

FACULTAD DE MEDICINA. GRADO EN NUTRICIÓN
HUMANA Y DIETÉTICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO:

**LA VITAMINA B12 EN EL CAMPO DE LA COGNICIÓN Y
EL ENVEJECIMIENTO**

Autora: Paula García González

Tutor: José Miguel Ferreras Rodríguez

Curso Académico: 2021/2022

A mi madre, por ser mi apoyo diario, la mejor persona que conozco y mi mayor ejemplo de trabajo y constancia...

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
2. ABSTRACT	2
3. ABREVIATURAS	3
4. INTRODUCCION	4
4.1 Vitaminas e ingestas diarias recomendadas	4
4.2 La Vitamina B12	5
4.2.1 Aspectos principales y funciones.....	5
4.2.2 Estructura química.....	6
4.2.3 Fuentes de vitamina B12.....	7
4.2.4 Ingesta diaria recomendada de la vitamina.....	8
4.2.5 Absorción.....	9
4.2.6 Hipervitaminosis e hipovitaminosis.....	10
4.2.7 Suplementación con vitamina B12.....	13
5. JUSTIFICACIÓN PERSONAL	15
6. OBJETIVOS	16
6.1 Objetivo general	16
6.2 Objetivos específicos	16
7. MATERIAL Y METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA	16
8. DESARROLLO	17
8.1 Envejecimiento	17
8.2 Medicamentos que pueden interferir en la absorción de la vitamina B12	20
8.3 Asociación vitamina B12 y procesos cognitivos	21
8.3.1 La homocisteína.....	24
8.3.1.1 Metabolismo de la homocisteína.....	25
8.3.2 Otros nutrientes relacionados con el desarrollo cerebral y la cognición.....	26
8.3.3 Casos clínicos	27
8.4 Diagnóstico e indicaciones de administración	29
9. CONCLUSIÓN	31
10. BIBLIOGRAFÍA	32

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

- **Tabla 1:** Ingestas diarias recomendadas5
- **Tabla 2:** Contenido de vitamina B12 en los alimentos.....8
- **Tabla 3:** Ingestas diarias recomendadas y requerimientos medios estimados de la vitamina B12.....9
- **Tabla 4:** Causas de hipovitaminosis de vitamina B12.....12
- **Tabla 5:** Manifestaciones clínicas del déficit de vitamina B12 y relación con síndromes geriátricos.....18
- **Tabla 6:** Trastornos neurológicos asociados a la deficiencia de vitamina B12.....22

Figuras

- **Figura 1:** Estructura química de la cobalamina y la cianocobalamina.....6
- **Figura 2:** Esquema absorción y transporte de B12.....10
- **Figura 3:** Metabolismo de la homocisteína.....25
- **Figura 4:** Implicación de las vitaminas en el metabolismo de la metionina.....26

1. RESUMEN

Investigar la relación entre afecciones del ámbito cognitivo y el estatus de vitamina B12 o cobalamina en el organismo adquiere gran importancia a la hora de comprobar si es posible reducir la prevalencia de estas manifestaciones con un adecuado control de los niveles de este micronutriente. Esta cuestión cobra mayor relevancia en personas vulnerables, en este caso personas mayores cuyos niveles de vitamina B12 deben ser revisados con periodicidad con el objetivo de evitar la aparición de manifestaciones adversas y evitar que el deterioro funcional propio del envejecimiento enmascare una deficiencia de cobalamina.

Con la finalidad de comprobar si la aparición de estos eventos que afectan a la calidad de vida de las personas guardan relación con los niveles de vitamina B12, se lleva a cabo este trabajo de búsqueda bibliográfica.

Tras la revisión, se concluye tanto por los distintos estudios y bibliografía médica, como por casos clínicos reales con déficit de vitamina B12, que existe relación entre esta y las correspondientes manifestaciones en el campo de la cognición, además de demostrarse las diferentes causas o cambios fisiológicos del organismo debidos al envejecimiento que pueden modificar sus requerimientos con el paso de los años.

Sin embargo, como en muchas investigaciones existen otros estudios que no validan la existencia de dicha relación. Es por ello, que en el entorno clínico deben continuarse investigando este tipo de fenómenos con el objetivo de velar por la salud desde un enfoque nutricional, actualmente infravalorado en la clínica.

Palabras clave: Vitamina B12, cobalamina, IDR, envejecimiento, cognición, eficacia de la suplementación.

2. ABSTRACT

Investigating the relationship between disorders in the cognitive field and the status of vitamin B12 or cobalamin in the body acquires great importance when it comes to verifying whether it is possible to reduce the prevalence of these manifestations with adequate control of the levels of this micronutrient. This issue becomes more relevant in vulnerable people, in this case older people whose vitamin B12 levels must be checked periodically in order to avoid the appearance of adverse manifestations and prevent the functional deterioration typical of aging from masking a cobalamin deficiency.

To verify if the appearance of these events that affect the quality of life of people are related to the levels of vitamin B12, this bibliographic search work is carried out.

After the review, it is concluded both from the different studies and medical literature, as well as from real clinical cases with vitamin B12 deficiency, that there is a relationship between this and manifestations in the field of cognition, in addition to prove the different causes or changes in physiological effects of the body due to aging that can modify its requirements over the years.

However, as in many investigations, there are other studies that do not validate the existence of this relationship. That is why, in the clinical environment, this type of phenomenon must continue to be investigated with the aim of ensuring health from a nutritional approach, currently undervalued in the clinic.

Key Words: Vitamin B12, cobalamin, RDI, aging, cognition, supplementation efficacy.

3. ABREVIATURAS

Por orden alfabético.

AVD: Actividades de la Vida Diaria

Cbl: Cianocobalamina

CBS: Cistationina Beta Sintasa

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

FI: Factor intrínseco

HC: Haptocorrina (o proteína R)

Hcy: Homocisteína

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones

IDR: Ingesta Diaria Recomendada

MMA: Ácido Metilmalónico

MS: Metionina Sintasa

MTHF: Metil-tetrahidrofolato

NT: Neurotransmisor

RGE: Reflujo Gastroesofágico

SAH: S-Adenosil Homocisteína

SAM: S-Adenosil Metionina

TC: Transcobalamina

THF: Tetrahidrofolato

tHcy: Homocisteína total

WOS: Web Of Science

4. INTRODUCCION

4.1 VITAMINAS E INGESTAS DIARIAS RECOMENDADAS

Bajo el nombre “vitaminas” se agrupan 13 sustancias orgánicas, necesarias para el hombre diariamente en pequeñas cantidades (mg o µg) para alcanzar un normal funcionamiento celular, crecimiento y desarrollo (1). No generan energía, pero regulan diversas reacciones propias del anabolismo y catabolismo de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) que permiten obtenerla. Algunas, son sintetizadas en pequeñas cantidades en el organismo como la vitamina D o B3, o por bacterias intestinales como la B1, B2 o la B7.

Continúa siendo objeto de estudio la función que desempeña cada una en el hombre, pero su importancia en el mantenimiento de la salud ha sido demostrada en numerosos estudios. Su deficiencia puede dar lugar a enfermedades o malestares.

El concepto ingestas diarias recomendadas (o IDR), hace referencia a la cantidad mínima diaria de nutrientes (en este caso vitaminas) necesaria para mantener la salud. Los requerimientos diarios de vitaminas se ajustan a límites seguros y pueden por lo general y en ausencia de otras alteraciones, cubrirse con una dieta balanceada que incluya variedad de alimentos.

Las recomendaciones difieren en base a la organización que las elabore y entre hombres y mujeres; además de variar con la edad y en mujeres lactantes y embarazadas como puede verse reflejado en la tabla 1 de IDR de vitaminas (1, 2).

Las vitaminas pueden clasificarse en función de su estructura, solubilidad y funciones. En base a su solubilidad, se dividen en vitaminas liposolubles como la A, D, E y K e hidrosolubles como el complejo vitamínico B: tiamina o vitamina B1, riboflavina o B2, niacina o B3, ácido pantoténico o B5, piridoxina o B6, ácido fólico o B9, cianocobalamina o B12 y ácido ascórbico o vitamina C.

Las primeras, se almacenan en el hígado, el tejido graso y los músculos mientras que las hidrosolubles no se almacenan en el cuerpo a excepción de la vitamina B12 que puede almacenarse en el hígado durante largos periodos de tiempo.

El organismo se mantiene sano gracias a su diversidad de funciones: estabilización de membranas (E), función hormonal (D, A), metabolismo y ayuda en la formación de glóbulos rojos (vitaminas del complejo B como la vitamina B12 o B2), metabolismo de los alimentos (B5), conversión de carbohidratos en energía (B1), antioxidante (C, E), coagulación de la sangre y salud ósea (K), función inmune, mantenimiento de tejido, entre otras (1).

En la tabla 1 se adjuntan los requerimientos diarios o IDR vitamínicos atendiendo al grupo de edad (2).

Grupos por edad	A (mg Retinol ^a)	D (µg) ^b	E (mg) ^c	K (µg) ^d	C (mg)	B ₁ (mg)	B ₂ (mg)	Niacin ^e (mg)	B ₆ (µg)	Folic acid ^f (mg)	Pantothenic acid (mg)	Biotin (µg)	B ₁₂ (µg)
<1	0.5-0.6	10	3-4	4-10	50-55	0.2-0.4	0.3-0.4	2-5	0.1-0.3	60-80	2-3	5-10	0.4-0.8
1-4	0.6	5	6	15	60	0.6	0.7	7	0.4	200	4	10-15	1.0
4-10	0.7-0.8	5	8-10	20-30	70-80	0.8-1.0	0.9-1.1	10-12	0.5-0.7	300	4-5	15-20	1.5-1.8
10-15	0.9-1.1	5	10-14	40-50	90-100	1.0-1.3	1.2-1.6	13-18	1.0-1.4	400	5-6	20-35	2.0-3.0
15-25	0.9-1.1	5	15	60-70	100	1.0-1.3	1.2-1.5	13-17	1.2-1.6	400	6	30-60	3.0
25-51	0.8-1.0	5	14	60-70	100	1.0-1.2	1.2-1.4	13-16	1.2-1.5	400	6	30-60	3.0
52-65	0.8-1.0	5	13	80	100	1.0-1.1	1.2-1.3	13-15	1.2-1.5	400	6	30-60	3.0
>65	0.8-1.0	10	12	80	100	1.0	1.2	13	1.2-1.4	400	6	30-60	3.0
Mujer embarazada	1.1	5	13	60	100	1.2	1.5	15	1.9	600	6	30-60	3.5
Mujer lactante	1.5	5	17	60	150	1.4	1.6	17	1.9	600	6	30-60	4.0

^a 1 mg retinol = 1 mg retinol equivalent = 6 mg all-trans-β-carotene = 12 mg other provitamin A carotinoids = 1.15 mg all-trans-retinyl acetate = 1.83 mg all-trans-retinyl palmitate (IU = 0.34 µg retinol).

