



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

***La vitamina B12 como causante de
hipervitaminosis y sus implicaciones clínicas***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

BETHZABÉ ZÚÑIGA LOVERA

ASESOR: Dr. ANDRÉS ROMERO ROJAS

COASESORA: Dra. MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

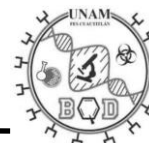


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

La vitamina B12 como causante de hipervitaminosis y sus implicaciones clínicas.

Que presenta la pasante: **Bethzabé Zúñiga Lovera**
Con número de cuenta: **310289540** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

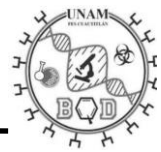
ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Mayo de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Dr. Andrés Romero Rojas	
SECRETARIO	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Azucena Lee Mendoza	
2do. SUPLENTE	M. en E. María Verónica Vázquez Cianca	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

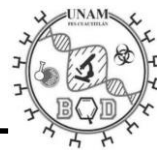


Dedicatorias

Dedico mi trabajo de tesis con todo mi amor, cariño y admiración a MAMÁ Y PAPÁ, porque este logro es tan mío como suyo. Ustedes más que nadie saben lo que me costó en muchos sentidos y siempre estuvieron a mi lado escuchándome y dándome los mejores consejos y su apoyo incondicional.

También está dedicado a mi HERMANA por estar conmigo desde el primer segundo de mi existencia y porque estoy segura de que sin ti no sería la persona que soy el día de hoy.

Gracias por tanto, LOS AMO!



Agradecimientos

Gracias Mamá y Papá por siempre confiar en mí, incluso cuando yo dude. Gracias por ser los pilares de mi vida, por siempre demostrarme con el ejemplo que solo el trabajo constante y con amor es que se hacen las cosas más extraordinarias. Gracias por haber hecho hasta lo impensable para que mi hermana y yo estuviéramos aquí hoy a pesar de todo pronóstico. Gracias a ambos por ser quienes son, por no haber sido ni antes ni después, por todo lo que hacen por mi hermana y por mí. Los amo con todo mi corazón.

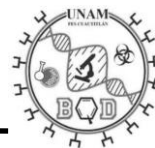
Gracias mami porque a pesar de que a veces peleamos mucho, definitivamente eres mi más grande apoyo y eres quien me motiva a seguir siempre, incluso cuando creo que ya no puedo más. Para mí tú eres el mayor ejemplo de vocación, amor y pasión por el trabajo. Gracias por tu amor incondicional.

Gracias pa' por todas las enseñanzas, por protegernos y consentirnos tanto, por enseñarme a ser fuerte y que está bien pedir ayuda cuando lo necesito. Gracias por llevarme a la escuela el primer día de kinder y el último día de universidad, por abrazarme cuando más lo necesito y nunca dejarme sola. Gracias por enseñarme que no importa cuando, siempre es el momento de iniciar nuevos proyectos y que nunca es tarde para fijar una meta y alcanzarla.

Gracias hermana por estar conmigo siempre, desde el segundo uno de nuestra vida. Siempre has sido un ejemplo de dedicación, valentía, vocación (porque para mí siempre serás la mejor médica del mundo y eso lo sé desde que muy muy chiquitas), respeto y amor para mí y siempre voy a estar agradecida con la vida por darme una compañera tan increíble como tú. Gracias por cuidarme siempre y ser mi apoyo incondicional, incluso cuando la estoy regando, te quietesito por siempre!

A mi abuelita Martha por haberme recibido en su casa por 4 años para que no tuviera que viajar todos los días y siempre me recibirme con una sonrisa y preguntarme cómo me había ido en el día. Por escuchar mis dramas y quejas de algunos profesores y compañeros y siempre estar de mi lado aunque yo no tuviera la razón. A mis tías Chave, Leo y Lupe por siempre preocuparse por mí, por irme a despertar en las mañanas en las que se me hacía tarde y acompañarme a tomar el transporte, por que hicieron que me sintiera como en casa incluso en los días en lo que quería mandar todo a volar y regresar a casa con mis papás. Gracias porque definitivamente su apoyo fue crucial para concluir esta etapa.

Al Doctor Andrés Romero Rojas porque gracias a él encontré el lugar en el que quiero estar y desarrollarme profesionalmente y por más complicado que parezca el panorama



siempre me llena de inspiración para no perder mis objetivos de vista. Por darme la oportunidad de integrarme al Centro Universitario de Diagnóstico, que en un tiempo se convirtió en un hogar para mí en el que encontré nuevos amigos que se convirtieron en una pequeña familia y un ejercicio diferente de mi profesión que se convertiría en mi pasión.

A Juanita y Marthita por haberme recibido en el Centro Universitario de Diagnóstico sin ninguna experiencia y hacerme sentir como en casa, por tantas enseñanzas y horas de confianza, compartir sus galletitas conmigo, por defendernos de pacientes necios y de las personas de mente cerrada. Por compartir conmigo muchas experiencias, tanto buenas como malas y que me han servido como preparación para superar obstáculos a los que como profesionalista me enfrentaré.

A la Doctora María Esther Revuelta Miranda por todo su apoyo en la realización de este trabajo, por la paciencia y dedicación que imprimió en él, incluso cuando estaba muy ocupada. Gracias por todas sus enseñanzas dentro y fuera del salón de clases. Por ser una increíble persona y brindarme su apoyo más allá de un reconocimiento académico, sino con verdadera vocación y cariño. ¡Gracias! Porque en es este proceso usted fue de suma importancia para la conclusión de este trabajo.

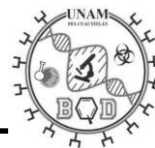
A la Maestra Lidia Rangel Trujano por el tiempo y esfuerzo dedicado a este trabajo, por tanta paciencia y enseñanzas no solo académicas. Le agradezco muchísimo el apoyo que me ha dado desde hace mucho tiempo y, me atrevo a decir, su amistad. Muchas gracias, porque para mí su apoyo fue crucial para alcanzar este logro tan importante.

A la Maestra Verónica y la Maestra Azucena por sus atenciones y disponibilidad. Gracias por su apoyo, observaciones y sugerencias que enriquecieron este trabajo.

A mis amigos de la facultad. A Diana, gracias por preguntarme si sabía en donde estaba el aula Magna y haber sido la primer persona con la que hablé al entrar a la universidad y seguir siendo mi amiga. Gracias por tantas horas de estudio, por ser mi equipo en los laboratorios, por tantas tareas, trabajos, proyectos y metas cumplidas. Por desvelarte conmigo haciendo miles de reportes y seguir compartiendo el camino conmigo que, a pesar de que a veces se hace pesado tenerte como amiga lo hace más ligero, te quiero.

A Marz por enseñarme a tener carácter firme y no dejarme de nadie, y a relajarme y convencerme para irme de fiesta los viernes, por acompañarme a dormir en los pastos de la facultad, y nunca dejarme morir sola en los laboratorios. Gracias por tantas horas de confianza y por compartir tanto conmigo, buenos y malos momentos. Te quiero mucho.

A Thaly por ser una inspiración en muchos sentidos. Gracias por ser una de las primeras amigas que hice en la universidad y a pesar del tiempo y la distancia



mantener nuestra amistad y enseñarme que no importan las circunstancias, con esfuerzo y dedicación es posible hacer cualquier cosa por difícil que parezca.

A Karen por llamarme a media tarde o en la madrugada para que no me quedara dormida y terminara de estudiar. Por siempre apoyarme, por tantas risas y amistad sincera. Gracias por crear tantos recuerdos increíbles de la universidad, que estoy segura que se quedaran conmigo por siempre.

A la máxima casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México que fue mi segunda casa durante 7 años y me ha dado las herramientas necesarias no solo para desarrollarme como profesional sino también como persona. Porque dentro de tus paredes crecí como nunca me imaginé que podría hacerlo, me enfrente a pruebas que, en algún momento creí que no podría superar, descubrí lo fuerte que puedo ser, encontré a personas increíbles que poco a poco se convirtieron en una familia para mí y entre tropiezos y logros me encontré conmigo misma.

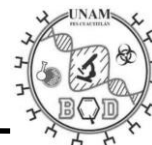
Fue aquí que entendí que pertenecer a la UNAM no es una cuestión de egos, tradición o complejos de superioridad, sino una enorme oportunidad y un orgullo que no se limita al ámbito académico. Aprendí lo que se siente gritar un goya porque en el van años de esfuerzo, sacrificio, puntos de quiebre y momentos gloriosos, éxitos, derrotas, crecimiento y un enorme orgullo y satisfacción.

Por lo que has sido, eres y serás ¡Gracias!

Por mi raza hablara el espíritu.

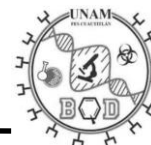
“Las personas tranquilas y silenciosas son las que tienen las mentes más fuertes y ruidosas”

- Stephen Hawking

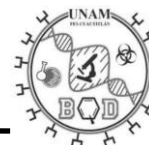


ÍNDICE

I.	Índice.	6
II.	Índice de abreviaturas.	8
III.	Índice de figuras.	9
IV.	Índice de tablas.	10
V.	Resumen.	11
1.	Introducción y justificación.	12
2.	Objetivos.	13
	2.1 Objetivo general	
	2.2 Objetivos particulares	
3.	Vitaminas.	14
3.1.	Historia de las vitaminas.	14
3.2.	Clasificación de las vitaminas.	15
3.3.	Descripción de las vitaminas.	16
	3.3.1. Liposolubles.	16
	3.3.1.1. Vitamina A.	16
	3.3.1.2. Vitamina D.	18
	3.3.1.3. Vitamina E.	19
	3.3.1.4. Vitamina K.	21
	3.3.2. Hidrosolubles.	22
	3.3.2.1. Tiamina o vitamina B1.	22
	3.3.2.2. Riboflavina vitamina B2.	24
	3.3.2.3. Niacina o vitamina B3.	26
	3.3.2.4. Ácido pantoténico o vitamina B5.	28
	3.3.2.5. Piridoxina o vitamina B6.	29
	3.3.2.6. Biotina o vitamina B7.	31
	3.3.2.7. Ácido fólico.	32
	3.3.2.8. Ácido ascórbico o vitamina C.	33
4.	Cianocobalamina o vitamina B12.	36
4.1.	Generalidades de vitamina B12.	37
4.2.	Estructura química de la vitamina B12.	39

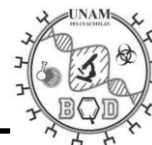


4.3.	Síntesis de la vitamina B12.	41
4.4.	Cinética de la vitamina B12.	42
4.5.	Absorción intestinal y distribución de la vitamina B12.	43
4.6.	Metabolismo de la vitamina B12.	51
4.6.1.	Metilación de la homocisteína a metionina.	52
4.6.2.	Isomerización de la metilmalonil-CoA a succinil-CoA.	53
4.6.3.	Metabolismo no enzimático.	57
5.	Fuentes y requerimientos de vitamina B12.	57
6.	Hipervitaminosis.	61
7.	Implicaciones clínicas asociadas a niveles elevados de vitamina B12.	62
7.1.	Perfil etiológico de la cobalamina sérica alta.	65
7.2.	El exceso de ingesta de vitamina B12.	66
7.3.	Patologías asociadas a la hipervitaminosis de B12.	67
7.3.1.	Neoplasias sólidas.	67
7.3.2.	Trastornos sanguíneos.	69
7.3.3.	Enfermedades hepáticas.	70
7.3.4.	Afecciones renales.	71
8.	Presentación del caso clínico.	73
8.1.	Discusión de caso clínico.	77
9.	Conclusiones.	84
10.	Glosario.	86
11.	Referencias.	89
12.	Anexo.	95



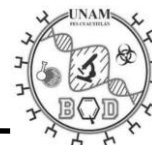
II. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AFP	Alfa fetoproteína
ADE	Amplitud de distribución eritrocitaria
AMN	Aminonless
Ca²⁺	Calcio
Co	Cobalto
CEA	Antígeno Carcinoembrionario
CUBN	Receptor cubilin específico para la absorción de vitamina B12
CUD	Centro Universitario de Diagnóstico
dl	Decilitro
FI	Factor intrínseco
g	Gramo
HC	Haptocorrina
kDa	Kilodalton
mcg	Microgramos
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mol	Mol
ng	Nanogramos
Pg	Picogramos
Tcbl	Transcobalamina I
TcbII	Transcobalamina II



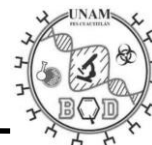
III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Estructura química de la vitamina A.	17
Figura 2	Estructura química de la vitamina D.	19
Figura 3	Estructura química de la vitamina E.	21
Figura 4	Estructura química de la vitamina K.	22
Figura 5	Estructura química de la vitamina B1.	24
Figura 6	Estructura química de la vitamina B2.	26
Figura 7	Estructura química de la vitamina B3.	28
Figura 8	Estructura química de la vitamina B5.	29
Figura 9	Estructura química de la vitamina B6.	30
Figura 10	Estructura química de la vitamina B7.	32
Figura 11	Estructura química del Ácido fólico.	33
Figura 12	Estructura química del Ácido L ascórbico.	34
Figura 13	Estructura química de la vitamina B12.	40
Figura 14	Ruta de la cinética de la vitamina B12.	43
Figura 15	Células del epitelio de la mucosa gástrica.	45
Figura 16	Recorrido de la vitamina B12 en el tracto gastrointestinal superior.	47
Figura 17	Ruta de entrada y salida de la vitamina B12 en el enterocito.	48
Figura 18	Metilación de homocisteína a metionina.	52
Figura 19	Vía metabólica que requiere 5-desoxiadenosilcobalamina.	53
Figura 20	Relación de la metilmalonilCoA mutasa con la deficiencia de vitamina B12.	56
Figura 21	Reacciones de metilación donde participa la vitamina B12.	68
Figura 22	Función de megalin en endocitosis en las células del túbulo renal proximal.	72



IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Resumen de las vitaminas.	35
Tabla 2	Derivados de la cobalamina de acuerdo al radical unido al átomo de cobalto.	40
Tabla 3	Alimentos con considerable aportación de vitamina B12.	59
Tabla 4	Ingesta Diaria de vitamina B12 de acuerdo a edad y sexo.	60
Tabla 5	Multivitamínicos de libre venta con la cantidad de vitamina B12 que contienen.	61
Tabla 6	Enfermedades asociadas con niveles elevados de cobalamina sérica.	65
Tabla 7	Examen general de orina.	74
Tabla 8	Coproparasitoscópico.	75
Tabla 9	Química sanguínea de 27 elementos.	75
Tabla 10	Biometría hemática.	76
Tabla 11	Perfil de anemia.	76
Tabla 12	Marcadores tumorales.	77



V. RESUMEN

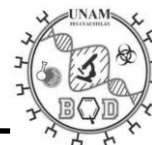
La vitamina B12 es prácticamente la más compleja de todas en estructura y metabolismo, ya que esta es la única que requiere de una serie de factores para poder ser metabolizada y aprovechada por el organismo correctamente, además de ser una de las más consumidas por los pacientes como parte de multivitamínicos o suplementos alimenticios que complementan su dieta, dada la facilidad con la que se puede adquirir, ya que es una sustancia de venta libre y accesible.

A pesar de que su descubrimiento fue hace más de medio siglo, la ruta metabólica de esta vitamina sigue inconclusa hoy en día y a diferencia de su deficiencia, el exceso de esta ha sido un tema desestimado y poco estudiado, especialmente en México donde no se tiene reportado efectos de la presencia de esta condición ni de las implicaciones clínicas que le puede traer al paciente.

Actualmente se sabe que niveles elevados de vitamina B12 en sangre pueden estar relacionados con patologías graves que incluso llegan a ser mortales para los pacientes tales como: neoplasias sólidas, cáncer, trastornos sanguíneos enfermedades hepáticas y renales. Las enfermedades con las que más se relacionan los niveles elevados de vitamina B12, debido a la ruta metabólica que lleva a cabo son neoplasias y enfermedades hepáticas, por lo tanto se sugiere considerar a la vitamina B12 sérica como un posible marcador temprano para la detección de este tipo de patologías.

Se presenta un caso clínico de hipervitaminosis por vitamina B12 como resultado de una autoprescripción descontrolada, atendido en el Centro Universitario de Diagnóstico (CUD) con el que se integra y relaciona las posibles etiologías y consecuencias del exceso de esta vitamina en el organismo.

Así mismo se evidencia la falta de información sobre cómo detectar dicha condición y correlacionar con datos clínicos que puedan orientar el diagnóstico y mejorar el pronóstico del paciente.

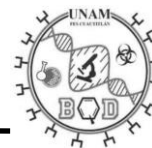


1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La vitamina B12 es la vitamina más compleja de todas, en su estructura y su metabolismo, es una de las más adquiridas por los pacientes como parte de multivitamínicos o suplementos alimenticios que complementen su dieta, debido a la facilidad con la que se puede adquirir ya que es un suplemento alimenticio de venta libre. La vitamina B12 se aisló desde poco más de 60 años sus efectos bioquímicos, fisiológicos y neurológicos permanecen incompletos en su descripción y definición. (Okuda, 1999)

Existe una gran cantidad de estudios a nivel mundial acerca de las consecuencias clínicas de la deficiencia de vitamina B12, ya que está relacionada con el desarrollo de anemia perniciosa y otras afecciones cognitivas y neurológicas que afectan el correcto desarrollo de los seres humanos, pero contrario a esto, existe muy poca información acerca de las implicaciones clínicas de niveles elevados de vitamina B12 sérica, existen estudios actuales que sugieren que dichos niveles en sangre representa un signo que está relacionado a nivel diagnóstico y de pronóstico con enfermedades graves tanto hematológicas como hepáticas tales como hepatitis aguda, cirrosis, carcinoma hepatocelular y enfermedades hepáticas metastásicas cuyas consecuencias podrían ser fatales para los pacientes, dichos estudios también dan indicios de que estos datos podrían ser empleados como marcador o indicador para el diagnóstico de padecimientos que cursen con vitamina B12 sérica elevada. (Andrès E, 2013).

Es por esto que resulta pertinente desarrollar un texto en el que se establezcan los aspectos bioquímicos, nutricionales, de efecto - función, con los efectos de esta vitamina y sus aspectos tóxicos, enfatizando en la hipervitaminosis que el exceso de dosificación provoca así como los efectos adversos vinculados con patologías; que permitan establecer dosis y alertar en cuanto a su consumo.



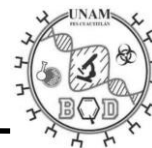
2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer que es la vitamina B12, su estructura, síntesis, efectos moleculares, mecanismo de acción, requerimientos, dosis, efectos tóxicos, y otros a través de la búsqueda de información documental bibliográfica, hemerográfica y digital y la selección de conceptos y datos para construir este trabajo de tesis, enfatizando la importancia de la cianocobalamina como vitamina y sus efectos adversos al considerar la hipervitaminosis asociada a diversas patologías como neoplasias, trastornos sanguíneos, enfermedades renales, entre otras.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Entender como el consumo descontrolado de vitamina B12 puede estar relacionado con patologías graves en la población.
- Hacer la presentación de un caso clínico que permita hacer una integración de la información disponible en cuanto a etiologías y consecuencias del exceso de vitamina B12.
- Proponer un esquema que permita guiar al personal de salud en cuanto a las acciones que deben tomarse cuando se presentan niveles elevados de vitamina B12 en un paciente con el fin de encontrar la etiología de esta condición y proporcionar un diagnóstico oportuno.



3. VITAMINAS

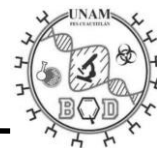
El término vitamina proviene del griego *vita*, vida y el concepto químico “amina”, término acuñado por el bioquímico Casimir Funk en 1912; quien en este año logró obtener un concentrado de una amina a partir de la cascarilla de arroz, la tiamina, esta fue el primer factor alimenticio esencial aislado en forma relativamente pura, es por esto que se conservó el término a pesar de que muchas de las vitaminas no son aminas. (Apaza, 2014)

Las vitaminas son sustancias de naturaleza orgánica que se encuentran presentes en los alimentos en cantidades muy reducidas. En su mayoría el organismo, tanto de animales como el del ser humano no es capaz de sintetizarlas, a pesar de que su requerimiento es bajo, pero pueden ser obtenidas en su mayoría e incluso en algunos casos en su totalidad gracias a los microorganismos intestinales que son capaces de sintetizarlos o en su defecto a partir de una dieta equilibrada. (Lehninger, 1995).

3.1 HISTORIA DE LAS VITAMINAS

El norteamericano E. V. McCollum evidenció que debían existir las sustancias llamadas vitaminas cuando demostró que las ratas jóvenes requerían de sustancias hidrosolubles y liposolubles para su correcto desarrollo; estos descubrimientos condujeron inminentemente a una serie de investigaciones en animales de laboratorio respecto a su dieta y el ritmo de crecimiento en donde se tomaron en cuenta además parámetros desde la escamosidad de la piel hasta alteraciones motrices, entre muchos otros, de tal manera se hizo posible el aislamiento de estas sustancias tan importantes para el desarrollo correcto de los individuos, lo que finalmente permitió la identificación química de cada una de ellas. (Bhagavan N.V, 1978)

Más tarde, a mediados de la década de 1930 hubo descubrimientos que produjeron un cambio en lo que se creía acerca de las vitaminas. En esta década se aislaron las primeras vitaminas y se establecieron sus estructuras moleculares lo cual representó un increíble logro dada la mínima cantidad de sustancia pura que se obtiene a partir de enormes cantidades de materia prima. (Lehninger, 1995)

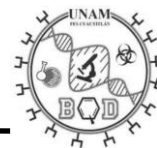


Las primeras vitaminas en aislarse fueron la tiamina o vitamina B1, la riboflavina o vitamina B2 y en poco tiempo se descubrió que estas vitaminas ejercen un papel muy importante en ciertas reacciones enzimáticas, estos descubrimientos permitieron no solo determinar la función biológica que realizan las vitaminas y las razón de porque se requieren en cantidades mínimas, sino que permitió abrir el camino para el estudio y comprensión de los mecanismos moleculares por medio de los cuales las coenzimas y enzimas ejercen su papel en las reacciones químicas del organismo. (Bhagavan N.V, 1978)

Muchas vitaminas fueron descubiertas a partir de la observación de pacientes que presentaban enfermedades relacionadas con la deficiencia de estas sustancias y en este contexto, se consideraba que una sustancia era una vitamina si se demostraba que era un constituyente alimenticio faltante en la dieta de las individuos afectados y que al administrarse en forma pura aliviaba los síntomas que el paciente presentaba. (Lehninger, 1995).

3.2 CLASIFICACIÓN DE LAS VITAMINAS

Las vitaminas se pueden dividir en dos grupos, las solubles en agua (hidrosolubles) y las solubles en grasa (liposolubles). Las vitaminas solubles en grasa son las vitaminas A, D, E, y K que se almacenan en el cuerpo y se consumen con alimentos que contienen grasas. Se hallan relacionadas principalmente a los procesos de formación o mantenimiento de estructuras tisulares, de procesos inmunológicos y actividad antioxidante. De estas, las vitaminas A y E participan en la protección de las membranas celulares y subcelulares, mientras que las vitaminas D y K participan en la síntesis de proteínas específicas ligadas al metabolismo del calcio y fósforo. Las vitaminas solubles en agua no se almacenan en el cuerpo por lo que deben consumirse con mayor frecuencia. Las vitaminas hidrosolubles participan como cofactores enzimáticos en los procesos ligados al metabolismo de los nutrientes orgánicos: hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Pertenecen a este grupo la vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina), el ácido fólico, ácido pantoténico, biotina y la vitamina C (ácido ascórbico). Una importante diferencia entre las vitaminas de ambos grupos está dada por su destino



final en el organismo. Un exceso de las vitaminas hidrosolubles es rápidamente excretado por la orina: en cambio las vitaminas liposolubles, que no pueden ser eliminadas en esa forma, se acumulan en tejidos y órganos. Esta característica se asocia al mayor riesgo de toxicidad que significa la ingestión de cantidades excesivas de vitaminas liposolubles, en especial la vitamina A y E. La vitamina B12 constituye una excepción pues también se almacena en el hígado en cantidades importantes. (Anaya, Godínez, Valle, Tello, Castelltort, Guzmán, 2016).

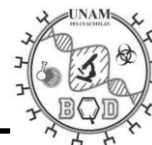
Si bien las vitaminas deben ser provistas con los alimentos, algunas de ellas pueden ser aportadas en forma de precursores o pro vitaminas. Estas son sustancias sin actividad vitamínica, que al ser metabolizadas dan lugar a la formación de la vitamina correspondiente. Por ejemplo, los carotenos son pigmentos de origen vegetal que se comportan como pro vitamina A. El organismo puede producir vitamina A a partir de carotenos. En otros casos es posible sintetizar la vitamina a partir de compuestos de la dieta que aparentemente no tienen relación alguna con ella. Tal es el caso del ácido nicotínico que es una vitamina que puede originarse por transformación metabólica del aminoácido triptófano. (Apaza, 2014)

3.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VITAMINAS

3.3.1 LIPOSOLUBLES:

3.3.1.1 Vitamina A

Fue descrita por McCollum y Davis en 1913. El término de vitamina A abarca a una variedad de compuestos que ejercen una actividad biológica similar a las de la vitamina A. Durante mucho tiempo la investigación realizada sobre esta vitamina se basó totalmente en los mecanismos moleculares del ciclo de visión. No fue sino hasta la década de 1980 que se descubrieron los efectos que tenía esta vitamina en la diferenciación y crecimiento celulares. Dichos descubrimientos permitieron que se centrará el interés en el estudio de la biología molecular de las vitaminas. (Lehninger, 1995)



Dado que la vitamina A presenta varios derivados, cada uno de ellos actúan en el organismos por medio de mecanismos diferentes; de tal manera que el retinol (fig.1) es una forma de transporte así como un intermediario metabólico, el retinal por otra parte es un componente esencial necesario para la visión (ver anexo, fig.1); el ácido retinoico realiza un papel importante en la proliferación y diferenciación de varios tejidos como piel, epitelio respiratorio, mucosa intestinal y células embrionarias, además inhibe a algunos promotores tumorales; los ésteres retinilo son las formas de almacenamiento de esta vitamina, los compuestos glucuronidados representan la forma de excreción de la vitamina, aunque se sabe que ejercen efectos biológicos sobre el crecimiento y diferenciación in vitro. Los principales sitios de almacenamiento de la vitamina A son el hígado y otros órganos sobre los que tiene acción como la retina, testículos y pulmones. (Ibáñez, 2009, Leal, 2010)

Los reportes de caso de hipervitaminosis por vitamina A hasta la fecha son escasos y generalmente tienen una mayor prevalencia en niños que recibieron tratamiento farmacológico. (Biesalski, 2007)

El primer signo de deficiencia de vitamina A es la nictalopía o ceguera nocturna que de no tratarse progresa hasta la xeroftalmia en donde la córnea se vuelve opaca e incluso necrótica y sin un tratamiento este trastorno conduce a la ceguera. También pueden presentarse cambios en la piel y membranas de las mucosas por lo que hay un aumento en la susceptibilidad a infecciones, especial en el tracto respiratorio. (Biesalski, 2007, Vales, 2016).

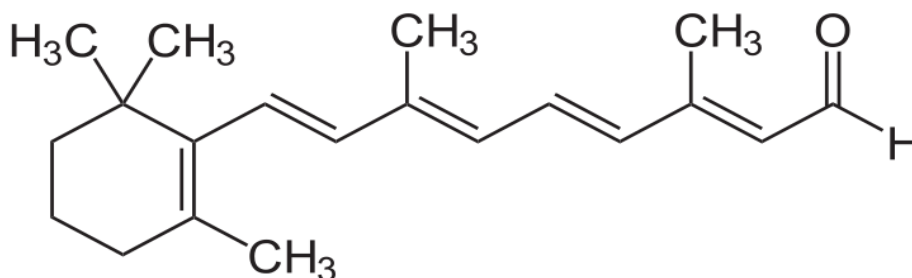
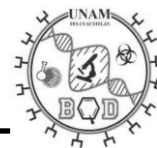


Figura 1. Estructura química de la vitamina A. Según la nomenclatura de la IUPAC, la vitamina A y sus derivados reciben el nombre de retinoides. Se presenta la estructura base, el retinol, a partir de la cual se desprenden todos sus derivados.



3.3.1.2 Vitamina D

La familia de la vitamina D está integrada por varios compuestos, todos con actividad vitamínica. Si nos apegamos a las características de las vitaminas, la vitamina D no se comporta como tal como una vitamina ya que en condiciones óptimas, con una dieta regular sin suplementos adicionales y con suficiente exposición a la luz solar, esta es la ruta normal por la cual el cuerpo humano es capaz de sintetizar cantidades suficientes de vitamina D. (de Oliveira, 2014)

La función clásica de la vitamina D es el mantenimiento de la homeostasis del calcio (Ca^{2+}) y el fosfato, aunque también se sabe que en el páncreas la D_3 influye sobre la secreción de insulina y en la piel esta hormona actúa en el crecimiento y diferenciación celular. Así mismo en las células del sistema inmune se encuentran receptores para D_3 y en varias células tumorales en las cuales se presenta una inhibición en su proliferación gracias a este compuesto (ver anexo, fig.2). (Biesalski, 2007)

El compuesto más importante en los animales es el colecalciferol, también llamado vitamina D_3 , de quien es precursor el 7-dehidrocolesterol con la ayuda de irradiación con luz, sin embargo la forma activa es 1,25-dihidroxicolecalciferol que es una hormona esteroide, la cual se obtiene por medio de la hidroxilación del carbono 25 generando un intermediario, el 25-hidroxicolecalciferol, posteriormente este se transforma en la forma activa con la hidroxilación del carbono 1 (fig.2) (Biesalski, 2007, Navarro, 2015).

La mayor parte de los alimentos naturales contienen cantidades mínimas de vitamina D como la leche de vaca, aunque aumenta con la concentración lipídica, la nata y los quesos que también contienen poca cantidad de vitamina D, pero generalmente se obtiene en mayor cantidad en los aceites de hígado de pescado. (Lehninger, 1995).

