

Déficit de Vitamina B12 y Manifestaciones Psiquiátricas

B12 Deficiency and Psychiatric Symptoms

Ana Pagoaga*, Victoria Interiano*, Elena N. Reyes**

*Médico Residente de Tercer año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras

** Médico Psiquiatra

Resumen

La cianocobalamina o vitamina B12 fue aislada por primera vez en el año 1948 por Karl August Folkers. Es obtenida por los seres humanos a través de la dieta. En los últimos años se ha conocido que los trastornos clínicos asociados al déficit de dicha vitamina, especialmente los neuropsiquiátricos, pueden ocurrir no sólo en ausencia de alteraciones hematológicas, sino también con valores séricos de vitamina B12 dentro de límites aceptados como normales-bajos. La importancia de esta observación radica en que esta carencia no es un hecho infrecuente en la práctica diaria, especialmente en las personas con edades superiores a los 60 años, donde se estima que el déficit puede afectar a un 10 - 15% de esta población.

Abstract

Cyanocobalamin or vitamin B12 was first isolated in 1948 by Karl August Folkers. It is obtained by humans through their diet. In recent years, it has been known that many clinical disorders are associated with deficit of this vitamin, especially neuropsychiatric can occur not only in the absence of blood disorders, but also with serum vitamin B12 within limits accepted as normal - low. The importance of this observation is that this deficiency is not a rare occurrence in daily practice, especially in people with over 60 years, where it is estimated that the deficit can affect age to 10 - 15 % of this population.

GENERALIDADES

La vitamina B12 (vit.B12) o cianocobalamina, pertenece al grupo de vitaminas del complejo B. Aislada por primera vez por Karl August Folkers en el año 1948. La fuente más importante de esta vitamina son los alimentos de origen animal y cuyos requerimientos diarios para el adulto son de 2µg.

Absorción y Metabolismo

Es liberada de los alimentos por acción de los ácidos y la pepsina del estómago, aquí se une a proteínas ligadoras o cobalofilinas secretada en la saliva. En el duodeno el complejo cobalofilina-Vit.B12 se hidroliza por las proteasas pancreáticas y la cobalamina se une al factor intrínseco (FR), este complejo en el íleon se une a un receptor específico para el factor

intrínseco y es endocitado, una vez dentro de la célula entérica el factor intrínseco se degrada quedando libre la cobalamina, uniéndose a la transcobalamina I, II y III la cual la transporta a la circulación portal.

Las formas activas de cobalamina (metilcobalamina y adenosilcobalamina) sirven como cofactores para las enzimas y ejercen sus efectos fisiológicos en el citoplasma y las mitocondrias. En el citoplasma, la metilcobalamina es un cofactor para la metionina sintasa, una enzima necesaria para dos importantes procesos celulares: 1) la conversión de homocisteína a metionina; y 2) la conversión de metil-tetrahidrofolato (MTHF), la principal forma circulante de ácido fólico, a tetrahidrofolato (THF), la forma activa de folato, que es importante para nucleótidos y la síntesis de ADN. En las mitocondrias, la adenosilcobalamina cataliza la conversión de metilmalonil coenzima A (CoA) a succinil-CoA reductasa, para el metabolismo de lípidos y proteínas.^(1, 2, 3)

DÉFICIT DE VITAMINA B12

Sea ha estimado que entre el 3% al 40% de los adultos mayores presentan déficit de vit. B12, siendo más marcados en las personas institucionalizadas que a nivel comunitario. La prevalencia varía de acuerdo al estatus económico, edad y dieta. La deficiencia se ha visto es mayor en hombres blancos que en mujeres de raza negra o asiática.

Este riesgo en la población adulta se debe a una mayor prevalencia de gastritis atrófica entre otras patologías gástricas, así como el uso de medicamentos que interfieren en la

absorción y/o metabolismo de la vit.B12: 10% al 30% de las personas mayores son incapaces de absorber adecuadamente la vitamina vit. B12 de los alimentos.

Etiología

Los niveles de vit. B12 dependen no solo de la ingesta nutricional adecuado sino también de un proceso de absorción adecuada.

Los siguientes son causas/factores de riesgo para la deficiencia de vit. B12:

1. Mala absorción de la cobalamina: gastritis atrófica (40% en personas mayores), gastritis crónica, interacción con medicamentos, medicamentos que aumentan el pH gástrico; metformina, antagonistas de receptores 2 de histamina, bloqueadores de la bomba de protones y antiácidos.
2. Autoinmune: anemia perniciosa, síndrome de Sjogren.
3. Quirúrgica: síndrome post gastrectomía, resección ileal.
4. Disminución de la ingesta o dieta vegetariana, alcoholismo crónico.
5. Mala absorción Intestinal: pancreatitis crónica (insuficiencia exocrina), enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, sobre crecimiento bacteriano.
6. Medicamentos: metformina, antiácidos, colchicina, colestiramina.
7. Aumento de la demanda: embarazo y lactancia maternal.
8. Genética: deficiencia de transcobalamina II.⁽⁴⁾

