

Deficiencia de vitamina B₁₂: ¿tratamiento oral o parenteral?

Vitamin B₁₂ deficiency: Oral or parenteral treatment?

MsC. Mariela Forrellat Barrios¹ y Prof. Porfirio Hernández Ramírez¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

El tratamiento tradicional de la deficiencia de vitamina B₁₂ ha sido la administración de cobalamina en inyecciones intramusculares periódicas siguiendo diferentes esquemas, en dependencia de la severidad del déficit y el cuadro clínico instalado. A pesar de que desde los años 50 y 60 del pasado siglo se planteó que la terapia con vitamina B₁₂ por vía oral es tan eficaz como las inyecciones en el tratamiento de esta deficiencia, en la práctica este parece ser un hecho poco aceptado. Las investigaciones encaminadas a evaluar esta alternativa y el por qué aún su uso no ha sido del todo extendido, sugieren que el cambio de los pacientes a tratamiento oral con vitamina B₁₂ implica ahorros sustanciales en términos de costos financieros, tiempo aportado por médicos y personal de salud e inconvenientes y molestias a los pacientes, los que por lo general, aceptan bien el cambio de terapia.

Palabras clave: deficiencia de vitamina B₁₂, vitamina B₁₂ oral.

ABSTRACT

Traditional treatment of Vitamin B₁₂ deficiency has been the Cobalamin administration via periodic intramuscular injections following different rules depending from deficit severity and clinical picture present. Despite that from 50s and 60s of past century, it was established that oral B₁₂ therapy is as effective as injections ones in treatment of this type of deficiency, in practice it looks like a not very accepted fact. Researches aimed to assess this alternative, and why still its

use has not been completely understood, suggest that the change to a Vitamin B₁₂ treatment implicates significant savings in terms of financial costs, time of physicians and health staff, and the drawbacks and annoyances for patients, whom in general, accept well the change of therapy.

Key words: B₁₂ vitamin deficiency, oral B₁₂ vitamin.

INTRODUCCIÓN

La vitamina B₁₂ o cobalamina es esencial en numerosas reacciones bioquímicas en las que se requiere redistribución de átomos de hidrógeno o carbono; tal es el caso de la transferencia de grupos metilos y las reacciones de metilación, imprescindibles para la síntesis y metabolismo de neurotransmisores y fosfolípidos del sistema nervioso central. Del mismo modo interviene en la síntesis de ácidos nucleicos, especialmente del ADN, en la hematopoyesis y en el metabolismo de los ácidos grasos y aminoácidos que se incorporan al ciclo de los ácidos tricarbóxicos en la mitocondria.¹

La deficiencia de cobalamina puede llevar a desórdenes hematológicos como la anemia, y neuropsiquiátricos como neuropatía, mielopatía, demencia, depresión, pérdida de memoria y enfermedad cerebrovascular, que en muchos casos pueden revertirse con un diagnóstico temprano y el rápido tratamiento.^{1,2}

La prevalencia real de deficiencia de vitamina B₁₂ en la población general no se conoce. Sin embargo, se sabe que su incidencia aumenta con la edad. Algunos autores han señalado que aparece aproximadamente en el 20 % de los pacientes mayores de 65 años estudiados,^{3,4} como consecuencia de la incapacidad de liberar la vitamina B₁₂ de las proteínas ingeridas (malabsorción alimentaria), malabsorción intestinal o ingesta inadecuada de la vitamina.^{1,4}

El tratamiento tradicional de este déficit vitamínico ha sido la administración de vitamina B₁₂ en inyecciones intramusculares periódicas siguiendo diferentes esquemas en dependencia de la causa de la deficiencia, de la severidad del déficit y del cuadro clínico instalado. Desde las décadas de los años 50 y 60 del siglo pasado se ha planteado que la terapia de remplazo con vitamina B₁₂ por vía oral es tan eficaz para el tratamiento de esta deficiencia como las inyecciones tradicionales.⁵ Sin embargo, se ha comentado que en la práctica, este parece ser el secreto médico mejor guardado.⁶

CONSIDERACIONES METABÓLICAS

El criterio de que los pacientes con anemia perniciosa no pueden absorber cantidades adecuadas de vitamina B₁₂ administradas por vía oral y que por lo tanto, requieren inyecciones intramusculares, está muy difundido. No obstante, se han aportado algunas evidencias de que la cobalamina oral es tan eficaz como la terapia parenteral. La racionalidad de suministrar cobalamina oralmente para tratar la

deficiencia de vitamina B₁₂, la anemia perniciosa y otros desórdenes como la deficiencia de cobalamina por gastritis atrófica en ancianos, se ha basado en el mejor conocimiento de las rutas de absorción de esta vitamina.⁷