^b Ergocalciferol (D₂) or cholecalciferol (D₃) (1 IU = 0.025 µg).

^c Tocopherol equivalent (cf. 6.2.3.1).

^d Phylloquinone (cf. 6.2.4).

^e 1 mg niacin equivalent = 60 mg tryptophan.

^f 1 µg folate equivalent = 1 µg food folate = 0.5 µg folic acid (PGA, cf. 6.3.7.1).

4.2 LA VITAMINA B12

4.2.1 Aspectos principales y funciones

La cobalamina o vitamina B12 es un nutriente esencial, los seres humanos no tienen capacidad de producirla y necesitan ingerirla de forma diaria con alimentos que la contengan. Un gran número de bacterias intestinales se encargan de su síntesis, por ello es de origen bacteriano hidrosoluble (3) y además presenta una estructura compleja. Por lo general, las vitaminas hidrosolubles no pueden ser almacenadas en el organismo a excepción de la vitamina B9 y la B12 que son almacenadas en el hígado (3,4).

Como funciones principales es fundamental en la síntesis de ADN y proteínas, crecimiento corporal, formación y regeneración de tejidos y se encuentra implicada en diversas funciones del sistema nervioso central y la salud sanguínea mediante la formación de glóbulos rojos (3,4).

De esta forma, previene daños neurológicos, trombocitopenias, leucopenias o la común anemia perniciosa, ejemplo clásico de anemia megaloblástica, un trastorno de la sangre derivado de la inhibición de síntesis de ADN en la producción de glóbulos rojos.

A diferencia de otras vitaminas, su almacenamiento en el hígado hace que los estados carenciales puedan surgir tras períodos prolongados sin su aporte en la dieta (5, 6).

Entre sus diferentes formas químicas (cobalamina, cianocobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina y metilcobalamina) (13) la más conocida es la cianocobalamina (Cbl) nomenclatura de una de sus formas que se adiciona con mayor frecuencia a ciertos alimentos y es importante en la activación del ácido fólico, interviene en la utilización de los ácidos grasos, en la formación de eritrocitos y, junto con los folatos, en la síntesis de metionina a partir de homocisteína (5).

4.2.2 Estructura química

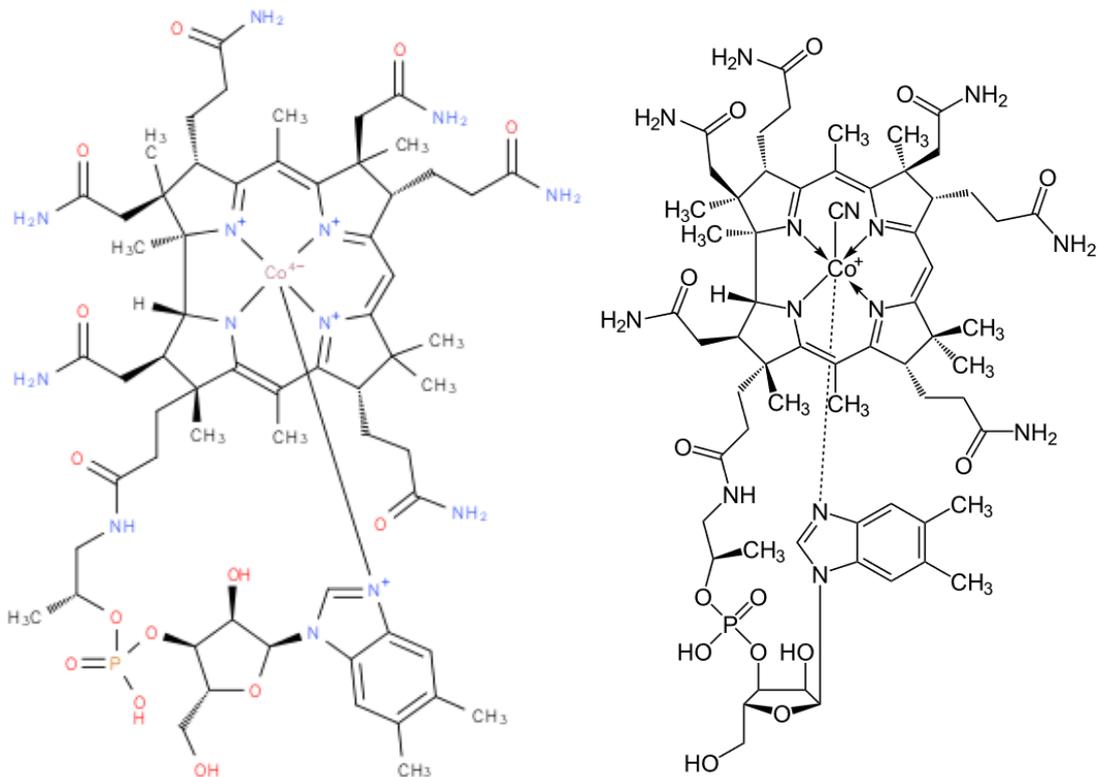


Figura 1- Estructura química de la cobalamina y la cianocobalamina

Presenta la estructura más compleja de las vitaminas. Su estructura está formada por cuatro anillos pirrólicos que integran un núcleo de corrina y a su vez se sitúan en torno a un átomo de cobalto, razón por la que también se conoce este micronutriente con el nombre “cobalamina”, estructura representada a la izquierda de la figura 1. (7, 13)

Al cobalto se unen por un lado, el *5,6- dimetilbencimidazol* y por otro, diferentes grupos como el metilo, el cianuro, el sulfito, el agua, el nitrito, entre otros. Los intercambios producidos entre ellos dan lugar a las diferentes formas químicas de la vitamina B12: la unión del grupo cianuro (CN-) formaría la *Cianocobalamina*, cuando se trata del hidroxilo da lugar a la *Hidroxicobalamina* y con un grupo metilo (CH3-) crea la *Metilcobalamina* (13).

La *cianocobalamina* reflejada a la derecha de la figura 1 es la forma principal y más usada de vitamina B12 debido a su estabilidad y disponibilidad además de ser la que se adiciona con mayor frecuencia a los alimentos y suplementos nutricionales como se menciona en el apartado “funciones” (7). Su déficit, produce estados de anemia perniciosa y problemas metabólicos. Por ello, debe considerarse su pérdida por causas como un calentamiento intenso de alimentos como la leche o por otros condicionantes como la luz donde puede perderse un porcentaje de la misma.

En las reservas del organismo (hígado) se encuentra la forma Adenosilcobalamina, y en sangre y médula espinal la Metilcobalamina pudiendo transformarse entre ellas. Por su parte la primera es activa en las mitocondrias mientras que la metilcobalamina es activa en el plasma celular (7).

4.2.3 Fuentes de vitamina B12

Es sintetizada exclusivamente por bacterias y se encuentra de forma natural en alimentos de origen animal y en aquellos fortificados con vitamina B12 agregada (como cereales para el desayuno). Las bacterias humanas intestinales se encargan de su síntesis en zonas avanzadas del intestino para aumentar la eficiencia de su captación (8).

En personas vegetarianas, veganos y frugívoros es probable encontrarse un déficit de esta vitamina por su estilo de alimentación. Los ovolactovegetarianos obtienen cantidades suficientes de los productos lácteos y huevos si se consumen con regularidad. Asimismo, es esencial cubrir sus requerimientos diarios con alimentos fortificados o suplementos de vitamina B12 si fuera necesario (9).

Por otro lado, debe cuidarse el consumo de algas y productos fermentados ricos en análogos de este micronutriente también denominados corrinoídes, ya que pueden bloquear la actividad de la verdadera vitamina B12 y enmascarar una deficiencia. El ácido fólico rico en dietas vegetarianas (encontrado en alimentos como el brócoli, espinacas o legumbres) puede también enmascararla (9).

Los alimentos que contienen vitamina B12 incluyen como fuentes principales el hígado ternera, almejas o salmón. Otros alimentos considerados fuente de ella sería la carne, pescado, huevo, leche y demás derivados lácteos o frutos secos. Otros como levaduras nutricionales se encuentran fortificados en este nutriente, información que se detalla en el etiquetado nutricional (10).

La vitamina B12 adicionada a los alimentos es altamente biodisponible, especialmente en personas con déficit causado por una ingesta dietética inadecuada.

Tabla 2- Contenido de vitamina B12 en los alimentos

Ternera, carne magra	1,6	µg
Cerdo, lomo, crudo	0,4	µg
Jamón serrano	0,6	µg
Cordero, costilla, cruda	1,98	µg
Pollo, entero, con piel, crudo	0,34	µg
Pavo, crudo	2	µg
Conejo	10	µg
Huevos	2,5	µg
Salmón	5	µg
Caballa	9	µg
Sardinas	8,5	µg
Lubina	4	µg
Merluza	1,1	µg
Rape, crudo	0,9	µg
Sepia	2,5	µg
Mejillón, crudo	8	µg
Atún en conserva al natural	4	µg
Caballa en conserva en aceite de oliva	7,3	µg
Leche entera	0,3	µg
Yogur natural entero	0,4	µg
Queso fresco	0,66	µg

Estos datos de la tabla 2 se han obtenido de la referencia 10.

4.2.4 Ingesta diaria recomendada (IDR) de la vitamina B12

IDR se entiende por el nivel suficiente para satisfacer los requerimientos de nutrientes, (en este caso de cobalamina) de un 97-98% de todos los individuos sanos, teniendo en cuenta el sexo y etapa de la vida como aparece reflejado en la tabla 3.

Del mismo modo en la tabla se muestra **EAR** o requerimiento medio estimado. Este es el nivel de nutrientes diario que satisface de forma estimada los requerimientos de la mitad de los individuos sanos, teniendo en cuenta su sexo y etapa de la vida.

Se asume que un 50% de la vitamina B12 de la dieta es absorbida (12).

Deben consumirse 2,4 µg de vitamina B12 como recomendación para la población general. Sus requerimientos aumentan en situaciones como crecimiento, lactancia o vejez y debe cuidarse en casos de alimentación vegetariana mal planificada (12).

Tabla 3- Ingestas diarias recomendadas y requerimientos medios estimados de la vitamina B12

Grupo por edad y sexo	RDI	EAR
Hombres ≥ 19 años	2.4 µg	2.0 µg
Mujeres ≥ 19 años	2.4 µg	2.0 µg
Mujer embarazada	2.6 µg	2.2 µg
Mujer en periodo de lactancia	2.8 µg	2.4 µg
Niños		
0-6 meses	0.4 µg‡	
7-12 meses	0.5 µg‡	
1-3 años	0.9 µg	0.7 µg
4-8 años	1.2 µg	1.0 µg
9-13 años	1.8 µg	1.5 µg
14-18 años	2.4 µg	2.0 µg

Estos datos se han obtenido de la referencia 11.