Otra fuente es la leche materna y aunque contiene gran cantidad de vitamina D los metabolitos de la vitamina contenidos en la leche materna son mucho más activos, por lo que es más difícil que los bebés alimentados con leche materna presenten raquitismo. (Lehninger, 1995)

Al presentarse una deficiencia de esta vitamina el raquitismo es la patología más conocida, en el caso de los niños y osteomalacia en adultos, en donde se presentan deformaciones óseas en esternón, cráneo y columna vertebral principalmente. (Biesalski, 2007)

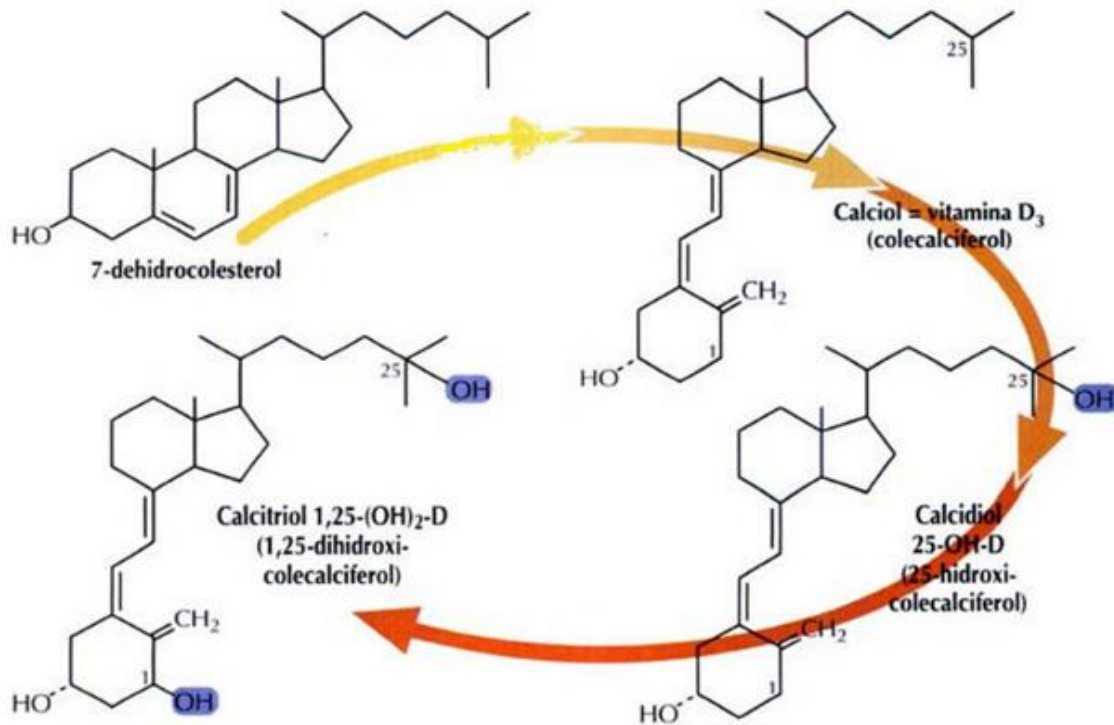


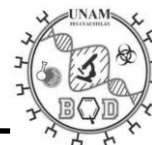
Figura 2. Estructura química de la vitamina D. Se muestra en el esquema la participación de la vitamina D₃, también llamada colecalciferol como precursor en la formación de 1,25-dihidroxi-colecalciferol, una hormona esteroidea de vital importancia para el organismo.

3.3.1.3 Vitamina E:

La vitamina E fue reconocida inicialmente como un factor capaz de restaurar la fertilidad en ratas, presente en aceites vegetales. Fue aislada del aceite de trigo y a este factor se le denominó "tocoferol". El nombre tocoferol proviene del griego *tokos*, parto; *feréina*, transportar y la terminación *ol* que hace referencia al grupo funcional alcohol. (Lehninger, 1995).

Se sabe que existen diferentes tocoferoles, el β , γ , δ pero el α -tocoferol es el compuesto natural que presenta mayor actividad de la vitamina E. (Lehninger, 1995).

En las células animales el α -tocoferol forma parte de todas las membranas biológicas y su función más importante es proteger a los lípidos de la membrana y aquellos que son almacenados de la degradación por peroxidación. Factores como las exposición a la luz, el calor, algunas sustancias químicas y varios procesos metabólicos, pueden promover la síntesis de radicales libres, si un radical actúa sobre un ácido graso



poliinsaturado se produce un radical lipídico muy reactivo que al unirse con O_2 forma un radical peróxido lipídico que puede reaccionar con otro ácido graso y formar un peróxido lipídico citotóxico que puede continuar una reacción en cadena con la formación de más radicales lipídicos y si no hay un mecanismo que lo frene este proceso puede afectar la función de las membranas biológicas. En este sentido la vitamina E posee gran afinidad por los radicales peróxido lipídicos por lo que ayuda a controlar este proceso (ver anexo, fig.3) (Febles, 2002).

Otras funciones que se le atribuyen a esta vitamina son la disminución del proceso aterosclerótico por inhibición en la proliferación de las células musculares lisas, el mantenimiento de una función endotelial normal, la disminución en los niveles de moléculas de adhesión solubles, inhibición en la secreción de especies reactivas de oxígeno y de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (Berg, 2010)

La vitamina E está conformada por dos partes principales: un anillo complejo cromo y una larga cadena lateral, tal como se muestra en la imagen 3. La reactividad de la vitamina E con los radicales orgánicos peroxilos se asocia con las propiedades redox del anillo cromo por lo que es la responsable de su capacidad antioxidante. (Febles, 2002)

La vitamina E se almacena en el tejido adiposo y músculo como α -tocoferol, en tanto otras formas de la vitamina se eliminan rápidamente a través de la bilis.

Se considera que la mejor fuente de vitamina E son las semillas vegetales, los productos derivados de ellas así como sus aceites, semillas de girasol, aceite de oliva y algunos brotes como el germen de trigo así como los vegetales verdes. (Biesalski, 2007)

Se han observado en casos de deficiencia de vitamina E cambios en la membrana tales como aumento de la fragilidad de los eritrocitos en presencia de peróxidos y cambios en las membranas de las células de la mucosa intestinal. (Lehninger, 1995).

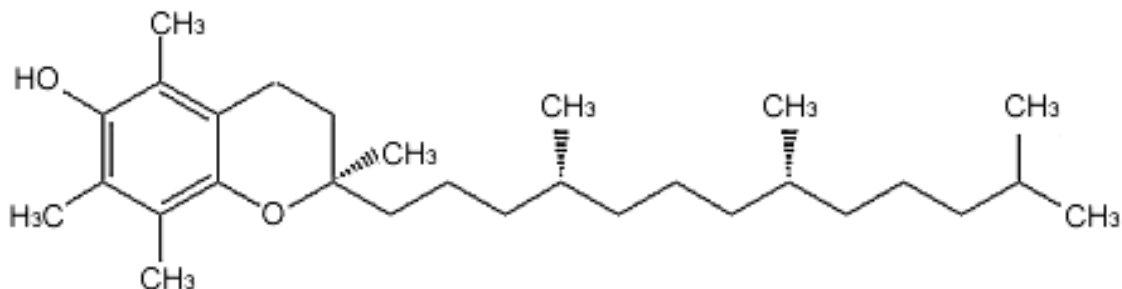


Figura 3. Estructura química de la vitamina E. Se muestra la estructura del α -tocoferol que presenta mayor actividad. La diferencia entre β, γ, δ -tocoferol es la posición de los grupos metilo marcados en color verde en los anillos de la estructura.

3.3.1.4 Vitamina K

Fue descubierta en Dinamarca por H. Dam y recibió el nombre de vitamina K por la inicial alemana K de la palabra coagulación, “*koagulation*”. En un inicio fue descrita como un factor nutritivo necesario para la coagulación de la sangre; dado que esta vitamina actúa como cofactor en la activación de los precursores inactivos de algunos factores de la coagulación. (Lehninger, 1995)

Su aislamiento y la determinación de su estructura química fue realizada por E.A. Doisy et.al. en 1939. Se conocen por lo menos 3 formas de la vitamina K, la filoquinona también llamada K_1 que se encuentra en la alfalfa, espinaca, col, o algunas otras vegetales verdes; la menaquinona o K_2 que es sintetizada por bacterias intestinales como algunas cepas de *Escherichia coli* y algunos otros microorganismos y se encuentra en tejidos de animales, por lo que la flora intestinal es una fuente importante de vitamina K_2 y puede contribuir a evitar enfermedades por deficiencia ocasionadas por una baja ingesta a partir de la dieta; y la menadiona o K_3 que es un producto sintético que carece en su estructura de una larga cadena lateral, pero la estructura básica es una 1,4-naftoquinona (fig.4) (Biesalski, 2007)

Los vegetales verdes como la col, la lechuga y brócoli son las mejores fuentes de vitamina K. (Díaz, 2015)

La deficiencia de vitamina K aumenta la probabilidad de hemorragias ya que se sabe que al haber deficiencia de esta vitamina el hígado es incapaz de sintetizar la proconvertina, enzima que cataliza una serie de reacciones relacionadas con la formación de protrombina, precursor de la trombina que es una proteína que acelera la

conversión de fibrinógeno en fibrina la cual constituye la porción fibrosa de los coágulos de sangre. (Lehninger, 1995. López, 2006)

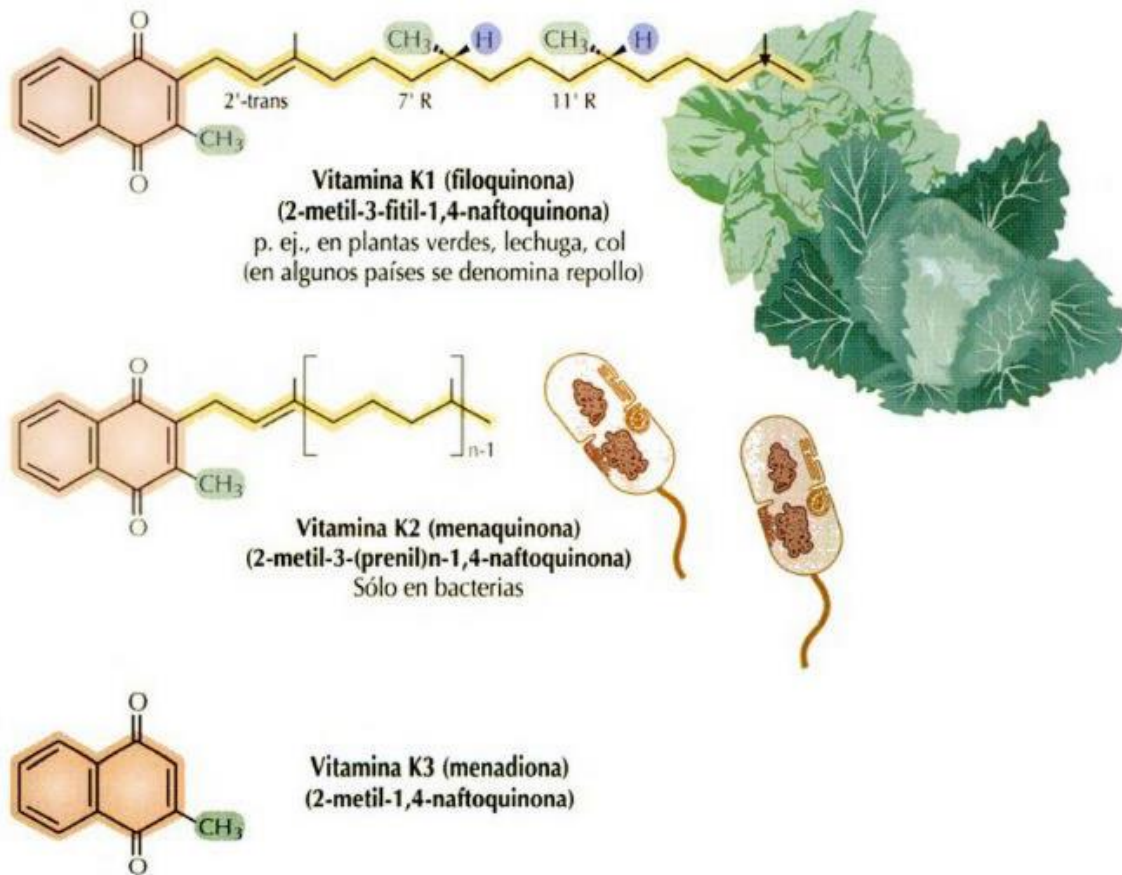
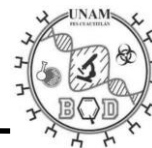


Figura 4. Estructura química de la vitamina K. La estructura base se trata de una 1,4- naftoquinona. Su actividad está directamente ligada al grupo metilo en la posición 2 y algunas otras propiedades como la liposolubilidad dependen de las cadenas laterales. Se presenta también a la vitamina K3 de origen sintético. Biesalski, H. K. (2007)

3.3.2 HIDROSOLUBLES

3.3.2.1 Tiamina o vitamina B1:

La tiamina fue la primera vitamina hidrosoluble identificada y clasificada como nutriente esencial. Fue descrita inicialmente como un “factor antiberiberi” y en 1925 B. C. P. Jansen logró su cristalización, aunque el establecimiento de su estructura química fue determinada por el bioquímico R. R. Williams y colaboradores hasta 1935. Está

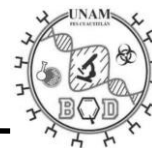


compuesta por una pirimidina sustituida mediante un puente metileno a un tiazol sustituido. (Lehninger, 1995)

Aunque desde hace más de 2000 años se conoce la enfermedad conocida como beriberi, enfermedad nutricional prevalente en países asiáticos donde el arroz constituye el alimento básico, recién en 1884 se descubrió que era causado por ingesta exclusiva de alimentos no nitrogenados. La tiamina en su estructura química tiene un anillo pirimídico y otro tiazólico (fig 5). En su forma seca es estable a 100°C. En soluciones acuosas la tiamina es bastante estable al calor y la oxidación cuando el pH es menor a 5. Forma ésteres en la cadena lateral de hidroxietilo con varios ácidos. Los ésteres más importantes son el monofosfato de tiamina (MPT), el pirofosfato de tiamina (PPT) y el trifostato de tiamina (TPT). Se absorbe en yeyuno e ileon. La microbiota intestinal sintetiza tiamina y los antibióticos pueden modificar su aporte por diferentes mecanismos. La tiamina absorbida es captada por los tejidos, de acuerdo a sus necesidades. El exceso no utilizado es rápidamente excretado inalterado por orina. El organismo humano contiene aproximadamente 30mg de tiamina, que se halla en concentraciones elevadas en el músculo esquelético (50% del total), en el hígado, riñón, cerebro, leucocitos y eritrocitos. (Lehninger, 1995)

La tiamina juega un papel esencial como coenzima en una serie de reacciones, entre ellas podemos mencionar un papel específico en la neurofisiología (iniciación del impulso nervioso), en la utilización de los hidratos de carbono y de muchos aminoácidos. Tiene una función relacionada con las carboxilaciones y decarboxilaciones. La forma metabólicamente activa es el PPT, compuesto que actúa como coenzima en los sistemas que catalizan la decarboxilación oxidativa de alfa-cetoácidos. Ejemplos importantes son los multienzimáticos piruvato y alfacetoglutarato deshidrogenasas. Además actúa como coenzima de transcetolasas, enzimas que catalizan la transferencia del grupo cetol, por ejemplo la vía de las pentosas. (Ver anexo, fig.4).

La carencia de tiamina produce lesiones en los sistemas nerviosos central y periférico. La utilización de la glucosa por el tejido se reduce un 50% y en su lugar se utilizan los cuerpos cetónicos procedentes del metabolismo graso. Asimismo se induce una



degeneración de las vainas de mielina de las fibras nerviosas. También se ve afectado el corazón, con insuficiencia cardiaca por debilitación del músculo cardiaco. Por último se producen alteraciones del tubo digestivo, manifestándose anorexia, indigestión, estreñimiento grave y atonía gástrica. Todos estos efectos son consecuencia directa de la incapacidad del músculo liso y de las glándulas del tubo digestivo para obtener suficiente energía del metabolismo de los hidratos de carbono. (Biesalski, H. K., 2007)

Todos los tejidos animales y vegetales contienen tiamina, aunque sólo constituyen fuentes importantes los cereales enteros, leche, aves de corral, levaduras secas, las legumbres, la carne de cerdo y el hígado vacuno. Las hortalizas verdes, raíces, tubérculos y productos lácteos la aportan en menor medida. El almacenamiento de los alimentos por periodos prolongados puede originar pérdidas importantes (Bhagavan N.V., 1978)

La primera enfermedad que se le adjudica a la deficiencia de tiamina es el síndrome beri-beri, el cual se presenta en dos formas, la húmeda, en ella se presenta edema generalizado y la seca en donde se presentan lesiones nerviosas.

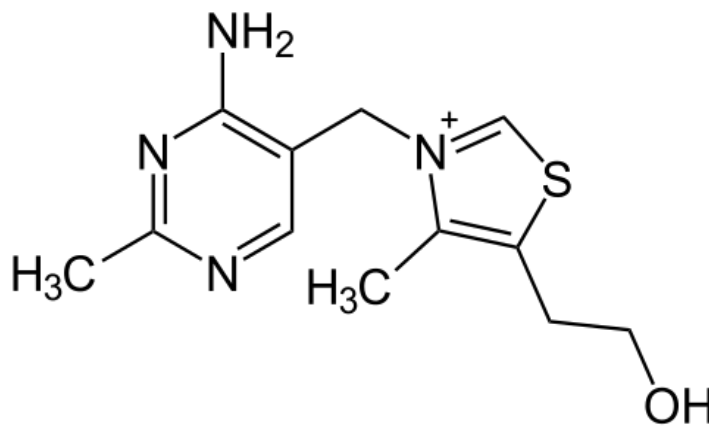
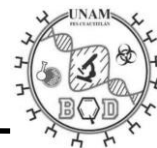


Figura 5. Estructura química de la vitamina B1 o Tiamina. Se muestra al anillo pirimidina, en color anaranjado y al grupo tiazol en color violeta unidos por medio de un grupo metilo.

3.3.2.2 Riboflavina o vitamina B2:

Su estructura química fue establecida hasta 1935 por los químicos R. Kuhn y P. Karrer. Químicamente la riboflavina es un compuesto formado por dimetil-isoaloxazina (núcleo flavina), al cual se une un resto D-ribitol, polialcohol derivado de la ribosa (fig.



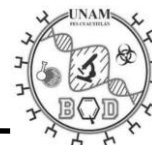
6). Se presenta como cristales de color amarillo naranja, es poco soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos. Estable al calor, se descompone por exposición a la luz. Se absorbe en duodeno, siendo su nivel normal en plasma de 3.1 a 3.2 $\mu\text{g}\%$, pero más importante es su presencia en los eritrocitos, donde su concentración guarda relación con la cantidad ingerida. La riboflavina se almacena, aunque no en cantidades elevadas, en el riñón, intestino delgado e hígado. Al igual que todas las vitaminas hidrosolubles, se excreta rápidamente por la orina, en su mayor parte en forma libre. (Biesalski, 2007)

Participa como coenzima en el metabolismo energético, es aceptor y transportador de H, forma parte de sistemas enzimáticos: oxidasas y dehidrogenasas, FMN (flavina mononucleótido) y FAD (flavina adenina dinucleótido). Integra el sistema de transporte de electrones en las mitocondrias aceptando H del NAD reducido y transfiriéndolos a la coenzima Q, en el complejo NADH-ubiquinona reductasa, del cual forma parte la NADH deshidrogenasa, flavoproteína con FMN como grupo prostético. Las enzimas mitocondriales con FAD son la succinato deshidrogenasa, la acil-CoA y la 3-fosfoglicerol deshidrogenasa. Entre las enzimas que requieren FMN y FAD se cuentan aminoácido oxidasas y xantino oxidasas que catalizan la eliminación de hidrógenos del sustrato y los ceden al oxígeno formando peróxido de hidrógeno. (Lehninger, 1995)

Las flavocoenzimas participan en numerosas rutas metabólicas en las reacciones redox y son cruciales para el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. El FAD es parte de la cadena de transporte (respiratoria) de electrones, la cual es fundamental para la producción de energía. Así mismo, en conjunto con el citocromo P_{450} , las flavocoenzimas participan en el metabolismo de drogas y toxinas.

Por ejemplo, la glutatión reductasa es una enzima dependiente de FAD que participa en el ciclo redox del glutatión, el cual tiene un papel importante en cuanto a la protección de especies reactivas de oxígeno.

Por otro lado, las flavoproteínas están involucradas en el metabolismo de algunas otras vitaminas, tales como B_6 , Niacina y Folato, por lo que una deficiencia severa de riboflavina puede afectar muchos otros sistemas de enzimas (Ver anexo, fig. 5 y 6).



Los signos clínicos de la deficiencia se ven asociados a la de otros nutrientes, como la niacina o el hierro, y conforman el síndrome oro-óculo genital, caracterizado por estomatitis angular, queilosis, dermatitis seborreica nasolabial, atrofia de las papilas linguales, dermatosis escrotal y alteraciones de la vascularización de la córnea. (Biesalski, 2007).

Se sabe también que los síntomas que caracterizan la deficiencia de Riboflavina en una etapa inicial son un tanto inespecíficos y afectan principalmente a las membranas de la mucosa de la cabeza, y al estar relacionada con el hierro también se ve afectado el metabolismo de éste, por lo que provoca anemia hipocrómica en etapas más avanzadas (Biesalski, 2007).

Las principales fuentes de esta vitamina la constituyen la leche, huevos, hígado vacuno, carne de cerdo, pescados y hortalizas verdes. La riboflavina resiste el calentamiento a 120 °C durante 6 horas si se encuentra protegida de la luz en medio neutro, por lo cual los métodos comunes de preparación de alimentos no afectan en grado importante su concentración (Bhagavan, 1978)

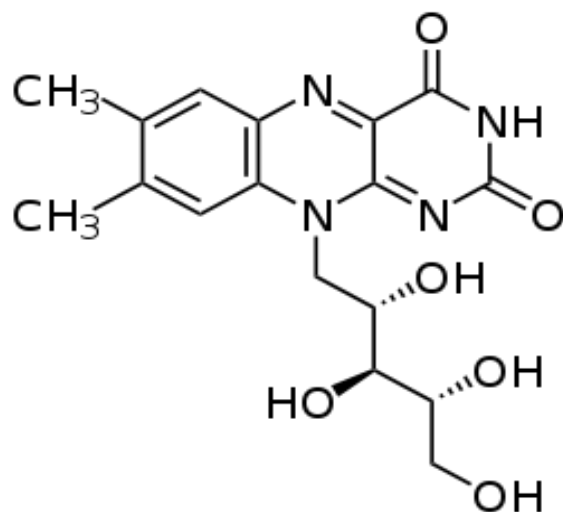


Figura 6. Estructura química de la vitamina B2. Se muestra el sistema anular nitrogenado con color anaranjado y la cadena lateral de cinco carbonos situada en el segundo anillo.

3.3.2.3. Niacina o vitamina B3:

La Niacina fue reconocida como factor dietético hasta 1937 en donde los bioquímicos C.A. Elvehjem y D.W. Woolley por medio de una serie de estudios



determinaron que al administrarlo evitaba la aparición de lengua negra en perros y la pelagra en humanos. (Lehninger, 1995).

Niacina es el nombre genérico de ácido nicotínico y nicotinamida (fig.7). En el organismo se encuentra formando parte de dos coenzimas que constituyen sus formas activas: NAD (nicotinamida dinucleótido) y el NADP (nicotinamida dinucleótido fosfato). El ácido nicotínico y su amida son fácilmente absorbidos. El aminoácido esencial triptófano puede convertirse a NAD. Por cada 60 mg de triptófano, puede generarse el equivalente de 1 mg de niacina. (Ver anexo, fig.7 y 8) Así que para que una dieta produzca deficiencia de niacina debe ser pobre en niacina y triptófano. Este problema se presenta en poblaciones que dependen del maíz como nutriente básico, causando el trastorno conocido como pelagra. En el maíz se encuentra niacina, pero esta no es disponible a no ser por un pretratamiento con álcali que se le realice al maíz.

Tiene múltiples actividades como coenzimas para deshidrogenasas que se encuentran en el citosol, por ejemplo lactato deshidrogenasa, y dentro de las mitocondrias, malato deshidrogenasa. Actúa en procesos de óxido-reducción como aceptores de hidrógeno participando en la glicólisis, el ciclo del ácido cítrico, la fosforilación oxidativa, la lipogénesis y en la vía de las pentosas.

Su carencia se manifiesta principalmente como alteraciones cutáneas, prurito y eritema en dorso de manos, formando una piel rugosa, oscurecida por puntos hemorrágicos, afecta también a los sistemas gastrointestinal y nervioso. A su deficiencia también se la conoce como la enfermedad de las 3 D: dermatitis, diarrea y demencia, Si ésta se mantiene el síntoma clásico que se presenta es la pelagra acompañada de diarrea, vómitos, dolor y sensación de entumecimiento. Cabe aclarar que la pelagra solo se desarrolla en los casos en los que hay deficiencia de triptófano. (Biesalski, 2007)

Se halla en cantidades importantes en carne, pescados, huevos, aves, leguminosas y leche. Consumiendo 100 g de germen de trigo o de almendras se cubre el 50 % de las recomendaciones y con 50 g de salvado de trigo se cubre el 100 %.

Más de 1000 mg de niacina pueden producir dilatación vascular, rubor, disminución de lípidos, incremento de niveles de azúcar en sangre, disminución de la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo durante el ejercicio, hepatotoxicidad y arritmia cardíaca.

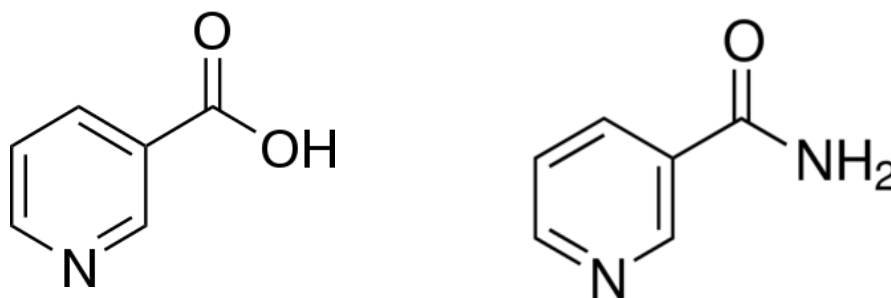


Figura 7. Estructura química de la vitamina B3. Estos dos compuestos que se presentan se consideran equivalentes a la que el organismo es capaz de convertir una en la otra.

3.3.2.4 Ácido pantoténico o vitamina B5:

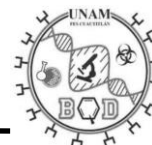
Fue identificado por primera vez por R. J. Williams como un cofactor de crecimiento para células de levadura, su nombre proviene del griego *pantothen*, que significa en todas partes, esto debido a su distribución ubicua. (Lehninger, 1995)

Su estructura química está constituida por ácido pantoico y α -alanina, esta molécula presenta un centro quiral pero solo la forma D (+) se presenta en forma natural y es la forma activa de la vitamina (Fig. 8). (Biesalski, H. K., 2007)

Cabe resaltar que, como ya se mencionó, esta vitamina se encuentra en todas partes de los tejidos tanto vegetales como animales, especialmente en compuestos que son ricos en otras vitaminas B, no se almacena en órganos específicos y es excretado como ácido pantoténico en orina (Bhagavan, 1978).

De manera general el ácido pantoténico que proviene de fuentes exógenas se presenta en forma de coenzimas activas, es decir como CoA sintasa y ácido graso sintasa. Por lo que en el organismo humano, esta vitamina es un precursor de la coenzima A (ver anexo, fig.9). Debido a lo anterior sus efectos en el organismo son amplios ya que la CoA participa en un gran número de reacciones de diversas rutas metabólicas, algunos ejemplos son: el metabolismo de lípidos, la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos, la síntesis de ácidos grasos, entre otras (Anaya, Godínez, Valle, Tello, Castellort, Guzmán, 2016).

Cuando un paciente presenta una deficiencia de ácido pantoténico y piridoxina la formación de anticuerpos se suprime completamente (Bhagavan, 1978).



Las principales fuentes de ácido pantoténico son las semillas de girasol, el hígado, los huevos, y cereales integrales. En este ámbito, un dato importante es que la jalea real y los ovarios de bacalao presentan una concentración especialmente elevada de esta vitamina (Biesalski, H. K., 2007).

Es muy difícil que se presente una deficiencia de ácido pantoténico y esto se debe a su distribución, únicamente se presenta en situaciones de extrema desnutrición por lo que no se han establecido signos y síntomas característicos relacionados a su deficiencia, así mismo no se han reportado efectos colaterales debido a una hipervitaminosis por ácido pantoténico por lo que tampoco se tiene un nivel de consumo máximo. (Lehninger, 1995).

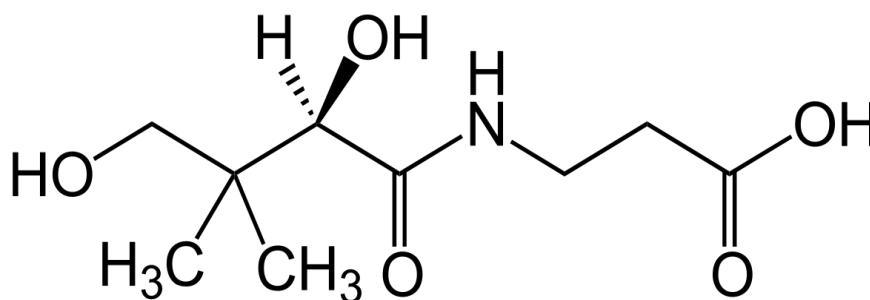
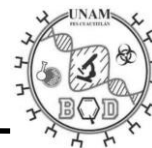


Figura 8. Estructura química de la vitamina B5. Se presenta el ácido pantoténico unido por medio de un enlace peptídico a la β alanina.

3.3.2.5 Piridoxina o vitamina B6:

El término de vitamina B6 es empleado para referirse a todas las 3-hidroxi-2 metil piridinas (fig.9) que poseen efectos vitamínicos, que son la piridoxol, que es la forma alcohólica también llamada piridoxina, el aldehído piridoxal y la amina piridoxamina. Estas tres sustancias ingresan al organismo por medio de la dieta y son absorbidos a lo largo de todo el intestino delgado por difusión pasiva y la flora intestinal sintetiza cantidades importantes. En el hígado se procesa la forma activa liberándola a la circulación. La vitamina B6 se transporta tanto en plasma como en eritrocitos (Biesalski, 2007)



El depósito intracelular de vitamina B6 es muy bajo y está constituido básicamente por piridoxal fosfato o piridoxina fosfato en unión a proteínas. (Biesalski, 2007)

Participa en el metabolismo de los aminoácidos como coenzima en sistemas como decarboxilasas (formando histamina, tiramina, serotonina, GABA, dopamina). En el sistema nervioso una reacción muy importante es catalizada por la glutámico decarboxilasa formando ácido gama amino butírico que funciona como regulador de la actividad neuronal a nivel sináptico. En casos de avitaminosis se producen convulsiones epileptiformes producidas por el descenso del nivel de ácido gama amino butírico. También participa en el metabolismo del triptófano (ver anexo, fig.10) y en el transporte de aminoácidos, en reacciones de transaminación en la gluconeogénesis y en la actividad de la fosforilasa del glucógeno. En la biosíntesis del hemo se utiliza piridoxal fosfato como coenzima.

