



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**Carencia vitamínica del grupo B: diferentes  
patologías**

Autor: Mireia González Drudes

Fecha: Febrero 2020

Tutor:María del Sagrario Vicente Antón

## ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	INTRODUCCIÓN .....	4
3	OBJETIVOS.....	4
4	METODOLOGÍA: .....	4
5	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	5
5.1	ESTRUCTURA Y FUNCIONES DEL COMPLEJO VITAMÍNICO .....	5
5.2	VITAMINA B12 O COBALAMINA .....	6
5.3	VITAMINA B9 O FOLATOS .....	8
5.4	VITAMINA B1 O TIAMINA .....	10
5.5	PRINCIPALES PATOLOGÍAS ASOCIADAS A UN DEFICIT VITAMÍNICO.....	11
5.5.1	ALZHEIMER:.....	11
5.5.2	ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: .....	13
5.5.3	DEFECTOS DEL TUBO NEURAL:.....	13
5.5.4	PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES: .....	14
5.5.5	BERIBERI:.....	15
5.5.6	SÍNDROME WERNICKE-KORSAKOFF:.....	15
6	RESULTADOS.....	16
7	CONCLUSIONES .....	19
8	BIBLIOGRAFIA.....	20

## 1 RESUMEN

Un conveniente desarrollo del rendimiento físico y mental está sujeto a múltiples factores. Las vitaminas del grupo B son uno de ellos. Un pequeño déficit de éstas puede conllevar consecuencias importantes. El bajo nivel de folatos, junto al elevado nivel de homocisteína, son factores de riesgo para la aparición de patologías como la demencia, enfermedad del Alzheimer y la depresión. Este déficit vitamínico es, además, la principal causa de problemas hematológicos como es la anemia megaloblástica. Para suplir esta carencia se emplean tratamientos con folatos, pero estos son lentos ya que suelen durar desde semanas a meses

Por otra parte el ácido fólico (B9) juega un papel muy importante en el embarazo. Un bajo nivel de éste puede suponer un fatal desenlace en el feto debido a un mal cierre del tubo neural. Además, patologías no tan conocidas como el Beriberi, pero altamente graves, se desarrollan por un déficit de vitamina B1. Todas estas patologías se pueden retrasar e incluso prevenir con una dieta adecuada y con la suplementación vitaminada necesaria en cada caso.

Palabras clave: folatos, vitamina B9, vitamina B1, demencia, anemia megalobástica, tubo neural y beriberi.

### ABSTRACT

There are many factors that influence our physical and mental performance. The B vitamins are one of them. A small deficit of them can have important consequences. Low levels of folate and high levels of homocysteine are risk factors for the development of diseases such as dementia, Alzheimer's disease and depression. This vitamin deficiency is also the main cause of hematological problems such as megaloblastic anemia. In order to compensate for this deficiency, treatments with folates are used, but these are slow since they usually last from weeks to months.

Folic acid (B9) also plays a very important role in pregnancy. A low level of it can mean a fatal outcome in the fetus due to a bad closing of the neural tube. In addition, pathologies not as well known as Beriberi but highly serious, develop due to a deficit of vitamin B1. All these pathologies can be delayed and even prevented with an adequate diet and with the necessary vitamin supplements in each case.

Key words: foltate, vitamin B9, vitamin B1, dementia, megaloblastic anemia, neurula tube and beriberi

## **2 INTRODUCCIÓN**

La definición de vitaminas según la FAO es “*sustancias orgánicas presentes en cantidades muy pequeñas en los alimentos, pero necesarias para el metabolismo*” (1). Se agrupan de manera conjunta porque son factores imprescindibles en la dieta para el correcto funcionamiento del organismo y porque se descubrieron al conocer las patologías que causaba su déficit.

Las vitaminas son A, B, C, D, E y K. En el presente trabajo se exponen únicamente las vitaminas del grupo B y sus patologías asociadas.