4.2.5 Absorción

Como se menciona con anterioridad, es obtenida en alimentos de origen animal. De la vitamina B12 ingerida, llega a absorberse un 50%. Porcentaje que puede disminuir y varía en función de la cantidad ingerida (12).

En condiciones fisiológicas, existen 3 proteínas señaladas en la figura 2, que favorecen la absorción de la vitamina uniéndose a ella: haptocorrina (HC), factor intrínseco (FI) y transcobalamina (TC). La cobalamina, suele encontrarse unida a una de estas proteínas (14).

La digestión de la vitamina B12 se inicia en el estómago como se muestra en el esquema de la figura 2, donde las secreciones gástricas y proteasas la liberan de los alimentos, en este momento, se une a la haptocorrina, también conocida como proteína R, secretada en la saliva y resistente al pH ácido (13). A continuación, las secreciones pancreáticas degradan de forma parcial el factor o proteína R y es entonces cuando la vitamina B12 se une al factor intrínseco, una glicoproteína. Finalmente, este complejo B12-FI será absorbido en el **íleon**, entrando en las células entéricas por el proceso de endocitosis. En su interior, el FI se degrada y la cobalamina se libera uniéndose a la transcobalamina II, encargada de su transporte al resto de tejidos: hígado y otras zonas del organismo (13, 14).

Por lo tanto, el FI y la HC están fundamentalmente implicados en procesos de absorción intestinal, mientras que la TC, se encarga de los procesos de transporte a tejidos e internalización en células (13, 14). El defecto o deterioro de alguno de estos procesos, podría dar lugar a un estado de deficiencia de vitamina B12.

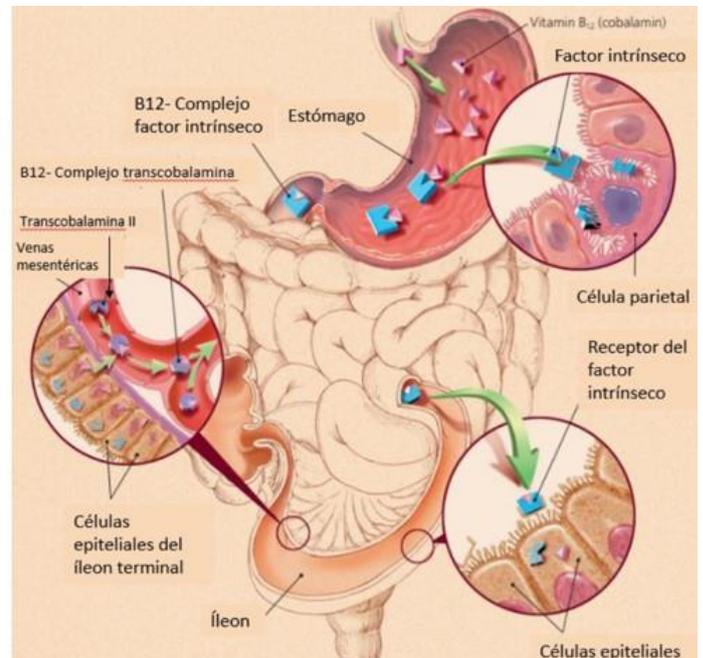
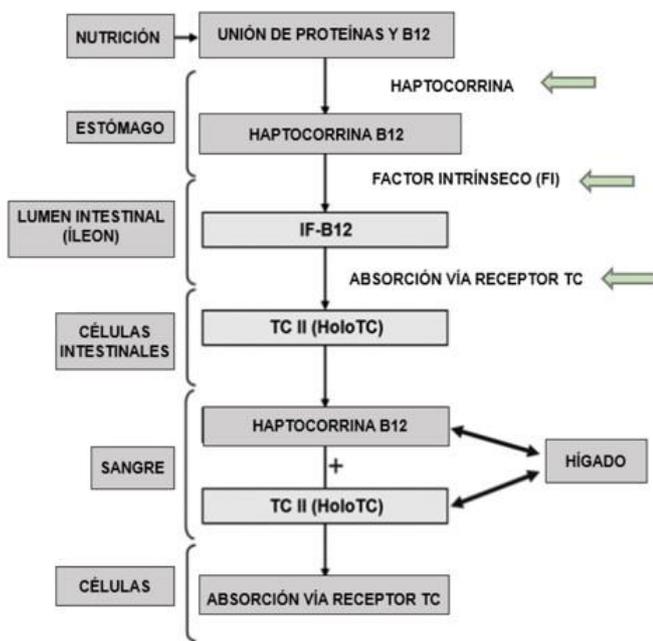


Figura 2- Transporte y absorción de la vitamina B12 (14,15)

En la figura 2 aparece esquematizado a la izquierda (14) el proceso de transporte y absorción de la Vitamina B12 con indicación de la zona donde se llevan a cabo los procesos desde el inicio de su digestión el estómago. Se refleja el mismo proceso de una forma más visual en el dibujo de la derecha (figura 2) obtenido de la referencia 15.

Tras el proceso de absorción, la vitamina circula por el sistema portal y se almacena en el hígado. Las reservas tisulares de vitamina B12 son amplias y pueden tardar años en vaciarse (3).

4.2.6 Hipervitaminosis e hipovitaminosis

Tanto niveles elevados como deficientes de vitamina B12 pueden tener efectos perjudiciales en la salud. En la práctica clínica es frecuente observar hipervitaminosis y carencia de cobalamina, en especial en personas mayores. La enfermedad por deficiencia ha sido ampliamente descrita, sin embargo, la hipervitaminosis o toxicidad de vitamina B12 a pesar de ser más frecuente que la deficiencia, especialmente en adultos mayores, es un resultado con frecuencia subestimado y poco diagnosticado (16).

La **hipervitaminosis** se manifiesta de forma inesperada y parece ser más frecuente que su carencia según algunos autores. Para mejorar el pronóstico, es preciso un estudio de la etiología (17, 18, 19).

Entre sus causas, destacan:

- Neoplasias sólidas: Entre los más frecuentes se encuentran cáncer de mama, colon, estómago y páncreas. Los altos niveles de cobalamina han sido descritos como marcadores potenciales de tumor con mal pronóstico. Así, un estudio prospectivo llevado a cabo por *Geissbühler y col.* (17) evaluó el pronóstico de pacientes con tumores e hipervitaminosis de vitamina B12 simultánea, finalmente determinaron que la presencia de esta última se asociaba a un pronóstico desfavorable, con una media de supervivencia de un mes aproximadamente. Las metástasis aumentaron su frecuencia en este grupo de estudio. (17)
- Enfermedad hematológica maligna: Distintos tipos de cáncer de la sangre como leucemia mieloide crónica o policitemia vera, producción aumentada de glóbulos rojos. (19)
- Enfermedad hepática aguda y crónica: El consumo de alcohol también se ha asociado con niveles altos de cobalamina. Un estudio demostró que el alcoholismo en presencia o sin alteraciones hepáticas y los cánceres, fueron las causas más frecuentes de hipervitaminosis de cobalamina. (17, 18, 19)
- Consumo en exceso de vitamina B12 (19)

El cuerpo almacena grandes cantidades de esta vitamina, por ello los síntomas de un déficit en sujetos con mecanismos de absorción normal, puede tardar años en manifestarse. El contenido de vitamina B12 almacenada en el hígado (3) de adultos es aproximadamente de 1 ug/g de tejido. Además, de forma diaria, se pierde una cantidad que oscila entre el 0,1-0,2 %. Es importante tratar cualquier deficiencia cuanto antes (20).

La **hipovitaminosis** de vitamina B12 es debida a diversas causas, fundamentalmente por una absorción inadecuada e insuficiente. Estas aparecen resumidas en la tabla 4. En personas mayores se encuentra con mayor frecuencia como se mencionó con anterioridad y se debe en la mayoría de situaciones, a enfermedades gástricas, intestinales o pancreáticas que conllevan una mala digestión o absorción del micronutriente (resección ileal, celiaquía, tumores); o menos común en nuestro medio, por un bajo aporte exógeno (vegetarianos estrictos que no tomen complementos vitamínicos) (4, 20). También pueden darse otras causas como medicamentos que interfieran en su absorción: p.ej. metformina o antiácidos (20).

Todos estos factores pueden dar lugar a una anemia megaloblástica por disminución o ausencia del FI con la consiguiente deficiencia de cobalamina. La macrocitosis o aumento del tamaño de los eritrocitos, suele ser uno de los primeros indicios de sospecha de déficit de vitamina B12. En ocasiones se acompaña de esplenomegalia, hepatomegalia y pueden desarrollarse síntomas gastrointestinales como dolor abdominal o pérdida de peso. Los síntomas neurológicos se desarrollan con independencia de los valores hematológicos anormales y muchas ocasiones en ausencia de los mismos (20).

Cualquier condición que enmascare la deficiencia, como podría ser una suplementación con folato, puede hacer que esta misma pase desapercibida y no se establezca el correspondiente tratamiento, propiciando que las manifestaciones neurológicas alcancen una irreversibilidad (4, 20).

Tabla 4 – Causas hipovitaminosis de vitamina B12 (20)

Causa	Fuente
Dieta inadecuada	Dieta vegetariana Amamantamiento por parte de madres vegetarianas Dietas de moda
Alteraciones de la absorción	Falta de factor intrínseco (gastritis atrófica metaplásica autoinmunitaria, destrucción de la mucosa gástrica o cirugía de bypass gástrico) Inhibición del factor intrínseco Disminución de la secreción de ácido Trastornos del intestino delgado (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, cáncer, trastornos biliares o pancreáticos) Competencia por la vitamina B12 (Infección por <i>tenia</i>) SIDA
Utilización inadecuada	Deficiencias enzimáticas Trastornos hepáticos Anomalía en el transporte de proteínas
Fármacos	Antiácidos, Metformina, Colchicina, Inhibidores de la bomba de protones (IBP). Etc.

4.2.7 Suplementación con vitamina B12

El déficit de vitamina B12 por lo general aumenta su incidencia con la edad y debe sospecharse en casos de glóbulos rojos con mayor tamaño de lo habitual, pancitopenia o con la presencia de síntomas neurológicos como demencias o neuropatías periféricas. El diagnóstico inicial se lleva a cabo con la determinación en sangre de vitamina B12 (25, 27). El problema reside en ciertos pacientes con niveles disminuidos, donde estos pueden aparecer normalizados y por esta razón, se recurre también a los niveles séricos de ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína total (tHcy) que resultan útiles en el diagnóstico. Niveles elevados en sangre de MMA (parámetro también medible en orina) o de Hcy pueden ser indicativos de deficiencia de vitamina B12 (27). Una vez confirmado el diagnóstico, debe investigarse la causa del déficit.