Se halla ampliamente distribuida en alimentos de origen animal y vegetal, en forma libre o unida a otras moléculas. Las mejores fuentes de piridoxina son la levadura, el germen de trigo, hígado, cereales de grano entero, legumbres, papas, banana y harina de avena. La leche, huevos, vegetales y fruta contienen pocas cantidades, ya que los alimentos de origen animal y las frutas presentan más sus formas fosforiladas, las cuales son poco estables a la exposición de calor y luz por lo que se pierde mayor cantidad de la vitamina. Las carencias de esta vitamina son relativamente raras. Sin embargo, muchos medicamentos interfieren con su metabolismo, como por ejemplo los anticonceptivos.

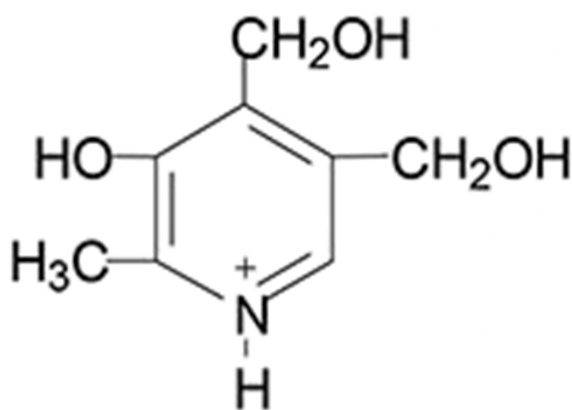
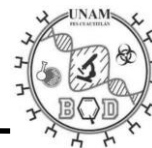


Figura 9. Estructura química de la vitamina B6. Se presenta la estructura de piridoxina, a partir de la cual se desprenden sus derivados con función de coenzima.



3.3.2.6 Biotina o vitamina B7

Fue aislada por primera vez por el bioquímico F. Kogl en 1935 de un concentrado de hígado ya que se sabía que contenía factores de crecimiento para las levaduras. La estructura de la biotina fue establecida en 1940, a pesar de que como factor ya se había reconocido desde el siglo XIX en experimentos con levadura. (Lehninger, 1995)

Su estructura química está constituida por dos sistemas anulares y una cadena lateral de ácido valeriánico (fig. 10). Contiene tres átomos de carbono asimétricos, lo cual permite la formación de ocho estereoisómeros, aunque solo la D-biotina es la forma activa y se presenta en forma natural (Biesalski, 2007).

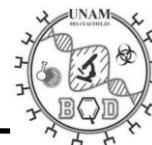
Funciona como cofactor unido covalentemente necesario para la actividad biológica de las cinco enzimas carboxilasas dependientes de biotina conocidas de los mamíferos. Dicho cofactor no proteico es conocido como un grupo prostético. El término “biotinilación” se refiere a la adición covalente de biotina a cualquier molécula, incluyendo apocarboxilasas e histonas (ver anexo, fig.11).

La biotina está ampliamente distribuida en productos de origen natural y puede presentarse tanto libre como unida a proteínas, en especial en aquellos de origen animal tales como hígado de carne de res y riñón, levadura, cacahuates, chocolate, legumbres algunos vegetales verdes como la coliflor y guisantes aportan grandes cantidades de biotina y especialmente en vitelo de huevo (Biesalski, 2007).

Como en el caso de otras vitaminas del complejo B, la flora intestinal lleva a cabo la síntesis de biotina por lo que la deficiencia de esta vitamina no se presenta tan fácilmente a menos que se retire completamente de la dieta (Lehninger, 1995).

La deficiencia de biotina generalmente se da en el humano al consumir gran cantidad de albúmina de huevo crudo, esto debido a que una proteína de alto peso molecular, la avidina, que se encuentra en la albúmina de huevo se conjuga con la biotina, lo cual evita su absorción, esto se puede evitar fácilmente con la desnaturalización de esta proteína con la cocción del huevo (Bhagavan, 1978).

Los síntomas de deficiencia de Biotina son la presencia de dermatitis exfoliativa, anorexia, dolores musculares así como depresión, esto en una fase inicial, a media que



persiste la deficiencia los pacientes presentan náuseas, anemia, hipercolesterolemia y alteraciones en electrocardiograma (Bhagavan, 1978).

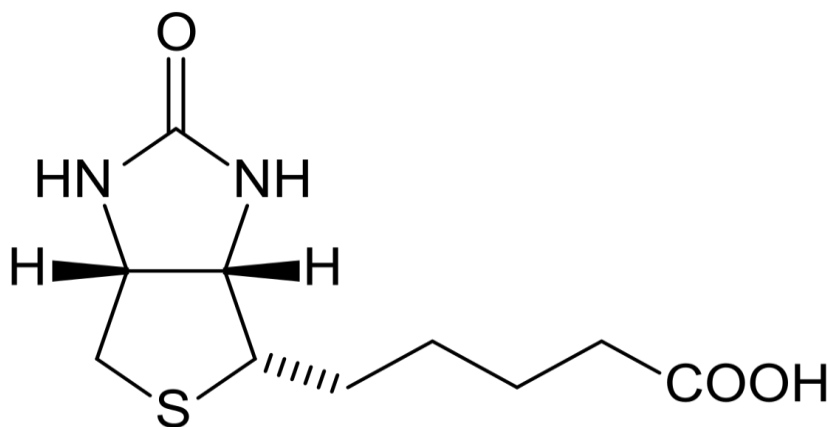


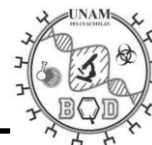
Figura 10. Estructura química de la vitamina B7. Su estructura está compuesta por un anillo ureido fusionado con un anillo tetrahidrotiofeno. Unido a uno de los átomos de carbono de este último anillo se encuentra unido un ácido valérico.

3.3.2.7 Ácido fólico:

Del latín *folium*, hoja se encontró inicialmente en hojas de espinaca se encuentra en una ampliamente distribuida en una gran variedad de alimentos, pero se encuentra en especial el carnes glandulares, verduras foliáceas verdes y levadura. (Lehninger, 1995)

Su estructura química está constituida por una pteridina sustituida, ácido p-aminobenzoico y ácido glutámico (fig.11).

El síntoma bioquímico más importante de la deficiencia de ácido fólico es la incapacidad de sintetizar de las purinas y la tiamina. Se tienen estudios que indican que la forma coenzimática del ácido fólico participa en la transferencia de algunos fragmentos monocarbonados utilizados en esta y en otras rutas, en donde el ácido fólico se convierte en ácido tetrahidrofólico, que es la coenzima. El ácido fólico se almacena en hígado, a diferencia de la mayoría de las vitaminas liposolubles, y se encuentra en una gran variedad de alimentos siendo las principales fuentes las alubias, espinaca, tomates, hígado, levadura y bretones. (Suárez de Ronderos, M., 2003)



Resulta importante resaltar que durante el embarazo el consumo de ácido fólico es más importante ya que los tejidos placentarios y mamarios, así como el feto reciben sangre de la madre, por lo que los requerimientos aumentan, por ello se recomienda tomar un suplemento para mantener los niveles correctos de folatos. Sin este suplemento las mujeres con bajos depósitos de folato presentan un mayor riesgo de tener deficiencias de dicho compuesto, especialmente en casos de embarazos múltiples o embarazos en adolescentes. (Biesalski, 2007)

En este sentido la deficiencia de ácido fólico está íntimamente relacionada con complicaciones durante el embarazo; tales como abortos, defectos congénitos, defectos en el desarrollo, anomalías en el tubo neural, etcétera. Por otro lado, su deficiencia puede provocar anemia megaloblástica. (Ordoñez, 2015)

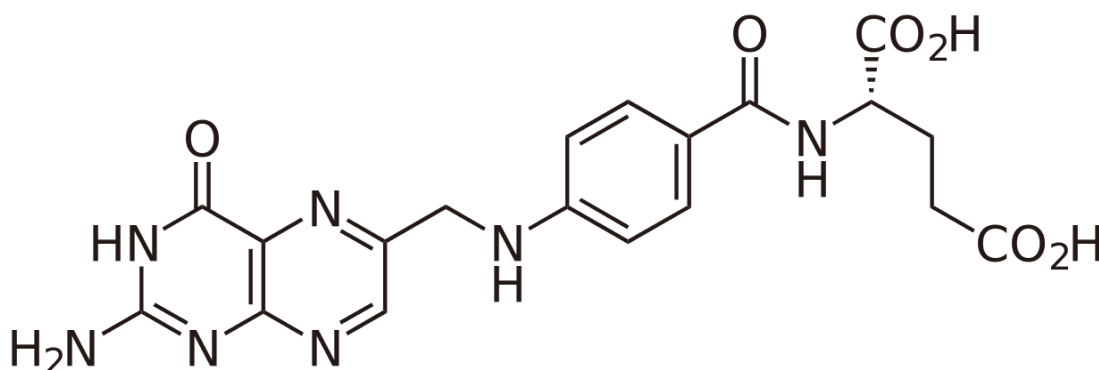
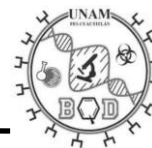


Figura 11. Estructura química de ácido fólico. Está constituido por una Pteridina unida a una molécula de ácido p-aminobenzoico que a su vez se une por medio de un enlace amídico a una molécula de ácido L-glutámico.

3.3.2.8 Ácido ascórbico o vitamina C:

Fue aislada en forma pura y cristalizada por primera vez a partir del jugo de limón por los bioquímicos C.G. King y W. A. Waugh en 1932. Esta vitamina presenta una de las estructuras más sencilla (Fig.12) ya que se trata de la lactona de un azúcar ácido. (Lehninger, 1995).

Una gran cantidad de animales y plantas son capaces de sintetizar la vitamina C, sin embargo los conejillos de indias, los simios, y el ser humano no son capaces sintetizarla por sí mismos debido a la falta de la última enzima de la reacción por lo que



como en otros casos, es necesario ingerirla en la dieta, aunque en su mayoría se destruye por la cocción durante la preparación de los alimentos. (Biesalski, 2007)

La absorción de la vitamina C se inicia desde la mucosa oral, pero su máxima absorción se lleva a cabo en la porción del intestino delgado llamado duodeno, los riñones son los órganos excretores principales, pero si hay cantidades muy grandes de vitamina C también se elimina en heces. (Serra, 2007)

Los efectos biológicos del ácido ascórbico se basan en la formación de un sistema de óxido reducción reversible que a su vez participa en otros sistemas redox como el del tocoferol. También participa en procesos como: la síntesis de catecolaminas en donde actúa como cofactor de la -dopamina- β -monooxigenasa, la síntesis de colágeno, la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol, así como en la síntesis de carnitina a partir de lisina y metionina. El ácido ascórbico también estimula la síntesis de citocromo P₄₅₀ en microsomas hepáticos, ejerce una acción estimulante en la absorción de hierro y una inhibición competitiva en la glucosilación de las proteínas. (Biesalski, 2007)

Las principales fuentes de vitamina C en los frutos cítricos, en los tomates y papas y es preferente que se consumen frescos estos alimentos ya que con la cocción y preparación de algunos de estos alimentos se pierden grandes cantidades de vitamina contenida en ellos. (Bastías, 2016)

En cuanto a su deficiencia, el síntoma más clásico es el escorbuto y generalmente la deficiencia de esta vitamina se asocia con gingivitis. (Serra, 2007)

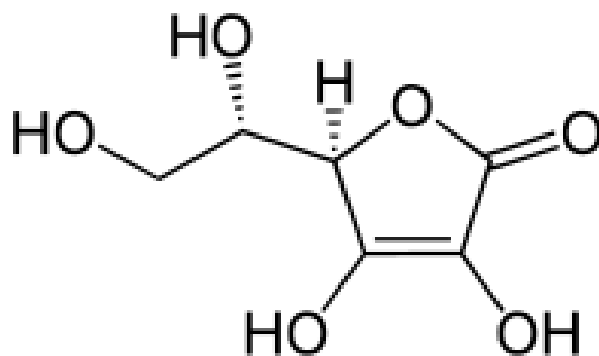


Figura 12. Estructura química del ácido L ascórbico. La vitamina C es una lactona de seis carbonos. La forma natural de la vitamina es el isómero L que posee propiedades nutricionales; el isómero óptico del carbono 4 D- tiene alrededor de 10% de la actividad del isómero L- pero sin fines vitamínicos. (Serra, Cafaro, 2007).

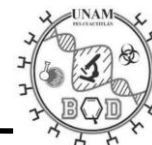
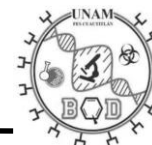


Tabla 1. Resumen de las vitaminas

Vitamina	Fuentes alimenticias	Función metabólica	Deficiencia
Liposolubles			
A	Hígado, huevos, leche, zanahoria, espinaca y betabel	Visión, (Pigmento de la retina), crecimiento y reproducción, proliferación y diferenciación de varios tejidos como piel, epitelio respiratorio, mucosa intestinal y células embrionarias, inhibe a algunos promotores tumorales.	Nictalopía, xeroftalmia, fotofobia, hipoplasia de dentina y esmalte, atrofia de glándulas sebáceas y sudoríparas, afecciones del árbol respiratorio.
D	Aceite de hígado de bacalao, pescados grasos, sardinas, salmón, hueveos, leche, queso, carne.	Homeostasis del Calcio y fósforo, secreción y efecto de la insulina, función endotelial, regulación de sistema renina-angiotensina-aldoesterona,	Raquitismo, osteomalacia, incrementa el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas y autoinmunes.
E	Aceites y en menor cantidad en carnes, leche, huevos, manteca, y aceites de hígado de pescado	Protege a los lípidos de la membrana y aquellos que son almacenados de la degradación por peroxidación, disminución del proceso aterosclerótico	Formación de peróxidos en células, fragilidad y debilidad muscular, fragilidad eritrocitaria, anemia en niños.
K	Vegetales verdes, coliflor, espinaca, tomate, perejil, leche, manteca, queso, carne.	como cofactor en la síntesis de factores de la coagulación	Hemorragias, aumento en el tiempo de coagulación.
Hidrosolubles			
Tiamina	Frutos secos, cereales integrales, leguminosas, levadura de cerveza, germen de trigo, aves de corral, carne de cerdo e hígado.	Coenzima en proceso de descarboxilación oxidativa, coenzima de transcetolasas, enzimas que catalizan la transferencia del grupo cetol.	Hipoglucemia, lesiones en los sistemas nerviosos central y periférico, fatiga, irritabilidad, debilidad muscular, falta de concentración,
Riboflavina	Hígado, leche, huevo, carne de cerdo, pescado, lentejas, quesos, frutos secos, hortalizas verdes.	Coenzima en el metabolismo energético, es aceptor y transportador de H, forma parte de sistemas enzimáticos: oxidasas y deshidrogenasas. Involucradas en el metabolismo de algunas otras vitaminas, tales como B6, Niacina y Folato	Trastornos visuales, inflamación de la mucosa bucal y garganta. Anemia hipocrómica.
Niacina	Carne, pescado, huevo, aves leguminosas, frutos secos, cereales, levadura de cerveza.	Componente de coenzimas NAD y NADP, síntesis endógena a partir de triptófano. Actúa en procesos de óxido-reducción como aceptores de hidrógeno en la glicólisis, el ciclo del ácido cítrico, la fosforilación oxidativa, la lipogénesis y en la vía de las pentosas.	Alteraciones cutáneas, prurito y eritema, afecta a los sistemas gastrointestinal y nervioso, Pelagra, diarrea, vómitos, dolor y sensación de entumecimiento.
Ac. Pantoténico	Semillas de girasol, hígado, huevos, cereales integrales,	Componente de Coenzima A. Esencial en el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y	Formación de anticuerpos se suprime



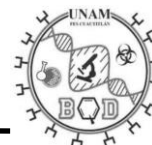
		grasas	
Piridoxina	Plátano, aguacate, cereales integrales, germen de trigo, hígado, legumbres, vegetales.	Coenzima involucrada en la transformación metabólica de aminoácidos, síntesis de neurotransmisores y formación del grupo hemo	Erupción en piel, pérdida de cabello, úlceras bucales, dermatitis seborreica.
Biotina	Hígado, riñón, yema de huevo, espinacas, levadura, cacahuates, chocolate, legumbres, algunos vegetales verdes como la coliflor y guisantes	Cofactor en las reacciones de carboxilación (síntesis de ácido grasos)	Dermatitis exfoliativa, anorexia, dolores musculares, depresión, náuseas, anemia, hipercolesterolemia y alteraciones en electrocardiograma
Cianocobalamina	Hígado, carne, leche y huevos. Como fuente de origen no animal se encuentran los alimentos fortificados con esta vitamina como son bebidas de soya, cereales y levaduras o suplementos.	Coenzima activa en la síntesis de DNA, esencial en el funcionamiento del sistema nervioso, conversión de homocisteína en metionina. Involucrada en el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y grasas.	Anemia perniciosa, daño en células nerviosas.
Ácido fólico	Lentejas, alubias, espinaca, tomates, hígado, levadura y bretones, hígado.	Transportador de unidades carbonadas, coenzima en la síntesis de ácidos nucleicos y en el metabolismo de algunos aminoácidos	Abortos, defectos congénitos, defectos en el desarrollo, anomalías en el tubo neural, anemia megaloblástica.
Ácido ascórbico	Papas, hortalizas crudas, frutos cítricos, tomates, pimientos, espinacas	Antioxidante, cofactor en reacciones de óxido-reducción, interviene en la síntesis de neurotransmisores y aminas vasoactivas	Escorbuto, gingivitis, hemorragia, dificultad en la cicatrización,

De estas vitaminas, es de particular interés la vitamina B12 asociada a la hipervitaminosis y sus efectos; por tal motivo se tratara a esta molécula en un capítulo especial.

4. CIANOCOBALAMINA O VITAMINA B12

Al igual que en el caso del resto de las vitaminas, el término “vitamina B12” es empleado para referirse a un grupo de compuestos que contienen cobalto dentro de su estructura y que cumplen con funciones asociadas a este factor. (Biesalski, 2007)

Esta es una de las vitaminas más complejas ya que, como se abordará más detalladamente en los siguientes capítulos, requiere de una serie de factores indispensables para ser absorbida correctamente, además de las implicaciones clínicas



que conllevan la alteración de sus niveles séricos, ya sean disminuidos o elevados (Bhagavan, 1978)

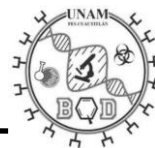
4.1 GENERALIDADES DE LA VITAMINA B12

La vitamina B12 fue descubierta como parte de una investigación acerca de la anemia perniciosa y su tratamiento, en dicha investigación fue denominada como un “factor anti anemia perniciosa” y fue encontrada en el hígado (Okuda, 1999).

Desde la década de 1930 algunos investigadores trataron de aislar el “principio activo” que fue encontrado en hígado empleado como tratamiento contra la anemia perniciosa aunque muchos de estos no tuvieron éxito debido a la dificultad del trabajo con animales. Fue hasta el año 1947 que dos grupos de investigadores independientes y de forma paralela lograron cristalizar el principio activo de color rosado. A este principio activo se le denominó vitamina B12 y se le dio el nombre químico de cianocobalamina (Okuda, 1999).

En 1955 se estableció la estructura química de la cianocobalamina por medio de cristalografía de rayos X, aproximadamente 6 años después se determinó la estructura química de la adenosilcobalamina, una coenzima de la vitamina B12 mérito que llevó al premio Nobel. Casi 10 años después de su descubrimiento, en 1958, fue encontrado un compuesto sensible a la luz que actuaba como cofactor en la reacción glutamato mutasa en un extracto de células de *Clostridium tetramorphum*. Se encontró también que este compuesto, al ser expuesto a la luz daba como resultado una sustancia rojiza que era enzimáticamente inactiva que fue denominado como un pseudo-B12. Esto implicaba que se había logrado identificar la primera forma de coenzima que contiene un análogo de B12. Poco tiempo después se realizó el aislamiento de la adenosilcobalamina del hígado, coenzima que contenía B12 y que también podría reemplazar a la pseudo-B12 en la reacción de glutamato mutasa.

Más de un centenar de químicos trabajaron en la síntesis de varios componentes de la molécula de cobalamina durante aproximadamente 11 años y finalmente en un trabajo de colaboración entre Woodward y Eschenmoser se logró la síntesis completa de vitamina B12 en 1960 (Okuda, 1999).



Actualmente se reconoce que la vitamina B12 forma parte de un grupo denominado complejos vitamínicos B conformado por aproximadamente 12 compuestos que se presentan comúnmente juntos en fuentes alimentarias. Muchos de estos compuestos son sintetizados también por la flora intestinal (Bhagavan, 1978).

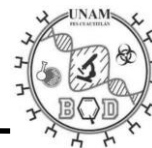
Las formas activas de las cobalaminas son la metilcobalamina, adenosilcobalamina e hidroxilcobalamina; la primera y la última son las dos principales formas de uso clínico.

Para poder actuar esta vitamina requiere del factor intrínseco (FI) una proteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica necesaria para la absorción de la vitamina B12 en el organismo. La preparación comercial se denomina cianocobalamina, las glucoproteínas se unen con gran afinidad a las cobalaminas; se trata de un grupo de proteínas con un componente carbohidrato variable con propiedades antigénicas similares y que se encuentran en todos los tejidos de mamíferos. Una de ellas es el FI necesario para la absorción normal de la vitamina B12. Las otras glucoproteínas son conocidas como agentes de unión (R, TC I y III o cobalafilina) y la transcobalamina II (TC II), esta se enlaza con la vitamina B12 en las células del íleon terminal y la transporta en el plasma hasta las células del cuerpo. Cuando la absorción se bloquea por carencia de FI (o por gastrectomía), el estado se conoce como anemia perniciosa. Los vegetarianos tienen riesgo de deficiencia dietética real ya que la vitamina se encuentra sólo en alimentos de origen animal o en microorganismos.

Los vegetales y animales superiores no son capaces de sintetizar la vitamina B12, aunque diversos tejidos animales pueden concentrarla, haciendo a la carne magra, hígado, alimentos marinos y leche fuentes importantes de dicha vitamina en la dieta.

Es por esto que es a los microorganismos a quienes se les atribuye la síntesis *de novo* de la vitamina B12 (Bhagavan, 1978).

La cianocobalamina es una sustancia insabora, inodora y con una tonalidad rojiza, cristalina con buena solubilidad en agua, siendo esta de 1g/80 ml a 25°C. Esta vitamina es soluble en alcoholes, fenoles y otros solventes polares con grupos hidroxilo (-OH). Por otro lado la cianocobalamina es soluble en otros solventes orgánicos, incluido la acetona, éter y el benceno. El cristal no se derrite, pero se descompone a los 200°C (Eitenmiller, Ye Lin, 2008).



La vitamina B12 destaca entre las demás por distintas razones, por un lado es la más grande y compleja vitamina de todas y es precisamente el cobalto que contiene su estructura quien le da la coloración rojiza a esta vitamina; es el único micronutriente conocido hasta ahora que requiere un factor específico para su absorción (Okuda, 1999). Este factor es el llamado factor intrínseco, nombrado así en oposición al factor extrínseco que hace referencia a la vitamina B12 como tal. (Andrès, 2013).

La vitamina B12 es absorbida en la última porción del intestino delgado, en el íleon terminal, en donde el complejo formado por la vitamina B12 y el factor intrínseco (B12-IF) se une a un receptor; dicho receptor fue nombrado “cubilina” y se encontró que participa en la endocitosis de varios ligandos como apolipoproteína AI, lipoproteínas de alta densidad y evidentemente el complejo B12-IF (Andrès, 2013).

Posteriormente se demostró que el receptor estaba conformado por dos subunidades codificadas por diferentes genes y las mutaciones en aquellos genes conducen a un síndrome de malabsorción de vitamina B12 y se acompaña de proteinuria ya que este receptor también participa en la reabsorción tubular de proteínas. Dado lo anterior, la aclorhidria, la deficiencia de IF y el mal funcionamiento de receptor predisponen a los pacientes a la deficiencia de vitamina B12. Durante mucho tiempo se consideró que sin el mecanismo para la absorción de la vitamina B12 el tratamiento parenteral con vitamina B12 era indispensable, sin embargo hoy en día se sabe que el 1% de la vitamina B12 libre es absorbida de manera pasiva independiente tanto del IF como del receptor (Montesinos, Velázquez, Ramos, Iravedra, 2007)

4.2 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA VITAMINA B12

La estructura de la vitamina B12 es un sistema anular corrina que incluye cuatro anillos de pirrol reducidos unidos por tres puentes de meteno con dos pirroles unidos directamente. El átomo de cobalto central está unido por enlaces coordinados a los átomos de nitrógeno de los cuatro anillos de pirrol y este es capaz de unirse con diferentes ligandos (fig.13). El anillo de corrina es estructuralmente similar al grupo hemo, excepto que tiene un puente menos a-meteno y en su estructura tiene cobalto en lugar de hierro. (Eitenmiller, Ye Lin, 2008).

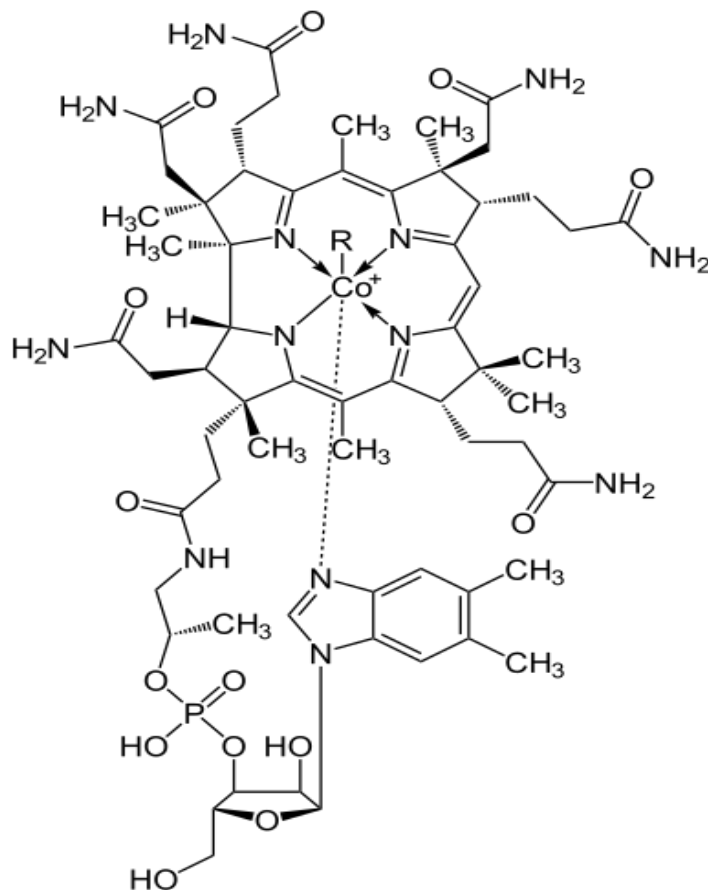
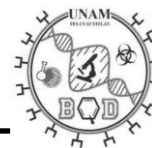


Figura 13. Estructura de la vitamina B12, que resulta de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico casi planar (núcleo corrina) en torno a un átomo central de cobalto (Co). En esta estructura, el Co posee 6 valencias de coordinación, 4 de ellas establecen enlace covalente con los correspondientes nitrógenos (N) de los anillos pirrólicos. La quinta valencia de coordinación se encuentra unida a un seudonucleótido complejo, el 5,6-dimetilbencimidazol, casi perpendicular al núcleo y la sexta valencia al unirse a diferentes radicales (R) origina los diversos derivados de la cobalamina.

Tabla 2. Derivados de la cobalamina de acuerdo al radical unido al átomo de cobalto.

Radical	Nombre del derivado
CN- (Ciano)	Cianocobalamina
OH- (Hidroxilo)	Hidroxocobalamina
CH₃- (Metilo)	Metilcobalamina
5-desoxiadenosil	Desoxiadenosilcobalamina



En la forma comercialmente útil de la vitamina B12, el grupo “R” se trata de un grupo Ciano (CN^-), es por esto que se le denomina cianocobalamina. Sin embargo, eso es probablemente un artefacto propio del procedimiento de aislamiento; la cianocobalamina no se encuentra en forma natural en los microorganismos, sin embargo si la “R” que se encuentra en la estructura de la coenzima B12 es la 5'-desoxiadenosina, se trata de la coenzima adenosil B12, si se trata de un grupo metilo, entonces se trata de la metil B12 (tabla 1) y esto depende del tipo de reacción en el que participen estas coenzimas (Okuda, 1999).

En las coenzimas, el grupo adenosilo es donado por ATP mientras que el grupo metilo proviene de N^5 - metilFH₄ (Bhagavan, 1978).

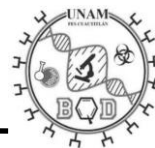
Ambos compuestos no son comunes entre las biomoléculas ya que tienen carbono enlazado a un metal, que en este caso es el cobalto.

4.3 SÍNTESIS DE VITAMINA B12

Esta vitamina no es producida por animales, plantas o levaduras, solo es producida por las bacterias localizadas principalmente en el aparato digestivo de los animales y esto les provee esta vitamina a ellos; los humanos debemos de obtener a esta vitamina de fuentes alimenticias como son carne, leche y huevos. Como fuente de vitamina B12 de origen no animal se encuentran los alimentos fortificados con esta vitamina como son bebidas de soya, cereales y levaduras o suplementos conteniéndola.

Al principio los requerimientos diarios de vitamina B12 se estimaron de entre 2 a 3 mg, obtenidos de una dieta balanceada; estudios posteriores han mostrado que niveles superiores a 400 pg/ml reducen la formación de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica y la incorporación errónea de uracilo en el DNA de leucocitos, por lo tanto actualmente se recomienda una ingesta diaria de 7 mg/ día, lo que implicaría un nivel plasmático de aproximadamente 400 pg/ml, esto con el fin de garantizar la estabilidad genómica, así como el adecuado desarrollo de los individuos (Andrès, 2013).

En la investigación realizada por Albert MJ, et. al. se demostró que las heces humanas contienen cantidades considerables de vitamina B12 presuntamente producida por bacterias en el colon aunque evidentemente esta no está disponible para su



aprovechamiento en el organismo, a pesar de esto el intestino delgado también cuenta con microbiota y lograron demostrar que por lo menos dos de las especies que se alojan en el intestino delgado son capaces de sintetizar cantidades significativas de vitamina B12, dichas especies son *Pseudomonas* y *Klebsiella sp.* (Albert, Mathan, Baker, 1980).

Por otro lado el grupo de Merck descubrió que *Streptomyces griseus* también tiene la capacidad de producir vitamina B12 en medio de cultivo, lo cual dio pie a la producción en masa para ser empleada de forma comercial. Otros microorganismos que se ha encontrado que cuenta con la maquinaria enzimática necesaria para la síntesis de vitamina B12 son: *Propionibacterium fredenreichii*, *Propionibacterium shermani* y *Clostridium tetanomorphum*, siendo estos últimos empleados para la producción de vitamina B12 en la industria (Okuda, 1999).

