metilmalónico* es una forma del metilmalonil-CoA, y su variación también es inversamente proporcional a los niveles de cobalamina⁽¹⁵⁾.

Podemos afirmar, pues, que un suplemento que funcione incrementará los niveles de B₁₂ sérica y holotranscobalamina. Cuanto mayor sea su utilización por parte de las células (biodisponibilidad para su utilización metabólica) más decrecerán la homocisteína y el ácido metilmalónico^(15,18-20,22).

6.3. Efectos de diferentes formas de cobalamina

Los suplementos sintéticos disponibles más extendidos son los de cianocobalamina, según los artículos consultados, aunque también se describen los de hidroxicobalamina y metilcobalamina^(8,22-24).

Varios estudios coinciden en sus conclusiones en cuanto a la eficacia de la *cianocobalamina*. Tiene efectos rápidos en el tiempo a la hora de actuar sobre los biomarcadores, sobre todo sobre la B₁₂ sérica. Sin embargo, se discute su efecto en incrementar la holotranscobalamina, pues parece tener más propensión a formar holohaptocorrina. Esto implicaría una biodisponibilidad un poco menor (cuanto más actúe en las células mayor será su poder en el plano metabólico)^(8,20-22). Lo anterior no niega la funcionalidad de este compuesto, solo plantea posibles diferencias con los otros. De hecho, en la valoración de los biomarcadores de forma combinada, el ensayo de Mahalle *et al.* (2019) no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la cianocobalamina sintética y la hidroxicobalamina de la leche⁽²⁰⁾. El ensayo de Deshmukh *et al.* (2010) determinó que sí que hubo un descenso importante en los niveles de homocisteína gracias a este tipo de suplementación⁽²³⁾. A favor de este preparado también se menciona su amplia distribución gracias a criterios económicos y por su estabilidad química⁽⁸⁾.

Tanto la hidroxicobalamina como la metilcobalamina sintéticas son formas fiables. La *hidroxicobalamina* disminuyó los niveles de ácido metilmalónico de manera importante en el ensayo de Greibe *et al.* (2019)⁽²²⁾. La *metilcobalamina* actuó bajando los valores de homocisteína en el de Yajnik *et al.* (2007)⁽²⁴⁾ y

haciendo remitir la deficiencia de B₁₂ que pudieron desarrollar los participantes de Wright *et al.* (2017)⁽¹³⁾.

En cuanto a la cobalamina presente en productos *lácteos*, diversos ensayos defienden su posible mayor valor metabólico. Esto se debe a que los autores de varias publicaciones coinciden en que los niveles de holotranscobalamina se incrementaron de manera más importante, quedando respaldada esta idea. Los cambios en los niveles séricos fueron más lentos y progresivos⁽¹⁹⁻²¹⁾. Además, en las discusiones de Mahalle *et al.* (2019) se plantean las ventajas que tiene esta manera de ingestión a la hora de la absorción⁽²⁰⁾.

Con las revelaciones descritas hasta ahora, asumimos que los suplementos de vitamina B₁₂ son, en general, beneficiosos sobre los biomarcadores sanguíneos estudiados, aunque cada presentación química cuente con sus rasgos distintivos⁽¹⁸⁻²⁴⁾. No obstante, hay que tener en cuenta también la eficacia clínica, y no solo atender a dichos parámetros. Dos de los ensayos ponen en duda la eficacia en el ámbito clínico (es decir, a la hora de tener efecto sobre los signos y síntomas hematológicos, neurológicos, antropométricos...)^(18,24), aunque por ejemplo el de Yajnik *et al.* (2009) sí que observó un ligero incremento en los valores de hemoglobina⁽²⁴⁾.

6.4. Aportes alternativos de cobalamina y discusiones sobre las dietas basadas en alimentos vegetales

No debemos olvidar otras fuentes de vitamina B₁₂. Los alimentos enriquecidos la ofrecen de manera importante tal y como expone el estudio transversal de Damayanti *et al.* (2018)⁽¹⁷⁾. Se debe tener especial precaución, sin embargo, con otras de dudosa fiabilidad, que en realidad ofrecen pseudovitamina⁽⁸⁾.