La suplementación es efectiva cuando a través de la dieta no llegan a cubrirse las necesidades del individuo y cuando el déficit existente es producto de alguno de los siguientes factores:

- Dieta insuficiente en dicha vitamina: es el caso de alcohólicos o vegetarianos (4).
- Problemas en la absorción de la vitamina. Aun aportándola a través de la dieta, nuestro cuerpo no es capaz de asimilarla de forma adecuada, como en casos de anemia perniciosa o gastritis atrófica.
- Otras causas gastrointestinales: enfermedad de Crohn, sobrecrecimiento bacteriano o resección del íleon (25).

No existen evidencias donde la forma de presentación de los suplementos de vitamina B12, mejore su asimilación con una forma u otra (24). Entre sus formas de administración, la vitamina B12 inyectable requiere de receta médica y se considera en pacientes con deficiencia o síntomas neurológicos severos (21). Las inyecciones comienzan de forma diaria durante una semana, luego semanalmente por un periodo de un mes y finalmente mensual o, si fuera necesario, directamente mensuales en función de los niveles de B12. Su administración vía oral también es eficaz y aceptada por los pacientes con déficit de esta vitamina de cualquier etiología. Sin embargo, algunos estudios afirman que existe moderada evidencia de mayor efectividad vía oral a medio plazo en el volumen sérico de cobalamina en estos pacientes (21, 22, 25).

A la hora de indicar un tratamiento, se debe siempre individualizar valorando la vía más adaptada a cada paciente ofreciendo ambas opciones (22). Las investigaciones que evalúan la alternativa oral sugieren que el cambio al tratamiento oral con cobalamina implica ahorros sustanciales en costes financieros, tiempo invertido por médicos y personal de la salud, siendo estos factores los que determinan esa preferencia de vía de administración (25, 28).

Para prevenir la reaparición de síntomas como debilidad en piernas, brazos o sensaciones de hormigueo y entumecimiento, entre otros, su suplementación debería efectuarse a lo largo de la vida manteniendo un rango de normalidad de la vitamina. Se ha visto que esta vitamina puede mejorar la memoria episódica en aquellos pacientes con niveles elevados de homocisteína sérica, aunque presenta poco efecto sobre la memoria episódica, velocidad de pensamiento y función ejecutiva o calidad de vida en aquellas personas con deterioro cognitivo leve (DCL) (24, 25).

La cantidad de vitamina que contienen los suplementos y que aparece expresada en el etiquetado, es muy variable y el organismo no llega a absorberla en su totalidad.

La metilcobalamina es una de las formas activas de la cobalamina, con lo cual, al ingerirse podría actuar directamente sin necesidad de ser procesada en el organismo. Sin embargo, estudios científicos revelan que la totalidad de sus formas siguen las mismas transformaciones químicas y son absorbidas a nivel intestinal con eficacia similar, por lo que no existen diferencias como para justificar la preferencia de metilcobalamina o cianocobalamina en la suplementación oral. No obstante, la cianocobalamina es de elección al ser la forma más estable y estudiada. Además, a largo plazo es segura incluso a altas dosis absorbiéndose con igual eficacia que otras formas de esta vitamina en nuestro organismo. De forma contraria, la metilcobalamina presenta menor estabilidad y evidencia científica sobre su seguridad a largo plazo, con lo que constituye una opción secundaria de tratamiento (23).

5. JUSTIFICACIÓN PERSONAL

Las vitaminas engloban un campo muy amplio con infinidad de funciones esenciales en el organismo. Sin embargo, no se tienen tan en cuenta como otros nutrientes: hidratos de carbono, proteína o grasas.

En estos años de carrera, he podido estudiar el papel relevante de cada vitamina en el funcionamiento del organismo y por supuesto, la importancia de una dieta que aporte cantidades diarias necesarias de cada nutriente para evitar desarrollar enfermedades futuras.

Me interesa la especialidad clínica, que engloba las funciones que pueden verse comprometidas, manifestaciones clínicas y busca tratamientos con mayor evidencia y/o eficacia individualizando en cada paciente.

He centrado el trabajo en la vitamina B12 ya que es bastante conocida y está involucrada en diferentes afecciones. Me centro en su implicación en el campo de la cognición y en cómo sus requerimientos varían asociados a cambios propios del envejecimiento.

Un déficit de vitamina B12 continúa siendo en la actualidad, una problemática frecuente a nivel mundial que afecta especialmente a grupos vulnerables dando lugar a enfermedades o deterioros neurológicos y la anemia megaloblástica con mayor frecuencia. La calidad de vida del paciente y la de su entorno, se ve comprometida con la aparición de trastornos cognitivos; por lo tanto, es importante esclarecer la relación causal existente entre los niveles de esta vitamina y el consiguiente deterioro cognitivo y manifestaciones clínicas.

Es crucial que la población tenga en cuenta la importancia de cubrir el aporte de todos y cada uno de los nutrientes, en este caso de vitamina B12 como una prevención y de forma diaria, puesto que podrían desarrollarse síntomas adversos propios de una carencia, o bien a largo plazo dar lugar a enfermedades como demencias graves o trastornos del comportamiento en forma de irritabilidad o pérdidas de memoria.

Este trabajo de fin de grado constituye indirectamente otra justificación de la importancia del nutricionista en la clínica y entorno hospitalario, sin reconocer actualmente.

6. OBJETIVOS

6.2 OBJETIVO GENERAL

- El objetivo es realizar una búsqueda bibliográfica sobre la implicación de la vitamina B12 en distintas manifestaciones clínicas, prevención y tratamiento a nivel cognitivo y del envejecimiento.

6.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Actividad

- Establecer mediante una revisión bibliográfica las principales funciones de la vitamina B12 en el ser humano.
- Relacionar mediante una revisión bibliográfica la carencia vitamina B12 con el deterioro de las funciones cognitivas y neurológicas.
- Esclarecer mediante una revisión bibliográfica la variabilidad de sus requerimientos con el envejecimiento.

7. METODOLOGÍA:

Para el desarrollo del presente trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes páginas: Medline, Pubmed, Google académico, Cochrane library, Web Of Science (WOS), Scopus y Scielo. Se usó la página de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios para investigar las posibles interacciones entre medicamentos e interferencia en los niveles de vitamina B12.

Se usaron palabras clave en español e inglés: "B12", "Cognición", "Envejecimiento", "Eficacia de la suplementación", "Absorción vitamina B12" en páginas como pubmed o WOS.

Tras la lectura de varios datos, artículos, tesis doctorales, estudios y ensayos clínicos, se selecciona la información más relevante y que cuenta con mayor evidencia científica. En el apartado desarrollo se incluyen casos prácticos reales de pacientes con la finalidad de ampliar y reforzar la búsqueda.

8. DESARROLLO

Un buen aporte diario de todos los nutrientes constituye uno de los ejes centrales de nuestra salud. La ciencia de la nutrición tiene como principal objetivo individualizar la dieta a cada persona en función de su edad, preferencias o en su caso, enfermedad.

8.1 Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso biológico gradual propio de todo ser humano. Comienza después de la madurez y con el paso de los años las funciones del organismo y su estructura sufren variaciones. Existe una notable variabilidad en este proceso y en su velocidad tanto a nivel inter como intraindividual, debido a una interacción de la genética de la persona y el medioambiente, además otros condicionantes (26).

El déficit de vitamina B12 es una condición frecuente en personas de edad avanzada (33) como se indica en el apartado “introducción” y que reiteradamente se pasa por alto dadas las diversas manifestaciones clínicas que pueden originarse y que afectan al sistema neurológico, gastrointestinal, hematológico, cardiovascular, piel y mucosas (29, 30).

Las diversas presentaciones de la deficiencia de cobalamina se relacionan con síndromes nutricionales geriátricos como desnutrición proteico-calórica, problemas de malabsorción por baja acidez gástrica o hipoclorhidria, gastritis atróficas, pérdida de vitamina B12 de los depósitos hepáticos, cirugías gástricas previas o directamente la medicación de la persona. Además, en ancianos pueden encontrarse varios déficits simultáneos por malabsorción (27, 29, 31).

Paradójicamente, los niveles séricos elevados de la vitamina dan lugar a manifestaciones clínicas similares a la deficiencia de la misma (31). Estas aparecen mostradas en la Tabla 5 y se desarrollan debido a que se dificulta el proceso de absorción o liberación de B12 de los alimentos. Engloban síntomas anémicos por malabsorción relacionada con el factor intrínseco, alteraciones a nivel digestivo de tipo atrofia gástrica e hipoclorhidria (baja o nula producción de ácido clorhídrico), diarrea o glositis y por otra parte, la vitamina B12 es importante en particular en el funcionamiento óptimo del sistema nervioso central, pudiendo dar lugar a alteraciones neurológicas: desarreglos cognitivos leves como la pérdida de memoria o graves como las demencias (27, 28). Estos últimos están relacionados, según diferentes investigaciones, con déficits de folato y vitamina B12, así como concentraciones elevadas de homocisteína plasmática (31, 35).

En la tabla 5 aparecen resumidas las manifestaciones clínicas derivadas de niveles disminuidos de cobalamina. En términos generales: hematológicas, neurológicas, psiquiátricas y cardiovasculares (27, 29, 32).

Tabla 5- Manifestaciones clínicas del déficit de B12 y relación con síndromes geriátricos (32)

Manifestaciones clínicas del déficit de B12		
Tipo	Manifestaciones	Síndrome geriátrico
<i>Hematológicas</i>	Anemia megaloblástica Pancitopenia (leucopenia, trombocitopenia)	Anergia o incapacidad de reacción de los linfocitos ante un antígeno
<i>Neurológicas</i>	Parestesias Neuropatía periférica Enfermedad combinada de los sistemas (desmielinización de las columnas dorsales y tracto corticospinal)	Mareos Síncope Caídas Fragilidad Deterioro funcional
<i>Psiquiátricas</i>	Irritabilidad, cambios en la personalidad Demencia Depresión Psicosis	Deterioro cognitivo Caídas Fragilidad
<i>Cardiovasculares</i>	Riesgo aumentado de infarto de miocardio (hiperhomocisteinemia) Arterioesclerosis	Mareos Síncope Caídas
<i>Gastrointestinal</i>	Diarrea Pérdida de peso	Caquexia Anorexia del envejecimiento Malnutrición proteico-energética

En un estudio reciente, se publicó una incidencia de déficit de vitamina B12 en ancianos del 5-15% diagnosticados por niveles elevados de AMM y disminuida o normalizada cobalamina, la homocisteína por lo general se encontraba elevada. Sin embargo, la actual prevalencia es difícil de medir ya que los estudios difieren en los puntos de corte para analizar la deficiencia vitamínica en los niveles plasmáticos y en los métodos usados para su medición (31).