4.4 CINÉTICA DE LA VITAMINA B12

Como se dijo en párrafos anteriores la vitamina B12 los humanos no lo sintetizamos, solo algunas bacterias y animales, por eso es necesario administrarla ya sea en los alimentos, medicamentos o suplementos; por ello es necesario conocer la parte cinética de ella (movimiento que tiene esta vitamina en el organismo una vez ingerida), el cual se inicia en la cavidad oral y termina con su paso a la circulación sanguínea (fig. 14).

Ruta de la cinética de la vitamina B12

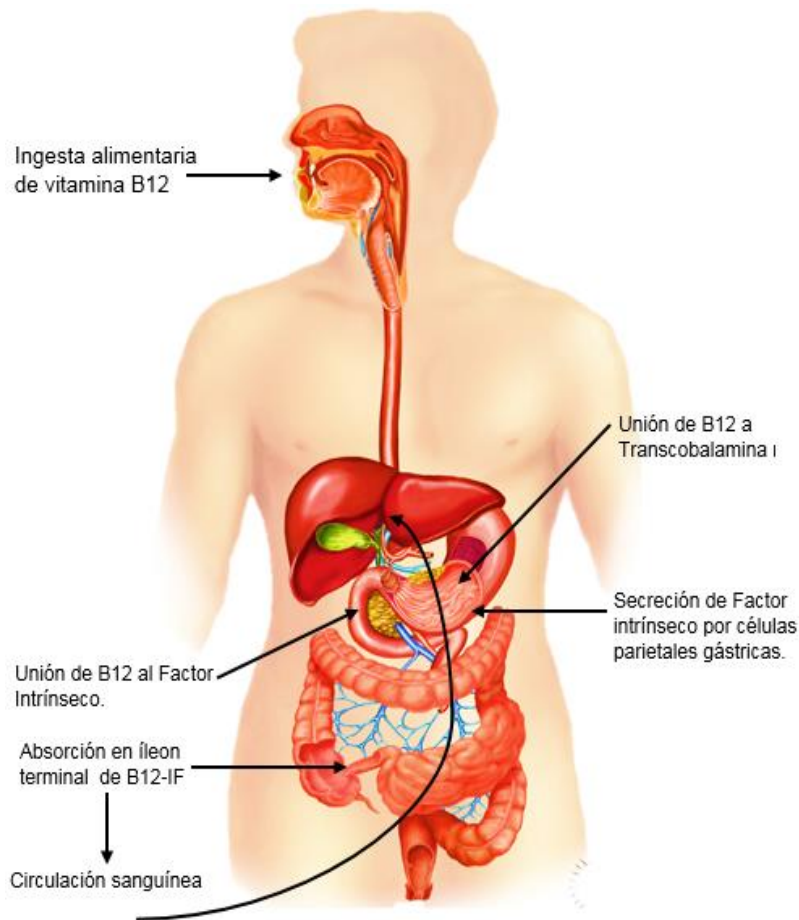
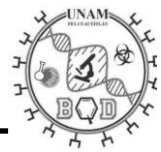


Figura 14. En la imagen se muestra a grandes rasgos la ruta entérica que sigue la vitamina B12 desde que ingresa de manera oral al organismo hasta que llega a circulación sanguínea. (Figura de elaboración propia)

4.5 ABSORCIÓN INTESTINAL Y DISTRIBUCIÓN DE LA VITAMINA B12

El tracto gastrointestinal humano está provisto de un complejo sistema para la absorción eficiente de las mínimas cantidades de vitamina B12 de la dieta, el cual consta de 5 pasos:

- ✓ Liberación de las cobalaminas de los alimentos.
- ✓ Unión de las cobalaminas y sus análogos por las cobalofilinas del estómago.
- ✓ Digestión de las cobalofilinas en la parte alta del intestino por las proteasas pancreáticas con transferencia solamente de las cobalaminas al factor intrínseco (FI).



- ✓ Adhesión del complejo vitamina B12- FI al receptor específico en el íleon.
- ✓ Endocitosis y unión intracelular a la transcobalamina II (TcII)

En el estómago la vitamina B12 es liberada del alimento por digestión péptica, proceso esencial para la absorción normal de ésta (fig.15). Una vez liberadas del alimento, las cobalaminas y sus análogos son unidas por las cobalofilinas, también llamadas haptocorrinas o proteínas R, que son glicoproteínas de 66 KD de peso molecular con una elevada afinidad de unión al pH ácido de las secreciones gástricas. Estas proteínas R constituyen un grupo inmunológicamente relacionado compuesto por un polipéptido simple variable sustituido con oligosacáridos que terminan con diferentes cantidades de ácido siálico. Se encuentran en la leche, el plasma, la saliva, el jugo gástrico y otros fluidos corporales y se plantea que son sintetizadas por los órganos que las secretan y por los fagocitos, pero son incapaces de promover la absorción intestinal de la vitamina B12. En el estómago además se produce la secreción, por las células parietales del fundus y el cardias, del FI, que es una glicoproteína termolábil, estable en medio alcalino y resistente a la digestión proteolítica, que une cobalaminas con alta afinidad ($K_a=10^{10}/\text{mol}$) y especificidad (no une los análogos de la cobalamina). Es un monómero de aproximadamente 45 KD de peso molecular codificado por un gen en el cromosoma compuesto aproximadamente por el 15 % de carbohidratos y unos 350 residuos aminoacídicos en su porción proteica. Cuenta en su estructura con dos sitios específicos de unión: uno para la cobalamina, situado cerca del extremo carboxilo terminal y el segundo para un receptor específico ileal, ubicado cerca del extremo amino terminal de la molécula. En presencia de cobalamina, dos moléculas del monómero se combinan rápidamente para formar un dímero que une dos moléculas de vitamina B12. Cada miligramo de FI une aproximadamente 30 μg de cobalamina y la cantidad de esta proteína secretada diariamente es suficiente para unir de 40 a 80 μg de vitamina B12. La secreción de FI está a cargo de las mismas células que producen al ácido clorhídrico, por lo que es estimulada por la presencia de alimentos en el estómago, por la gastrina e histamina, y se encuentra bajo control vagal parcial.

Además es inhibida por atropina y vagotomía, somatostatina y por bloqueadores del receptor H₂ de la histamina como la cimetidina y el omeprazol.

Células del epitelio de la mucosa gástrica

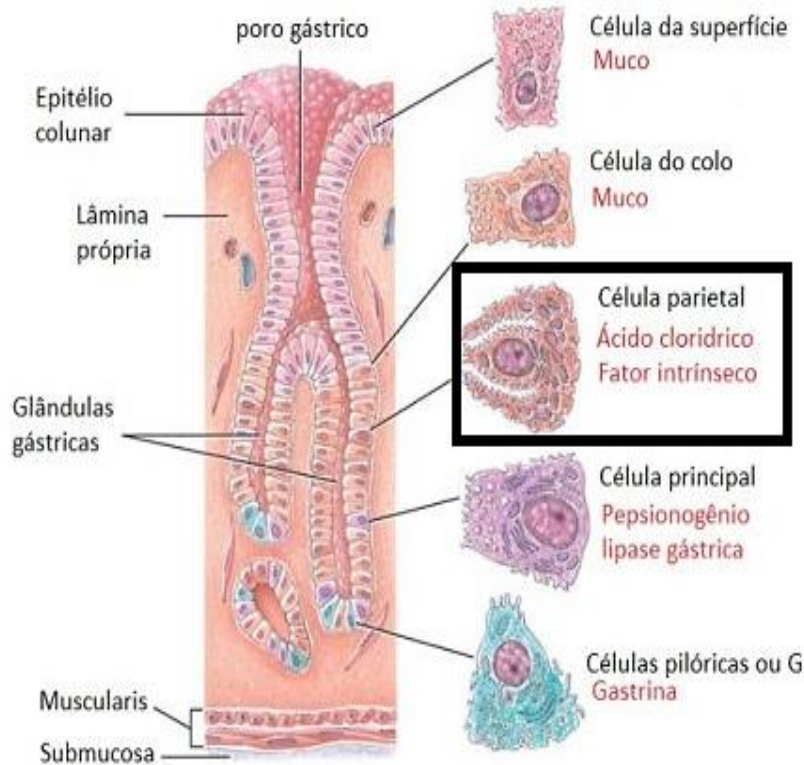
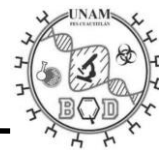


Figura 15. En ella se observa los diferentes tipos de células cuya función es secretar diferentes sustancias necesarias para la digestión de las proteínas, entre ellos el factor intrínseco.

Cuando los complejos proteína R- vitamina B₁₂ pasan al duodeno, son expuestos a las proteasas pancreáticas, al pH alcalino del intestino, la proteína R es degradada y la vitamina B₁₂ es liberada del complejo y se une al FI para formar el complejo vitamina B₁₂-FI. Estos complejos son muy resistentes a la digestión, por lo que transitan a través del intestino delgado hasta llegar al íleon, que es el sitio de absorción de la cobalamina, ya que los enterocitos ileales son altamente específicos para esta función (fig.15). Al alcanzar el íleon, los complejos vitamina B₁₂-FI comienzan a unirse a receptores específicos de la membrana de las microvellosidades de la célula mucosa, proceso que se verifica a pH entre 6,4 y 8,4 y requiere la presencia de cationes divalentes, especialmente calcio (Ca²⁺), pero no necesita energía metabólica. La



presencia de estos receptores aumenta en frecuencia al aproximarse al íleon terminal, siendo su densidad máxima en la vecindad de la válvula íleo- cecal. Este receptor consta de 2 subunidades y tiene una secuencia aminoacídica muy semejante al FI, lo que sugiere un origen evolutivo por duplicación de genes. Posteriormente, el receptor unido al complejo vitamina B12-FI es internalizado por endocitosis, pasando a los lisosomas, donde después de un período de 4 a 5 horas se libera la cobalamina. Las moléculas de receptores reciclan hacia las microvellosidades para la captación de nuevos complejos vitamina B12-FI. Por su parte, la vitamina B12 libre en el citosol del enterocito se une a la transcobalamina II, glicoproteína de transporte que se encarga de su distribución a los tejidos y los hematíes, y pasa al sistema portal. Este proceso dura varias horas y el máximo de la vitamina en sangre se alcanza aproximadamente 8 horas después de la ingestión. Cuando llegan al intestino cantidades fisiológicas de vitamina B12 el FI es imprescindible para su absorción, pero cuando alcanzan la luz intestinal grandes cantidades, dosis farmacológicas del orden de uno o más miligramos, la cobalamina atraviesa la barrera entérica por simple difusión y puede aparecer en sangre antes que en el caso de la ingestión de cantidades fisiológicas. Esta ventaja es utilizada en individuos en los que se desee evitar el empleo de la vía parenteral para la administración del tratamiento. Como los folatos, la cobalamina participa en una circulación enterohepática. Entre 0,5 y 9 μg de cobalamina son secretados diariamente en la bilis unidos a una proteína R. Estos complejos cobalamina-proteína R son tratados en el intestino exactamente igual que aquellos que provienen del estómago, o sea, la cobalamina es liberada por digestión de la proteína R por las proteasas pancreáticas y entonces es tomada por el FI y reabsorbida. Se ha estimado que del 65 al 75 % de la cobalamina biliar es reabsorbida por este mecanismo. Esta circulación enterohepática genera un importante ahorro de vitamina B12 y permite comprender que cuando la carencia es por una insuficiencia dietética pura, el déficit se manifiesta más tardíamente (entre 3 y 4 años).

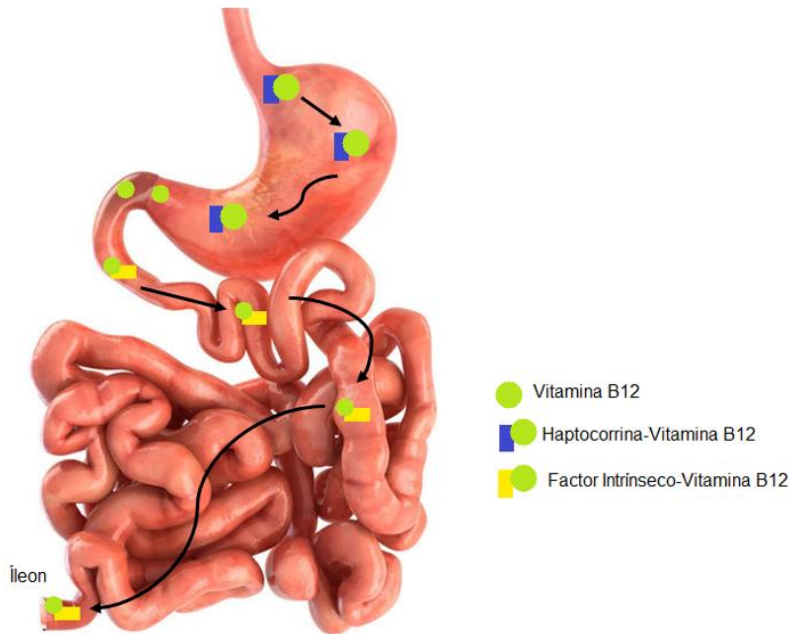
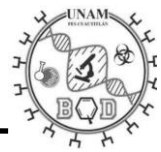


Figura 16. Recorrido de la vitamina B12 en el tracto gastrointestinal superior. En verde se observa la vitamina B12, en azul la haptocorrina y en amarillo el factor intrínseco. Se observa la unión HC-vitamina B12 a través del estómago, posteriormente su disociación en el duodeno y la unión al IF y su transporte hasta el íleon terminal, que es su sitio de absorción. (Figura de elaboración propia)

El inicio de la absorción fisiológica de la vitamina B12 depende de la afinidad de la unión del complejo IF-vitamina B12 y el receptor CUBN, una proteína de membrana expresada en el enterocito con peso molecular de 460 kDa (fig. 16). Este receptor carece de dominios transmembranales y citoplasmáticos por lo que la internalización de la vitamina B12 depende otras proteínas transmembranales que deben de cumplir con ciertos requisitos, en primer lugar deben ser co-expresadas y colocalizadas con el receptor CUBN y en segundo lugar deben tener la capacidad de interactuar con los complejos formados con CUBN y su ligando; actualmente se conocen dos proteínas que cumplen con estos dos criterios, estas son: la Aminonless (AMN) y la Megalin/LRP2 y se localizan tanto en el intestino como en el epitelio renal (Kozyraki, Cases, 2013).

AMN es una proteína transmembranal de entre 38-50 kDa que se encuentra, al igual que CUBN, en el enterocito, posee una región citoplasmática que contiene dos motivos NPXY a los cuales se les atribuye la capacidad de conducir a la endocitosis. La importancia de esta interacción ha sido establecida gracias a los estudios genéticos del síndrome de Imerslund-Grasbeck que es una condición hereditaria autosómica



recesiva que se caracteriza por una mala absorción selectiva de vitamina B12 generalmente como resultado de mutaciones en CUBN y AMN (Kozyraki, Cases, 2013).

Por otro lado, LRP2 es una proteína grande de aproximadamente 600 kDa que posee únicamente un dominio transmembrana y una región citoplasmática que contiene motivos NPXY que son los responsables de regular el tráfico de receptores y la endocitosis. Cabe resaltar que esta interacción con LRP2 es de suma importancia en el proceso de internalización de CUBN y su ligando en riñón, no así en el intestino en el ser humano; por lo que la internalización de la vitamina B12 al enterocito se atribuye (Kozyraki, Cases, 2013).

Ruta de entrada y salida de la vitamina B12 en el enterocito

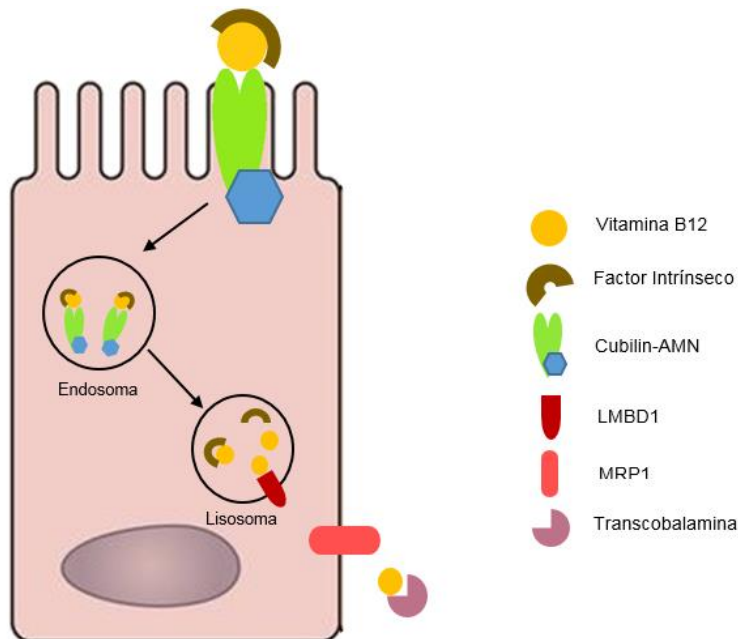
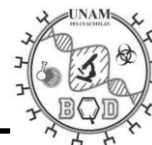


Figura 17. Después de la degradación de Haptocorina en el duodeno B12 se une al factor intrínseco y alcanza el íleon terminal. Cubilin expresado en el polo apical del enterocito junto con Amnionless se une e internaliza el complejo factor intrínseco-vitamina B12. El transporte endocítico posterior da como resultado el reciclado de Cubilin y Amnionless a la membrana plasmática y la degradación lisosómica del factor intrínseco. La vitamina B12 sale del lisosoma a través de LMBD1. La vitamina B12 se libera a la corriente sanguínea muy probablemente a través del transportador MRP1. (Figura de elaboración propia)



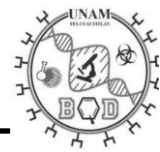
Una vez que se ha dado la internalización el complejo CUBN-IF-B12-AMN este se disocia de CUBN en el compartimiento endosomal y posteriormente alcanza el lisosoma donde el IF es degradado dejando a la vitamina B12 libre (fig.17).

La vitamina B12 libre atraviesa la membrana lisosómica y llega al citoplasma, este paso se le atribuye a una proteína de 61 kDa denominada LMBD1 compuesta por 9 hélices transmembrana y un dominio citoplasmático, y se le atribuye esta acción debido a una serie estudios genéticos que sugieren que esta proteína puede servir como un exportador lisosómico de vitamina B12, a pesar de que aún no se tiene claro si LMBD1 se une físicamente a la vitamina B12 o no (Kozyraki, Cases, 2013).

Inicialmente se había planteado que la vitamina B12 salía del enterocito unida a transcobalamina, esto debido a que la transcobalamina es sintetizada en grandes cantidades en el enterocito, ya que en la prueba de Schilling usada para el diagnóstico anemia perniciosa en donde se administra vitamina B12 radiomarcada por vía oral esta parecía estar ligada a transcobalamina. Sin embargo no ha sido definida la salida de la vitamina B12 del enterocito y no se descarta la posibilidad de que haya un eflujo de ésta en forma libre (Kozyraki, Cases, 2013).

Investigaciones recientes en ratones llevaron a la identificación de la proteína de resistencia Multidrug multifuncional 1 (MRP1), que se caracterizó como un exportador de una gran cantidad de agentes anticancerígenos. Esta proteína se expresa en muchos tipos de células y en los estudios realizados se encontró que los ratones que carecían de esta proteína presentaban niveles bajos de cobalamina en plasma, hígado y riñón y niveles elevados en íleon, lo cual apunta a que MRP1 tiene participación en la salida de la vitamina B12 del enterocito, sin embargo se encontró que el flujo de salida de la vitamina es inhibida sólo parcialmente, lo cual sugiere la existencia de varios exportadores de vitamina B12 (Kozyraki, Cases, 2013).

El transporte de la vitamina B12 en sangre, así como su absorción tisular y hepática requieren de la presencia de las transcobalaminas. La Tcbl y III se encuentran en diversos fluidos y tejidos biológicos y se derivan de la línea de granulocitos por lo que se consideran como marcadores de granulocitos secundarios como neutrófilos, lo cual

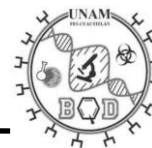


explica su aumento en trastornos mieloproliferativos. Estas Transcobalaminas son quienes llevan a cabo la unión con el 80% de la vitamina B12, pero la TcbII desempeña un papel sumamente importante en el proceso de absorción hepática y de tejidos de la vitamina B12; luego entonces, una vez que la vitamina B12 es absorbida, dentro de los vasos sanguíneos viaja ligada a las proteínas plasmáticas denominadas TcbII, una β -globulina con peso molecular de 42 a 47 kDa que se encarga de transportarla dentro de la circulación por el plasma hasta llegar a médula ósea o será llevada hasta el hígado para servir como reserva, por lo que es una proteína de suma importancia para el suministro de vitamina B12 a las células y tejidos de todo el cuerpo (Andrès, 2016).

El complejo Vitamina B12-TcbII o también llamado holotranscobalamina y que representa a la cobalamina biológicamente activa se emplea en la síntesis del DNA de todas las células, por ello la medición de esta holotranscobalamina se considera una referencia desde el punto de vista clínico o diagnóstico (Andrès, 2013)

El sitio de producción de TcbII es principalmente hepatocítico, y secundariamente endotelial, monocítico e intestinal. Se observan trastornos severos en las deficiencias congénitas en TcbII, que ilustran el papel vital desempeñado por esta proteína, incluidos los trastornos neuropsiquiátricos del desarrollo, así como los trastornos hematológicos de tipo pancitopenia y la anemia megaloblástica degenerativa (Andrès, 2013).

Se comentó que el hígado sirve como reserva de la proteína TcbII, sin embargo en éste no se localizan receptores para ella y debido a que el ciclo enterohepático involucra un reingreso entre 5 y 7 mg diarios de vitamina B12 y además existe reabsorción de ésta en el túbulo proximal hace posible mantener las reservas fisiológicas de cobalamina en valores considerables, lo que implica reservas de hasta 5 años. Esto implica que la mayoría de los casos en los que la cobalamina sérica se encuentra elevada en exceso implica un trastorno ya sea cualitativo y/o cuantitativo de las transcobalaminas; de ahí la importancia de conocer las características de las proteínas TcbII y su función fisiológica es de gran importancia para poder comprender los mecanismos fisiopatológicos y la etiología de los niveles elevados de cobalamina sérica. (Andrès, 2013)



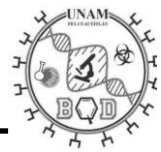
4.6 METABOLISMO DE LA VITAMINA B12

Para ser útil a la célula, la cianocobalamina y la hidroxicobalamina deben ser convertidas en 5' desoxiadenosil y metilcobalamina, las formas coenzimáticamente activas de la cobalamina. Esto se logra por reducción y alquilación de las formas farmacológicas antes mencionadas. La cianocobalamina y la hidroxicobalamina son primero reducidas a Co^{2+} (cob(II)alamina) por reductasas dependientes de NADPH y NADH, que están presentes en las mitocondrias y los microsomas. Durante esta reducción, el cianuro y el hidroxilo son desplazados del metal. Una parte de las cob(II) alaminas son reducidas en la mitocondria a la forma intensamente reducida Co^{+} (cob(I)alamina) la cual es alquilada por el ATP para formar 5' desoxiadenosilcobalamina en una reacción en la que la porción 5' desoxiadenosil del ATP es transferida a la cobalamina y los 3 fosfatos son liberados como trifosfato inorgánico. El resto de la cobalamina se une a la N5 metiltetrahidrofolato-homocisteína metil transferasa citosólica, donde es convertida en metil cobalamina. Cualquier alteración en estos pasos metabólicos puede producir defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina B12 caracterizados por homocistinuria, aciduria metil malónica o ambos.

La vitamina B12 es esencial en numerosas reacciones bioquímicas en la naturaleza, la mayoría de las cuales implican redistribución de hidrógenos (H) o de carbonos (C), como por ejemplo:

- Reducción de ribonucleótidos (algunas bacterias).
- Biosíntesis de la metionina (mamíferos).
- Isomerización del metilmalonato a succinato (mamíferos).
- Isomerización del β metil aspartato a glutamato (*Clostridium tetanomorphum*).
- Conversión de aldehídos en dioles (algunas bacterias).

De estas reacciones, sólo 2 ocurren en los seres humanos. La primera es la síntesis del aminoácido metionina a partir de la homocisteína, reacción de especial interés,



pues no sólo requiere metilcobalamina, sino también folatos como coenzima (metiltetrahidrofolato) y la segunda es un paso en el catabolismo del propionato, la conversión del metilmalonilCoA a succinilCoa.

4.6.1 METILACIÓN DE LA HOMOCISTEÍNA A METIONINA

Esta reacción es catalizada por la enzima N-5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metil transferasa que se halla íntimamente relacionada con el metabolismo del ácido fólico y por lo tanto, con el transporte de unidades de carbono, pues está acoplada a la transformación de N-5-metiltetrahidrofolato, forma circulante del ácido fólico, en tetrahidrofolato (fig.18). La forma activa de la vitamina B12 en esta reacción es la metilcobalamina y su déficit condiciona una disminución del tetrahidrofolato o de cualquiera de sus formas activas intracelulares, pero es especial del N5 N10 metilentetrahidrofolato, cofactor fundamental en la síntesis de DNA.

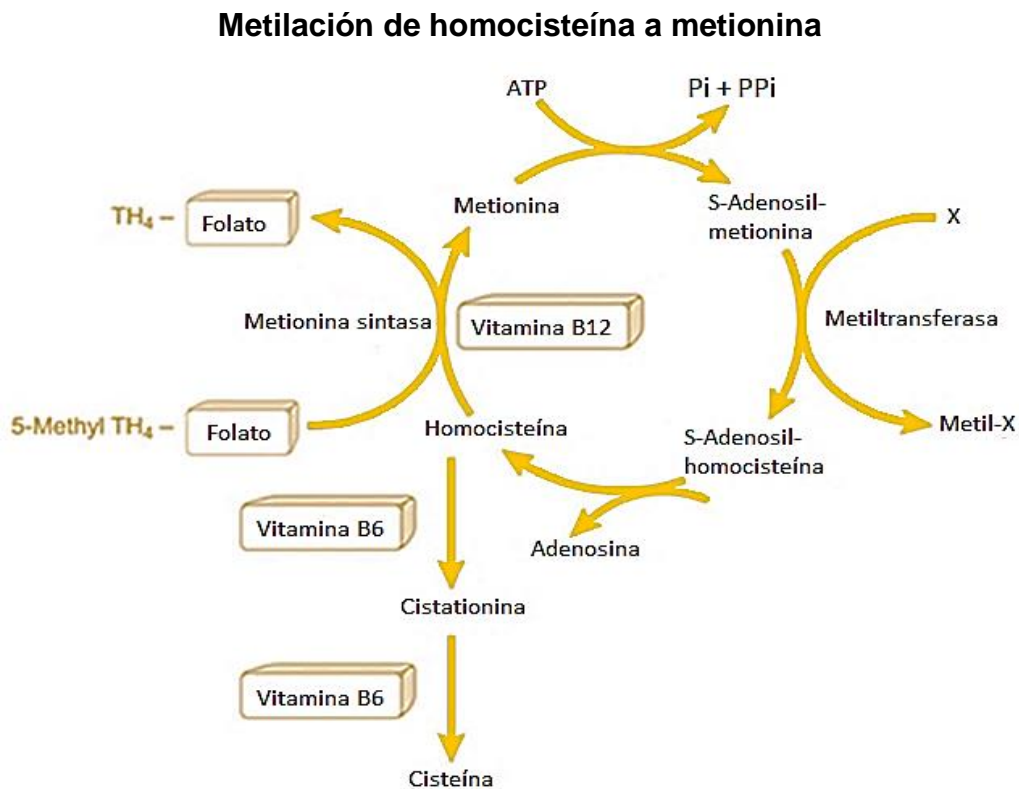


Figura 18: En el esquema se observa la participación de la vitamina B12 como coenzima de la Metionina sintasa para la formación de metionina a partir de homocisteína.

4.6.2 ISOMERIZACIÓN DEL METILMALONILCoA A SUCCINILCoA

Esta reacción es de gran importancia en la reutilización mitocondrial del propionilCoA, procedente de la oxidación de ácidos grasos de cadena impar, para la obtención de energía en forma de ATP a través del ciclo de Krebs. Es catalizada por la enzima metilmalonilCoA mutasa, que es un homodímero de una subunidad de 78 KD codificada por un gen en el cromosoma seis. En este caso, la vitamina B12 interviene en la forma de 5'-desoxiadenosilcobalamina, que actúa como un transportador intermediario de hidrógeno (H) (fig.19). Su déficit metabólico produce acidosis metabólica con elevación del ácido metilmalónico en sangre y orina, así como también de ácido propiónico. También se ha señalado elevación en la eliminación de ácido acético en la orina, lo que sería la expresión de un incremento en su producción al desviarse el catabolismo del ácido propiónico por una vía o camino alternativo.

Vía metabólica que requiere 5-desoxiadenosilcobalamina

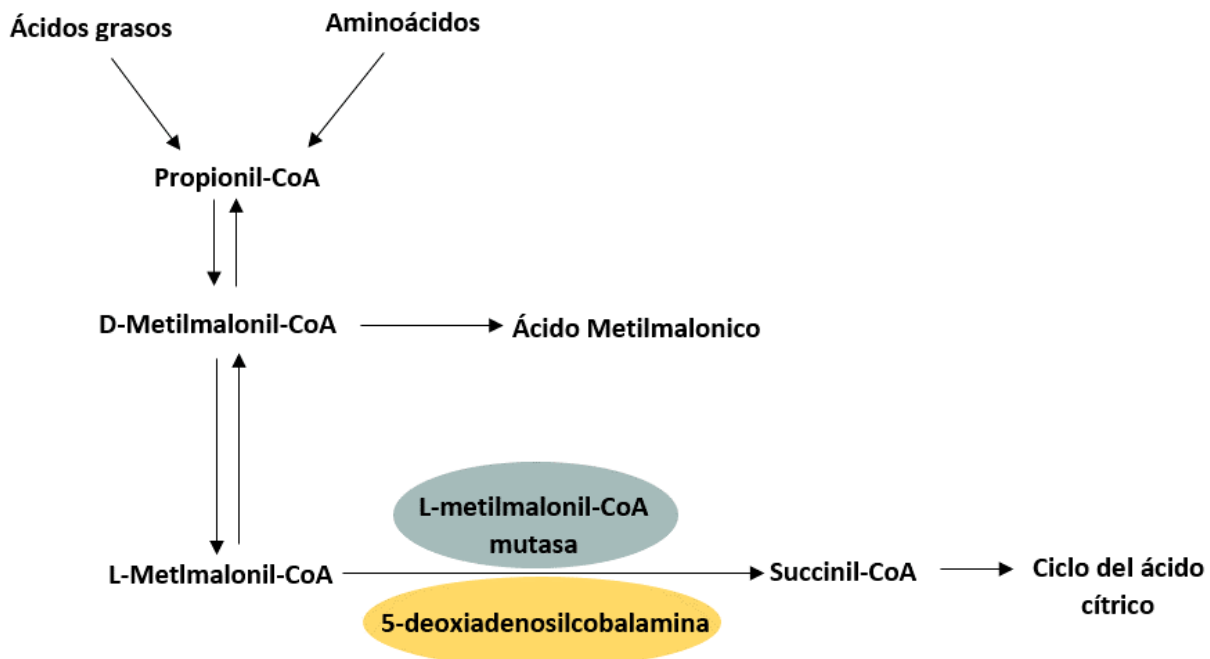
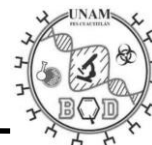


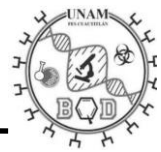
Figura 19. Se muestra la vía metabólica donde la vitamina B12 actúa como transportador intermediario de H⁺ en su forma de 5-desoxiadenosilcobalamina.