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

Síntomas neuropsiquiátricos debido a la deficiencia de vitamina B12, que se han

descrito desde el año 1900, a menudo preceden a las anormalidades hematológicas. Las manifestaciones neuropsiquiátricas comunes asociadas con la deficiencia de vitamina B12 incluyen síntomas motores, sensoriales y autonómicos, deterioro cognitivo, del estado de ánimo y síntomas psicóticos. La incidencia de síntomas neuropsiquiátricos entre los individuos con deficiencia de vitamina B12 que se ha informado es del 4 - 50 %. Algunos de estos síntomas incluyen parestesias, ataxia, pérdida de la propiocepción y de la vibración, pérdida de memoria, delirio, demencia, depresión, manía, alucinaciones, cambios en la personalidad y el comportamiento anormal.

Las manifestaciones psiquiátricas pueden ocurrir antes de que los niveles de vitamina B12 estén por debajo de 175 pg / L. ^(5,6)

FISIOPATOLOGÍA

La cobalamina es crucial para el funcionamiento del SNC y el envejecimiento del cerebro. Su deficiencia puede causar no sólo la disfunción cerebral, sino también daño estructural, causando síntomas neuropsiquiátricos a través de múltiples vías. Posibles mecanismos que podrían explicar síntoma neuropsiquiátricos en los estados de deficiencia de cobalamina incluyen: 1) alteraciones en la producción de neurotransmisores de monoaminas, la cobalamina y folato estimulan la síntesis tetrahidrobiopterina (BH4), requerida para la síntesis de monoaminas; 2) trastornos en la síntesis de ADN, así como 3) efectos tóxicos en la vascularización y lesiones asociadas con la mielina secundarios a aumentos de la concentración de homocisteína y MMA (Ácido metilmalónico). La deficiencia de cobalamina puede también causar indirectamente una estado de deficiencia

de folato funcional con sus consecuencias metabólicas secundarias: altos niveles de homocisteína, disminución de la producción de monoaminas, disminución de la producción S-adenosilmetionina (SAM) y la metilación anormal de fosfolípidos en las membranas neuronales, afectando potencialmente canales iónicos y segundos mensajeros.

En la depresión, el trastorno de metilación (reacciones de transferencia un carbono) en el SNC necesarias para la producción de monoaminas, fosfolípidos, y nucleótidos, puede ser un mecanismo que contribuye a la patología.

También se requiere cobalamina para la síntesis de SAM, el cual se sabe que tiene propiedades antidepresivas.

Depresión

Hay varias teorías sobre las posibles asociaciones entre la depresión y los niveles de vitamina B12 y ácido fólico. La vitamina B12 y el folato se relacionan con la síntesis de monoaminas, tales como la dopamina y la serotonina; están involucrados en la reacción de transferencia metilación de un carbono relacionado con la producción de estos neurotransmisores que están implicados en la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la psicosis. También la vitamina B12 es necesaria para la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM), que es necesaria como un donante de grupo metilo en muchas reacciones de metilación en el cerebro. Se sabe que el SAM tiene propiedades antidepresivas, por lo cual es concebible que una inhibición en la síntesis de SAM puede resultar en depresión. Esta teoría es apoyada por un estudio que encontró que los sujetos deprimidos tenían significativamente niveles más altos de

ácido metilmalónico que los sujetos no deprimidos.^(9,10)

Psicosis

La psicosis puede ser el síntoma de presentación de la deficiencia de vitamina B12. La asociación de los síntomas psicóticos y la deficiencia de cobalamina se han descrito por más de un siglo, a través de casos clínicos y otros estudios.

Los síntomas reportados incluyen suspicacia, ideas delirantes de persecución, alucinaciones auditivas, pensamiento incoherente y desorganizado. La asociación causal se ha sugerido desde principios de 1980, cuando se documentaron alteraciones del EEG en los pacientes con anemia perniciosa. Ambas alteraciones del EEG y síntomas psicóticos asociados con la deficiencia de cobalamina han mostrado una respuesta al tratamiento con dicha vitamina, lo que fortalece dicha asociación. Otro estudio encontró niveles bajos de vitamina B12 en pacientes con depresión psicótica versus depresión no psicótica. Algunos informes y estudios han reconocido la asociación de la psicosis y la deficiencia de cobalamina, específicamente en adultos mayores, donde debido a la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina B12, se espera haya más casos. Aunque puede haber una resolución de los síntomas con la administración de suplementos de vitamina B12, el mecanismo exacto por el cual la deficiencia de vitamina B12 conduce a la psicosis sigue siendo desconocida.^(5, 6, 11)

Manía

Los síntomas de manía se han descrito en presencia de deficiencia de vitamina B12 durante décadas, aunque muy pocos informes de casos han sido publicados en sujetos sin otras comorbilidades que podrían contribuir a tales síntomas.