## **3 OBJETIVOS**

El principal objetivo de este estudio pretende profundizar en el conocimiento del grupo de vitaminas B, así como demostrar el impacto que produce en el organismo una carencia de dichas vitaminas. La ausencia de las mismas puede generar problemas tanto a nivel hematológico como a nivel cognitivo.

Para ello me baso en diversos estudios que demuestran que la insuficiente ingesta de vitamina B12 puede acarrear consecuencias como: enfermedades neurodegenerativas, Enfermedad del Alzheimer, la anemia megaloblástica o el déficit de vitamina B9 en el embarazo que puede tener un fatal desenlace. Lo mismo ocurre con la insuficiencia de vitamina B1 en pacientes alcohólicos o en población infantil, más vulnerables en este sentido.

## **4 METODOLOGÍA:**

Para la elaboración de este trabajo se ha recurrido a varias fuentes bibliográficas de diferente índole como fuente de información, consultando numerosos artículos científicos y ensayos clínicos, tanto en inglés como en español. Las bases de datos que han sido utilizadas para la revisión de los artículos científicos de relevancia han sido: PubMed, MedLinePlus, Scielo, Elsevier, Fundación Alzheimer España (FAE), Organización de las Naciones Unidas para alimentación y la agricultura (FAO) y el servidor de Google académico.

## 5 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 5.1 ESTRUCTURA Y FUNCIONES DEL COMPLEJO VITAMÍNICO

El complejo vitamínico B es un conjunto de 8 vitaminas (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 y B12) que tienen especial relación con el metabolismo de la célula. Son hidrosolubles, es decir, al cocinarlas si alcanzan una elevada temperatura se pueden perder por cocción y, si hay un exceso de éstas, se pueden eliminar por orina.

Se trata de una familia de nutrientes con diferentes funciones en nuestro organismo e importantes consecuencias en nuestra salud.

Este grupo vitamínico se localiza en grupos de alimentos muy variados, desde legumbres hasta verduras, carnes o pescados. Este hecho hace de especial importancia el conocer la dieta de ciertos pacientes ya que un tipo de dieta, por ejemplo vegana, puede complicar la presencia de estas vitaminas en nuestro organismo.

Dichas vitaminas tienen gran importancia ya que nos regulan la energía, es decir, en muchas ocasiones al sentir fatiga, cansancio o falta de fuerzas se achaca a un déficit de vitaminas B.

Las cantidades diarias recomendadas de cada una son:

VITAMINA	CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA
B1	1-1,2 mg
B2	1,3-1,6 mg
B3	14-18 mg
B6	1,2-1,5 mg
B9	300 µg
B12	2 µg

Datos de la tabla obtenidos de (2)

En este trabajo se profundiza en patologías relacionadas con el déficit de tres vitaminas en concreto: vitamina B12, B9 y B1.

La vitamina B1, o tiamina, ayuda a la célula a transformar los azúcares que se ingieren en la dieta. Esta vitamina tiene gran importancia en diversas funciones del organismo. Cabe destacar su importancia para el correcto funcionamiento de la estimulación cardiaca, nerviosa y muscular.

La vitamina B1 se encuentra en los cereales integrales, en las legumbres, en las semillas, en pescados como el atún, en la carne y también en el huevo. Todas las bebidas que contengan alcohol van a dificultar la absorción de dicha vitamina y serán responsables, en gran medida, de las patologías originadas (2).

La vitamina B9, o ácido fólico, interviene en la síntesis de ADN y también en el crecimiento y mantenimiento de los diferentes tejidos del organismo. Es por ello que esta vitamina es de gran importancia durante el embarazo.

La principal fuente de obtención de esta vitamina son las verduras de hoja verde, las frutas cítricas e incluso ciertas legumbres (2).

La vitamina B12, o cobalamina, se encarga del sustento del sistema nervioso y de la formación de glóbulos rojos de la sangre para la correcta oxigenación de los tejidos.