La relación entre las funciones de las coenzimas de la vitamina B12 y las consecuencias metabólicas de la deficiencia de cobalaminas no ha sido del todo establecida, sin embargo, está claro que las dos anormalidades principales observadas en pacientes con deficiencia de vitamina B12 son la anemia megaloblástica y los defectos desmielinizantes del sistema nervioso central (degeneración subaguda combinada).

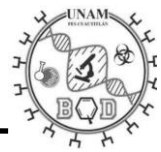
La anemia megaloblástica es un desorden resultante de la interrupción en la síntesis del DNA. Puesto que no se conocen los pasos de la biosíntesis del DNA donde se requiere cobalamina como cofactor, parece probable que la vitamina desempeñe un papel indirecto en la misma. Para explicar este fenómeno se han enunciado dos hipótesis, de las cuales la más aceptada es la conocida como trampa de los folatos o atrapamiento "metílico". Esta hipótesis sostiene que la interrupción de la síntesis de DNA en la deficiencia de cobalaminas es secundaria al trastorno del metabolismo de los folatos. Como consecuencia de la interrupción de la conversión de homocisteína a metionina, el metiltetrahidrofolato no puede ser convertido a tetrahidrofolato eficientemente. El folato comienza a ser "atrapado" en la forma de metiltetrahidrofolato y se desarrolla una deficiencia de metilentetrahidrofolato, la coenzima del tetrahidrofolato requerida para la síntesis del ácido timidílico.

Se sugiere que el atrapamiento metílico puede representar un mecanismo desarrollado para proteger al organismo de la deficiencia de metionina. La metionina es un precursor de la S adenosil metionina (SAM) que es necesario para ciertas reacciones de transmetilación en las que se incluyen algunas que pueden ser esenciales para el mantenimiento de la mielina. La concentración de SAM es regulada por retroalimentación negativa, la SAM inhibe la conversión de metilentetrahidrofolato a metiltetrahidrofolato, que es la coenzima del folato que dona el grupo metilo a la homocisteína para formar metionina. Mientras el suministro dietético sea adecuado, la necesidad de síntesis endógena de metionina es mínima y poco metiltetrahidrofolato es formado. Si ocurre una deficiencia dietética de metionina, la concentración de SAM disminuye y la conversión de metilentetrahidrofolato a metiltetrahidrofolato se acelera. Por este mecanismo la homocisteína es desviada a metionina, una vía alternativa que



mantiene las concentraciones esenciales de SAM cuando la metionina dietética está deficiente. En la deficiencia de cobalaminas ocurre una respuesta semejante, pero en este caso el metiltetrahidrofolato no puede ser utilizado, como resultado este metabolito intermediario no sólo es atrapado, sino que también es sintetizado de forma acelerada. La biosíntesis de las purinas está disminuida en la deficiencia de cobalaminas y esta anomalía puede también contribuir a una síntesis defectuosa del DNA. Tanto el atrapamiento del metiltetrahidrofolato como la carencia de SAM contribuyen a la interrupción en la síntesis de purinas.

La otra teoría sugerida para explicar la megaloblastosis es la hipótesis del "hambre de formato". En ella se establece que con la disminución en la producción de metionina que ocurre en la deficiencia de vitamina B12 la generación de formato está disminuida, lo que se debe a que éste es formado normalmente por oxidación del grupo metilo de la metionina. Esta disminución en la generación del formato ocasiona un descenso en la producción del N-5-formiltetrahidrofolato que, según esta hipótesis, es el sustrato de la enzima conjugasa responsable de la poliglutamatación del folato y de su retención celular. Esto nos obligaría a considerar que los bajos niveles de folato tisular observados en la deficiencia de cobalaminas no pueden deberse solamente a la interrupción de la desmetilación del N-5-metiltetrahidrofolato, sino que puede reflejar una disminución en la producción de metionina, fuente de formato necesaria para producir el sustrato conjugable, N-5-formiltetrahidrofolato. Ahora bien, puesto que las neuronas no se dividen, la interrupción de la síntesis de DNA no puede explicar la desmielinización que ocurre en la deficiencia de vitamina B12. Además, estas lesiones neurológicas no son aliviadas por la terapia con folatos, en realidad ellas son precipitadas o agravadas con este tratamiento. Consecuentemente, el efecto secundario de la deficiencia de cobalaminas sobre el metabolismo de los folatos no puede explicar las anomalías características de la deficiencia de cobalaminas. Una hipótesis sugiere que la desmielinización resulta de una deficiencia tisular de SAM con el consecuente fallo de las reacciones esenciales de transmetilación, que pueden ser importantes para la síntesis de la mielina en muchas formas, por ejemplo, los 3 grupos metilos de la fosfatidilcolina (lecitina) son donados por la SAM. Esta hipótesis puede



explicar por qué algunos pacientes deficientes de cobalaminas presentan alteraciones neurológicas y otros no, la variabilidad puede estar relacionada con la cantidad de metionina presente en la dieta junto con su contenido de folatos.

Estas anomalías también han sido atribuidas a alteraciones en la reacción de la metilmalonilCoA mutasa, pues se han descrito defectos en los ácidos grasos de la mielina en pacientes deficientes de vitamina B12, pero no se ha determinado aún el papel que desempeñan estas alteraciones en la desmielinización observada en estos pacientes (fig.20).

Relación de la metilmalonilCoA mutasa con la deficiencia de vitamina B12

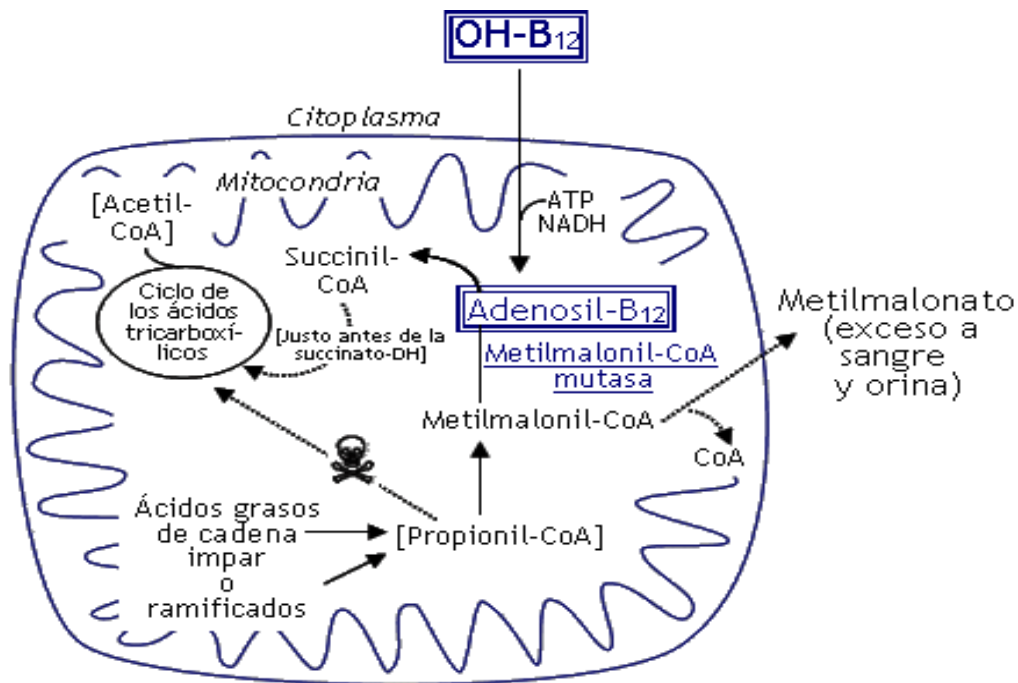
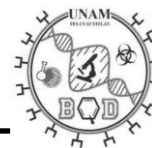


Fig. 20. La metilmalonil-CoA mutasa cataliza una de las dos únicas reacciones conocidas que requieren B₁₂, y la única que tiene lugar en la mitocondria. B₁₂ tiene que convertirse en su forma adenosil-B₁₂ antes de servir como cofactor de esta enzima. La interrupción de esta reacción conduce directamente a la *aciduria metilmalónica*, que lleva asociados síntomas neurológicos y deficiencias en el aprendizaje. Un factor que contribuye a ello puede ser una reserva secundaria de *propionil-CoA*, que puede sustituir al acetil-CoA en la reacción de la citrato sintasa para formar *metil-citrato*, un veneno para el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Presumiblemente, este escenario es particularmente severo para el tejido neuronal debido a su elevada demanda oxidativa (www.biologia.arizona.edu/biochemistry/problem_sets/b12/04t.html).



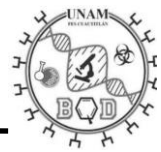
4.6.3 METABOLISMO NO ENZIMÁTICO

Es bien conocido que la hidroxocobalamina es un antídoto con alta afinidad por el cianuro. El mecanismo fisiopatológico del ácido cianhídrico (HCN) se basa en su alta afinidad por iones metálicos, tales como el Fe^{3+} o el Co^{3+} , que lo lleva a unirse e inactivar enzimas cruciales para el funcionamiento del organismo. El cianuro inhibe la fosforilación oxidativa mitocondrial por medio del bloqueo de la citocromo oxidasa C3a, motivo por el cual incrementa la glucólisis anaeróbica y, por ende, la producción de ácido láctico. Por ello, la concentración de lactato en sangre es el principal marcador de la presencia de cianuro en pacientes.

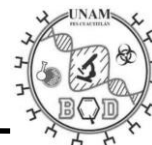
Cada molécula de hidroxocobalamina tiene la capacidad de unirse a un ión cianuro, mediante la sustitución del ligando hidroxilo, vinculado al ion cobalto trivalente, para formar Cianocobalamina que es un compuesto estable, no tóxico y que se excreta por la orina, por lo que es posible que participe en la eliminación de esta toxina en los seres humanos. El tabaco y ciertos alimentos como frutas, frijoles y algunos tubérculos contienen pequeñas cantidades de cianuros que pudieran ser neutralizados por las cobalaminas. (Torremadé, Serrallach, Valles-Ortega, & Franco, 2010).

5. FUENTES Y REQUERIMIENTOS DE VITAMINA B12

Aunque la vitamina B12 es sintetizada activamente por un gran número de bacterias intestinales que se hallan de modo habitual en el organismo humano, el aprovechamiento de ésta es mínimo, ya que la síntesis ocurre en sitios muy distales del lugar de absorción fisiológica de la vitamina, lo que determina que prácticamente en su totalidad sea eliminada por las heces. Como producto de esto, la vitamina B12 debe ser necesariamente aportada por los alimentos (Tabla 3), cuya mayor fuente dietética se encuentra en las proteínas animales, ya que las frutas, los cereales y las verduras suelen carecer de B12, a menos que estén contaminadas con bacterias. Los alimentos más ricos en vitamina B12 ($>10 \mu\text{g}/100 \text{g}$ de peso húmedo) son las vísceras como el



hígado (reserva natural), los riñones o el corazón de ovinos y bovinos y los bivalvos como las almejas y las ostras. Existen cantidades moderadas de vitamina B12 (3 a 10 μg / 100 g de peso húmedo) en la leche en polvo desnatada, así como en algunos pescados y mariscos (cangrejos, peces de roca, salmón y sardinas) y en la yema de huevo. En la carne y otros pescados y mariscos (langosta, lenguados, merluza, pez espada, atún) y quesos fermentados se encuentran cantidades discretas de cobalamina (1 a 3 μg / 100 g de peso húmedo). Por su parte, los productos lácteos líquidos y los quesos cremosos contienen menos de 1 μg /100 g de peso húmedo. En general la cobalamina no se destruye por la cocción, pero en condiciones alcalinas y en presencia de vitamina C puede perderse cierta cantidad de vitamina cuando ésta se realiza a altas temperaturas. Asimismo, el procesamiento de la leche puede provocar pérdidas considerables de cobalamina (7 % por pasteurización de 2 a 3 segundos y hasta 30 % por hervir de 2 a 5 minutos), lo que hace que la leche resulte insuficiente como fuente única de vitamina B12. Además, el 30 % de la vitamina B12 de los alimentos puede ser análogo de la cobalamina más que la vitamina nutricional mente activa o cobalamina unida a cobalofilinas (proteínas R), lo que puede limitar su biodisponibilidad (huevos y leche). Los requerimientos mínimos diarios de vitamina B12 oscilan alrededor de los 2 μg , cantidad completamente cubierta por una alimentación mixta normal que contenga entre 5 y 30 μg de cobalamina, de los que se absorben de 1 a 5 μg . El requerimiento mínimo es la cantidad de vitamina que cubre las necesidades provocadas por las pérdidas diarias de ésta, que se producen fundamentalmente por la orina, las heces y las descamaciones cutáneas y que son de 0,1 %/día (1,3 μg). En el hombre, las reservas totales de cobalaminas (2-5 mg, aproximadamente 1 mg en el hígado) son mucho mayores que los requerimientos diarios. Esto ha sido interpretado por los investigadores como una evidencia de reservas apropiadas, un fenómeno diseñado para proteger contra la deficiencia vitamínica. Se plantea que las reservas corporales son suficientes para cubrir los requerimientos diarios por un período de 3 a 4 años después que se ha instaurado un régimen de baja ingesta o malabsorción de vitamina B1.

**Tabla 3. Alimentos con considerable aportación de vitamina B12**

Alimento	Porción	Vitamina B12 (μg)
Almejas al vapor	3 onzas	84.1
Mejillones	3 onzas	20.4
Cangrejo al vapor	3 onzas	9.8
Carne de res (cocida o asada)	3 onzas	6.9
Salmón (cocido o al horno)	3 onzas	2.4
Pez piedra (cocido o al horno)	3 onzas	1.0
Leche descremada	8 onzas	0.9
Pavo	3 onzas	0.8
Queso Brie	1 onza	0.5
Huevo	1 pza. grande	0.4
Pollo	3 onzas	0.3

De manera general, la ingesta diaria recomendada fue revisada por la junta de nutrición y alimentos del instituto de medicina de Estados Unidos desde 1998 y debido al riesgo de una mala absorción de vitamina B12 ligada a los alimentos, en especial en adultos mayores se estableció que los adultos mayores de 50 años deben de consumir una mayor cantidad de vitamina B12 ya sea por medio de alimentos fortificados o suplementos que la contengan (Higdon, 2003).

A continuación se presenta una tabla en donde se indican las cantidades de ingesta diaria recomendada por cada grupo de edad y género.

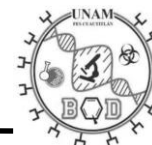


Tabla 4. Ingesta Diaria Recomendada para vitamina B12 de acuerdo a edad y sexo.

Ingesta Diaria Recomendada (IDR) para Vitamina B ₁₂			
Etapa de la Vida	Edad	Hombres (µg/día)	Mujeres (µg/día)
Infantes	0-6 meses	0.4 (IA)	0.4 (IA)
Infantes	7-12 meses	0.5 (IA)	0.5 (IA)
Niños	1-3 años	0.9	0.9
Niños	4-8 años	1.2	1.2
Niños	9-13 años	1.8	1.8
Adolescentes	14-18 años	2.4	2.4
Adultos	19-50 años	2.4	2.4
Adultos	51 años y más	2.4*	2.4*
Embarazo	Todas las edades	-	2.6
Período de lactancia	Todas las edades	-	2.8

*La ingesta de vitamina B₁₂ debiera provenir de suplementos o de alimentos fortificados debido al incremento de la malabsorción ligada a los alimentos relacionada con la edad.

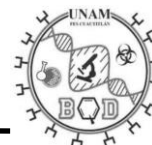
Recuperada de Linus Pauling Institute, Centro de Información de micronutrientes. Disponible en: <http://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-B12>

Ahora bien, en cuanto a los suplementos, la principal forma de vitamina B12 que se emplea en este tipo de productos es la cianocobalamina, aunque también se encuentra disponible como metilcobalamina en algunos suplementos. (Higdon, 2003)

La cianocobalamina es la principal forma que está disponible en forma inyectable por prescripción médica como tratamiento de anemia perniciosa, a pesar de que se ha demostrado que el tratamiento oral es suficiente y ha probado tener muy buena respuesta ante este padecimiento (Higdon, 2003).

Lo anterior nos hace caer en una pregunta importante, ¿en qué casos es recomendable usar cada una de las presentaciones de estos suplementos?

Como se mencionó anteriormente, incluso cuando se presenta una deficiencia notable de vitamina B12, el tratamiento oral ha demostrado ser suficientemente eficaz, aunque también es empleada la administración intramuscular en casos graves.



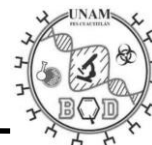
A pesar de esto, existen muchas fórmulas en el mercado de venta libre y que exceden por mucho las cantidades recomendadas de vitamina B12. A continuación, en la tabla 5, se presentan algunas de ellas de acuerdo a la vía de administración y con las cantidades de vitamina B12 que contienen respectivamente.

Tabla 5. Multivitamínicos de libre venta con la cantidad de vitamina B12 que contienen.

Producto farmacéutico	Vía de administración	cantidad de vitamina B12
Multivitamínico Centrum	Oral	2.4 mcg
Pharmaton	Oral	1 mcg
Centrum silver +50	Oral	25 mcg
Bedoyecta	Oral	1.8 mg
Vivioptal	Oral	3.00 mg
Tribedoce	Intramuscular	10mg
Neurobión	Intramuscular	10 mg
Tiaminal trivalente	Intramuscular	5, 000 mcg
Bedoyecta Tri	Intramuscular	10,000 mcg

6. HIPERVITAMINOSIS

Se define como hipervitaminosis al exceso en el consumo o acumulación de una vitamina en el organismo. Ésta condición es difícil que se presente por medio de la dieta, aunque no debe descartarse esta posibilidad. No obstante, lo más frecuente es que el exceso se deba al consumo indiscriminado de complejos multivitamínicos. (Pérez, 2002)



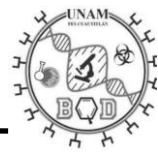
Las vitaminas liposolubles son las que pueden ser responsables de que se presente una hipervitaminosis, ya que éstas se absorben por medio de mecanismos pasivos y ayudadas por el tejido adiposo, además de que el hígado les sirve de reserva y al excretarse por bilis se dificulta su excreción, contrario a lo que ocurre con las hidrosolubles, que al contar con mecanismos activos para su salida, éstas se eliminan fácilmente por la orina (Pérez, 2002)

En este sentido se tiene establecido que los valores normales de vitamina B12 en seres humanos son de 200 a 900 pg/ml. Luego entonces, hablamos de una hipervitaminosis por vitamina B12 con niveles por encima de los 900 pg/ml que corresponde al límite superior del valor de referencia incluso cuando no se presentan signos clínicos. (Andrès, 2013)

7. IMPLICACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A NIVELES ELEVADOS DE VITAMINA B12

Como se ha descrito en capítulos anteriormente, la cobalamina es una enzima ubicua que participa en reacciones y proceso de gran importancia para la vida y el desarrollo adecuado de los seres humanos tal como reacciones que conducen a la síntesis de DNA y a la transformación de metionina a homocisteína, además de formar parte del tratamiento de enfermedades como anemia perniciosa y ser utilizada como suplemento en un gran número de multivitamínicos de venta libre, de tal modo que se explica la relación de las manifestaciones clínicas, tanto hematológicas como neurológicas al presentarse una deficiencia de la vitamina B12, así como la acumulación plasmática de sustratos de dichas reacciones enzimáticas en donde participa, es decir ácido metilmalónico y homocisteína. (Andrès, 2013)

A pesar de esto y en contraste con la deficiencia de vitamina B12, las implicaciones clínicas de los niveles altos de cobalamina sérica han sido considerados irrelevantes y



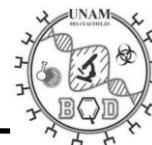
por lo tanto muy poco estudiados, probablemente por la naturaleza bioquímica de ésta vitamina, que al ser hidrosoluble se espera que de haber un exceso sea eliminado fácilmente por orina evitando así una hipervitaminosis; tal vez por la “rareza” de dicha condición, aunque en realidad no sea tan rara; sino que más bien inicialmente el aumento de vitamina B12 sérica es clínicamente asintomático, o quizá se deba a que por mucho tiempo ha sido una anomalía incomprendida y por tanto desestimada. (Andrès, 2013)

Cualquiera que sea el caso, los niveles elevados de cobalamina sérica no deberían ser pasados por alto, ya que están relacionados con diversas patologías graves y podría representar un indicador temprano y un apoyo en el diagnóstico de éstas, así como para el pronóstico del paciente. Un aumento de cobalamina sérica puede cursar con signos muy similares a los de una deficiencia de ésta, entonces esto indicaría una deficiencia funcional más que anomalías cuantitativas, es decir se relaciona con un defecto en la captación y aprovechamiento de esta vitamina. (Andrès, 2013)

Para reconocer cuándo se presenta una hipervitaminosis debida a la vitamina B12, requerimos conocer los valores normales de esta, y en los seres humanos es de 200 a 900 pg/ml, arriba de éstos se dice que ya existe una hipervitaminosis de B12. (Andrès, 2013)

En este sentido nos enfrentamos a una cuestión sumamente importante y es saber estadísticamente con cuántos casos como estos nos podemos encontrar dentro de la práctica clínica ya que generalmente las determinaciones de vitamina B12 se hacen con el objetivo de detectar una deficiencia y no un exceso, y en caso de ser encontrado, como se mencionó anteriormente suele ser un valor desestimado.

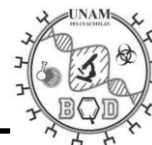
Desafortunadamente en la actualidad no se cuenta con estudios que arrojen datos estadísticos significativos acerca de la incidencia de este tipo de hipervitaminosis, en especial en México. Algunos de los estudios con los que se cuenta son aquellos realizados por Deneuille, el grupo de Carmel y el más reciente realizado por Arendt.



(Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorcken AJM. 2013). En todos estos casos la prevalencia de niveles elevados de vitamina B12 oscilan entre el 7 y 18% de los pacientes que formaban parte de dichos estudios; a pesar de esto resulta contradictorio que no exista ningún tipo de protocolo de acción o guías de práctica clínica que apoyen en el proceder ante estos casos o qué tipo estudios complementarios pueden sugerirse. (García, Bernal, Cuencia, Cristóbal, Duarte, Guerrero, et al., 2015)

Como se ha mencionado anteriormente en la literatura se encuentra reportado, aunque de forma muy escasa, que existe una posible relación entre niveles elevados de vitamina B12 y, por ejemplo, neoplasias sólidas, afecciones hematológicas graves, enfermedades hepáticas, entre otras. Dada la relevancia de estas patologías con las que se ha relacionado dichos valores resulta evidente la importancia de considerar dedicar más atención a los casos en los que se presenten niveles elevados de vitamina B12, así como no descartarla como un marcador diagnóstico. (García, Bernal, Cuencia, Cristóbal, Duarte, Guerrero, et al., 2015)

Ahora bien, de acuerdo con lo propuesto por Andrès E. en su artículo “the pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice”, los niveles elevados de vitamina B12 sérica involucran, de manera general 3 mecanismos fisiopatológicos que se relacionan con las posibles etiologías que provocan este hallazgo, el primero es un aumento de la vitamina B12 sérica debido directamente al consumo en exceso de la misma ya sea dentro de la dieta o por el consumo desmesurado de multivitamínicos, el segundo mecanismo va más relacionado a situaciones mecánicas e implica la liberación de vitamina B12 en plasma desde un depósito orgánico y el último refiere un aumento de las Transcobalaminas debido, ya sea al exceso de producción de la vitamina o a la falta de depuración, o a una deficiencia cuantitativa o la falta de afinidad de las Transcobalaminas por la vitamina B12. (Andrès, 2013)



7.1 PERFIL ETIOLÓGICO DE LA COBALAMINA SÉRICA ALTA

Uno de los primeros obstáculos que se suele encontrar es que, en la mayoría de los casos el aumento de vitamina B12 en plasma es asintomático, lo que dificulta que la identificación sea rápida.

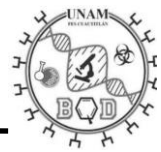
Independientemente de esto, al encontrar un aumento en los niveles plasmáticos de vitamina B12 debe iniciarse la búsqueda de la etiología en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que se mencionaron antes ya que permitirá identificar la etiología a buscar. (Andrès, 2013)

En la siguiente tabla se presentan de manera general las patologías con las que se asocia el exceso de vitamina B12.

Tabla 6. Enfermedades asociadas con niveles elevados de cobalamina sérica

Asociaciones bien documentadas
Carcinoma hepatocelular fibrolaminar
Síndrome linfoproliferativo autoinmune
Leucemia mieloide crónica
Posibles asociaciones
Enfermedades hematológicas y tumores malignos
Cáncer y metástasis desconocidos
Enfermedad hepática (no específica de etiología)
Enfermedad renal
Autoanticuerpos anti-transcobalamina (no relacionados con la enfermedad)
Asociaciones discutibles
Artritis Reumatoide
Enfermedades infecciosas
VIH / SIDA

(Arendt, 2013)

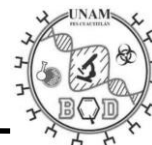


7.2 EL EXCESO DE INGESTA DE VITAMINA B12

A nivel clínico, los niveles elevados de cobalamina sérica de origen exógeno se pueden presentar en dos situaciones principalmente:

1. La ingestión de tabletas de complejos multivitamínicos que contienen vitamina B12. Esta autoprescripción, que en la mayoría de los casos es ignorada por el paciente, debe investigarse sistemáticamente durante la anamnesis, ya que a menudo no se informa de forma espontánea como se mencionó anteriormente. (Andrès, 2013)
2. Administración parenteral de vitamina B12, se emplea principalmente como parte del tratamiento de una deficiencia vitamínica demostrada, aunque cabe destacar que la vía parenteral va perdiendo su justificación poco a poco en la mayoría de las etiologías de la deficiencia de vitamina B12 ya que se ha demostrado que el tratamiento oral resulta ser eficaz y suficiente, incluso en el caso de la anemia perniciosa. En este sentido resulta importante destacar que, en caso de que se observa una concentración elevada de cobalamina sérica durante el seguimiento de la anemia perniciosa, es necesario hacer la exclusión de patologías tales como una neoplasia gástrica, que es la más frecuente en este tipo de pacientes. Esto evidencia que un simple exceso de cobalamina debe seguir siendo un diagnóstico de exclusión. (Montesinos, Velázquez, Ramos, Iravedra, 2007)

La ingesta excesiva por vía oral de vitamina B12 generalmente resulta fácil de identificar si se realiza una correcta anamnesis al paciente; esto último es muy importante ya que el objetivo de ésta es obtener la participación de los pacientes y de esta manera tener la mayor información sobre él, sus manifestaciones clínicas, antecedentes patológicos, etc.; además de establecer una buena relación con él. Esto resulta de suma importancia ya que en muchas ocasiones los pacientes no consideran los multivitamínicos como medicamentos por lo tanto en ocasiones lo pasan por alto y no lo mencionan. Es importante considerar que la administración parenteral durante un



periodo prolongado de vitamina B12 puede conducir al desarrollo de autoanticuerpos anti-TCB II, que da como resultado una reducción en el aclaramiento de TCB II. Esta autoinmunización inducida se observó en el 30% de los casos en una serie de pacientes daneses tratados por anemia perniciosa. (Andrès, 2013)

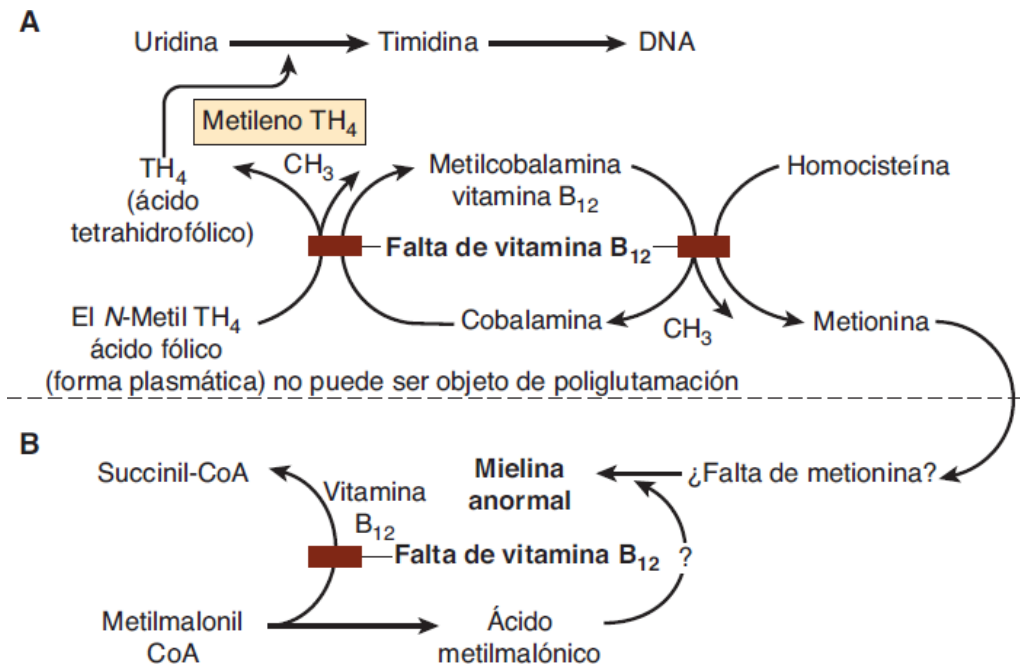
7.3 PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA HIPERVITAMINOSIS DE B12

7.3.1 Neoplasias sólidas (Andrès, 2013)

La relación entre neoplasias sólidas y niveles elevados de cobalamina en suero fue descrita y documentada por primera vez por Carmel entre 1975 y 1977; posterior a esto varias investigaciones han respaldado esta relación. Dichas investigaciones incluso han intentado establecer el diagnóstico práctico así como el pronóstico una vez que se identifica esta relación. En estos casos los carcinomas que se han relacionado con los niveles elevados de cobalamina son: carcinoma hepatocelular (HCC), tumores hepáticos secundarios, cáncer de mama, cáncer de colon, de estómago, y tumores pancreáticos.