Está demostrado que ancianos institucionalizados con multitud de comorbilidades y aumento de dependencia son más propensos al déficit de esta vitamina que los ancianos no institucionalizados (31, 33).

Otros estudios informan de una asociación significativa entre niveles reducidos de vitamina B12 y desarrollo cognitivo que se combina con bajas concentraciones de ácido fólico (35).

Muchas veces, los síntomas los asocian a la falta de movilidad y al propio envejecimiento, lo que dificulta su identificación a tiempo enmascarando unos niveles vitamínicos anormales. Por ello, el diagnóstico precoz y tratamiento adecuados son fundamentales para evitar que las alteraciones neurológicas se vuelvan irreversibles o que una carencia excesiva derive en demencia.

Los objetivos de la suplementación son tratar de revertir los signos y síntomas propios de la deficiencia, reponiendo las reservas, determinando la causa y monitoreando o siguiendo la respuesta a la terapia establecida. En casos de demencia y daño neurológico, un aporte vitamínico con prontitud podría evitar que adquieran cronicidad (28).

Por su parte, los niveles séricos elevados de vitamina B12 o hipervitaminosis como se afirma en la introducción, pueden estar relacionados con entidades graves como tumores o patologías hepáticas y renales. Deberá investigarse la causa teniendo en cuenta el estado cognitivo y las posibles implicaciones en la calidad de vida del individuo. Constituye un predictor potencial de mortalidad en unidades geriátricas (17). Los ancianos constituyen un grupo de población vulnerable a estados de malnutrición y déficits específicos de nutrientes como folatos o vitamina B12, es importante un aporte adecuado que garantice un óptimo estado a nivel físico y cognitivo.

La deficiencia de cobalamina se acompaña por lo general de una elevación del aminoácido homocisteína que puede ser la causa de una mayor prevalencia de enfermedad coronaria asociada a la edad. Este aminoácido en altas concentraciones promueve la agregación plaquetaria y formación de trombos, aumentando el riesgo de arterioesclerosis. Además, es significativa la asociación entre déficit de esta vitamina y consumo de fármacos antiagregantes, indicados en pacientes con patología o factores de riesgo cardiovascular, más susceptibles a esta carencia (29, 35).

Se observan mejorías en la analítica tanto de este micronutriente como de sus metabolitos mediante un aporte de ácido fólico y B12. Sin embargo, la mejoría clínica requiere de distintas consultas para objetivar los beneficios.

En definitiva, las manifestaciones clínicas de la deficiencia de cobalamina son muy diversas y de variada severidad.

El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles séricos de cobalamina y si se observa la presencia de deficiencia, se llevan a cabo estudios a posteriori para identificar la causa y elegir el tratamiento más adecuado (27, 28). Cuando no existe déficit, los pacientes se tratan generalmente con cobalamina administrada por vía parenteral o intravenosa (31). Debe investigarse la posible carencia en todos los pacientes ancianos

con desnutrición, los internados en instituciones y hospitales psiquiátricos y aquellos con manifestaciones hematológicas y neuropsiquiátricas que sugieran un posible déficit de cobalamina (36).

La evidencia científica muestra que la adherencia a la dieta mediterránea (34) se ha asociado a menor riesgo de diversas enfermedades relacionadas con la edad incluida la demencia, protege frente al deterioro cognitivo y los síntomas depresivos durante el envejecimiento. Para mejorar la calidad de vida de las personas mayores, es imprescindible mejorar los niveles de actividad física e instaurar hábitos alimenticios saludables mediante una dieta flexible que se adapte a cada individuo y aporte todos y cada uno de los nutrientes respetando las ingestas diarias recomendadas como estrategia de prevención efectiva (31, 33).

8.2 Medicamentos que pueden interferir en la absorción de la vitamina B12

La vitamina B12 puede interactuar en ocasiones con ciertos medicamentos afectando a sus niveles séricos.

- **Metformina:** Medicamento utilizado en el tratamiento de la prediabetes y diabetes tipo II, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y ejercicio prescritos no son suficientes por si solos para un correcto control glucémico.

Un uso prolongado del medicamento y en concreto en ancianos puede interferir en su absorción reduciéndola y disminuyendo sus niveles (37).

En pacientes con anemia megaloblástica es recomendable considerar esta etiología.

- **Antiácidos, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) o bloqueantes H2 (ranitidina, famotidina):** Los inhibidores de la acidez gástrica son usados para tratar problemas digestivos como el reflujo esofágico (RGE) o la úlcera péptica. Estos medicamentos retrasan la liberación de ácido clorhídrico en el estómago provocando una deficiencia de cobalamina por un uso crónico (37).
- **Colchicina:** Medicamento perteneciente al grupo de “antigotosos” utilizado en el tratamiento de ataques agudos y crónicos de gota. La absorción de cobalamina puede alterarse debido a una administración crónica o altas dosis del medicamento. En este caso, es posible que deban aumentarse las dosis de vitamina (38).
- **Cloranfenicol:** Antibiótico bacteriostático para tratar infecciones graves inhibiendo la síntesis proteica bacteriana. Debe reservarse para infecciones mortales como septicemias o neumonías, estando contraindicado si es posible el uso de otro medicamento en su lugar. El cloranfenicol puede disminuir los efectos de la vitamina B12 retardando la maduración de los eritrocitos (39).

8.3 Asociación vitamina B12 y procesos cognitivos

La **cognición** hace referencia a procesos mentales involucrados en la memoria, atención, aprendizaje, razonamiento y funciones ejecutivas que habilitan para procesar información (42). El desarrollo cognitivo describe la maduración de dichos procesos en las primeras etapas de la vida.

Se considera que la función cognitiva es resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales, entre los que se haya la alimentación (44).

Un correcto funcionamiento cognitivo es esencial para alcanzar la autonomía del individuo, sumándose a mayores un buen estado anímico, físico y socioambiental. Esta función se ve alterada a medida que envejecemos, ya que cuando una persona envejece, también de forma simultánea lo hace su cerebro (“envejecimiento cerebral”). En el anciano sano, esta disminución fisiológica de las funciones cognitivas no altera su capacidad de realización de actividades de la vida diaria (AVD) (42).

Las alteraciones neurológicas relacionadas con la vitamina B12, son muy variadas e inespecíficas como aparece reflejado en la tabla 6. Desde deterioro cognitivo leve (DCL) hasta moderado y grave (demencia). Se deberá considerar que la afectación neurológica en mayor o menor grado de severidad puede ocurrir en ausencia de anemia en una importante proporción de pacientes (40, 42). Como factores de riesgo del DCL, se encuentra la edad, el bajo nivel cultural, factores genéticos, riesgo aumentado vascular, trastornos endocrinos y metabólicos (41) e infecciosos.

En ocasiones, algunos pacientes presentan alteraciones únicamente demostrables electrofisiológicamente, lo que muestra personas asintomáticas ante la presencia de alteraciones neurológicas (40). Entumecimiento y cosquilleo de manos y pies, pérdida de memoria, labilidad emocional, desorientación, dificultades para caminar, demencia y rara vez delirio o coma. Los desórdenes mentales asociados al déficit de cobalamina son también frecuentes y pueden ser de tipo esquizoide, depresivo o paranoide (40, 41). Así, está ligado con padecer depresión severa y demás trastornos neuropsiquiátricos. Mientras unos autores confirman esa relación con estados depresivos, otros han estudiado su asociación con la alimentación vegetariana u omnívora, aunque la prevalencia del déficit es mayor en personas vegetarianas, la tasa de depresión es menor en este grupo, dando a entender que también pueden verse implicados otros factores como los ya mencionados (40).

Tabla 6- Alteraciones neurológicas asociadas a una carencia de B12 (40).

Degeneración combinada de los cordones espinales. Mirosis funicular		
Cordones posteriores	C. Laterales	Tracto espinotalámico
Acroparesias	Debilidad o paraplejía	Calambres
Incoordinación motora	Marcha espástica	Crisis abdominales tipo tabético
Síndrome de L'Hermitte	↑Reflejos tendinosos	
↓Sensibilidad vibratoria	Babinski positivo	
Ataxia sensitiva		
↓Reflejos tendinosos		
Alteraciones cerebrales: Demencia Desorientación Apatía Irritabilidad Depresión Psicosis		
Alteraciones de los nervios craneales: Disminución de la visión (nervio óptico) Alteraciones del olfato y el gusto		
Neuropatía periférica: Pérdida de la sensibilidad superficial Acroparesias Pérdida la sensibilidad vibratoria Disminución de los reflejos tendinosos		

Las complicaciones de tipo neurológico son el único síntoma clínico de déficit de cobalamina en al menos un 25% de casos encontrados, donde si la afección lleva presente mucho tiempo, dichos síntomas no son reversibles (41). Los niveles reducidos de este micronutriente dañan la vaina de mielina que recubre los nervios craneales, espinales y periféricos (40, 41).

Ha sido relacionada con la enfermedad de Alzheimer (el tipo de demencia más común), aunque esta asociación aún no está del todo clara (42). Si bien el déficit de esta vitamina puede conducir a la disminución de la síntesis de metionina afectando adversamente a las reacciones de metilación, fundamentales en el metabolismo de los componentes de la vaina de mielina de células del sistema nervioso así como neurotransmisores (42). Además, dicha carencia conlleva una acumulación de homocisteína y ácido metilmalónico que podrían contribuir en las características neuropatológicas de la demencia (41).

La vitamina B12 es un micronutriente necesario para la síntesis y metilación de ADN de novo, fundamental para la división y crecimiento celular, incluso en el feto y cerebro en desarrollo como se menciona en anteriores apartados. Un estado inadecuado de este nutriente puede conllevar daño neuronal e incluso atrofia cerebral (42).

Ya desde etapas tempranas, concretamente en el útero se asocia con problemas de crecimiento y función psicomotora y cerebral; un déficit precoz puede ser irreversible.

Sin embargo, es precisa una mayor investigación para aclarar su papel en el desarrollo cognitivo (42). Los expertos declaran que prevenir una enfermedad multifactorial como la demencia y deterioros cognitivos, ciertamente podrían requerir un conjunto de factores además de ingestas adecuadas de vitamina B: alimentación saludable (41), dieta balanceada, dieta mediterránea, actividad física diaria y control de la presión arterial y el peso. Todo ello podría contribuir a reducir el riesgo de demencias como el Alzheimer (40).