No se puede obtener de forma natural de los vegetales. Es por ello, que hay dietas en las que su ingesta se ve comprometida (es el caso de los vegetarianos estrictos). Se encuentra en el hígado, mariscos, carne, huevos y lácteos (2).

## 5.2 VITAMINA B12 O COBALAMINA

La cobalamina, o también conocida como vitamina B12, se obtiene a través de la dieta con la ingesta de productos lácteos, cárnicos o por la toma de huevos. La ingesta diaria recomendada en niños es de 0,5 µg al día(3). Sin embargo, en un adulto se recomienda la ingesta de 3 µg al día. Hoy en día hay una gran parte de la población que no alcanza estos mínimos recomendados. Esto hecho puede deberse a múltiples factores.

Uno de ellos es la malnutrición o desnutrición de la población así como el déficit de ingesta de alimentos ricos en vitamina B12 biodisponible. Esto suele darse en países en vías de desarrollo en la que no hay medios para tener una alimentación mínima y necesaria para cubrir estas necesidades.

Otro de los factores responsables de este mínimo nivel de cobalamina son los problemas de absorción intestinal. Para que el cuerpo absorba correctamente la vitamina B12 se requieren dos pasos. El primero de ellos es la disociación del alimento y la vitamina por acción del HCl. Y el segundo de ellos es la combinación de dicha vitamina con una proteína producida por el estómago denominada factor intrínseco facilitando así su absorción. Ciertas personas presentan una patología que impide la formación de dicho factor y con ello inhibe la absorción de la vitamina B12. Esta patología es la anemia megaloblástica.

Además también pueden darse problemas de resección del íleon terminal; el síndrome de asa ciega; la cirugía bariátrica; el abuso de IBP o antiH2 que influye en la no absorción de esta vitamina; enfermedades celíacas; enfermedad inflamatoria intestinal o pancreática.

Por último, los fármacos antiepilépticos y el óxido nitroso (NO) son causantes de la malabsorción de la cobalamina. EL NO se emplea por dentistas como anestésico local, pero también es empleado como droga de abuso.

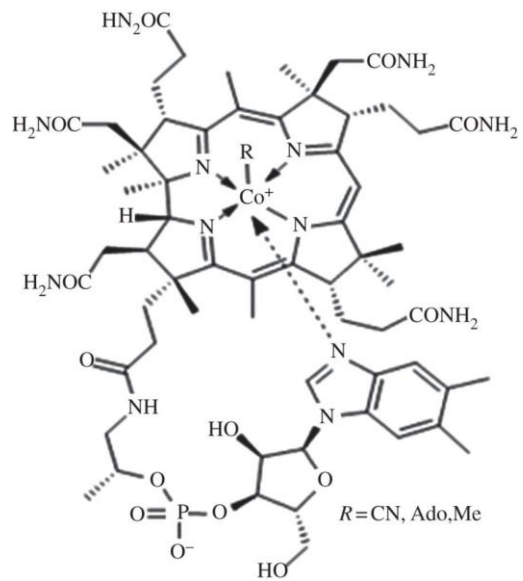


Ilustración 1 Estructura de la cobalamina. Imagen obtenida de (5)

La vitamina B12, al ingerir cualquier alimento rico en la misma, entra en nuestro organismo unido a una proteína (bien sea carne, huevo o leche) y al llegar al estómago, en medio ácido, por la acción enzimática de la pepsina se degrada y se libera la B12 quedando libre en el intestino. En el íleon, esta última, se une al factor intrínseco (glucoproteína producida por las células parietales de la mucosa gástrica) generando el complejo B12-FI. Ahí es donde se produce la absorción de la vitamina B12 y pasa a sangre. Para ello previamente se ha tenido que unir a los receptores ABC y ABCC1 para poder transportarse a la sangre.