Esta relación se entiende debido a la función indirecta de la vitamina B12 en reacciones implicadas en la metilación de una serie de sitios en el DNA, RNA y proteínas.

Como se mencionó anteriormente la vitamina B12 participa en 2 reacciones químicas esenciales. En una, catalizada por la metionina sintasa, actúa como cofactor en una doble vía metabólica: una desmetilación para la obtención de tetrahidrofolato, y una metilación de homocisteína para formar metionina; en ambas desempeña un importante papel en la síntesis de las bases del ADN. En la otra, a través de la metil malonilCoA mutasa, interviene en la isomerización del metilmalonilCoA a succinilCoA, imprescindible para la formación de los ácidos grasos de las vainas de mielina (fig.21).

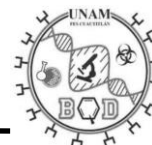


Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee: *Fisiopatología de la enfermedad, 7e*: www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 21. Reacciones de metilación donde participa vitamina B12. En la imagen se muestran las 2 rutas en las que participa vitamina B12, en la primera (A), catalizada por la metionina sintasa, actúa como cofactor en una doble vía metabólica: una desmetilación para la obtención de tetrahidrofolato, y una metilación de homocisteína para formar metionina; en donde desempeña un importante papel en la síntesis de las bases del ADN. En la segunda (B), a través de la metilmalonil Co A mutasa, interviene en la isomerización del metilmalonilCoA a succinil-CoA.

Una consecuencia de los cambios en sus niveles es una alteración en la replicación celular, que se manifestará en tejidos de alto recambio. Una metilación aberrante de DNA y de las proteínas provoca alteraciones en la estructura de la cromatina y por lo tanto en la expresión de los genes, lo cual es la característica común de las células cancerosas. (García R. A., Sánchez V. M., Fernández P. G., San Miguel H. A., Fernández G. N., Garrote A. J., 2016)

En cuanto a los tumores hepáticos los principales mecanismos que están implicados y que se relacionan con los niveles elevados de cobalamina son, por un lado la disminución del aclaramiento hepático del complejo HC-Cobalamina. Se cree que el aclaramiento disminuye debido a una deficiente vascularización hepática y a la reducción del número de receptores de HC en la superficie de los hepatocitos tumorales y por otro lado el aumento de los niveles plasmáticos de Tcb como resultado de la degradación excesiva de los hepatocitos.



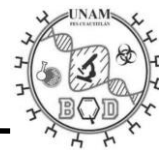
En el caso de otro tipo de tumores sólidos, las investigaciones apuntan a que los niveles elevados de cobalamina sérica se relacionan principalmente a la síntesis excesiva de Tcb por parte del tumor o un aumento de HC debido a la inducción de hiperleucocitosis. (Andrès, 2013)

La importancia de esta relación no solo tiene que ver con el diagnóstico sino también en el pronóstico para el paciente ya que se ha observado en varios casos la correlación entre el tamaño del tumor, en especial en el hígado y el grado de elevación de vitamina B12, por lo que estas últimas investigaciones sugieren que los niveles séricos de vitamina B12 podrían emplearse como un marcador tumoral relacionado a un mal pronóstico; además se sugiere que dado el alto valor predictivo de mortalidad se debería realizar la determinación de los niveles de cobalamina en todos los pacientes de edad avanzada con enfermedades graves incluso en ausencia de cáncer dado que podría contribuir de forma eficaz en la toma de decisiones y plan de cuidados. (Alonso, Conde, Lorenzo, Moreno, Rodríguez, Martín, Quintana, Suárez, 2014)

7.3.2 Trastornos sanguíneos (Andrès, 2013)

Los niveles elevados de cobalamina sérica frecuentemente se presentan en enfermedades malignas de la sangre, principalmente en desórdenes mieloproliferativos que van desde leucemia mielocítica crónica, síndrome hipereosinofílico primario (HES), síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas, en especial leucemia promielocítica.

En la investigación de Chiche se encontró una relación significativa dentro de sus datos estadísticos entre niveles de vitamina B12 mayores a 1275 pg/ml y la presencia de una enfermedad maligna en sangre. Por lo tanto estos datos reflejan la necesidad de ampliar la búsqueda de la etiología de esta condición debida a una posible enfermedad sanguínea cuando los niveles plasmáticos son muy elevados. Los niveles elevados de cobalamina asociados a proliferaciones mieloides se relacionan con la liberación de HC por granulocitos tumorales y sus precursores.



7.3.3 Enfermedades Hepáticas (Andrès, 2013)

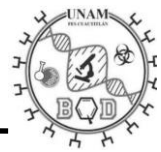
Debido a la importancia del papel que desempeña el hígado en el metabolismo de la cobalamina es de entenderse que al encontrarse un aumento en los niveles de vitamina B12 estos se relacionan en mayor medida con enfermedades hepáticas tanto crónicas como agudas independiente de etiología.

De manera general las principales patologías que se deben buscar son: enfermedades hepáticas agudas, enfermedades hepáticas crónicas y HCC.

Por lo tanto la hepatitis aguda puede cursar con cobalamina sérica elevada y esta elevación se atribuye a un exceso de liberación de cobalamina desde el hígado y a la disminución de la síntesis hepática de Tcb II que, como se mencionó anteriormente es necesaria para la unión de la cobalamina a los tejidos, por lo que se explica su acumulación.

En casos de cirrosis hepática la cobalamina sérica puede encontrarse incluso cinco veces por encima del límite superior del rango normal, los principales mecanismos implicados en este proceso, respaldados por estudios de biopsia realizados en pacientes cirróticos, es la disminución de la absorción hepática tisular y celular de la vitamina B12 y del complejo HC-cobalamina y se cree que el grado de elevación de cobalamina esta correlacionado con la gravedad de la cirrosis.

En un estudio realizado por Baker en una población de pacientes con hepatopatía alcohólica severa se demostró un aumento en los niveles plasmáticos de Tcb I y III que, al unirse la vitamina B12 se evita que la vitamina B12 plasmática se excrete. También se encontró que una disminución de Tcb II causaba una alteración en la entrada de vitamina B12 a los tejidos, lo que lleva nuevamente al hecho de que el aumento de esta en plasma puede deberse a una disminución funcional que provoque las mismas manifestaciones clínicas que en el caso de una deficiencia de esta vitamina.



7.3.4 Afecciones renales (Andrès, 2013)

Dentro del metabolismo de la vitamina B12 el papel del riñón es, actualmente, aceptado, aunque aún no es comprendido del todo. Es por esto que al enfrentarse a un exceso de vitamina B12 es importante contemplar como una posible causa la insuficiencia renal. El mecanismo que se ha sugerido en este caso es la acumulación sérica de Transcobalamina.

En el riñón Megalin es un receptor de membrana que regula la endocitosis de proteínas en el ultrafiltrado glomerular y fue descrito por primera vez en células epiteliales glomerulares y del túbulo proximal en 1982. Los ligandos que tiene la capacidad para unirse a megalin son sustancias de diferentes clases que incluyen calcio, partículas de lipoproteínas, proteinasas y complejos inhibidores de proteinasas, fármacos, albúmina, complejos de vitamina-transportador y proteína asociada a receptor (RAP). La unión de todos los ligandos depende del calcio.

Varios estudios funcionales sobre la megalin en el túbulo proximal han demostrado que la captación mediada por este receptor de ligandos sigue la descripción clásica de endocitosis mediada por receptor: el complejo ligando-receptor formado en los pozos recubiertos es transportado a los endosomas seguidos de la segregación del complejo receptor-ligando y el reciclado de los receptores hacia la membrana plasmática mediante DAT, mientras que los ligandos que contienen endosomas se fusionan con los lisosomas (fig.22). (Christensen, 1998)

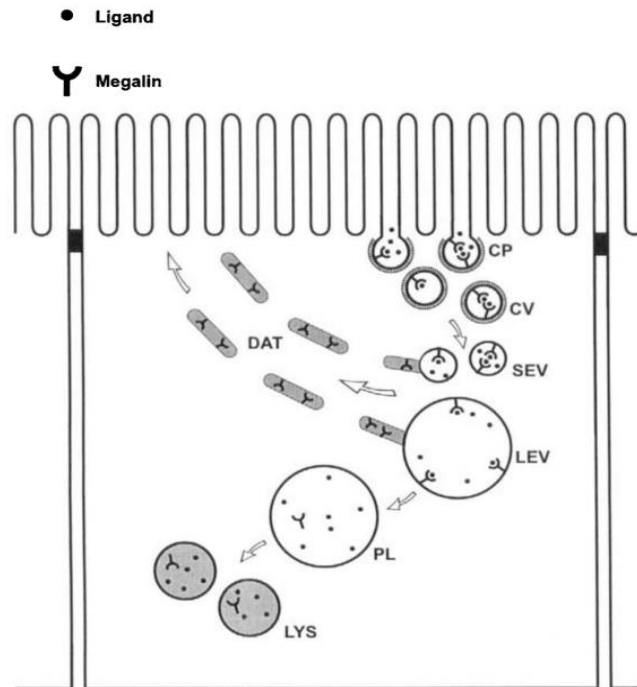
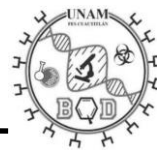


Fig. 22 Función de megalin en el proceso de endocitosis en las células del túbulo renal proximal. Los ligandos se unen a la megalin que se desprenden para formar vesículas recubiertas de clatrina. Después de perder este recubrimiento los ligandos comienzan a disociarse en pequeños endosomas ácidos sin recubrimiento (SEV), un proceso que continúa en los endosomas grandes (LEV). De ambos tipos de endosomas, pero principalmente de los endosomas pequeños, la megalina se devuelve a la membrana plasmática apical a través de túbulos apicales densos (DAT). Los ligandos se transfieren a endosomas / prelisosomas (PL) tardíos junto con pequeñas cantidades de megalin mediante procesos de fusión y finalmente se acumulan en lisosomas (LYS) para su degradación y procesamiento posterior. (Christensen, 1998)

En investigaciones como la de Deneuve y Carmel se ha evidenciado una asociación significativa entre niveles elevados de cobalamina sérica y nefropatía intersticial, que es un trastorno renal en donde los espacios entre los túbulos renales presentan inflamación, lo que puede llegar a afectar el funcionamiento de los riñones, incluyendo su capacidad de filtración y el planteamiento de la hipótesis de que la captación celular de cobalamina por un gran número de receptores de Tcb II en el riñón puede verse afectada.



8. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 40 años que asiste al Centro Universitario de Diagnóstico (CUD) con diagnóstico previo de anemia. Refiere llevar un tratamiento para anemia con gotas de hierro sin presentar mejoría. Aunado a esto la paciente reporta estar tomando una gran cantidad de suplementos alimenticios de la marca Herbalife desde hace aproximadamente 2 meses.

También reporta la administración *Tribedoce* inyectable cada mes desde hace aproximadamente 6 meses ya que presentaba síntomas como cansancio constante, baja energía, somnolencia

Somatometría

- Peso: 61.7 kg
- Estatura: 1.58 m

Signos vitales

- Frecuencia cardíaca: 58 lpm
- Frecuencia respiratoria: 18 rpm
- Presión arterial: 110/60

Exploración física

Inspección: La paciente se muestra con disposición, activa y en ocasiones aletargada durante la consulta. Presenta Mucosas y uñas pálidas

Auscultación, Palpación y Percusión: sin hallazgos

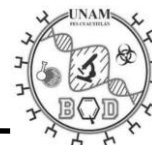
Motivo de consulta: Seguimiento de diagnóstico previo de anemia y reporta tener cansancio todos los días, a pesar de consumir multivitamínicos y dieta balanceada.

Antecedentes familiares

- Antecedente familiar de infarto (tío materno)

Antecedentes personales

- Anemia
- Hipotensión arterial



- Cirugía tres meses atrás por extracción dental

Hábitos alimenticios

La paciente reporta tener buenos hábitos alimenticios. Indica que realiza 3 comidas al día, su consumo de agua es de aproximadamente 2 litros al día, no consume bebidas carbonatadas ni comida chatarra. Aparentemente lleva una dieta balanceada.

Pruebas de laboratorio

Tabla 7. Examen general de orina

	Resultados	Referencia	Observaciones
Físico			
Aspecto	Ligeramente turbio	Transparente	
Color	Amarillo	Amarillo	
Químico			
Glucosa	Negativo	Negativo	
Bilirrubinas	Negativo	Negativo	
Cetonas	Negativo	Negativo	
Densidad	1.010 ↓	1.015-1.025	
Sangre	Negativo	Negativo	
pH	5.0	5.0 - 7.0	
Proteínas	Negativo	Negativo	
Urobilinógeno	0.2	0.2 – 1.0 mg/dl	
Nitritos	Negativo	Negativo	
Leucocitos	Negativo	Negativo	
Sedimento			
Bacterias	Negativo	Negativo	
Células	Epitelio plano	Negativo	Abundantes
Leucocitos	1-3/Cpo.	1 -2/Cpo.	
Eritrocitos	0-1/Cpo.	1 -2/Cpo.	
Cristales	Oxalato de calcio	Negativo	Moderados
Otros	Negativo	Negativo	

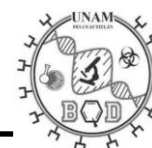
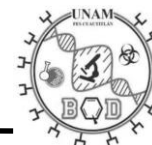


Tabla 8. Coproparasitoscópico

Examen físico		
	Resultado	Observaciones
Consistencia	Pastosa	
Color	Café claro	
Moco	Negativo	
Examen microscópico		
	Resultado	Observaciones
Protozoarios	<i>Entamoeba histolytica</i>	Escasa
Helmintos	Negativo	
Otros	Negativo	
	Negativo	
	Negativo	

Tabla 9. Química sanguínea de 27 elementos

	Resultado	Unidades	Referencia
Glucosa	75	mg/dl	70 – 105
Nitrógeno Uréico	11.3	mg/dl	7.0 – 18.7
Creatinina	0.64	mg/dl	0.57 – 1.1
Ácido úrico	3.7	mg/dl	2.6 – 6.0
Colesterol total	112	mg/dl	< 200
Colesterol de alta densidad (HDL)	31 ↓	mg/dl	40 – 60
Colesterol de baja densidad (LDL)	49.9	mg/dl	< 100
Triglicéridos	137	mg/dl	< 150
Índice Aterogénico	3.6		3.3 – 8.0
Bilirrubina total	0.32	mg/dl	0.2 – 1.2
Bilirrubina directa	0.14	mg/dl	< 0.5
Bilirrubina indirecta	0.18	mg/dl	< 1.0
Transaminasa Glutámica Oxalacética (TPO)	19	UI/L	5 – 34
Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)	16	UI/L	< 55
Fosfatasa Alcalina Total (ALP)	60	UI/L	40 – 150
Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT)	10	UI/L	9.0 – 36.0
Deshidrogenasa Láctica (LDH)	151	UI/L	125 - 220
Amilasa Total	96	UI/L	28 – 100
Proteínas Totales	7.1	g/dl	6.4 – 8.3
Albúmina	3.6	g/dl	3.5 – 5.0
Globulinas Totales	3.5		2.8 – 3.6
Relación A/G	1.0 ↓		1.5 – 2.4
Calcio	8.5	mg/dl	8.4 – 10.2
Fósforo	3.4	mg/dl	2.3 – 4.7



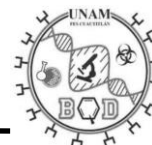
Sodio	137	mmol/L	136 – 145
Potasio	4.3	mmol/L	3.4 – 4.4
Cloro	107	mmol/L	98 – 107
Hierro	15.7 ↓	µg/dl	50 – 170

Tabla 10. Biometría Hemática

	Resultados	Unidades	Referencia
Leucocitos	4.6	10 ³ /µl	4.50 – 10.5
Linfocitos	44.7	%	20.5 – 51.1
Monocitos	7.6	%	1.7 – 9.3
Granulocitos	47.7	%	42.2 – 75.2
Linfocitos	2.1	10 ³ /µl	1.2 – 3.4
Monocitos	0.3	10 ³ /µl	0.2 – 0.6
Granulocitos	2.2	10 ³ /µl	1.4 – 6.5
Eritrocitos	4.72	10 ³ /µl	4.30 – 5.30
Hemoglobina	9.5 ↓	g/dl	12.8 – 15.8
Hematocrito	34.3 ↓	%	38.4 – 47.0
Volumen corpuscular medio (VCM)	72.7 ↓	fl	83.0 – 100.0
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	20.2 ↓	pg	28 – 32
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	27.8 ↓	g/dl	32.0 – 34.0
ADE	15.9 ↑	%	11.6 – 13.7
Plaquetas	146 ↓	10 ³ /µl	150 – 450
Volumen plaquetario medio (MPV)	10.9	fl	7.8 – 11.0

Tabla 11. Perfil de anemia

	Resultado	Unidades	Referencia
Ácido fólico	14.80	ng/ml	3.1 – 20.5
Ferritina	5.97	ng/ml	4.63 – 204
Hierro	17.2 ↓	µg/dl	50 – 170
Transferrina	282	mg/dl	180 – 382
Vitamina B12	5,569 ↑	pg/ml	187 – 883
Capacidad de fijación de hierro	352.50	µg/dl	261 – 478
Porcentaje de saturación de Transferrina	4.88 ↓	%	15 – 50

**Tabla 12. Marcadores tumorales**

Prueba	Resultado	Unidades	Referencia
Alfa fetoproteína (AFP)	1.34	ng/ml	0 – 8.8
Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	1.52	ng/ml	< 5

8.1 Discusión del caso clínico

Dado que la paciente asistió al Centro Especializado de Diagnóstico (CUD) sin referir ningún signo ni síntoma se decidió realizar análisis clínicos básicos siendo estos, examen general de orina, química sanguínea de 27 elementos, coproparasitológico y biometría hemática, de los cuales, los resultados se analizan a continuación:

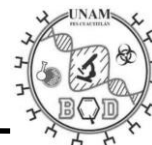
Examen general de orina

En el examen general de orina se encontró que el aspecto era ligeramente turbio, así como una ligera alteración en la densidad la cual fue de 1.010 mientras que el rango de valores normales son entre 1.015 a 1.025. Este valor puede deberse a que la orina se encontraba muy diluida, es decir, que la paciente haya excretado una mayor cantidad de orina de lo habitual o la ingesta de un diurético.

Por otro lado, en cuanto al análisis correspondiente al sedimento, se encontraron abundantes células de epitelio plano lo que puede relacionarse con una infección en vías urinarias o alteraciones en hígado o riñón.

Se encontró también ligeramente elevado el conteo de leucocitos en el sedimento urinario, siendo este de 1-3 /cpo, mientras que el valor de referencia es de 1-2/cpo. A pesar de que la elevación es muy leve no se descarta ya que podría estar relacionado a la presencia de células epiteliales que se mencionó anteriormente.

Por último se encontraron cristales de oxalato de calcio moderados.



Química sanguínea de 27 elementos

En este perfil se encontró que el colesterol de alta densidad (HDL) estaba disminuido con un valor de 31 mg/dl respecto al rango de valores normales de referencia que van de 40 a 60 mg/dl. Sabemos que HDL se encarga de tomar el exceso de colesterol y llevarlo hasta el hígado, donde se metaboliza y es desechado por heces; por lo tanto al estar disminuido este valor se aumenta la probabilidad de que se presente la formación de placas de colesterol en los vasos sanguíneos.

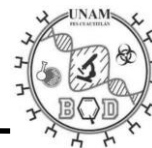
Por otro lado dentro de esta determinación se encontró que la relación albúmina/globulina estaba disminuida con un valor de 1.0, siendo los valores de referencia de entre 1.5 a 2.4. Ese valor es un cálculo que se realiza con los datos de las proteínas totales y la albúmina. Cuando la relación albúmina/globulina se ve disminuida es un dato indicativo de enfermedades hepáticas entre ellas cirrosis, así como glomerulonefritis crónica y síndromes nefróticos, en estados infecciosos o inflamatorios crónicos.

Por último en la química sanguínea, se encontró un valor de hierro de 15.7 $\mu\text{g/dl}$, el cual está significativamente por debajo del rango normal que va de 50 a 170 $\mu\text{g/dl}$. Este valor tan bajo de hierro puede ser indicativo de un sangrado menstrual abundante, una hemorragia que no ha sido controlada, una infección intestinal que no permitan la correcta absorción del hierro o deficiencias en la ingesta de hierro en la dieta.

Biometría hemática

En este examen se encontró que la hemoglobina estaba baja con un valor de 9.5 g/dl con respecto al valor de referencia que va de 12.8 a 15.8 g/dl en el caso de las mujeres. Así como el hematocrito con un valor de 34.3 % respecto a valor de referencia que es de 38.4 a 47.0 %.

Por otro lado se encontró que tanto el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) presentaban valores disminuidos siendo estos 72.7 fl, 20.2 pg y 27.8g/dl respectivamente.



Así mismo se encontró que el Ancho de distribución eritrocitaria estaba elevado con un valor de 15.9% respecto al valor de referencia que va de 11.6 a 13.7 %. Esta es una media del volumen y tamaño de los glóbulos rojos.

Por último se reportó una disminución en el conteo de plaquetas, siendo este de $146 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Al realizar el análisis de todos los resultados de las pruebas anteriores se determinó que estos resultados apuntaba a que la paciente seguía presentado anemia, a pesar del tratamiento que reportaba llevar a cabo, por lo que se decidió realizar un perfil de anemia con el fin de determinar qué tipo de anemia padecía y verificar si dicho tratamiento era el indicado.

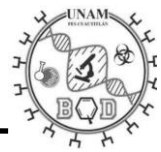
Perfil de anemia

En este examen se encontró que el hierro se mantenía por debajo del valor normal con un valor de 17.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Así mismo se obtuvo un porcentaje de saturación de transferrina significativamente disminuido de 4.88 %, siendo el valor de referencia de 15 a 50 %.

Se realizó la cuantificación de vitamina B12 como parte de este perfil de anemia, en donde se encontró un valor exageradamente elevado de 5, 569 pg/ml siendo el valor de referencia de entre 187 a 883 pg/ml .

Al realizar una búsqueda acerca de las implicaciones clínicas que se podrían presentar al encontrarse con valores tan elevados de vitamina B12 se halló que podría estar relacionado con daños en hígado, diversos trastornos sanguíneos, neoplasias y alteraciones en riñón.

Es por esto que al hacer la correlación con los resultados de las pruebas anteriores se tomó la decisión de realizar un examen coproparasitológico para evaluar la función gastrointestinal, marcadores tumorales alfa fetoproteína (AFP) y antígeno carcinoembrionario (CEA) y un ultrasonido abdominal, de los cuales se analizan los resultados a continuación:



Coproparasitoscópico

En este examen se encontró la presencia de *Entamoeba histolytica* en forma escasa, siendo ésta la única alteración que se presentó en este examen.

Entamoeba histolytica es un parásito protozoario responsable de producir amebiasis, este parásito es cosmopolita, es decir, que se encuentra en prácticamente todas partes, su prevalencia puede ser de hasta el 50% en algunas zonas del centro y Sudamérica. Se sabe que una proporción de la población infectada desarrolla la enfermedad invasiva a nivel intestinal, colitis intestinal o extraintestinal, abscesos hepático y precisamente se atribuye a este parásito.

Marcadores tumorales

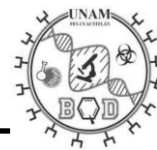
En estas determinaciones se encontró que el alfa fetoproteína (AFP) presentó un valor de 1.34 ng/ml, dicho valor se encuentra dentro de los valores normales de referencia que van de 0 a 8.8 ng/ml; mientras que el antígeno Carcinoembrionario (CEA) presentó un valor de 1.52 ng/ml que también se encontraba dentro del rango de referencia que es menor a 5 ng/ml. Por lo tanto, al no haber alteraciones en estos valores se descartó la posibilidad de que la paciente presentara algún tipo de cáncer.

Ultrasonido abdominal

Esta prueba de imagenología se realizó con el fin de averiguar si la paciente presentaba algún tipo de neoplasia o alteración en hígado, riñón u otras estructuras que pudieran intervenir en el metabolismo de la vitamina B12 en donde se llegó a las siguientes conclusiones:

Impresión diagnóstica

- Hígado ecográficamente sin alteraciones, vías biliares intra y extrahepáticas normales.
- Vesícula ecográficamente normal.
- Riñón derecho ecográficamente normal.
- Páncreas ecográficamente normal.
- Bazo ecográficamente normal.

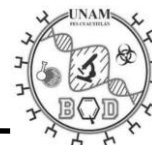


Una vez que se analizaron cada una de las pruebas se le informaron los resultados e interpretaciones a la paciente y se le recomendó desparasitarse, dados los resultados que se encontraron en el examen coproparasitoscópico, así mismo se le comentó que era necesario que suspendiera paulatinamente la administración de los multivitamínicos y suplementos que consumía y se citó un mes después para hacer una nueva evaluación de los niveles de vitamina B12, así como seguir con la indagación sobre cuál era la causa de dicha elevación. Este periodo correspondía al periodo vacacional de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en donde se encontraba el CUD; al concluir este periodo, por razones personales de la paciente no fue posible que regresara al seguimiento de su caso clínico.

Se sugiere que el procedimiento a seguir, de haber continuado con este caso y la disponibilidad de la paciente sería la determinación de los niveles de vitamina B12 para poder determinar si el exceso de vitamina B12 sérica eran únicamente circunstanciales por el exceso de consumo y administración por parte de la paciente, así como la determinación de anticuerpos anti-transcobalamina con el fin de averiguar si dicho exceso de consumo habría podido causar la generación de este tipo de anticuerpos y por lo tanto el aumento de esta vitamina.

Por otro lado, se sugieren también pruebas de funcionamiento renal, ya que a pesar de que en el ultrasonido no se reveló ninguna alteración morfológica, es necesario descartar una insuficiencia renal y una reevaluación del estado general de la paciente ya que no se descarta que los resultados alterados en el resto de los exámenes puedan ser a consecuencia de los niveles de vitamina B12 que manejaba y un monitoreo de los niveles de cobalamina sérica periódicos (cada 3 meses), que permita determinar si hay modificaciones en cuanto a estos valores que guíen a una etiología específica.

Como se describe en esta revisión, los niveles elevados de cobalamina sérica están asociados con diversas enfermedades y a pesar de esto no se ha establecido un algoritmo de diagnóstico al detectar dichos valores para ninguna de estas enfermedades, incluso no se tienen establecido en los protocolos los niveles de



cobalamina que deberían ser motivo de preocupación o indicativos de que se debe iniciar la búsqueda de alguna de las patologías anteriormente presentadas.

Con base en la investigación realizada para el presente trabajo, se sugiere que los valores que excedan de 900 pg/ml, que es el límite superior de referencia para esta vitamina, deben de ser de interés clínico e iniciarse la indagación para la determinación de la etiología de esta condición.

A continuación se presenta una propuesta de algoritmo diagnóstico, una vez que se detectan valores elevados de vitamina B12 en un paciente.

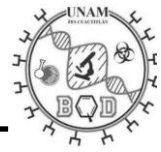
Se inicia con exámenes de laboratorio en donde se midan los niveles de cobalamina sérica, que generalmente son solicitados para, ya sea descartar o diagnosticar una deficiencia de ésta. Una vez que se ha detectado el exceso de vitamina B12 se debe descartar que el paciente esté o haya llevado un tratamiento de suplementación que le aportara esta vitamina, de ser así, es necesario determinar si el paciente pudo haber desarrollado autoanticuerpos anti-TCB II.

Por otro lado, si el paciente no ha llevado tratamientos recientes con vitamina B12 exógena es importante ampliar el panorama en cuanto a la búsqueda de las patologías con las que podría estar relacionado el exceso de cobalamina, tales como: trastornos sanguíneos, enfermedades hepáticas, renales o carcinomas.

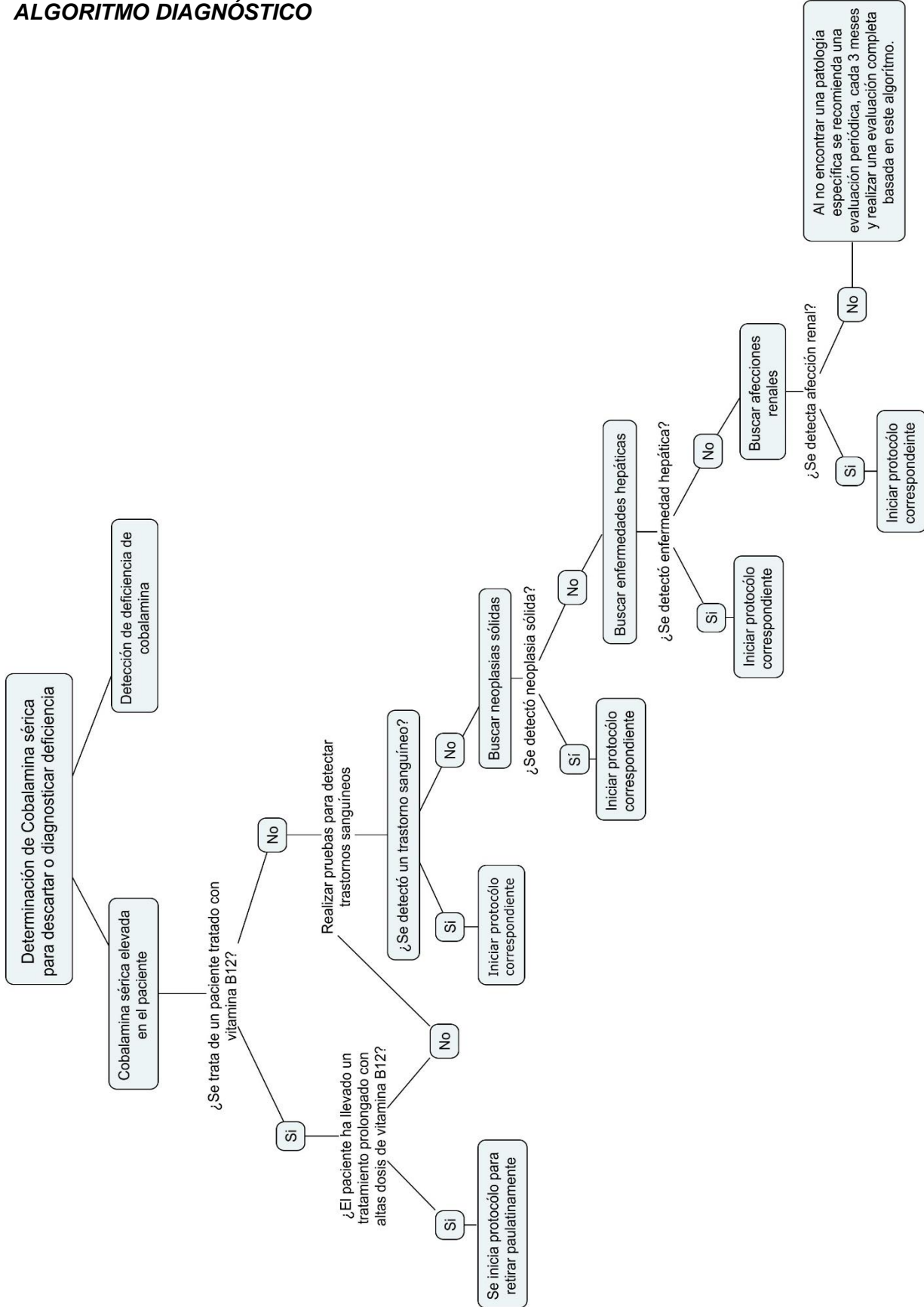
En este sentido es importante reconocer que los niveles elevados de cobalamina pueden ser un signo inespecífico de enfermedades malignas, por lo que no debería desestimarse.

