

METABOLISMO DE LA VITAMINA B₁₂

Absorción: La Vitamina B₁₂ o Cobalamina se obtiene a partir de alimentos de origen animal, en especial del hígado, la carne y el pescado, como también en el huevo y productos lácteos. Los microorganismos (bacterias) también pueden sintetizar ésta vitamina y los vegetales contienen muy pequeñas concentraciones de B₁₂, las cuales aumentan por contaminación bacteriana.

El proceso de absorción de la cobalamina es complejo, y requiere una serie de pasos intermedios que permiten que ésta pueda ser reconocida por receptores específicos a nivel del ileon distal (**Figura 1**). Luego de la deglución, la Vitamina B₁₂ es separada del alimento que la contiene por acción de la pepsina liberada en la cámara gástrica. Una vez libre en el estómago, se une a la “*proteínas ligadoras R*” o “*cobalofilinas*” que son secretadas en la saliva y deglutidas junto con el alimento. Ya en el duodeno, el complejo *cobalofilina - Vit. B₁₂* se descompone por acción de las proteasas pancreáticas, y es allí que la cobalamina nuevamente libre se une al *factor intrínseco*. Este último es liberado por las células parietales de la mucosa del fundus gástrico, pero se no se une a la B₁₂ en un medio ácido, por ello el complejo B₁₂ - *factor intrínseco* se forma a pH duodenal. Este último finalmente es endocitado por los enterocitos del ileon terminal, que expresan receptores específicos para el factor intrínseco, por lo cual este es un mecanismo absorbitivo de alta eficiencia.

Se ha demostrado que incluso en casos de déficit total de factor intrínseco, la administración de grandes dosis de vitamina B₁₂ por vía oral produce un aumento de las concentraciones plasmáticas y de sus reservas, por lo que hoy se cree en la

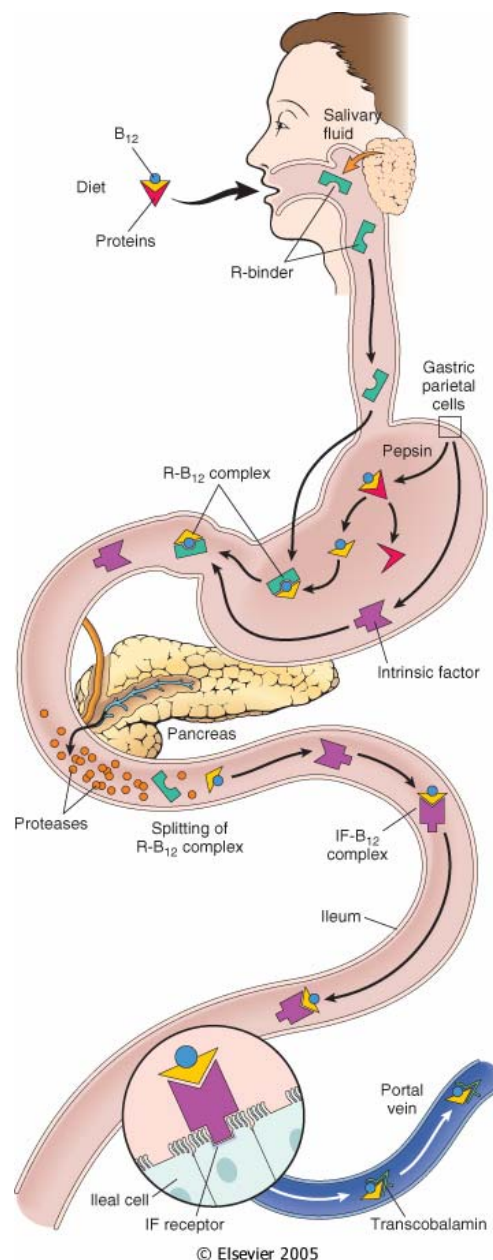


Figura 1 Esquema de absorción y transporte de la vitamina B₁₂

existencia de un mecanismo de absorción de B₁₂ independiente del factor intrínseco, aunque de baja eficiencia (aproximadamente 1%).