La ruta clásica de absorción de vitamina B₁₂ involucra un sistema de transporte en el que intervienen el íleon terminal y el factor intrínseco secretado por el estómago. Este sistema garantiza, con una eficiencia del 60 %, la absorción de las pequeñas cantidades de vitamina B₁₂ necesarias para cubrir los requerimientos diarios (1-2,5 µg), y así garantizar las funciones metabólicas de esta vitamina.⁸

Entre los años 1950 y 1960, algunos investigadores suministraron evidencias de la existencia de una segunda vía de absorción de vitamina B₁₂, que no requería del factor intrínseco ni un íleon terminal intacto, y a través de la cual se absorbía por difusión pasiva aproximadamente el 1 % de altas dosis de vitamina B₁₂ (200-2000 µg o 300-100 000 µg). Se sugirió que la cantidad de cobalamina absorbida por esta vía sería más que suficiente para alcanzar los requerimientos diarios de esta vitamina. La respuesta hematológica y neurológica, la aceptación por los pacientes y los resultados a largo plazo, fueron muy buenos en los ensayos clínicos y de seguimiento realizados en los casos con deficiencia de vitamina B₁₂.^{7,8}

A pesar de estas evidencias, la terapia oral con vitamina B₁₂ aún no es ampliamente utilizada ni aceptada. En un estudio efectuado en Minneapolis se encontró que el 90 % de los internistas encuestados opinaba que la vitamina B₁₂ no podría ser adecuadamente absorbida sin el factor intrínseco y la mayoría de ellos no tenía conocimientos de que existiera una preparación oral de vitamina B₁₂ efectiva.⁶ No obstante, la eficiencia de la vitamina B₁₂ oral ha sido confirmada en 1998 en América⁷, así como por clínicos británicos y franceses.^{9,10} El único país con una experiencia extendida en la suplementación con vitamina B₁₂ oral en la práctica clínica es Suecia, donde las preparaciones orales de esta vitamina han estado disponibles en la clínica desde 1964 y donde están registradas las altas dosis de vitamina B₁₂ oral para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ a corto y largo plazo.¹¹

¿Que se ha planteado acerca de las dosis?

En muchos países la vitamina B₁₂ no es administrada oralmente para el tratamiento de la anemia perniciosa, debido principalmente al concepto ampliamente extendido en textos médicos de que la absorción es impredecible, además de aspectos relacionados fundamentalmente con el grado de aceptación de los pacientes. La preocupación acerca de su absorción proviene de estudios que informaron valores bajos de cobalamina circulante en pacientes que recibían de 100-250 µg diarios.⁸ Sin embargo, se han realizado estudios donde se ha correlacionado la dosis oral de cobalamina con la respuesta obtenida en enfermos con anemia perniciosa, en los que se ha apreciado una mejor respuesta de acuerdo con el aumento de la dosis, como se señala en la [tabla 1](#).¹²

Tabla 1. Relación entre dosis oral de cobalamina y respuesta en pacientes con anemia perniciosa

Dosis diaria (µg)	Respuesta
5-20	Inefectiva
80-150	Aumenta pero no restablece la concentración de cobalamina y hemoglobina circulantes
100-200	Adecuada para muchos pacientes
500	Satisfactoria, pero algunos pacientes solo alcanzan concentraciones circulantes en los límites normales inferiores debido a la variabilidad individual en la absorción
1 000	Respuestas satisfactorias a largo plazo

En estudios recientes se ha planteado que el índice de absorción es notablemente constante con dosis orales comprendidas entre 1 y 100 000 µg de hidroxicobalamina y que con 500 µg se alcanzan niveles de vitamina B₁₂ sérica adecuados. También se ha informado que la administración de 1 000 µg de cianocobalamina constituye una terapia de mantenimiento eficaz para la deficiencia de vitamina B₁₂ de diferentes orígenes, por lo que se ha recomendado el uso de esta alternativa como segura y eficaz.⁹

También se ha probado con resultados satisfactorios la vía de administración sublingual en dosis de 500 µg, para el tratamiento de etapas tempranas de la deficiencia y como alternativa para pacientes con dificultades al tragar.¹³ Sorprendentemente un estudio mostró que aún en pacientes que habían sido sometidos a gastrectomía, la deficiencia de vitamina B₁₂ podía ser revertida con suplementación oral.¹⁴