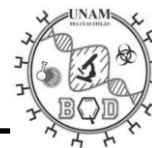
Ahora bien, si estas acciones no llevan a encontrar la causa de esta condición, se sugiere mantener una evaluación continua cada 3 meses para mantener el seguimiento del paciente y probablemente retomar el algoritmo diagnóstico.

La propuesta de algoritmo diagnóstico se centra en qué considerar cuando se encuentran niveles elevados de Cobalamina en un paciente evaluado, generalmente, para deficiencia de vitamina B12.



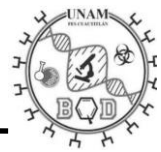
ALGORITMO DIAGNÓSTICO





9. CONCLUSIONES

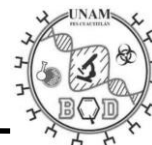
- El presente trabajo permitió vislumbrar que actualmente no se cuenta con investigaciones pertinentes y ensayos representativos que permitan establecer más claramente una relación de niveles séricos elevados de vitamina B12 con padecimientos comentados en capítulo 7.3, especialmente en México, donde información de este tipo y los ensayos clínicos son prácticamente nulos.
- Lo anterior sugiere que, efectivamente, al ser una condición poco conocida tiende a ser desestimada, lo cual conduce a su escaso análisis y estudio, probablemente debido también a que puede cursar con signos y síntomas similares a los de la deficiencia de vitamina B12, lo que complica su correcta identificación.
- A pesar de esto, la investigación realizada revela la importancia de la correcta identificación y correlación con las posibles etiologías que están implicadas cuando se presentan niveles elevados de vitamina B12 ya que el perfil etiológico establecido va relacionado con enfermedades graves cuyo diagnóstico oportuno es crucial para la evolución y pronóstico del paciente.
- Dado que una de las enfermedades con las que más se relacionan los niveles elevados de vitamina B12 son neoplasias y enfermedades hepáticas, se sugiere considerar a la vitamina B12 sérica como un posible marcador.
- Es necesario establecer un protocolo que permita determinar oportunamente los niveles elevados de vitamina B12 séricos, así como la postura que debe tomarse de ser identificados.



- En este ámbito, hace falta investigación y ensayos en México que permitan obtener datos estadísticos reales que demuestren la incidencia de esta condición y las etiologías particulares por las que se presentan en nuestro país.

- La importancia de este trabajo radica, también, en resaltar la importancia de la autoprescripción y la venta libre de vitamina B12, así como las consecuencias que esto puede traer a la salud del paciente, con el objetivo de prevenir dichas condiciones.

- Fue posible proponer un esquema, con base en la investigación realizada que permite guiar al personal de salud en cuanto a las acciones que deben tomarse cuando se presentan niveles elevados de vitamina B12 en un paciente con el fin de encontrar la etiología de esta condición y proporcionar un diagnóstico y tratamiento oportuno.



10. GLOSARIO

Análogos: En términos biológicos, hace referencia a la existencia de una similitud ya sea en la función o en la estructura de algún compuesto, por ejemplo.

Anamnesis: Conjunto de datos que son colectados durante la historia clínica del paciente y que tiene como objetivo indagar acerca de las características de la enfermedad y los antecedentes del paciente.

Anemia: La anemia es un trastorno hematológico en donde hay una disminución de la masa eritrocitaria y la concentración de hemoglobina circulante en el organismo.

Anticuerpo: Glicoproteína producida por el sistema inmunológico cuando se identifica un agente extraño y tiene como función neutralizarlos.

Coenzima: Molécula orgánica no proteica y termoestable que tienen como función transportar grupos químicos entre enzimas.

Cobalamina: Término genérico empleado para referirse a compuestos que contienen cobalto en su estructura y cumplen con funciones afines a la vitamina B12

Dermatitis: En término general que se emplea para describir un trastorno cutáneo en el que se presentan erupciones, comezón e inflamación

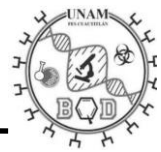
Edema: Hinchazón causada por la acumulación de líquido en espacio extracelular de los tejidos del cuerpo. Se presenta con mayor frecuencia en pies, piernas y tobillos aunque puede presentarse en todo el cuerpo.

Eflujo: Expulsión de un producto. Salida de todo aquello que estaba contenido.

Enzima: Catalizador biológico; es decir, una sustancia que incrementa la velocidad de una reacción química sin alterarse en el proceso general. Las enzimas son de vital importancia para la regulación de la química de las células y de los organismos.

Escorbuto: Enfermedad que se presenta al haber deficiencias de vitamina C. Se presenta debilidad general, encías esponjosas y sarpullido.

Estomatitis: Inflamación de la mucosa oral con presencia de úlceras en cualquiera de las estructuras de la boca, tales como: lengua, mejillas, encías, labios, garganta o la base de la boca.



Exantema cutáneo: Erupción cutánea generalizada con extensión, distribución y morfología variable, con presencia de enrojecimiento, protuberancias y en ocasiones pústulas.

Factor intrínseco: Proteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica necesaria para la absorción de la vitamina B12 en el organismo.

Fotofobia: molestia ocular ante una luz brillante o iluminación excesiva que provoca el cierre espontáneo de los ojos como medida de protección. Aunque puede causar dolor, la fotofobia no es una enfermedad, sino un síntoma que puede aparecer asociado a varios motivos y en distintos grados de intensidad.

Hipoglucemia: condición que se caracteriza por niveles bajos de glucosa en la sangre (anormales), usualmente menos de 70 mg/dl.

Íleon: Sección final del intestino delgado en el aparato digestivo.

Micronutriente: Sustancias que en el organismo son requeridas en cantidades muy pequeñas, pero esenciales para diversos procesos metabólicos.

Neoplasia: Formación anómala en cualquier parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral ya sea benigno o maligno.

Nictalopía: Disminución o anulación casi por completo de la capacidad de visión durante la noche o cuando hay pocas condiciones de luz.

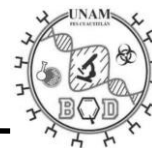
Osteomalacia: Reblandecimiento marcado de los huesos. Se presenta arqueamiento en los huesos como los de las piernas durante el crecimiento, se presenta también dolor de huesos y debilidad muscular.

Pelagra: Enfermedad que se presenta al haber deficiencias de niacina que se caracteriza por la aparición de manchas en la piel, úlceras cutáneas descamativas y afecciones tanto digestivas como nerviosas.

Parestesias: Término que hace referencia a la sensación de quemadura o piquetes que suelen presentarse principalmente en manos, brazos, piernas y en algunas otras partes del cuerpo.

Queilosis: Lesión que se presenta en labios y boca que se caracterizan por la formación de escamas y fisuras.

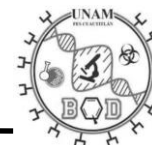
Raquitismo: Enfermedad que se presenta en la infancia caracterizada por la deformación de huesos y debilidad en general.



Reticulocitosis: Condición en la que se presenta un aumento en el conteo del número de reticulocitos circulantes.

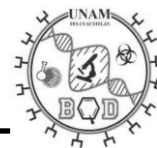
Transcobalamina: Polipéptido que se une con la cobalamina y está relacionado con su transporte y distribución en el organismo.

Xeroftalmia: Trastorno ocasionado por la deficiencia de vitamina A caracterizado por la sequedad de la conjuntiva y la presencia de opacidad de la córnea.

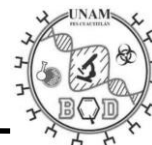


11. REFERENCIAS

1. American Journal of Lifestyle Medicine. Understanding Vitamin B12. First Published June 20, 2012. Recuperado de 4 de Diciembre de 2017 de: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1559827612450688>
2. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. **The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice.** QJM [Internet]. 2013; 106:505---15 [consultado 4 Dic 2017]. Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/qjmed/106/6/505.full.pdf>
3. Andrès E, et. al.. (2016). "Cobalamin (Vitamin B12): Metabolism and Disorders", Reference Module in Food Science. Encyclopedia of Food and Health. Recperado el 13 de Septiembre de 2017 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849472001744>
4. Apaza P. J. J. Vitaminas liposolubles. *Rev. Act. Clin. Med* [online]. 2014, vol.41 [citado 2018-06-12], pp. 2151-2155. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000200006&script=sci_arttext
5. Bhagavan N.V. (1978). "**Bioquímica**". Interamericana. México
6. Brito, Alex, Hertrampf, Eva, Olivares, Manuel, Gaitán, Diego, Sánchez, Hugo, Allen, Lindsay H, & Uauy, Ricardo. (2012). Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista médica de Chile*, 140(11), 1464-1475. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001100014>
7. Deneuille T, Mario N, Tiev KP, Tolédano C, Josselin-Mahr L, Gain M, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales? *Rev Med Interne* 2009; 30 Suppl. 2:S73.
8. Eitenmiller, Ronald R., Ye Lin, W.O. Landen, Jr., (2008), *Vitamin Analysis for the Health and Food Sciences*. 2°ed. Taylor and Francis Group. pp. 507-530
9. García de Viedma García V, Bernal Bello D, Cuencia Ruiz P, Cristóbal Bilbao R, Duarte Millán M, Guerrero Santillán M, et al. **Vitamina B12 elevada, hígado y cáncer.** *Rev. Clin. Esp.* [Internet]. 2015; 215 (Espec. Congr.): 795 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/controladores/congresosherramientas.php?idCongreso=21&idSesion=1803&idComunicacion=19864>
10. Montesinos F.C., Velázquez N.J., Ramos G. A., Iravedra G. J., *JOUR*, Hipervitaminemia B12 por hipercobalofilinemia, *Medicina Clínica*, Vol.129, No.12. 479, 2007. Consultado el 12 de Febrero de 2018. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hipervitaminemia-b12-por-hipercobalofilinemia-13111008>



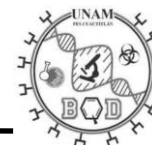
11. Solomon L. R. (2007). "Disorders of cobalamin (Vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment". Recuperado el 13 de Septiembre de 2017 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X06000397>
12. Gräsbeck R. Hooked to vitamin B12 since 1955: A historical perspective. *Biochimie*, Volume 95, Issue 5, 2013, Pages 970-975, ISSN 0300-9084, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908412004853>
13. S. Svirri, R. Khalaila, S. Daher, A. Bayya, D.M. Linton, I. Stav, P.V. van Heerden, Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients, *Clinical Nutrition*, Volume 31, Issue 1, 2012, Pages 53-59, ISSN 0261-5614 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S026156141100149X>
14. Minigh J. Vitamin B12, Editor(s): S.J. Enna, David B. Bylund, *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, 2007, Pages 1-6, ISBN 9780080552323, Consultado el 12 de Febrero de 2018. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323628569>
15. Dr. Rosenblatt D. et. al. Orphanet. Deficiencia de transcobalamina. Diciembre 2013. Recuperado el 23 de Noviembre de 2017 de: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=859
16. Lehninger A. L. (1995). *Bioquímica Estructural: las bases moleculares de la estructura y función celular*. 2º edición. Ediciones Omega, S.A. Barcelona
17. Biesalski, H. K. (2007). *Nutrición: texto y atlas*. Buenos aires; Madrid: Médica Panamericana. consultado 27 de Enero 2018. https://books.google.com.mx/books?id=9XqTwTkBh4QC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true
18. A.A.M. Ermens L.T. Vlasveld J. Lindemans. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry* Volume 36, Issue 8, November 2003, Pages 585-590. Consultado el 4 de Diciembre de 2017 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912003001383?via%3Dihub>
19. García R. A., Sánchez V. M., Fernández P. G., San Miguel H. A., Fernández G. N., Garrote A. J. Hipervitaminosis B12 y cáncer de recto. *Revista del Laboratorio Clínico*. Volumen 10, Issue 2, April-June 2017, Pages 105-108. Recuperado de 4 de Diciembre de 2017 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888400816300770>
20. L. Chiche, R. Jean, F. Romain, F. Roux, G. Thomas, S. Canavese, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Med Interne* [Internet]., 29 (2008), pp. 187-194



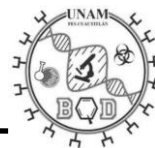
- [consultado 4 de Diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.nfkb0.com/wp-content/uploads/2012/09/hypervitaminoseB12.pdf>
21. Arendt Johan F.B. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. Clin Chem Lab Med [Internet], 51 (2013), pp. 489-496. <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/cclm.2013.51.issue-3/cclm-2012-0545/cclm-2012-0545.pdf>
 22. J.F. Arendt, D.K. Farkas, L. Pedersen, E. Nexø, H.T. Sørensen. **Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study.** Cancer Epidemiol [Internet]. 40 (2016), pp. 158-165. [consultado 4 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782115002854>
 23. Pérez L. F., Zamora N. S. (2002) Nutrición y Alimentación Humana. Departamento de fisiología. Universidad de Murcia. Aula de mayores. Consultado el 20 de enero de 2018. <https://books.google.com.mx/books?id=PVCpUvirFEsC&pg=PA89&dq=hipervitaminosis&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjli-SYhujYAhUHxa0KHWHbCY4Q6AEILTAB#v=onepage&q=hipervitaminosis&f=false>
 24. Clínica DAM. Análisis de nivel de vitamina B12. [consultado 4 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.clinicadam.com/salud/5/003705.html>
 25. García de Viedma García V, Bernal Bello D, Cuencia Ruiz P, Cristóbal Bilbao R, Duarte Millán M, Guerrero Santillán M, et al. **Vitamina B12 elevada, hígado y cáncer.** Rev Clin Esp [Internet]. 2015; 215(Espec. Congr.): 795 [consultado 16 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/controladores/congresos-herramientas.php?idCongreso=21&idSesion=1803&idComunicacion=19864>
 26. Okuda K. **Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review.** J Gastroenterol Hepatol 1999; 14:301–8.
 27. D. Nohr, H.K. Biesalski, E.I. Back. Vitamin B12. Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition), 2011, Pages 675-677 [consultado 29 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081005965010751>
 28. Kozyraki R., Cases O. **Vitamin B12 absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders.** [Consultado 29 Ene 2018] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030090841200449X#bib32>
 29. Albert MJ, Mathan VI, Baker SJ. **Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria.** Nature. 1980 Feb 21; 283(5749):781-2. [consultado 29 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7354869>
 30. Ph.D. Higdon J., Instituto Linus Pauling, Universidad Estatal de Oregon Consultado 5 de Abril de 2018. Disponible en: <http://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-B12>



31. E.I. Christensen, H. Birn, P. Verroust, S.K. Moestrup **Membrane receptors for endocytosis in the renal proximal tubulen** Int Rev Cytol, 180 (1998), pp. 237-284 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074769608617726>
32. Febles F.C., Soto F.C., Saldaña B.A. y García T.B.E. (2002). Funciones De La Vitamina E: Actualización. Revista Cubana Estomatología, vol.39 no.1, 28-32. Recuperado en 5 de Junio de 2018: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000100005
33. Berg, Gabriela A. (2010). Vitamina E: un tema siempre presente, nunca concluido. Revista argentina de cardiología, 78(5), 391-392. Recuperado en 02 de julio de 2018, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482010000500001&lng=es&tlng=es
34. Serra, H., Cafaro, T. (2007). Ácido ascórbico: desde la química hasta su crucial función protectora en ojo. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [en línea], 41 (octubre-diciembre) : [Fecha de consulta: 2 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53541410>
35. Bastías M., J., Cepero B., Y. (2016). La vitamina C como un eficaz micronutriente en la fortificación de alimentos. Revista Chilena de Nutrición. 43 (1), 81-86. [en línea]. [Fecha de consulta: 2 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46946023012>
36. Díaz Curiel, M, (2015). Acción de la vitamina K sobre la salud ósea. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral [en línea], 7 [Fecha de consulta: 5 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360938767008>
37. López C.C., Pesantes G.J., Martínez C.M., Valencia S.G. (2006). Enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K. Acta Pediátrica de México [en línea], 27 (Enero-Febrero) : [Fecha de consulta: 5 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640986002>
38. Navarro V.C., Quesada G.J.(2015). Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; importancia de su suplementación en la leche y derivados. Nutrición Hospitalaria [en línea], 31 (2), 18-25. [Fecha de consulta: 6 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309238518003>
39. de Oliveira, V., Muller L.G., Dutra L.E., Boff, B.D., Zirbes S.G. (2014). Influencia de la vitamina D en la salud humana. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [en línea], 48 (3), 329-337. (Septiembre-Sin mes) : [Fecha de consulta: 6 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53532405006>
40. Ibáñez B.E., (2009). Nutrientes y función cognitiva. Nutrición Hospitalaria [en línea], 2 (2), 3-12. (Mayo-Sin mes) : [Fecha de consulta: 10 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309226754002>
41. Leal E.L., Trujillo V.C., (2010). Respuesta inadecuada a los patógenos y otros agresores: ¿deficiencia de Vitamina A?. Iatreia [en línea], 23 (4), 373-385. (Diciembre-Febrero) : [Fecha de consulta: 10 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180515586007>



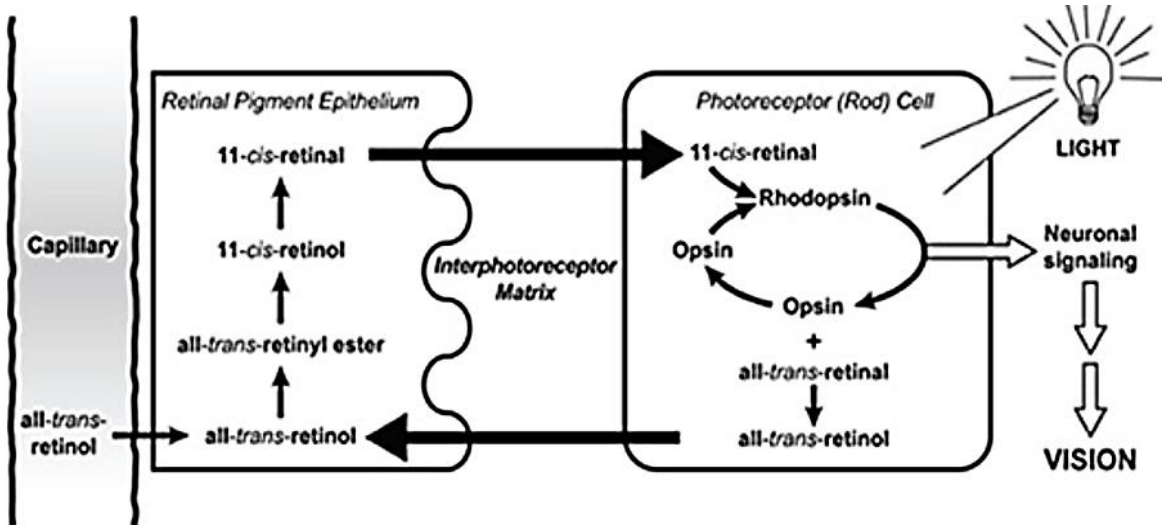
42. Suárez de Ronderos, M. (2003). Ácido Fólico: Nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense* [en línea], 45 (1), 5-9. (enero-marzo) : [Fecha de consulta: 11 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43445102>
43. Ordoñez Vásquez, A., & Suarez-Obando, F. (2015). Defectos del tubo neural y del ácido fólico: recorrido histórico de una intervención preventiva altamente efectiva. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, 22 (4), 1157-1172. [en línea] (Octubre-Diciembre) : [Fecha de consulta: 11 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=386142813004>
44. Forrellat B. M., Gómis H. I., Gautier du Défaix G. H., Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15(3):159-74. <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v15n3/hih01399.pdf>
45. Anaya P.R., Godínez R.J., Valle A.M., Tello B.I., Castelltort C.L., Guzmán P.J. (2016). La expresión génica de las vitaminas hidrosolubles. *Cirugía y Cirujanos*. [en línea]. 84(Supl 1): 43-50. [Fecha de consulta: 11 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-la-expresion-genica-las-vitaminas-X0009741116539927>
46. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academies Press. Washington, DC, 1998. PMID: 23193625 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193625.
47. Monacelli, F., Acquarone, E., Giannotti, C., Borghi, R., y Nencioni, A. (2017). Vitamina C, Envejecimiento y Enfermedad de Alzheimer. *Nutrients*, 9 (7), 670. <http://doi.org/10.3390/nu9070670>
48. Serra H. M. & Cafaro T. A., (2007). Ácido ascórbico: desde la química hasta su crucial función protectora en ojo. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 41(4), 525-532. Recuperado en 28 de julio de 2018, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000400010&lng=es&tlng=es.
49. Torremadé Barreda, J., Serrallach Orejas, M., Valles-Ortega, J., & Franco Miranda, E.. (2010). Tratamiento con hidroxocobalamina para la intoxicación por cianuro: una causa rara de pseudohematuria. *Actas Urológicas Españolas*, 34(1), 124-126. Recuperado en 29 de julio de 2018, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062010000100024&lng=es&tlng=es.
50. Chazi, Claudio, LAS VITAMINAS. LA GRANJA. *Revista de Ciencias de la Vida* [en línea] 2005, [Fecha de consulta: 30 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=476047388007>



51. Sánchez C., Planells E., Aranda P., Pérez de la Cruz A., Asensio C., Mataix J., Llopis J. Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica. *Nutrición Hospitalaria* [en línea] 2007, 22. Consultado el 10 de Julio de 2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309226720003>
52. Vales M.M., & Chavarría C.B., & Martínez G.M., & Díaz O.F., & Velázquez P.J., & Cuerda C.M., & Bretón L.I. (2016). Deficiencia clínica de vitamina A tras bypass gástrico. Descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. *Nutrición Hospitalaria*, 33 (4), 1008-1011. [en línea] (Julio-Agosto) : [Fecha de consulta: 10 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309246480035>
53. Zuluaga E. N., Alfaro V. J., Balthazar G. V., Jiménez B. K., Campuzano M. G. Vitamina D: Nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio, Medica Colombiana S.A.* 2011; 86(17): 211-245.

12. ANEXO

Figura 1. El Ciclo Visual



El retinol es transportado a la retina a través de la circulación, donde este se mueve hacia el interior de las células epiteliales pigmentarias retinales. En este sitio, el retinolesterificado para formar un retinil éster que puede ser almacenado. Cuando es necesario los retinil ésteres son hidrolizados e isomerizados para formar 11-cis-retinol, el cual puede ser oxidado para formar 11-cis-retinal, este puede ser transportado a la célula bastón, donde se une a la proteína llamada opsina para formar el pigmento visual, rodopsina. La absorción de un fotón de luz cataliza la isomerización del 11-cis-retinal a todo-trans-retinal y resulta en su liberación. Esta isomerización desencadena una cascada de eventos que conducen a la generación de una señal eléctrica en el nervio óptico. El impulso nervioso generado por el nervio óptico es transmitido al cerebro donde puede ser interpretado como visión. Una vez liberado, el todo-trans-retinal es convertido a todo-trans-retinol, el cual puede ser transportado a través de la matriz del interfotoreceptor hacia el epitelio celular retinal para así completar el ciclo visual.

<https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

Figura 2. Síntesis y metabolismo de la vitamina D.

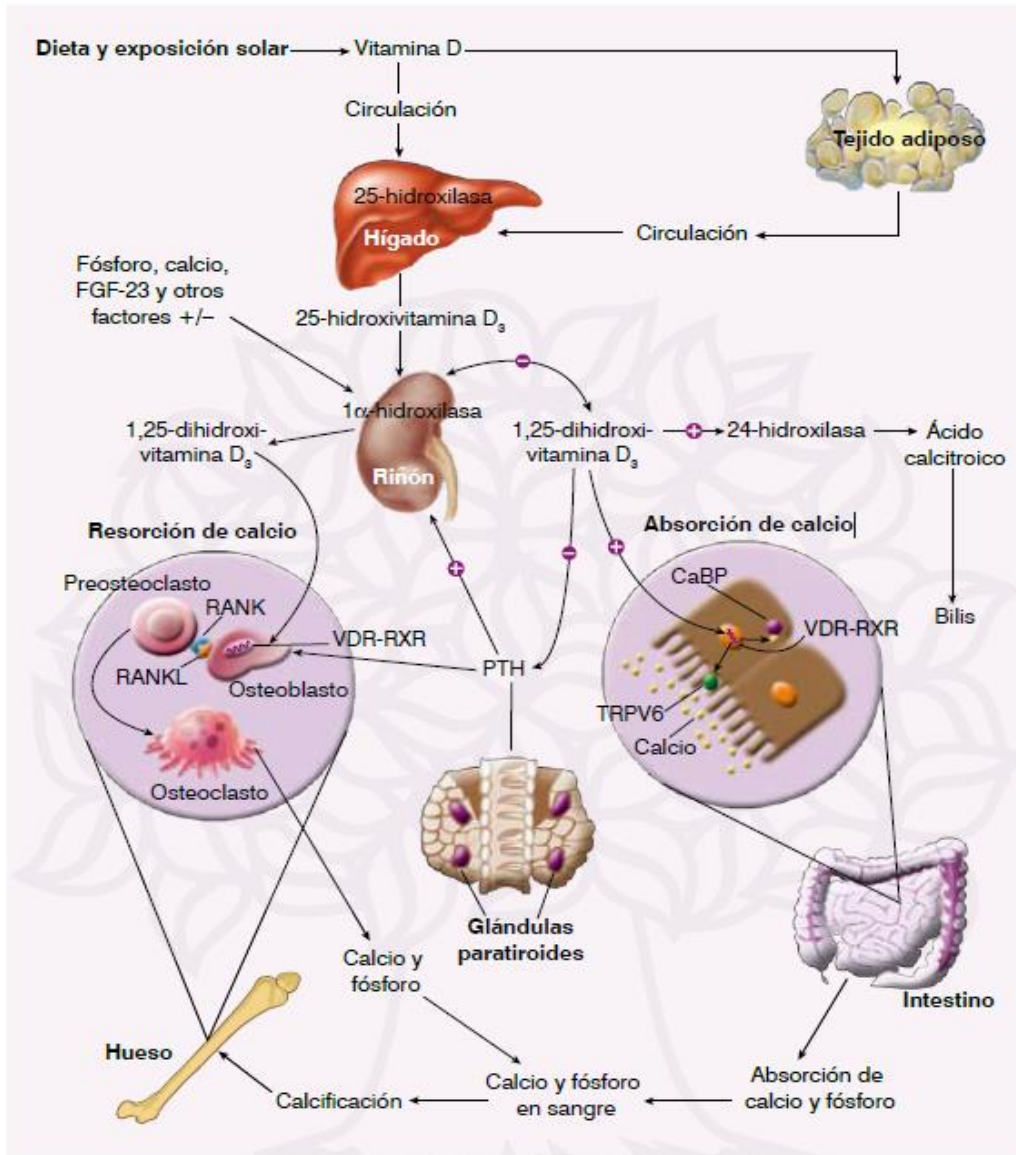
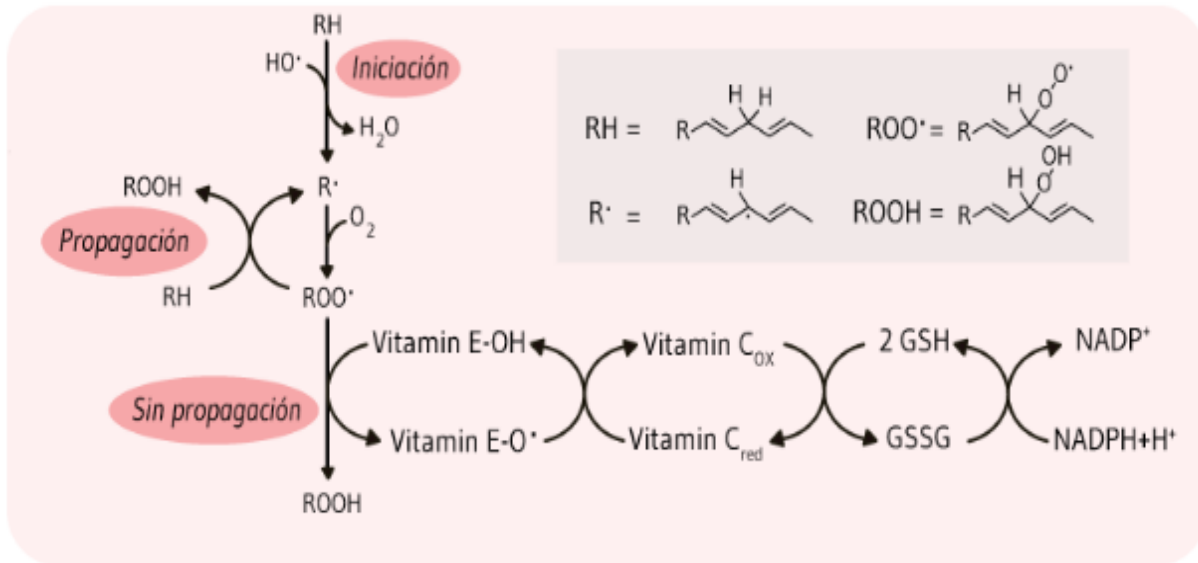


Figura 2 Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, el fósforo y el hueso. La vitamina D, ya sea ingerida en los alimentos o producida en la piel, es almacenada en el tejido adiposo (si no hay deficiencia) o llevada en la circulación unida a la proteína de unión de la vitamina D hasta el hígado, donde es convertida a 25-hidroxivitamina D₃. Esta es la forma que circula en mayor cantidad y la que es usada para determinarse el status de vitamina D. Esta forma de vitamina D es biológicamente inactiva y debe ser convertida en los riñones a 1,25-dihidroxivitamina D₃, la forma activa. El fósforo, el calcio, el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y otros factores pueden aumentar o disminuir la producción renal de 1,25-dihidroxivitamina D₃. La 1,25-dihidroxivitamina D₃ puede disminuir su propia síntesis por retroalimentación negativa y disminuir la síntesis y secreción de paratohormona (PTH) por parte de las glándulas paratiroides. La 1,25-dihidroxivitamina D₃ aumenta la expresión de la enzima 24-hidroxilasa para catabolizar la 1,25-dihidroxivitamina D₃ a ácido calcitroico, que es excretado en la bilis. La 1,25-dihidroxivitamina D₃ aumenta la absorción de calcio a nivel del intestino delgado al interactuar con el complejo receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D₃-receptor X del ácido retinoico (VDR-RXR), para aumentar la expresión del canal de calcio epitelial (TRPV6) y calbindina, una proteína de unión al calcio (CaBP). La 1,25-dihidroxivitamina D₃ es reconocida por los receptores en los osteoblastos, aumentando la expresión de la citoquina RANKL, la cual al unirse a su receptor RANK en los preosteoclastos, induce la maduración de éstos a osteoclastos. Los osteoclastos maduros remueven el calcio y el fósforo de los huesos, manteniendo los niveles de calcio y fósforo adecuados en la circulación. Por su parte, la ingesta adecuada de calcio y fósforo promueve la mineralización del esqueleto. Tomado y modificado de **Holick MF**. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.