Mecanismos descritos anteriormente conducen a la lesión de la materia blanca y dada la conocida asociación entre las lesiones de la sustancia blanca con el trastorno bipolar, se cree es muy probable los síntomas maníacos pueden estar asociados con el déficit de vitamina B12, aunque no hay datos concluyentes, por lo cual se recomienda realizar un estudio de valores de vitamina B12 en casos de manía, especialmente cuando no hay antecedentes personales psiquiátricos ni antecedentes familiares de trastorno bipolar.⁽⁶⁾

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La carencia de vitamina B12 puede manifestarse con síntomas neuropsiquiátricos inclusive con valores de vit. B12 dentro de valores normales (200 - 900pg/ml) o por lo menos inferiores a 350 pg/ml, siendo la elevación de la homocisteína y el ácido metilmalónico que mejora con la administración de vit. B12 la única anomalía analítica detectable en sangre.

Si los valores de ácido metilmalónico son normales (0.08 a 0.56 $\mu\text{mol/l}$) y la homocisteína está aumentada (en población > 60 años 15.9-15.3 $\mu\text{mol/l}$ y entre 12-19 años 4.3-9.9 $\mu\text{mol/l}$) debe analizarse los valores de folatos (11 y 34 nmol/l o 5 - 15 $\mu\text{g/l}$ en el suero) si después del tratamiento con vitamina B12 los valores de homocisteína son normales se trataba de un déficit de vit. B12.

El tratamiento tradicional de las manifestaciones clínicas de déficit de vit. B12 ha sido la administración intramuscular de 1mg/d inicialmente y luego pautas variables por 3 semanas según respuesta y posteriormente una dosis de mantenimiento de 1mg cada 1-2 meses.

Se ha visto que la administración oral de 300 - 1000 $\mu\text{g/d}$ de dicha vitamina elevan los

niveles séricos y previenen complicaciones, pero todavía no se ha establecido la dosis óptima ni la pauta más adecuada. (12)

CONCLUSIÓN

La carencia de vitamina B12 tiene una alta prevalencia, especialmente en las edades avanzadas, y de hecho se le considera el

déficit vitamínico más frecuente. Manifestándose en ocasiones con sintomatología neuropsiquiatría previa presentación de anemia megaloblástica, por lo cual para su diagnóstico se requiere de un estudio del cuadro clínico del paciente y una valoración laboratorial de dicha vitamina y metabolitos.

Bibliografía

1. Romero Jorge, Sandoval Eduardo
Megaloblastic anemia. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 177 - Enero 2009.
2. Frankenburg FR: The role of one-carbon metabolism in schizophrenia and depression. Harv Rev Psychiatry 2009;15:146 - 160
3. Brito Alex, Hertrampf Eva, Olivares Manuel, Folate and vitamin B12 in health Human, Rev Med Chile 2012; 140: 1464-1475
4. Herrmann Wolfgang, Obeid Rima, Causes and Early Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency, Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int 2008; 105(40): 680-5
5. Rajkumar AP, Jebaraj P, Chronic Psychosis Associated with Vitamin b12 Deficiency, Japi • vol. 56 • february 2009
6. Lachner Christian, Steinle Nanette, Regenold William T., The Neuropsychiatry of Vitamin B12 Deficiency in Elderly Patients, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 24:1, Winter 2012.
7. Kuo Shin-Chang, Yeh Chin-Bin, Tzeng Nian-Sheng, Schizophrenia-like psychotic episode precipitated by cobalamin deficiency, Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, ROC, February 2009
8. Raveendranathan Dhanya, Shiva Lakshmi, Venkatasubramanian Ganesan, Rao Mukund G., Vitamin B12 Deficiency Masquerading as Clozapine-Resistant Psychotic Symptoms in Schizophrenia, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 25:2, Spring 2013
9. Hanna Susan, Lachover Leonard, Rajarethinam R. P. Vitamin B12 Deficiency and Depression in the Elderly: Review and Case Report Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009;11(5)
10. Herrmann W, Lorenzl S, Obeid R. Review of the role of hyperhomocysteinemia and B-

- vitamin deficiency in neurological and psychiatric disorders: current evidence and preliminary recommendations. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2007;75(9):515-527
11. Dogan M, Ariyuca S, Peker E, Akbayram S, Dogan S, Ozdemir
Psychotic disorder, hypertension and seizures associated with vitamin B12 deficiency: a case report
Human and Experimental Toxicology 31(4) 410-413, 2012
 12. Sola Ricardo, Barrios Laura, Pietrzik Klaus, Castillo Manuel J., González-Gross Marcela,
Algorithm for early diagnosis of vitamin B12 deficiency in elderly people, *Rev. Nutr. Hosp.* 2013;28 (5):1447 - 1452.