Una vez en la sangre la cobalamina se une a transcobalaminas y éstas son las encargadas de dirigir a la vitamina a la célula hepática. La vitamina B12 entra por endocitosis al hepatocito lugar en el que se almacena y se transforma en sus dos formas activas: metilcobalamina y adenosilcobalamina. Ambas moléculas actúan como cofactores procesos de replicación celular, en la síntesis de ADN.

Estos cofactores son necesarios para la formación tanto de eritrocitos en la que si hay déficit de vitamina B12, disminuye la síntesis de ácidos nucleicos y se altera la maduración nuclear afectando así principalmente a las células de rápida proliferación; como para la función neurológica. En esta última, la vitamina B12, es muy importante en los procesos de mielinización tanto en el proceso inicial como en el de mantenimiento;

A su vez, es imprescindible para la síntesis del ADN ya que participa en el ciclo de timidina y purina que son dos bases nitrogenadas imprescindibles para la síntesis del ADN.

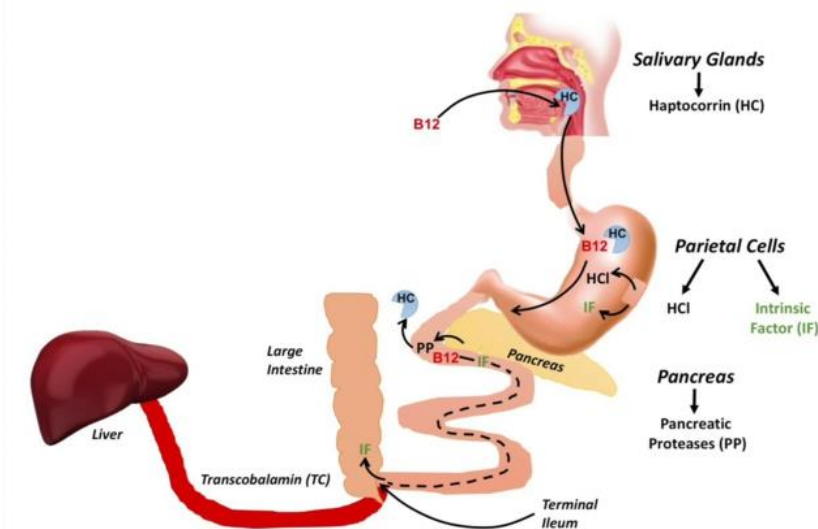


Ilustración 2 Proceso de absorción de la vitamina B12. Imagen obtenida de (4)

Este déficit vitamínico es característico de personas de avanzada edad, vegetarianos estrictos, alcohólicos crónicos y de aquellas personas que se han sometido a una reducción de estómago para pérdida de peso (se genera una gastritis atrófica que impide la absorción de la vitamina en cuestión).

### 5.3 VITAMINA B9 O FOLATOS

La vitamina B9 o, en su forma sintética, el ácido fólico tiene dos principales funciones. Una de ellas es actuar como cofactor en aquellas enzimas que se encargan de sintetizar ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos al combinarse con diversas proteínas simples van a formar lo que se conoce como nucleoproteínas. Estas últimas son componentes muy importantes y de vital importancia del ADN y del ARN. Las nucleoproteínas son esenciales para el crecimiento y la proliferación celular.

En la célula los folatos tienen diversas funciones (5) y entre ellas se encuentra la de donar y captar fragmentos de carbono simples, como son grupos formil y metil, en las reacciones que forman parte del metabolismo de aminoácidos y nucleótidos.

Otra función que tienen los folatos es la intervención en el metabolismo de los aminoácidos. Estos se encargan de la síntesis de S-adenosilmetionina y de la síntesis de purinas y pirimidinas. Estas dos últimas al unirse a un grupo fosfato y a una molécula azucarada forman los nucleótidos, pieza básica para la formación del ADN y ARN.