Figura 3. Actividad Antioxidante del α -Tocoferol



La peroxidación de los ácidos grasos insaturados conduce a las formación de radicales peroxilo lipídicos (ROO^\bullet) los cuales fácilmente se difunden en los sistemas biológicos. Los radicales peroxilo reaccionan 1,000 veces más rápido con el α -tocoferol que con los ácidos grasos insaturados (RH). El grupo hidroxilo en la cabeza de cromanol del α -tocoferol puede donar hidrogeno para expulsar los radicales peroxilo lipídicos, lo cual detiene su propagación en las membranas y lipoproteínas circulantes. La presencia de otros antioxidantes, como la vitamina C (ascorbato) es requerido para generar la capacidad antioxidante del α -tocoferol.

GSSH, glutatión oxidado; GSH, glutatión reducido; NADP, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NADPH, NADP reducido; RH , ácidos grasos insaturados; R^\bullet , radical lipídico (centrado en el carbono); ROO^\bullet , radical peroxilo lipídico; ROOH , hidroperóxido; Vitamina E-OH, α -tocoferol (forma reducida); Vitamina E-O $^\bullet$, radical tocoferoxilo (forma oxidada); Vitamina C_{ox}, deshidroascorbato (vitamina C oxidada); Vitamina C_{red}, ascorbato (vitamina C reducida).

<https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

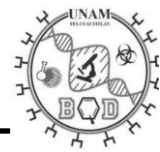
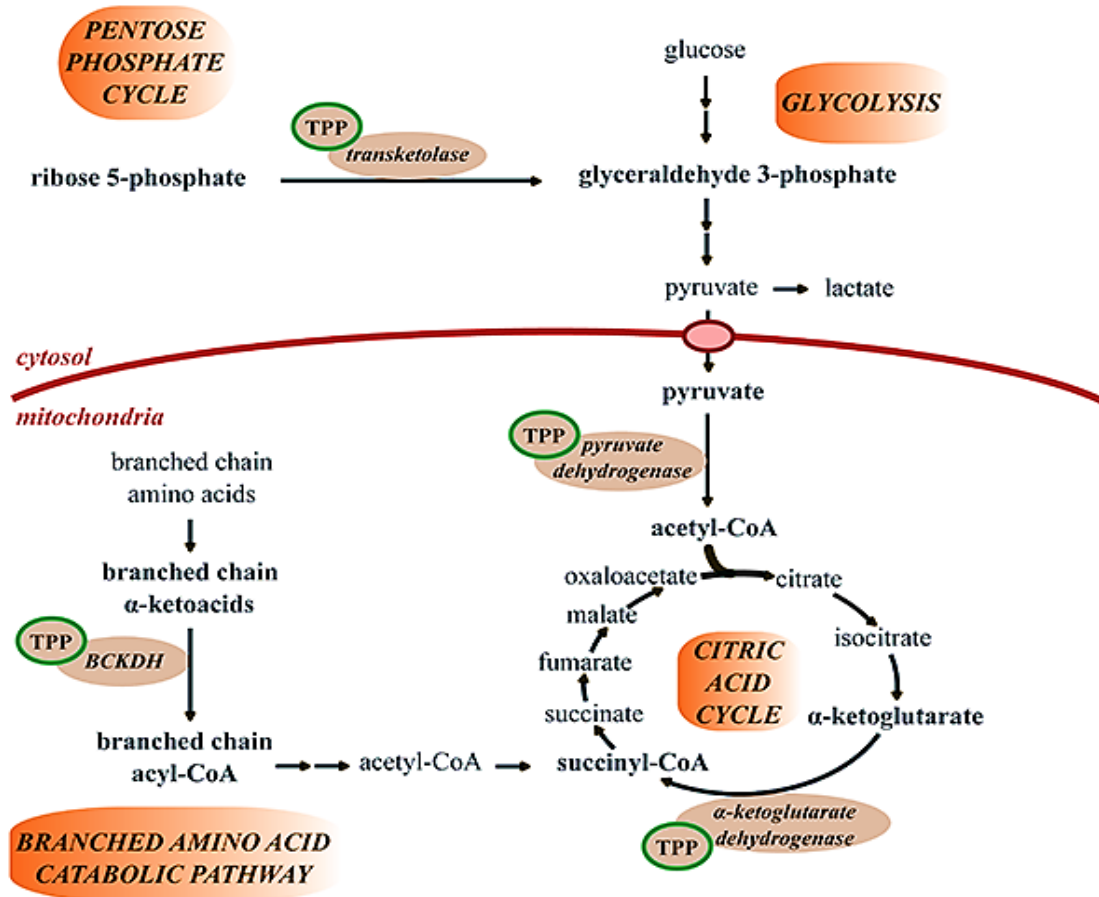


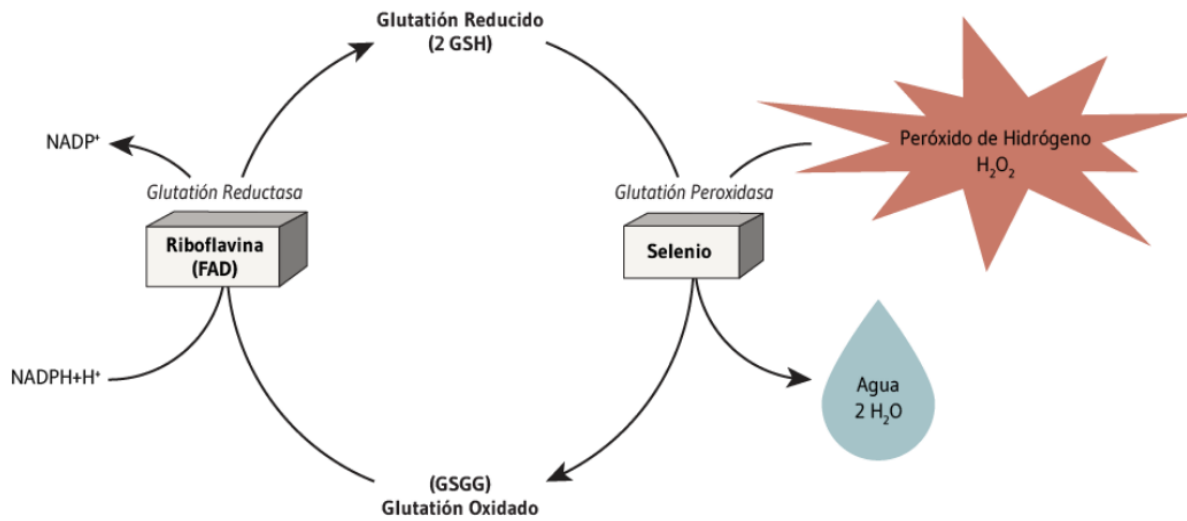
Figura 4. Las Vías Metabólicas Que Requieren Pirofosfato De Tiamina



BCKDH cadena ramificada del complejo de α -cetoácido deshidrogenasa; CoA coenzima A; TPP, pirofosfato de tiamina.

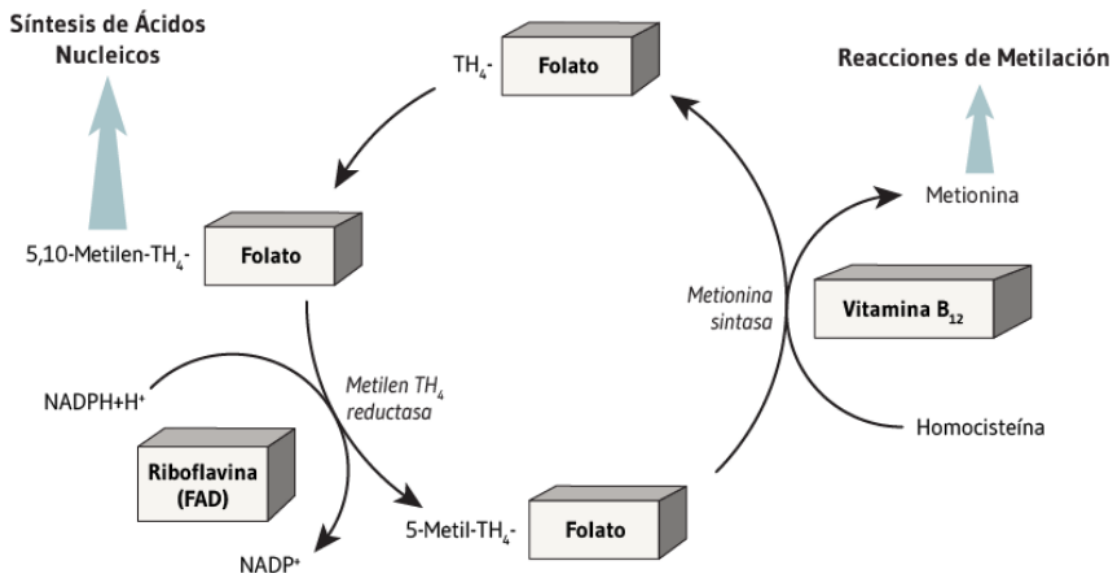
α -ketoglutarate = α -cetogluturato, α -ketoglutarate deshidrogenase = α -cetogluturato deshidrogenasa, Acetyl-CoA = Acetil-CoA, Branched Amino Acid Catabolic Pathway = Ruta Catabólica de los Aminoácidos Ramificados, Branched-chain amino acids = Aminoácidos de cadena ramificada, Branched-chain α -ketoacids = α -cetoácidos de cadena ramificada, Branched-chain Acyl-CoA = Acetil-CoA de Cadena Ramificada, Citrate = Citrato, Citric Acid Cycle = Ciclo del Ácido cítrico, Glycolysis = Glicolisis, Cytosol= Citosol, Fumarate = Fumarato, Glucose = Glucosa, Glyceraldehyde-3-phosphate = Gliceraldehído-3-fosfato, Isocitrate = Isocitrato, Mitochondria = Mitocondria, Ribose-5-phosphate = Ribosa-5-fosfato, Transketolase = Transcetolasa, Lactate = Lactato, Malate = Malato, Oxalacetate = Oxalacetato, Pentose Phosphate Cycle = Ciclo de las pentosas fosfato, Pyruvate = Piruvato, Pyruvate deshidrogenase = Piruvato deshidrogenasa, Succinyl-CoA = Succinil-CoA, Succinate = Succinato. <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

Figura 5. Ciclo De Oxidación Y Reducción (Redox) Del Glutatión



Una molécula de peróxido de hidrogeno se reduce en dos moléculas de agua mientras que dos moléculas de glutatión (GSH) se oxidan en una reacción catalizada por la selenoenzima glutatión peroxidasa. El glutatión oxidado (GSSG) puede ser reducido por la enzima glutatión reductasa, una enzima dependiente de flavina adenina dinucleótido (FAD). <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

Figura 6. Metabolismo Del Folato Y Ácidos Nucleicos



5,10-Metilen tetrahidrofolato (TH₄-folato) es requerido para las síntesis de los ácidos nucleicos, y el 5-metil TH₄-folato es requerido para la formación de metionina a partir de la homocisteína. La metionina, en la forma de S-adenosilmetionina, es requerida por muchas reacciones metilación biológicas, incluyendo la metilación de del DNA. La metilen TH₄-folato reductasa es una enzima dependiente de la flavina, requerida para catalizar la reducción de 5,10-metilenTH₄-folato a 5-metilTH₄-folato. <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

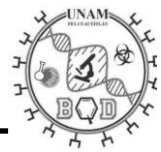
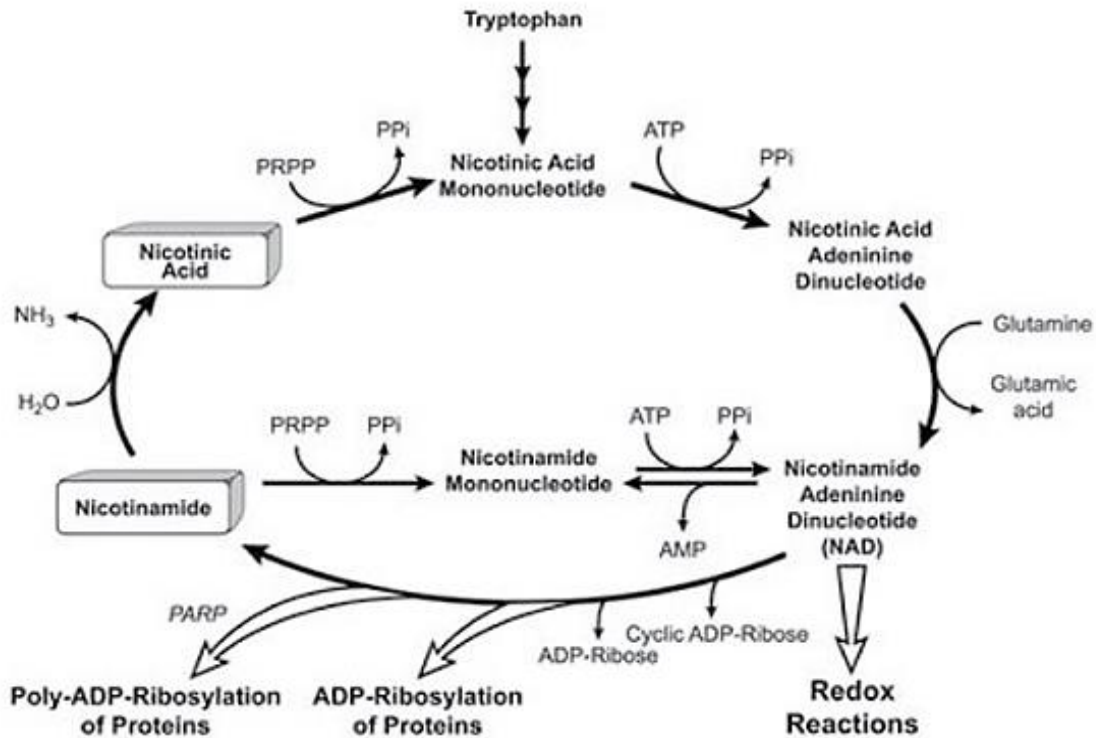


Figura 7. Síntesis De Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD)



El NAD es necesario para una serie de reacciones redox. El NAD también se utiliza en las reacciones de ADP-ribosilación. Abreviaciones: AMP, adenosín monofosfato; ADP, adenosín difosfato; ATP, adenosín trifosfato; PARP, poli-ADP-ribosa polimerasa; P_i, pirofosfato inorgánico; PRPP, fosforibosil pirofosfato.

<https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

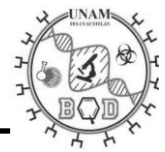


Figura 8. Síntesis de Niacina a partir de Triptófano

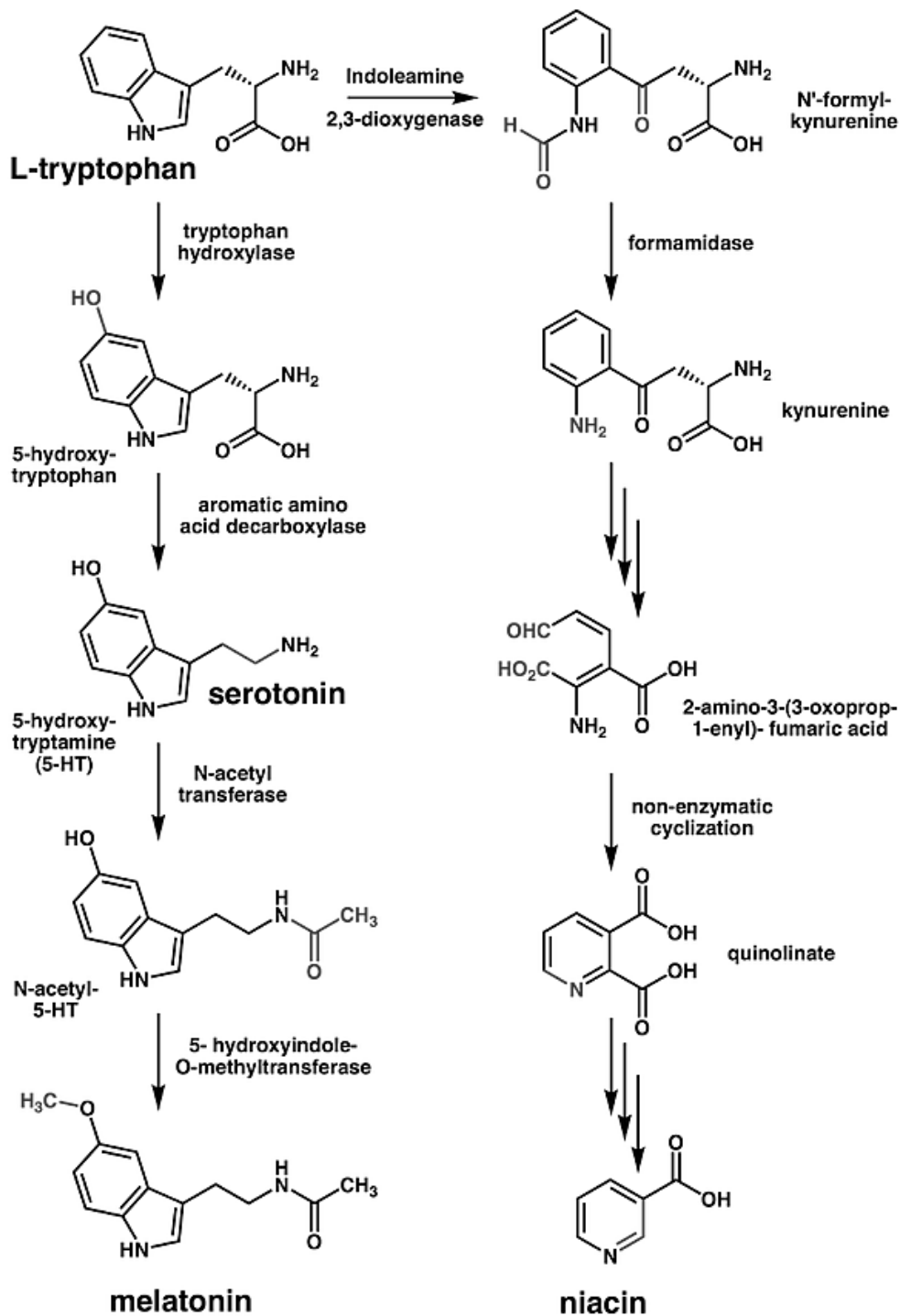
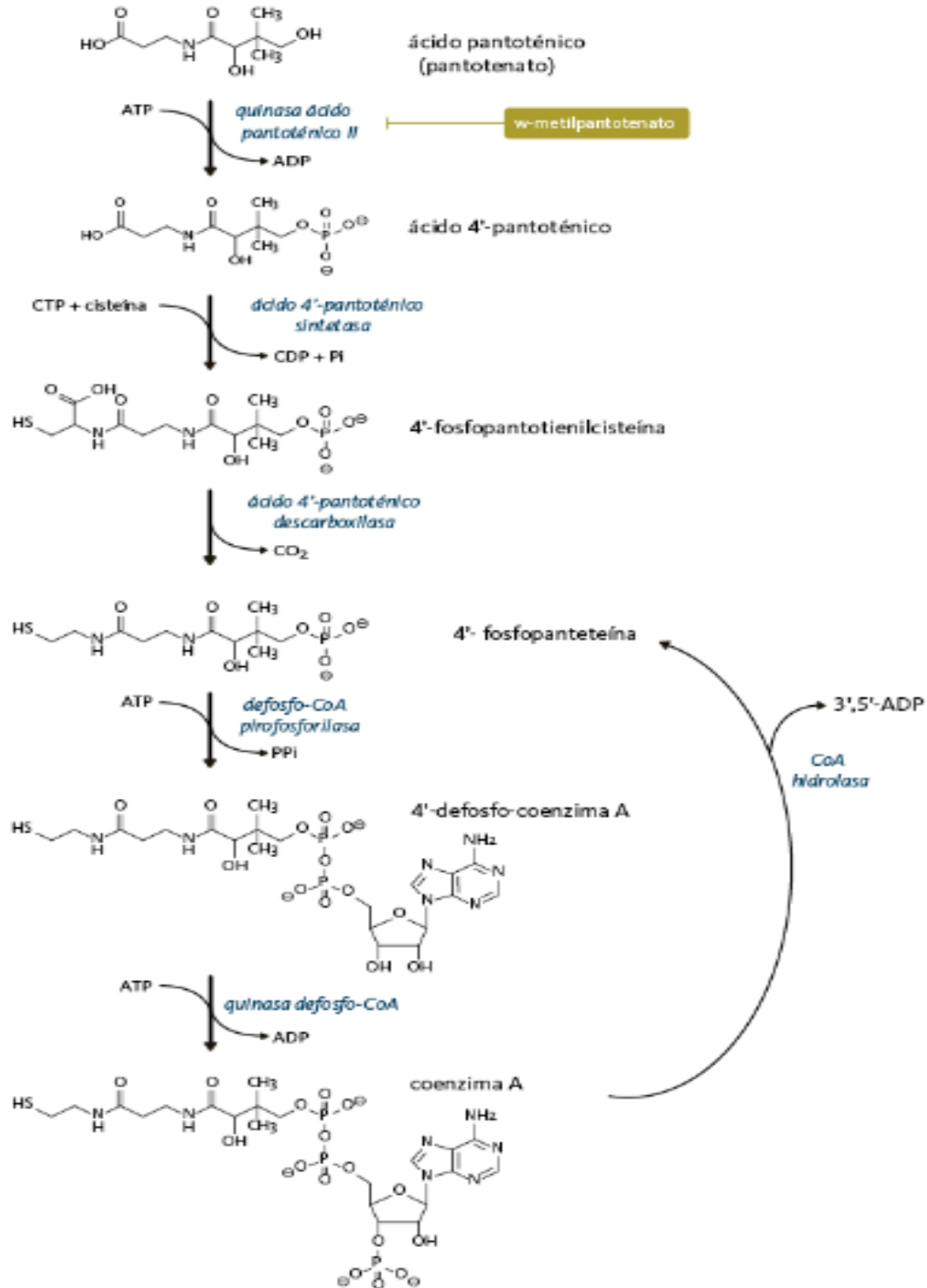


Figura 9. Síntesis de la Coenzima A a partir del Ácido Pantoténico



El ácido pantoténico es un precursor en la síntesis de la coenzima A. La reacción inicial de la fosforilación que convierte el ácido pantoténico a ácido 4'-fosfopantoténico está dañada en individuos con un defecto congénito en el gen (PANKII) que codifica para la quinasa ácido pantoténico II. <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/itaminas>.

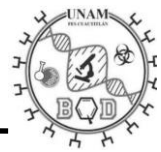
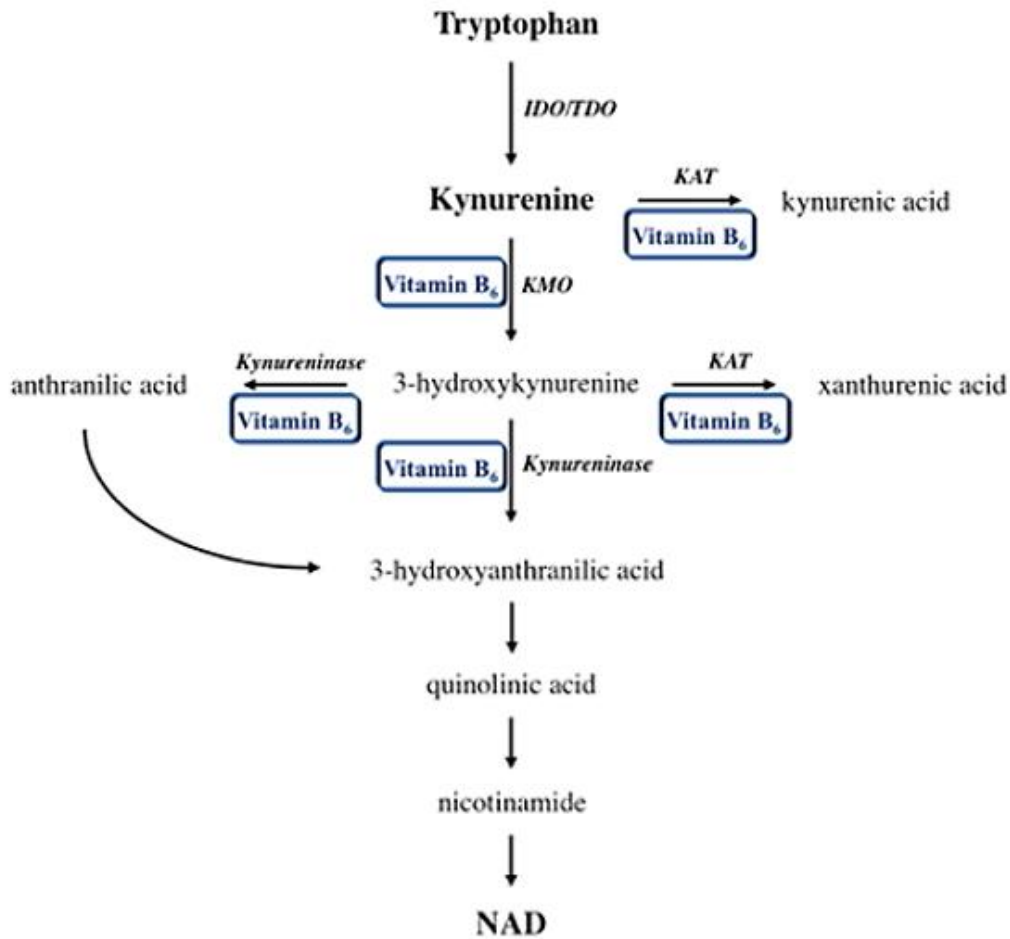


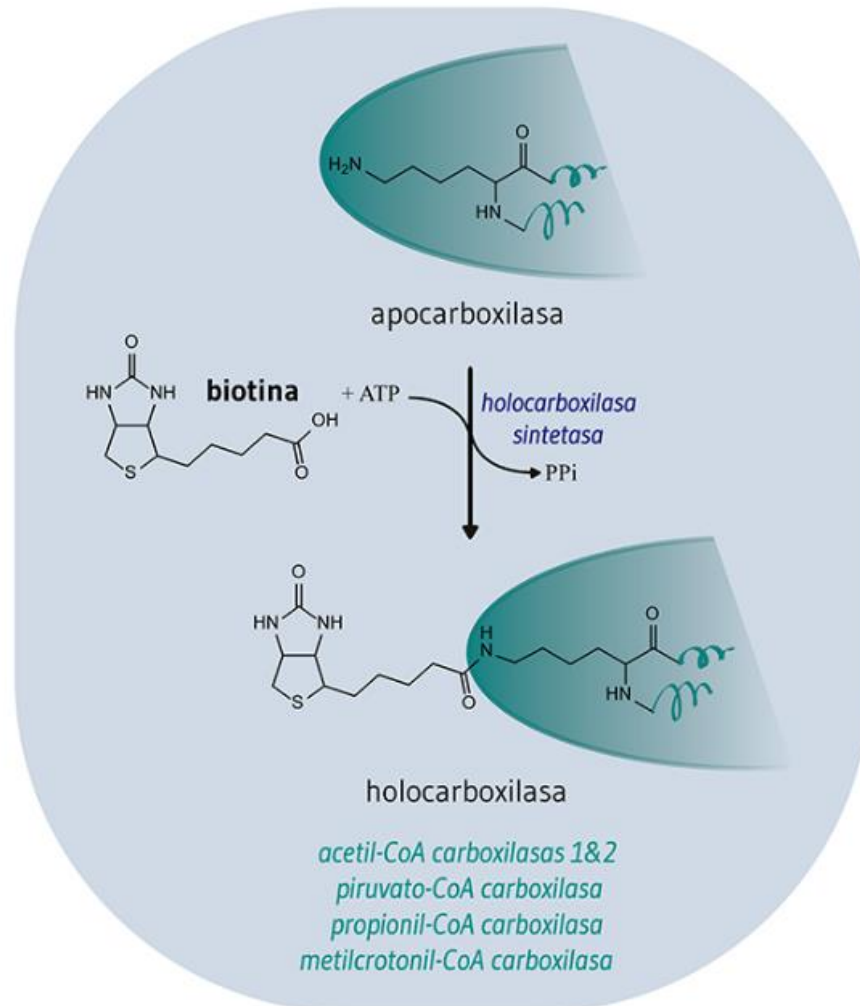
Figura 10. Vía metabólica triptófano-quinurenina



La piridoxal 5-fosfato, una coenzima de la vitamina B₆, es requerida para la actividad de varias enzimas claves en la vía catabólica del triptófano: KAT, KMO, y la quinureninasa. Una restricción dietaria de la vitamina B₆ afecta más prominentemente la actividad de la quinureninasa y resulta en el cambio del metabolismo de la 3-hidroxiquinurenina y la formación de NAD a la producción de ácido quinurénico y ácido xanturénico. *IDO*, indolamina 2,3-dioxigenasa; *KAT*, aminotransferasa quinurenina; *KMO*, quinurenina 3-monooxigenasa; *NAD*, nicotinamida adenina dinucleótido; *TDO*, triptófano 2,3-dioxigenasa.

Tryptophan = Triptófano, Kynurenine = Quinurenina, Vitamin B₆ = Vitamina B₆, Kynurenic acid = Ácido quinurénico, IDO/TDO = IDO/TDO, KAT = KAT, KMO = KMO, 3-Hydroxykynurenine = 3-hidroxiquinurenina, Xanthurenic acid = Ácido xanturénico, Anthranilic acid = Ácido antranílico, Kynureninase = Quinureninasa, 3-hydroxyanthranilic acid = Ácido 3-hidroxi-antranílico, Quinolinic acid = Ácido quinolínico, Nicotinamide = Nicotinamida, NAD = NAD

<https://pi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

Figura 11. Biotinilación de Carboxilasas

La holocarboxilasa sintetasa cataliza la transferencia de biotina a un residuo de lisina específico en el sitio activo de la apocarboxilasa, convirtiendo la enzima en una holocarboxilasa completamente activa. Se sabe que cinco carboxilasas mamíferas requieren biotina para su actividad biológica: acetil-CoA carboxilasas 1 y 2, piruvato-CoA carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa y metilcrotonil-CoA carboxilasa.

ATP, adenosiltrifosfato; CoA, coenzima A; PPi, pirofosfato.

<https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.