Los alimentos de origen vegetal, tal y como se ha expuesto, no son tampoco fiables en este ámbito, al menos hasta que haya más investigaciones que demuestren lo contrario^(1,4,6,14-17). A pesar de ello, se abre un nuevo debate: ¿son las ventajas de estas dietas mayores que sus inconvenientes? Según los resultados de Wright *et al.* (2017) la dieta que siguieron sus participantes tuvo

inmensos beneficios en su objetivo (lidiar contra el sobrepeso y sus complicaciones asociadas)⁽¹³⁾. Quizá excluir en cierta medida, aunque no sea drásticamente, los productos animales, mejore muchos aspectos de estos problemas tan extendidos en el mundo actual. El folato no contaría con ningún problema en estos tipos de alimentación^(14,15). Incluir de manera limitada algunos alimentos podría prevenir la deficiencia de vitamina B₁₂^(4,5,15,17,19-21), además de que se puede contar con la ayuda de los suplementos^(8,18-24). Más investigaciones en esta cuestión podrían arrojar claridad sobre estos interrogantes.

Por último, alegar que se determina importante contar con otras vías de aporte de vitamina B₁₂ en caso de complicaciones con los métodos anteriores (ya sea por falta de adherencia a dicho tratamiento, problemas con la absorción, etc.). Esta idea se ve defendida al verse demostrada la acción de la administración sublingual. Estos compuestos se absorben en la mucosa por difusión pasiva, aunque los autores animan a la realización de más ensayos para su completa comprensión^(25,26). La vía intramuscular es ampliamente conocida. Metaxas *et al.* (2017) afirman que tiene efectos positivos sobradamente probados, aunque también algunos inconvenientes⁽²⁷⁾.

7. CONCLUSIONES

De la información analizada en esta revisión bibliográfica se pueden extraer las siguientes **Conclusiones**:

- A mayor exclusión de alimentos animales en una dieta, menor estatus de esta vitamina. Las dietas basadas en alimentos de origen vegetal comportan un amplio rango de variedades, y podrían contar con muchos beneficios. Algunos de los alimentos “permitidos” en algunas de estas pueden paliar la deficiencia de vitamina B₁₂.
- Los suplementos comerciales disponibles son eficaces a la hora de prevenir o tratar la deficiencia de cobalamina, aunque existen discrepancias, ya que la actuación no parece ser exactamente igual entre todos los tipos de suplementos. Además, es importante que la suplementación funcione también a nivel clínico y no solo desempeñe su función en los biomarcadores.

La vitamina B12 juega un papel fundamental y de intrincada complejidad en el organismo. Sus funciones principales son metabólicas, hematológicas y neurológicas. Que su funcionalidad no se vea afectada y tener un entendimiento más detallado debe ser objeto de esfuerzos de varias disciplinas, al ser una sustancia tan importante en la salud de las personas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(2):145-150.
2. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency (cobalamin). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020
3. Banihani SA. Vitamin B12 and semen quality. *Biomolecules*. 2017;7(2):42. doi:10.3390/biom7020042
4. 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. doi:10.3390/nu8120767
5. Rogerson D. Vegan diets: practical advice for athletes and exercisers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017;14:36. doi:10.1186/s12970-017-0192-9
6. Watanabe F, Bito T. Vitamin B12 sources and microbial interaction. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018;243(2):148-158.
7. Aronson JK. Defining 'nutraceuticals': neither nutritious nor pharmaceutical. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):8-19.
8. Paul C, Brady DM. Comparative bioavailability and utilization of particular forms of B12 supplements with potential to mitigate B12-related genetic polymorphisms. *Integr Med (Encinitas)*. 2017;16(1):42-49.
9. Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, van Heerden PV. The role of Vitamin B12 in the critically ill-a review. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44(4):447-452.
10. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: Pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie*. 2016;126:52-56.
11. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27. doi:10.3389/fmolb.2016.00027
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
13. Wright N, Wilson L, Smith M, Duncan B, McHugh P. The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e256. doi:10.1038/nutd.2017.3
14. Chandyo RK, Ulak M, Kvestad I, Hysing M, Shrestha M, Ranjitkar S, et al. Cobalamin and folate status among breastfed infants in Bhaktapur, Nepal. *Nutrients*. 2018;10(5):639. doi:10.3390/nu1005063