Otra función es la de transferir grupos metilo en el ciclo de metilación de los aminoácidos en los que los folatos actúan como cofactor y facilitan la conversión de homocisteína en metionina. Si hay déficit en la dieta de alimentos ricos en folatos no se puede realizar esa remetilación y por tanto disminuye la concentración de metionina. La metionina es un aminoácido esencial para la síntesis de cualquier proteína. Es por ello por lo que un bajo nivel de la misma afecta a la síntesis y reparación del ADN.

Las funciones de los folatos en el organismo están asociadas a la anemia macrocítica y a la prevención de los defectos del cierre del tubo neural en el periodo embrionario.

En la actualidad, a su vez, se asocian también a la prevención de ciertos problemas cardiovasculares y a la prevención de enfermedades de origen tumoral.

El déficit de folatos es uno de los trastornos nutricionales más comunes a nivel mundial (3). La vitamina B9 se puede obtener a través de la ingesta de plantas de hoja verde o bien de hígado de algún animal. Las ingestas recomendadas son de 70 µg al día en niños o bien 600 µg al día en embarazadas en la segunda mitad de la gestación.

El ácido fólico es la forma sintética conseguida del folato o vitamina B9. Esta última se absorbe en la parte superior del intestino delgado, en el duodeno y yeyuno, de forma pasiva. Y la captación de folatos a través de la membrana apical del enterocito se realiza a través de un mecanismo de transporte acoplado a protones (GCPII).

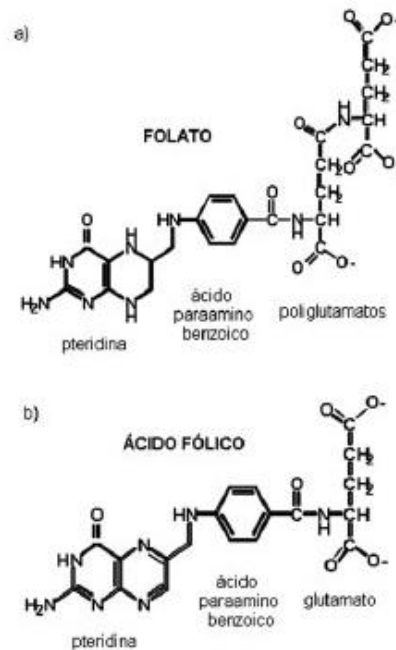


Ilustración 3 Imagen obtenida de (5)



El 50% de las reservas de folatos se encuentran en el hígado y se calcula que hay una reserva de entre 0,5-20 mg.

El metabolismo de dicha vitamina comienza con la ingesta de folato a través de la dieta o de la ingesta de ácido fólico presente en ciertos alimentos fortificados o suplementados. El folato se reduce primero a dihidrofolato y posteriormente a tetrahydrofolato (THF). El THF se transforma en 5,10-metileno-THF y este a su vez pasa a formar 5-metil-THF (5-MTHF).