En definitiva, los niveles séricos disminuidos de vitamina B12 están asociados con enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo (40, 43). Además, los desarreglos en este campo pueden derivar en una mala alimentación e ingesta dietética inadecuada.

El daño neurológico se relaciona con el incremento del MMA (síntesis anormal de ácidos grasos) y con la hiperhomocisteinemia producidos a raíz de la carencia. Algunos estudios reportan asociación con elevados niveles de MMA y menor rendimiento a nivel cognitivo: en la memoria, fluidez verbal o razonamiento no verbal (40, 42).

El ácido fólico y el complejo vitamínico B pueden controlar los niveles del aminoácido homocisteína (40). Esta se produce de forma natural en el organismo, pero con el envejecimiento sus niveles se van incrementando. Existen estudios que muestran como altos niveles de esta sustancia pueden dañar los vasos sanguíneos (41) y pueden conducir a una reducción del volumen del cerebro, provocando un incremento en el riesgo de demencia y deterioro cognitivo (40).

Una revisión Cochrane, basada en 2 estudios, no identificó ningún efecto de la suplementación con vitamina B 12 sola en la puntuación cognitiva en adultos.

Por su parte, un metaanálisis y una revisión identificaron una correlación entre la homocisteína total y la enfermedad de Alzheimer y sugirieron que el efecto se debía a niveles más bajos de vitaminas B12, B6 y folato. Estos estudios sugieren un papel de la vitamina B12 en la prevención del deterioro cognitivo (41).

Existe un pequeño subconjunto de demencias que son reversibles con la terapia de cobalamina, es un tratamiento económico y seguro. Este no mejora la cognición en pacientes sin deficiencia preexistente y que no muestren déficits claros y progresivos en el funcionamiento neurológico y/o cognitivo (43). Se necesitan estudios que se lleven a cabo durante periodos más largos de tiempo ya que las alteraciones neurológicas tienen un curso progresivo y lento y los niveles de cobalamina pueden tardar años en agotarse; ensayos clínicos grandes y con buenos recursos para cerrar las brechas en nuestra comprensión actual de la naturaleza de las asociaciones de insuficiencia de vitamina B12 y enfermedades neurodegenerativas (43).

8.3.1 La homocisteína

La Homocisteína se obtiene a partir de la metionina (su aminoácido precursor) es un aminoácido azufrado que el cuerpo utiliza para la producción de proteínas (45) y péptidos involucrados en importantes funciones metabólicas.

Por lo general, la vitamina B12, B6 y el ácido fólico participan en su catabolismo para dar lugar a otras sustancias necesarias para el organismo (45).

La homocisteína restante del torrente sanguíneo no debe ser elevada (hiperhomocisteinemia), pues podría significar una alerta de deficiencia vitamínica o enfermedad cardiovascular y aumentar el riesgo de deterioro cognitivo (40, 46). Mantener los niveles de este aminoácido en un rango de normalidad es fundamental para evitar el desarrollo de perjuicios en las funciones cognitivas de los individuos. Sin embargo, los niveles pueden alterarse por otras causas como la edad (niveles aumentan), sexo (los hombres presentan niveles superiores), consumo de alcohol y/o tabaco o el uso de suplementos de vitamina del complejo B (45, 46).

La prueba de causalidad requiere de ensayos de intervención con tratamiento de reducción de la homocisteína total, generalmente mediante la administración de vitamina B12 para comprobar si se reduce el riesgo de enfermedad.

Son necesarios más estudios en este ámbito. No obstante, está establecido que los niveles totales elevados de este aminoácido observados en la homocisteinuria, derivan en graves complicaciones e incluso muerte prematura. Por su parte, los resultados negativos podrían prevenirse reduciendo la tHcy (46).

Existe actualmente una considerable evidencia que muestra una asociación de niveles de homocisteína total moderadamente elevados con demencia y deterioro cognitivo (40, 46). Este aumento se ha relacionado con un tamaño más pequeño de varias regiones del cerebro. Distintos estudios experimentales afirman que la homocisteína es neurotóxica, lo que posiblemente podría explicar su asociación con la atrofia cerebral y el deterioro de aspectos relativos a la cognición (46).

Los hallazgos epidemiológicos y experimentales conjuntamente revelan esa causalidad de la homocisteína alta o el folato bajo en el deterioro cognitivo y afección a nivel cerebral en los ancianos, pero se requieren resultados de ensayos de reducción de este aminoácido en mayor medida para poder concluir este hecho (46).

El mejor enfoque en aquellos pacientes con niveles aumentados del aa, es informarles de los posibles riesgos que conlleva y recomendarles siempre un estilo de vida saludable que no solo va a disminuir los niveles de tHcy sino que promoverá la salud independientemente de si la homocisteína es una causa o un marcador de enfermedad (45, 46).

8.3.1.1 Metabolismo de la homocisteína

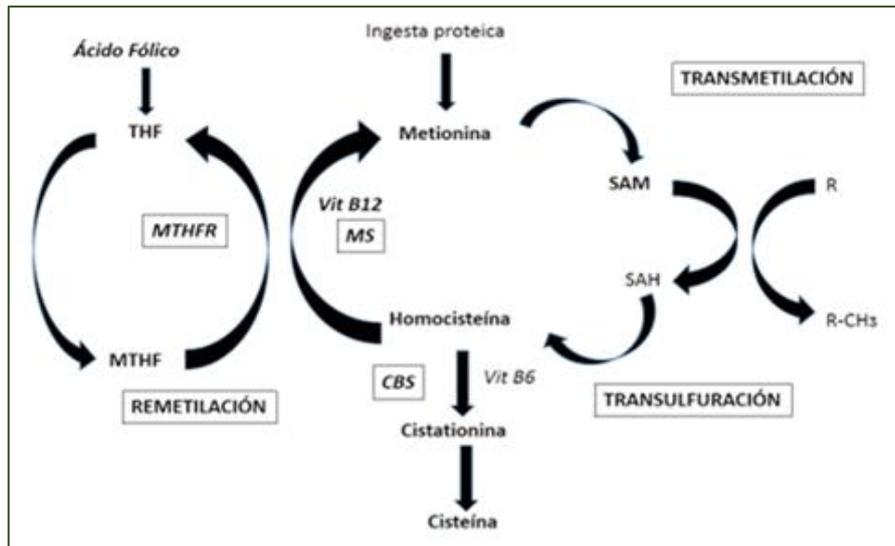


Figura 3-Metabolismo de la homocisteína (47)

La homocisteína deriva del aminoácido esencial metionina. El ciclo comienza cuando se obtiene mediante la dieta este último, el cual reacciona con el trifosfato de adenosina (molécula de tipo nucleótido) para formar un cosustrato y donante de metilo denominado S-adenosil metionina (SAM).

Unas enzimas catalizan la reacción en la que la S-adenosil metionina dona un grupo metilo a varias moléculas, donde se incluyen el ADN, ARN y proteínas ($R \rightarrow RCH_3$), y en el proceso es desmetilado a S-adenosil homocisteína (SAH).

SAH es el precursor de toda la homocisteína producida en el cuerpo. Esta puede ser o bien remetilada a metionina o bien sufrir una transulfuración a cisteína (aa no esencial importante en la protección del organismo) o sulfatos (47).

En el proceso de remetilación la homocisteína puede metilarse de nuevo dando lugar a una regeneración de la metionina, imprescindible en las funciones neurológicas más básicas. El metil-tetrahidrofolato (MTHF) o folato biológicamente activo, dona grupos metilo en una reacción catalizada por la enzima metionina-sintasa (MS) y utiliza la B12 como cofactor, o mediante una reacción catalizada por betaína-homocisteína metil transferasa activa sólo en el hígado. En este proceso se observa la relevancia de ambas vitaminas (B12 y B9) para poder obtener aminoácidos que desempeñan funciones de vital importancia para el organismo (47, 48). De esta forma, las dos vitaminas aparecen reflejadas en las figuras 3 y 4, ambas del proceso de metabolismo de la homocisteína. La vía de transulfuración se inicia por la enzima cistationina beta sintasa (CBS), que requiere vitamina B6 como cofactor. Esta vía cuenta con una distribución limitada de tejidos y puede conducir a la formación de cisteína que posteriormente dará lugar a la molécula glutatión (antioxidante principal) o conducir a la eliminación de la homocisteína del organismo como taurina o sulfato inorgánico (47).

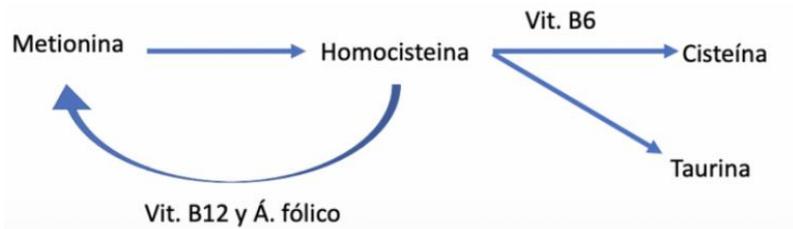


Figura 4- Implicación de las vitaminas en el metabolismo de la metionina (48)

En resumen, el ácido fólico y la cobalamina son esenciales en la conversión de homocisteína en metionina como puede comprobarse en las figura 4 de forma más simple. Por su parte, la vitamina B6 cataliza la conversión de homocisteína en los aminoácidos cisteína y taurina (48).

Unos niveles elevados de homocisteína en plasma muestran un fallo en el ciclo de la homocisteína-metionina, que puede derivar en problemas de salud desde el periodo prenatal hasta la edad adulta. Un defecto del ciclo resultaría tóxico para las células endoteliales vasculares y neuronales, y, por tanto, puede contribuir a la atrofia cerebral y la degeneración de las neuronas.

Otras vitaminas como la tiamina (B1), también se ha asociado a procesos de deterioro cognitivo y neurodegeneración. La deficiencia de alguna vitamina nombrada anteriormente, puede provocar una insuficiencia en la disponibilidad de grupos metilo, obstaculizando el adecuado metabolismo de mielina, neurotransmisores (NT) y fosfolípidos de membrana, que se verá reflejado en un deterioro del ámbito cognitivo. Pese a que algunos estudios no demuestren una relación directa entre las vitaminas y esta afección, existen resultados que revelan que las vitaminas B6 y B12 están en menor concentración en individuos enfermos que en individuos sanos (48).

8.3.2 Otros nutrientes relacionados con el desarrollo cerebral y la cognición

El cerebro requiere nutrientes para su formación, desarrollo y mantenimiento. Sus diferentes células necesitan alimentarse para cumplir sus funciones y algunas, necesitan nutrientes específicos para desarrollar su papel dentro de la compleja estructura del cerebro (44, 49).