Transporte: Dentro del enterocito ésta vitamina se une a una proteína transportadora denominada “*transcobalamina II*”. El complejo es liberado a la sangre por el polo basolateral de la célula entérica y circulará hasta ser reconocido en los diferentes

órganos de la economía. La captación de B₁₂ unida a transcobalamina II será mayor en aquellos tejidos con alto recambio celular (alta tasa mitótica), como por ejemplo el epitelio del aparato gastrointestinal y las células hematopoyéticas de la medula ósea. La *transcobalamina I y III* se relacionan con el almacenamiento y posiblemente la eliminación de la vitamina B₁₂.

Reservas: La cobalamina se almacena en el hígado y en condiciones de déficit total de incorporación a través de la dieta, se contaría con reservas hepáticas por aproximadamente 3 años.

Causas de déficit: Si bien son muchas, esquemáticamente podemos decir que puede deberse a una *dieta inadecuada* o escasa en B₁₂, un *trastorno en su absorción* intestinal, un *aumento de las demandas*, o bien competencia por su captación (por ejemplo por parásitos intestinales).

Si bien existen condiciones de ausencia total de incorporación de B₁₂ en la dieta, esta no es una causa muy frecuente de déficit, debido a que está ampliamente distribuida en los derivados animales y que las reservas hepáticas son duraderas. No ocurre lo mismo en los regímenes de tipo vegetariano estricto.

La causa más frecuente del déficit es un trastorno en el complejo proceso de absorción de la B₁₂. Por ejemplo, el déficit de ácido clorhídrico y/o de pepsina que dificulta la separación de la vitamina del alimento, o deficiencia de factor intrínseco (*ver anemia perniciosa*) que dificulta su captación intestinal. También en trastornos de la secreción pancreática, por falta de proteasas que actúen a nivel duodenal separando la cobalamina de la proteína R.

Funciones biológicas: La Vit. B₁₂ participa en dos reacciones químicas esenciales para los seres humanos; una de ellas interviene la síntesis de las

bases del ADN (**Figura 2**); la segunda es intervenir en la isomerización del malonil-CoA a succinil-CoA.

En la síntesis del ADN, la cobalamina tiene un papel central, siendo el cofactor de una doble vía metabólica. Por un lado actúa como aceptor de un grupo metilo en la reacción de desmetilación del ácido N⁵-metil-tetrahidrofólico a tetrahidrofolato. Por el otro lado, como dador de grupos metilo a la reacción de metilación del aminoácido homocisteína que forma metionina. Ambas reacciones son catalizadas por la enzima “metionina sintasa”. De manera que un déficit de B₁₂, impide la obtención de THF a partir de N⁵-metil-THF.

El THF es necesario como cofactor de la enzima Timidilato sintasa que media la transformación del dUMP a dTMP, este último precursor directo en la síntesis del ADN. La consecuencia directa del déficit es una *alteración en la replicación celular*, que se manifestará en los tejidos de alto recambio como la mucosa gastrointestinal y el hemopoyético de la medula ósea, dando una *anemia megaloblástica* junto a *alteraciones de los glóbulos blancos* (ver anemia por déficit de B₁₂). Sumado a esto, *síntomas neurológicos* por alteración de la vaina de mielina debido a que se forman ácidos grasos anormales por la deficiencia del succinil-coA.

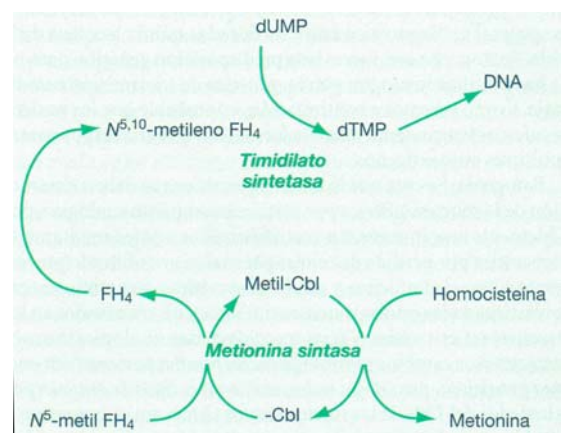


Figura 2 Interacción entre la vitamina B₁₂ y el ácido fólico en la síntesis de dTMP, precursor inmediato para la síntesis de ADN

METABOLISMO DEL ACIDO FÓLICO Y VITAMINA B₁₂

METABOLISMO DEL ACIDO FÓLICO (B₉)

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble que interviene en la síntesis del ADN y debe ser incorporada estrictamente de la dieta. La mayoría de las dietas mixtas normales contienen cantidades suficientes de folato para suplir los requerimientos diarios mínimos.