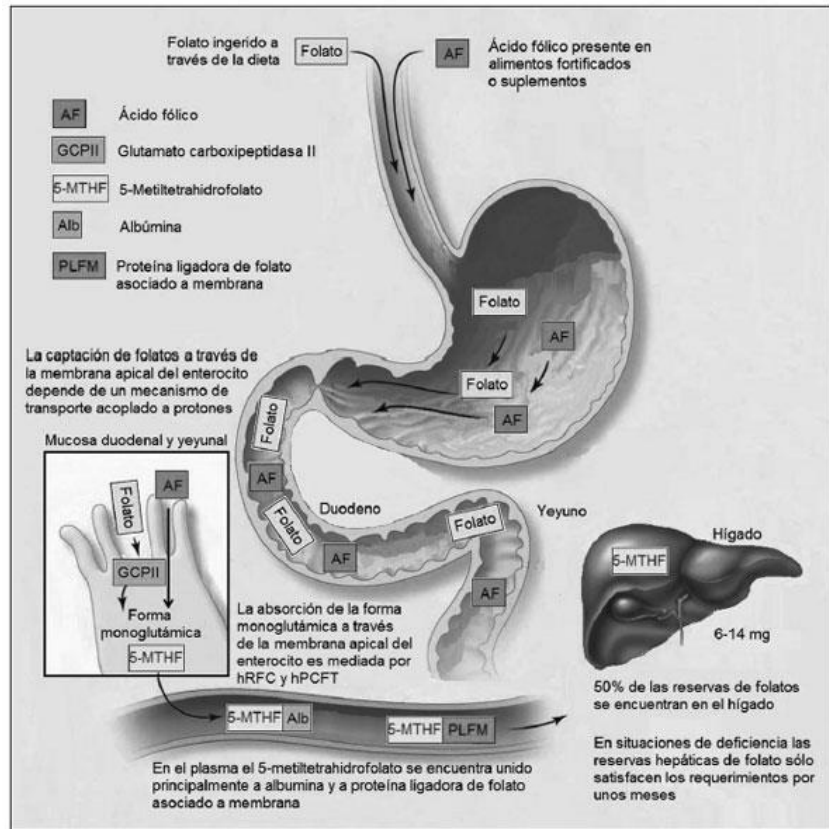


Ilustración 4 Ciclo de los folatos. Imagen obtenida de (5)

Una vez absorbido por el enterocito, el 5-MTHF, pasa a sangre y se transporta unida a la proteína albúmina o unida a la proteína ligadora de folato asociado a membrana (PLFM). Así consigue llegar al hígado, donde se almacena. Para poder acceder al hepatocito previamente ha tenido que reducirse por acción de la enzima metilentetrahydrofolato reductasa formando así un poliglutamato, forma activa del 5-MTHF, y evitando su salida de la célula.

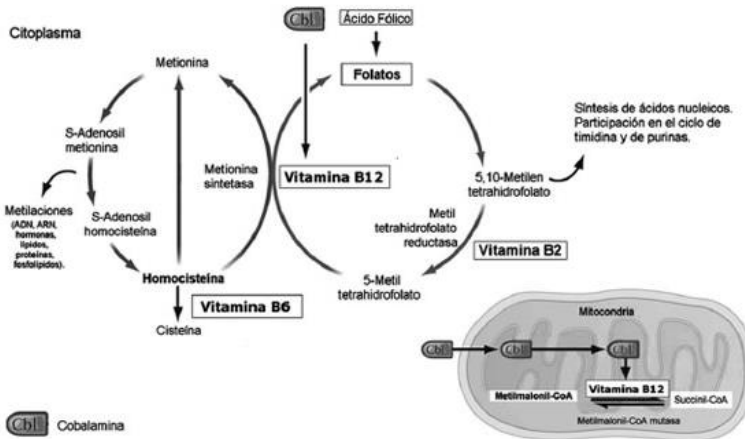


Ilustración 5 Aspectos fisiológicos de los folatos. Imagen obtenida de (5)

Las principales causas del déficit de esta vitamina tan importante pueden ser varias, entre ellas:

- El uso de determinados **fármacos** que pueden actuar en la vía de absorción de dicha vitamina reduciendo su concentración en sangre y aumentando su eliminación. Los fármacos más comunes son los antiepilépticos clásicos (como es el caso de la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina) o bien fármacos de la familia de los Inhibidores de la Bomba de Protones, antibióticos, anovulatorios, inmunosupresores...

- La **malnutrición**. En países en vías de desarrollo es muy característica esta deficiencia ya que la ingesta de productos ricos en folatos es ínfima.
- El **alcoholismo** es otro de los causantes del déficit de folatos ya que se ha demostrado en diversos estudios (6) que las ratas que ingerían alcohol comían menos pienso y por tanto menos folatos en la dieta ya que había una sustitución de las calorías de la dieta por las del etanol.
- Aumento no satisfecho de los **requerimientos nutricionales**. Es el caso de la mujer embarazada, mujer en periodo de lactancia, o anemia hemolítica. Son casos en los que se requiere una concentración mucho mayor de folatos y, si no hay suplementación, puede desembocar en problemas graves en el bebé como es la espina bífida.
- En **cirugías gástricas**, ya que se produce una malabsorción de macronutrientes.
- También se da en **enfermedades intestinales** como puede ser la enfermedad de Crohn (7).
- De origen **genético**. Se produce una mutación en el gen de la metilen-THF-reductasa.