15. Gallego-Narbón A, Zapatera B, Barrios L, Vaquero MP. Vitamin B12 and folate status in Spanish lacto-ovo vegetarians and vegans. *Journal of Nutritional Science*. 2019;8:e7. doi:10.1017/jns.2019.2
16. Selinger E, Kühn T, Procházková M, Anděl M, Gojda J. Vitamin B12 Deficiency is prevalent among Czech vegans who do not use vitamin B12 supplements. *Nutrients*. 2019;11(12):3019. doi:10.3390/nu11123019
17. Damayanti D, Jaceldo-Siegl K, Beeson WL, Fraser G, Oda K, Haddad EH. Foods and supplements associated with vitamin B12 biomarkers among vegetarian and non-vegetarian participants of the Adventist Health Study-2 (AHS-2) Calibration Study. *Nutrients*. 2018;10(6):722. doi:10.3390/nu10060722
18. Favrat B, Vaucher P, Herzig L, Burnand B, Ali G, Boulat O, *et al*. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2011;12:2. doi:10.1186/1471-2296-12-2
19. Naik S, Bhide V, Babhulkar A, Mahalle N, Parab S, Thakre R, *et al*. Daily milk intake improves vitamin B-12 status in young vegetarian Indians: an intervention trial. *Nutr J*. 2013;12:136. doi:10.1186/1475-2891-12-136
20. Mahalle N, Bhide V, Greibe E, Heegaard CW, Nexo E, Fedosov SN, *et al*. Comparative bioavailability of synthetic B12 and dietary vitamin B12 present in cow and buffalo milk: A prospective study in lactovegetarian Indians. *Nutrients*. 2019;11(2):304. doi:10.3390/nu11020304
21. Naik S, Mahalle N, Greibe E, Ostefeld MS, Heegaard CW, Nexo E, *et al*. Cyano-B12 or whey powder with endogenous hydroxo-B12 for supplementation in B12 deficient lactovegetarians. *Nutrients*. 2019;11(10):2382. doi:10.3390/nu11102382
22. Greibe E, Mahalle N, Bhide V, Fedosov S, Heegaard CW, Naik S, *et al*. Effect of 8-week oral supplementation with 3- μ g cyano-B12 or hydroxo-B12 in a vitamin B12-deficient population. *Eur J Nutr* 2019;58(1):261-270.
23. Deshmukh US, Joglekar CV, Lubree HG, Ramdas LV, Bhat DS, Naik SS, *et al*. Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(5):495-502.
24. Yajnik CS, Lubree HG, Thuse NV, Ramdas LV, Deshpande SS, Deshpande VU, *et al*. Oral vitamin B12 supplementation reduces plasma total homocysteine concentration in women in India. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(1):103-109.
25. Del Bo' C, Riso P, Gardana C, Brusamolino A, Battezzati A, Ciappellano S. Effect of two different sublingual dosages of vitamin B12 on cobalamin nutritional status in vegans and vegetarians with a marginal deficiency: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(2):575-583.

26. Siebert AK, Obeid R, Weder S, Awwad HM, Sputtek A, Geisel J, *et al.* Vitamin B12-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(3):618-625.
27. Metaxas C, Mathis D, Jeger C, Hersberger KE, Arnet I, Walter P. Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14421. doi:10.4414/smw.2017.14421