Aunque la vitamina B₁₂ generalmente es considerada como no tóxica y no tiene límite superior de tolerancia, se ha planteado que no se puede perder de vista que las preparaciones orales pueden tener diferente biodisponibilidad y por lo tanto, producir diferentes resultados.^{4,8} Igualmente no se ha establecido la efectividad de las tabletas de liberación lenta.¹⁵

En una comunicación efectuada en el 2006, se plantearon 2 regímenes orales con los que se puede alcanzar respuesta hematológica y neurológica en un corto tiempo en pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ y señalan como dosis diaria efectiva 1 000 µg o 2 000 µg durante 10 días, que después se suministrarían semanalmente y más tarde mensualmente.^{2,16,17}

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA TERAPIA ORAL

Hasta aquí parece evidente que la terapia oral puede ser bioquímicamente equivalente a la parenteral, pero hay otros aspectos que se deben considerar. Se ha indicado que la conveniencia de los pacientes debe ser un tema a la hora de valorar cualquier cambio de terapéutica, especialmente cuando se trata de una deficiencia que afecta con frecuencia a ancianos. En general se ha planteado una buena aceptación de la cobalamina oral. Otro aspecto práctico es que las inyecciones intramusculares suelen ser dolorosas, molestas y poco toleradas por muchos pacientes, sobre todo los más delgados.⁸ La terapia oral tendría otras ventajas para los pacientes, pues evita las visitas reiteradas al médico o al centro

de salud para recibir las inyecciones, con lo que se ahorra tiempo y dinero tanto en viajes como en menor costo del medicamento.¹⁸

Las inyecciones intramusculares aunque seguras, tienen otros inconvenientes, pues además de ser dolorosas implican un riesgo para el personal de salud que las administra, ya que se puede pinchar con las agujas usadas con sus correspondientes complicaciones, además de ocupar un tiempo que podría derivarse a otros servicios médicos.^{2,18}

Por otra parte, se ha señalado que el costo de la terapia parenteral para un año es considerable y el ahorro potencial por el cambio de todos los pacientes a terapia con cobalamina oral es sustancial. Este ahorro fue estimado para 5 años en cifras del orden de \$ 2,9 a \$ 17,6 millones, solamente en Notario.^{18,19} Este ahorro se asoció fundamentalmente con la disminución del número de visitas a centros de salud para recibir las inyecciones y la consiguiente reducción de la actividad del personal de salud por ese concepto.^{18,19}

En Suecia, los neurólogos y los psiquiatras están inclinados a preferir las inyecciones, al menos en las etapas iniciales del tratamiento de la deficiencia. La experiencia sueca sugiere que muchos pacientes están dispuestos para el régimen de tabletas, pero esto depende de su elección y la confianza en el médico.¹¹ Por otra parte, los médicos americanos, franceses y canadienses han argumentado que el tratamiento oral resulta más barato para el sistema de salud y la sociedad.^{6,9,18}

Varias investigaciones sugieren que la terapia oral con vitamina B₁₂ podría disminuir la carga de los médicos y el sistema de salud y aumentar el control del paciente sobre el tratamiento, además de evitarles molestias e inconvenientes, sin contar el ahorro que representa en recursos en los sistemas de salud. Sobre la base de esos estudios, algunos han sugerido a los médicos el cambio de los pacientes a la terapia oral con vitamina B₁₂, pero pocos han evaluado el criterio de los enfermos sobre la eficiencia de la vitamina oral.²⁰

En un estudio canadiense realizado en el 2005,²⁰ se pudo apreciar que los pacientes opinaban que las inyecciones eran desventajosas por estar asociadas con demasiadas visitas al proveedor de salud y un elevado costo en términos de viajes y parqueo.

La resistencia a discontinuar una terapia iniciada por un médico de confianza y respetado, así como la creencia de que las inyecciones intramusculares son más potentes y efectivas que los medicamentos orales, son algunas de las explicaciones de los pacientes resistentes a cambiar a la terapia oral.

Ahora bien, mientras que el tratamiento con vitamina B₁₂ oral puede utilizarse por muchos pacientes, este proceder podría ser inadecuado para aquellos con alguna dificultad para el manejo de los medicamentos orales, como es el caso de los que tienen una pérdida significativa de la memoria o disfunción cognitiva.^{8,20} La terapia oral también podría ser inadecuada para los que tengan dificultades para tragar, aunque esto sería algo relativo, pues se ha demostrado que la administración por vía sublingual sería igualmente efectiva.²⁰

Se ha demostrado que el régimen de dosis orales de vitamina B₁₂ es seguro desde el punto de vista de costo/efectividad, bien tolerado y aceptado por la mayoría de los pacientes. Para el tratamiento de los enfermos con deficiencia de vitamina B₁₂, que requieren tratamiento prolongado, se han recomendado las dosis que aparecen en la [tabla 2](#), de acuerdo con la vía de administración empleada.