Absorción: Se obtiene a partir de alimentos de origen vegetal, en especial de hojas verdes como la espinaca, lechuga, espárrago y brócoli. Algunas frutas, particularmente los cítricos, el melón y la banana contienen cantidades importantes de Ac. Fólico. Finalmente, y en mucha menos cuantía encontramos folatos en derivados animales, dentro de los cuales el hígado es el más rico en ésta sustancia. Es importante destacar que si bien se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos, la cocción de los mismos destruye hasta el 95% de los folatos contenidos en ellos, debido a que son altamente sensibles al calor.

Debido a que los alimentos contienen folatos en forma de *poliglutamatos*, previamente a su absorción debe ser hidrolizado a monoglutamato. Esta reacción es catalizada por la enzima *folato hidrolasa* que se encuentra en el ribete en cepillo de la mucosa intestinal. El metil-tetrahidrofolato (metil-THF) es absorbido rápidamente en los enterocitos del yeyuno.

Transporte: el THF es transportado por la sangre en su mayoría en forma libre. Una porción sin embargo se une a la albumina y a otras proteínas plasmáticas. Desde allí será captado ampliamente por todos los tejidos, en especial aquellos con alto índice mitótico.

Reservas: Se almacena en el hígado. Las reservas de folatos son pequeñas, y en condiciones de balance negativo, o sea, cuando se utiliza más que lo que se incorpora, se produce el déficit en un

plazo no mayor a los 3 o 4 meses.

Causas de déficit: Puede ocurrir por una dieta baja en folatos o bien por malabsorción intestinal de los mismos. La deficiencia en la dieta es más frecuente en alcohólicos crónicos, indigentes y pacientes muy ancianos que, en general, se acompaña de otras carencias vitamínicas. Algunos fármacos, como por ejemplo los anticonceptivos orales, pueden interferir en la absorción de folatos. Una causa no menos importante es el concepto de *deficiencia relativa*, en donde la demanda aumentada de THF excede a la incorporación de la dieta, de manera que si bien el aporte de folatos en el alimento es normal, no alcanza para satisfacer las necesidades metabólicas aumentadas del paciente. Esto ocurre por ejemplo en el embarazo, lactancia, y en los cuadros clínicos asociados a aumentos en la eritropoyesis (como las anemias hemolíticas). Incluso puede estar aumentada su demanda en el cáncer diseminado, en donde la alta tasa de división celular agota las reservas de folato rápidamente.

Funciones Biológicas El THF interviene en la síntesis del ADN y en la metilación de la homocisteína para formar metionina. El THF sin embargo se obtiene a partir del precursor N⁵-metil-THF, por lo que se necesita una enzima que catalice la reacción. Esta enzima es la *metionina sintasa*, que utiliza como cofactor aceptor del grupo metilo a la vitamina B₁₂. De allí surge la íntima relación entre la cobalamina y el ácido fólico, ya que sin la primera no podemos obtener THF para la síntesis del ADN, aunque haya alta concentración de folatos en sangre. Por lo tanto, el déficit de ácido fólico causará muchos de los síntomas y signos del déficit de vitamina B₁₂, con excepción de los trastornos neurológicos por alteración de la mielina, ya que el THF no participa en esta vía metabólica.

Bibliografía Consultada:

- ✓ Tratado de Fisiología Médica 10ª Ed. Guyton - Hall
- ✓ Best & Taylor: Bases Fisiológicas de la Práctica Médica 13ª Ed. Dvorkin - Cardinali
- ✓ Patología Estructural y Funcional 7ª Ed. Robbins y Cotran