En la dieta occidental cada vez se consume un menor número de frutas y vegetales lo que contribuye a la falta de vitaminas y minerales.

La glucosa es el principal sustrato energético del tejido neuronal, el cerebro humano requiere un aporte continuo para mantener sus capacidades cognitivas.

Existe evidencia de que las vitaminas del complejo B y en concreto la B1, B6, B12 y B9 (40,44), vitamina C (40) y minerales como yodo, magnesio y cinc, flavonoides, ácidos grasos poliinsaturados y pocas grasas saturadas son esenciales para el correcto funcionamiento cerebral (44), síntesis de neurotransmisores, mielinización o un menor deterioro de las funciones cognitivas (49).

La tiamina modula el rendimiento cognitivo en especial en ancianos y distintos estudios muestran mejora cognitiva con un correcto aporte la misma. Por su parte, el ácido fólico cumple funciones importantes de expresión génica y síntesis de ADN, siendo necesario en la síntesis de neurotransmisores que mantienen este tipo de funciones.

Proteínas y las vitaminas B12 y B6 se relacionan también de forma directa con la síntesis de neurotransmisores. Algunos minerales como el hierro, también colaboran en este proceso mientras otros como el yodo, intervienen en la síntesis de hormonas tiroideas, necesarias para el correcto desarrollo cerebral y mental.

Los antioxidantes (vitaminas C, E, A o cinc y selenio) desempeñan un papel importante en la defensa contra el estrés oxidativo asociado a deterioro mental y mejora de la cognición (40, 49).

La adecuada nutrición del cerebro mantiene la integridad estructural y funcional del tejido nervioso, mejorando la capacidad mental y previniendo el deterioro de la cognición asociado al envejecimiento (44, 49).

8.3.3 Casos clínicos

Para dotar el presente trabajo de mayor evidencia y veracidad, se incluye este apartado de casos clínicos poco comunes pero reales de pacientes con alteraciones en los niveles de vitamina B12 y sus correspondientes manifestaciones clínicas.

Caso clínico 1: Se trata de una paciente mujer de 70 años de edad con “síndrome neuroanémico”. En el año 2009 ingresa por presentar sensación de calambres en miembros inferiores, trastornos de inestabilidad de la marcha, además de acompañarse de cifras disminuidas de hemoglobina que resultaron en anemia megaloblástica.

La causa más frecuente de una hematopoyesis ineficaz es un déficit de cobalamina y/o ácido fólico. Como se menciona con anterioridad en esta búsqueda, es importante controlar el déficit enmascarado por cambios derivados del propio envejecimiento en pacientes de edad avanzada.

Una vez diagnosticada y establecida la causa de la carencia que derivó en anemia, se pautó tratamiento con vitamina B12 vía intramuscular de forma diaria durante la primera semana, luego una vez semanal durante un mes. La sintomatología neurológica y cifras de hemoglobina mejoraron de forma satisfactoria (50).

Caso clínico 2: Paciente varón de 59 años de edad con demencia por déficit de B12. Presentaba un cuadro clínico con fallos de memoria, apatía y depresión. Progresivamente se adicionaron conductas inadecuadas y alteraciones de la marcha con caídas frecuentes, lo cual fue motivo de ingreso.

Representa uno de los pocos y excepcionales casos de demencia reversible. La respuesta del cuadro neurológico fue adecuada al tratamiento con cobalamina, que asimismo coincidió con la mejoría del hemograma. Este hecho permite concluir que la demencia fue causada por un déficit de cobalamina.

El daño neurológico que deriva de su deficiencia puede ser consecuencia de alteraciones relacionadas con elevación de la homocisteína o por defectos en reacciones de metilación, mostradas en la figura 4. Adicionalmente fallos en la mielinización de las células nerviosas pueden también dar explicación a las alteraciones cognitivas del paciente (51).

Caso clínico 3: Se trata de 141 pacientes con anomalías neuropsiquiátricas debido a un déficit de cobalamina. Un 28% no presentaban anemia ni macrocitosis.

La sintomatología incluyó parestesia, ataxia, demencia, pérdidas sensoriales y trastornos psiquiátricos; síntomas neurológicos sin anemia de larga duración.

Las mediciones de ácido metilmalónico sérico y homocisteína total previa y posterior al tratamiento son de utilidad en el diagnóstico de estos casos, pues niveles elevados que retornan a normalidad tras la terapia, confirman la evidencia de la carencia de cobalamina.

La disponibilidad de estas pruebas debería permitir la detección de la carencia en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos inexplicables. Debe considerarse la terapia con cobalamina incluso en casos dudosos y de no ser posible la medición de estos parámetros (52).

8.4 Diagnóstico e indicaciones de administración

Es considerado el déficit vitamínico más frecuente (54). Las manifestaciones son variadas como podían observarse en la tabla 5 y su diagnóstico requiere de un estudio de la clínica del paciente acompañado de una valoración del laboratorio de dicha vitamina y sus metabolitos (54).

El tratamiento óptimo es la prevención (40) mediante un adecuado aporte diario de la vitamina ajustada a las necesidades de cada colectivo. Debemos obtener los nutrientes de los alimentos que consumimos diariamente. En algunos casos, alimentos fortificados y suplementos dietéticos podrían aportar nutrientes que no lleguen a consumirse en cantidades recomendadas.

Incluso con valores séricos normales de cobalamina, la carencia puede manifestarse en forma de sintomatología neuropsiquiátrica, siendo las cifras elevadas de homocisteína y metilmalónico las que mejoran con la administración de cobalamina (52, 54).

En caso de homocisteína aumentada y valores normales de metilmalónico, deben analizarse los valores de folatos. Cuando los valores de homocisteína tras la administración de vitamina B12 se volvían normales, estos eran indicativos de la existencia de bajos niveles de la misma en el organismo (54).

El objetivo principal del tratamiento consiste en tratar de revertir los signos y síntomas de deficiencia reponiendo las reservas corporales. Además, es fundamental identificar la etiología y supervisar la respuesta a la terapia. Se administra vitamina B12 en casos donde existe carencia: anemia perniciosa, embarazos, malabsorción, vegetarianos, neoplasias malignas a nivel intestinal o pancreático, etc. (54)

El tratamiento tradicional de las manifestaciones clínicas es la administración vía intramuscular de 1mg diario que pueden autoadministrarse durante una semana al inicio del tratamiento y posteriormente, pautas de 1mg semanal en función de la respuesta durante 4-5 semanas con la consiguiente dosis de mantenimiento de 1mg cada mes. En las primeras dos fases se busca rellenar los depósitos hepáticos y evitar una nueva depleción con el tratamiento mensual de mantenimiento (55).

La administración vía oral de la vitamina mejora los niveles séricos y previene complicaciones. Podrá administrarse de esta forma siempre y cuando el paciente no carezca de FI, ni padezca síndrome de malabsorción o anormalidades gastrointestinales que afecten la absorción. (0,5-1 mg diario) (55)

Sin embargo, mientras actualmente existen guías de actuación ante una hipovitaminosis, no existen pautas clínicas ante el hallazgo de hipervitaminosis de vitamina B12, relacionada con sintomatología inespecífica (vómitos o insomnio) y entidades graves como neoplasias o patologías hepáticas y renales. Por lo general el exceso se elimina por orina (53).

La cobalamina elevada puede comportarse como factor predictivo de mal pronóstico y en caso de cáncer diagnosticado, puede significar progresión del tumor. Si los resultados de pruebas frente a cualquier patología fuesen negativos, es recomendable una observación periódica si persiste con cifras elevadas de vitamina (17).

En resumen, el diagnóstico temprano del déficit de cobalamina es fundamental en población general (54), pero cobra mayor importancia en personas de riesgo como vegetarianos, ancianos o niños de madres vegetarianas (55).

Como método diagnóstico la cobalamina es un parámetro poco eficaz. Una vitamina B12 normal no excluye de deficiencia funcional de cobalamina, por tanto, es importante analizar los metabolitos dependientes de ella como son los ya mencionados ácido metilmalónico y homocisteína (40, 42, 46, 54).

Falsas elevaciones de la vitamina pueden deberse a síndromes mieloproliferativos (53), mientras valores falsos bajos se observan en casos de deficiencia de folato, embarazo, mielomatosis y carencia de transcobalamina. Los niveles pueden mostrarse normales en casos de disbacteriosis intestinal por la producción de cobalamina biológicamente inactiva por parte de las bacterias.

La mejor prevención es la fortificación alimentaria y suplementación asegurando cubrir siempre los requerimientos de cada paciente en función de sus condiciones (54, 55).

9 CONCLUSIONES

El estatus de cobalamina va condicionado por dietas que no cubran los requerimientos de vitamina B12 o bien por la presencia de alteraciones en la absorción tales como disminución de la secreción ácida o inhibición del factor intrínseco. A largo plazo, los niveles corporales de este nutriente que cumple funciones de mantenimiento del sistema nervioso previniendo trastornos a nivel neurológico, se ven afectados por estos factores siendo precisa la suplementación del nutriente.

Las cantidades diarias requeridas varían en función de la edad y condición de la persona, debiendo prestar especial atención a los grupos más vulnerables como pacientes de edad avanzada, más susceptibles a alteraciones en sus niveles. Los ancianos constituyen un grupo vulnerable a estados de malnutrición y déficits específicos de nutrientes como folatos o vitamina B12, es fundamental un aporte adecuado que garantice un óptimo estado a nivel físico y cognitivo.

Se confirma la relación existente entre las concentraciones de vitamina B12, homocisteína y trastornos de la cognición, con la búsqueda de casos reales con manifestaciones clínicas en este campo. El efecto neurológico más dañino de la deficiencia de vitamina B12 se relaciona con desmielinización de los nervios centrales y periféricos, que puede alcanzar irreversibilidad.

Los niveles séricos disminuidos de vitamina B12 están asociados con enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo. Además, la sintomatología neurológica puede derivar en una mala alimentación e ingesta dietética inadecuada.

La cobalamina es un parámetro poco eficaz como diagnóstico. El daño neurológico se relaciona con el incremento del MMA y con la hiperhomocisteinemia producidos a raíz de la carencia. Algunos estudios reportan asociación con elevados niveles de MMA y menor rendimiento a nivel cognitivo: en la memoria, fluidez verbal o razonamiento no verbal.