Tabla 2. Dosis de vitamina B₁₂ recomendadas para tratamientos prolongados, según vía de administración

Vía de administración	Dosis inicial diaria	Dosis de mantenimiento
Oral	1 000 - 2 000 µg por 1 - 2 semanas	1 000 µg diarios
Intramuscular	100 - 1 000 µg por 1 - 2 semanas (pueden administrarse en días alternos)	100 - 1 000 µg cada 1 - 3 meses

Adicionalmente algunos investigadores han confirmado la experiencia previa de que la terapia con vitamina B₁₂ debe combinarse con folatos como medida de precaución debido a la interrelación de estas vitaminas en el ciclo de la metionina, teniendo en cuenta que la disminución del sustrato (ácido fólico) bloquearía la acción de la coenzima (vitamina B₁₂) y viceversa.^{7,11}

Se ha reportado que la mayoría de los pacientes que cambian para el régimen oral se muestran satisfechos y desean continuar con él, por lo que se ha sugerido que la terapia con vitamina B₁₂ oral debe ser considerada por lo médicos como una alternativa ventajosa para los enfermos, excepto en algunas situaciones específicas.^{8,11,20}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eussen SJ, de Groot LC, Jrosten LW, Bloo RJ, Clark R, Ueland PM. Effect of oral vitamin B₁₂ with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B₁₂ deficiency: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84:367-70.
2. Oh RC, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67:979-86.
3. Roth M, Orija I. Oral vitamin B₁₂ therapy in vitamin B₁₂ deficiency. *Am J Med* 2004;116:358.
4. Park S, Johnson MA. What is an adequate dose of oral vitamin B₁₂ in older people with poor vitamin B₁₂ status? *Nutr Rev* 2006;64:373-8.
5. Norberg B. Turn of tide for oral vitamin B₁₂ treatment. *J Intern Med* 1999;246:237-8.
6. Lederle FA. Oral cobalamina for pernicious anaemia: Medicine's best kept secret? *JAMA* 1991;265:94-5.
7. Kuzminski AM, Del Gracco EJ, Allen RJ, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
8. Eli M. Oral or parenteral therapy for B₁₂ deficiency? *Lancet* 1998;352:1721-2.
9. Nyholm E, Turpin P, Swaim D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P, et al. Oral vitamin B₁₂ can change our practice. *Postgrad Med J* 2003;79:218-20.

10. Andrés E, Perrin AE, Demageat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003;14:221-6.
11. Nilsson M, Norberg B, Hultdin J, Sanström H, Wetsman G Lökk J. Medical intelligence in Sweden. Vitamin B₁₂ oral compared with parenteral. *Postgrad Med J* 2005;81:191-3.
12. Hathcock JN, Troendle GJ. Oral cobalamina for the treatment of pernicious anemia? *JAMA* 1991;265:96-7.
13. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. replacement therapy for vitamin B₁₂ deficiency: Comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:635-8.
14. Adachi S, Kwamoto T, Otsuka M, Fukao K. Enteral vitamin B₁₂ supplements reverse postgastrectomy B₁₂ deficiency. *Ann Surg* 2000;232:199-201.
15. Salomon LR. Oral vitamin B₁₂ therapy: A cautionary note. *Blood* 2004;13:2863.
16. Kripke C. Is oral vitamin B₁₂ as effective as intramuscular injection? *Am Fam Physician* 2006;73:65 (Cochrane Briefs).
17. Butler CC, Vidal-Alaball J, Canning-John R, Mc Addon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency: A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279-85.
18. Van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B₁₂ injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Physician* 2001;47:79-86.
19. Vidal-Alaball J, Buttler CC, Potter CC. Comparing costs of intramuscular and oral vitamin B₁₂ administration in primary care: A cost-minimization analysis. *Eur J Gen Pract* 2006;17:169-73.
20. Kwong JC, Carr D, Dhalla IA, Tom-Kun D, Upshur REG. Oral vitamin B₁₂ therapy in the primary care setting: A qualitative and quantitative study of patient perspectives. *BMC Fam Pract* 2005;6:8-17.

Recibido: 12 de enero del 2009.

Aprobado: 20 de enero del 2009.

MSc. *Mariela Forrellat Barrios*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695. Fax (537) 6442334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu. Sitio Web: <http://www.sld.cu/sitios/ihj>