El tratamiento óptimo es la prevención mediante un adecuado aporte diario de la vitamina ajustada a las necesidades de cada colectivo

10 BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Dergal SB. Vitaminas y nutrimentos inorgánicos. En: Dergal SB. Química de los alimentos. 4ª edición. México: Pearson educación, 2006. 363-401.
- (2) H.-D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle. Vitamins. Food Chemistry. 4ª edición. Alemania: Springer, 2009. 403-420.
- (3) Vitamina B12: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [consultado 31 de mayo de 2022]. Disponible en:
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002403.htm>
- (4) Vitamina B12 [Internet]. Nih.gov. [consultado el 31 de mayo de 2022].
Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspañol/>
- (5) Zeuschner CL, Hokin, Bevan D, Marsh KA, Saunders AV, Reid MA, Ramsay MR. Vitamin B12 and vegetarian diets. The Medical Journal of Australia [Internet]. 2013;199(4):S27–32. Disponible en:
<https://www.mja.com.au/journal/2013/199/4/vitamin-b12-and-vegetarian-diets>
- (6) Vitamina B12 (Cobalamina). Nutrición y salud. Clínica Universidad Navarra [Internet]. cun.es. Disponible en: <https://www.cun.es/chequeos-salud/vida-sana/nutricion/vitamina-b12-cobalamina>
- (7) Dergal SB. Vitaminas y nutrimentos inorgánicos. En: Dergal SB. Química de los alimentos. 4ª edición. México: Pearson educación, 2006. 363-401.
- (8) Unizar.es. [consultado el 19 de junio de 2022]. Disponible en:
<http://milksci.unizar.es/bioquimica/temas/vitamins/vitaminab12.html>
- (9) Cristina Martínez Labari. El deportista vegetariano. En: Santos JI, Anchía IA. Alimentación y deporte. 1ª edición. Navarra: EUNSA; 2010. 223-248.
- (10) BEDCA [Internet]. Bedca.net. [consultado el 20 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.bedca.net/>
- (11) HD Belitz, W. Grosch, P. Schieberle. Vitamins. Food Chemistry. 4ª edición. Alemania: Springer, 2009. 403-420
- (12) Agata Sobczyńska-Malefora, Edgard Delvin, Andrew McCaddon, Kourosh R. Ahmadi & Dominic J. Harrington (2021) Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 58:6, 399-429, DOI: 10.1080/10408363.2021.1885339
- (13) Forrellat Barrios Mariela, Gómis Hernández Irma, Gautier du Défaix Gómez Hortensia. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 1999 Dic [citado 2022 Mayo 30]; 15(3): 159-174. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300001&lng=es
- (14) Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, Van Heerden PV. The role of Vitamin B12 in the critically ill--a review. *Anaesth Intensive Care*. 2016 Jul;44(4):447-52. DOI: 10.1177/0310057X1604400410. PMID: 27456173.
- (15) Robert C, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. *afp* [Internet]. 2003 [consultado el 20 de junio de 2022];67(5):979–86. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0301/p979.html>
- (16) Zulfiqar A-A, Andres E, Lorenzo Villalba N. HIPERVITAMINOSIS B12. NUESTRA EXPERIENCIA Y UNA REVISIÓN [Internet]. *Medicinabuenosaires.com*. [consultado 30 Mayo 2022]. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31671389.pdf>
- (17) Geissbühler P, Mermillod B, Rapin C-H. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: A prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 93-103.
- (18) Chiche L, Jean R, Romain F, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Médecine Interne* 2008; 29: 187-94.
- (19) Sánchez-Duque JA, Arce-Villalobos LR, Erazo-Muñoz MC, Santa-Suasa M. Hipervitaminosis B12: una mirada desde la atención primaria. *Semergen* [Internet]. 2021 [consultado 30 Mayo 2022];47(1):e3–4. Disponible en:
- (20) Johnson LE. Deficiencia de Vitamina B12 [Internet]. *Manual MSD versión para profesionales*. [consultado 2022 May 30]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-nutricionales/deficiencia-dependencia-e-intoxicaci%C3%B3n-vitam%C3%ADnica/deficiencia-de-vitamina-b12>
- (21) Markun S, Gravestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichierri G, Burgstaller JM. Efectos de la suplementación con vitamina B12 sobre la función cognitiva, los síntomas depresivos y la fatiga: una revisión sistemática, metanálisis y metarregresión. *Nutrientes*. 2021 12 de marzo; 13 (3): 923. DOI: 10.3390/nu13030923. PMID: 33809274; PMCID: PMC8000524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000524/>
- (22) Ganiele M. Suplementación de vitamina b12 en pacientes con déficit crónico. *Evid Act Pract Ambul*. Oct-Dic 2011;14(4):158-159. Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6057/3618>

- (23) Prev.es. [consultado el 20 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://prev.es/veggunn/suplementos-de-b12-metilcobalamina-o-cianocobalamina/>
- (24) Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005 [consultado el 31 de mayo de 2022];(3):CD004655. Disponible en:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004655.pub2/full/es>
- (25) Araya Quintanilla F, Arias S H, Hernández M, Inostroza Ú, Urzúa MJ. Efectividad DE la administración oral versus intramuscular DE vitamina b12 en pacientes con deficiencia: Revisión sistemática. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2016;43(2):11–11. Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v43n2/art11.pdf>
- (26) Redondo del Rio MP. Fisiopatología del envejecimiento [apuntes]. 3º Curso Grado en Nutrición Humana y Dietética 2020-2021. Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina, Nutrición. 2021[Inédito].
- (27) Deficiencia de vitamina B 12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada [Internet]. Elsevier.es. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-13052719>
- (28) Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 1;67(5):979-86. PMID: 12643357.
- (29) Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015 Apr;21(2):155-64. doi: 10.12809/hkmj144383. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25756278.
- (30) Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2014; 120:915–26.
Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780702040870000607?via%3Dihub>
- (31) Sola García R. Valoración de las vitaminas del grupo B en población de riesgo [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2006. Disponible en:
<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/1390/16537853.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- (32) OCAMPO CHAPARRO, José Mauricio . Déficit de vitamina B12 y desarrollo de síndromes geriátricos . *colombino Medicina*. [en línea]. 2013, vol.44, n.1, pp.42-45. ISSN 1657-9534. Disponible en:

- http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342013000100008&script=sci_abstract&tlng=es
- (33) Oliveira Martinho K, Luiz Araújo Tinôco A, Queiroz Ribeiro A. Prevalence and factors associated with vitamin b12 deficiency in elderly from Viçosa/mg, brasil. Nutr Hosp [Internet]. 2015;32(5):2162–8. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/9648.pdf>
- (34) Hernández-Galiot A, Goñi I. Adherence to the Mediterranean diet pattern, cognitive status and depressive symptoms in an elderly non-institutionalized population. Nutr Hosp [Internet]. 2017 [consultado el 31 de mayo de 2022];34(2):338–44. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017000200338&lng=en&tlng=en <https://www.webofscience.com/wos/scielo/full-record/SCIELO:S0212-16112017000200338?siiloViewRecordWarning=true> <https://www.webofscience.com/wos/scielo/full-record/WOS:000320305900001>
- (35) Vazquez-Pedrazuela M del C, Canton-Alvarez M-B, de la Fuente-Hontañon M del C, Soloaga-Morales A, Collazos-del Castillo J-M, Sertal-Parcero R. El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: estudio descriptivo. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2012 [consultado el 31 de mayo de 2022];47(6):259–61. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-el-deficit-vitamina-b12-acido-S0211139X12000650>
- (36) Información Científica (SIIC) SI. DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 EN PACIENTES ANCIANOS [Internet]. Siicsalud.com. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/69797>
- (37) Vitamina B12 [Internet]. Nih.gov. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspañol/>
- (38) PROSPECTO COLCHICINA SEID 1 mg COMPRIMIDOS [Internet]. Aemps.es. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/33720/Prospecto_33720.
- (39) Cloranfenicol [Internet]. Aeped.es. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cloranfenicol>
- (40) Sola García R. Valoración de las vitaminas del grupo B en población de riesgo [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2006. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/1390/16537853.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- (41) Vitamina B12 [Internet]. Linus Pauling Institute. 2014 [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-B12>
- (42) Venkatramanan S, Armata IE, Strupp BJ, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and Cognition in Children. *Adv Nutr*. 2016 Sep 15;7(5):879-88. doi: 10.3945/an.115.012021. PMID: 27633104; PMCID: PMC5015033.
- (43) Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Deterioro cognitivo y vitamina B12: una revisión. *Psicogeriatría Internacional*. Prensa de la Universidad de Cambridge; 2012;24(4):541–56 Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/abs/cognitive-impairment-and-vitamin-b12-a-review/2EE3400E317E7C82300369F195A7FEBD>
- (44) Por F. ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO COGNITIVO [Internet]. Org.es. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.fen.org.es/blog/alimentacion-y-desarrollo-cognitivo/>
- (45) Prueba de homocisteína: Información en MedlinePlus sobre pruebas de laboratorio [Internet]. [consultado 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-homocisteina/>
- (46) Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* [Internet]. 2006 [consultado el 31 de mayo de 2022];136(6 Suppl):1731S-1740S. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article/136/6/1731S/4664474?login=false>
- (47) Redalyc.org. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3729/372953984008/html/>
- (48) Moreno L. ¿Puede la vitamina B prevenir el deterioro cognitivo? [Internet]. Blog de Farmacia. 2021 [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://blog.uchceu.es/farmacia/puede-la-vitamina-b-prevenir-el-deterioro-cognitivo/>
- (49) Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, López Sobaler AM, Ortega RM. Estrategias nutricionales que mejoran la función cognitiva. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 [consultado el 31 de mayo de 2022];35(Spec6):16–9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200005

- (50) Álvarez Escobar M del C, Lima Gutiérrez H, Hernández Falcón N, Torres Álvarez A, Torres Álvarez AY. Neuroanemic Syndrome in elder people: Report of a case. *Rev médica electrón* [Internet]. 2009 [consultado el 31 de mayo de 2022];31(3):0–0. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000300019&lng=en&tlng=en
- (51) Bonet J, Damián M. Demencia por déficit de vitamina B12: reporte de caso. *Arch méd Camagüey* [Internet]. 2014 [consultado el 31 de mayo de 2022];18(2):209–17. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000200007
- (52) Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1988;318(26):1720–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198806303182604>
- (53) Comunicaciones y Congresos semFYC [Internet]. *Comunicacionescongresosemfyc.com*. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en:
<https://www.comunicacionescongresosemfyc.com/comunicacion/hipervitaminosis-b12-y-ahora-que-hago-poster>
- (54) Pagoaga A, Interiano V, Reyes E. Déficit de Vitamina B12 y manifestaciones psiquiátricas. *RHPP*. 2016; 10: 47-52. Disponible en:
<http://www.bvs.hn/RHPP/pdf/2016/pdf/Vol10-1-2016-9.pdf>
- (55) FICHA TECNICA OPTOVITE B12 1.000 MICROGRAMOS SOLUCIÓN INYECTABLE [Internet]. *Aemps.es*. [consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48877/FT_48877.html