Para el diagnóstico de dicha deficiencia se realiza un control sérico en el cual el nivel de folatos tiene que ser inferior a 2,5 µg/l. Además, también aparecen unos niveles muy elevados de homocisteína en el 86% de los casos (3).

A este déficit de vitamina B9 se le asocian, principalmente, dos patologías. La primera de ellas, al igual que con el déficit de vitamina B12, al haber bajos niveles de folatos y elevados niveles de homocisteína son un factor de riesgo para el desarrollo de demencia y de depresión.

La segunda de ellas sucede en el 50% de los casos que presentan defectos del cierre del tubo neural. Este defecto en el cierre del tubo neural se produce debido a un déficit de folatos en los periodos de preconcepción y en los primeros estadios del embarazo. Hay numerosos estudios (8) en los que se demuestran que la suplementación con ácido fólico en las primeras fases del embarazo y en la preconcepción pueden reducir considerablemente el riesgo de espina bífida.

#### 5.4 VITAMINA B1 O TIAMINA

La vitamina B1, o tiamina, es el precursor de la tiamina-difosfato, forma biológicamente activa, actúa como parte del cofactor enzimático en dicho metabolismo. La vitamina B1 es imprescindible en el metabolismo energético ya que se encarga de transformar los hidratos de carbono en energía (9).

La ingesta recomendada es de 0,3 mg en niños y 1,5 mg en la segunda mitad del embarazo (3).

El proceso metabólico(9) que presenta se inicia con la transformación de piruvato en acetil-CoA generando una molécula de CO<sub>2</sub> en el proceso. Además, presenta otra función que es la descarboxilación en glúcidos de 4 átomos de carbono. Destaca por el importante papel que juega en las células nerviosas ya que, si se alteran, también lo hacen a sus conexiones en el músculo esquelético.

La tiamina se absorbe, por lo general, en el intestino delgado, más en concreto en el yeyuno e íleon. Este proceso se lleva a cabo a través de diferentes mecanismos, dependiendo de la

concentración vitamínica en el lumen celular. Si la concentración de tiamina es muy baja, la absorción se produce por un sistema activo saturable en el que se acumula en contra del gradiente de concentración. Sin embargo, si la concentración de vitamina intraluminal es superior a 2  $\mu\text{mol}$  la absorción se produce de forma pasiva.

La tiamina se obtiene a través de la dieta. Muy pocos alimentos presentan concentraciones abundantes de dicha vitamina, por lo general, en la dieta incorporamos una variedad de alimentos que hacen que se cumplimenten esas necesidades de tiamina. Aquellos alimentos más ricos en esta vitamina son levaduras, legumbres, carne de cerdo, cereales sin refinar...

Una vez ha entrado en nuestro organismo la tiamina se absorbe en el intestino delgado. Ahí entra a la célula epitelial intestinal. En su interior se fosforila de manera que así se dificulta su salida al exterior celular. Esta fosforilación la realiza la enzima tiamina-pirofosfoquinasa con gasto de ATP.

La única forma que tiene la tiamina de salir de la célula intestinal es con la desfosforilación de la misma. Para ello tiene que actuar otra enzima denominada tiamina-pirofosfatasa. Una vez está la tiamina libre para pasar a sangre tiene que atravesar una bomba de ATP dependiente de  $\text{Na}^+$ . Ya en el torrente sanguíneo viaja unida a la proteína albúmina hasta llegar al hígado. La tiamina es una vitamina que no se almacena en grandes concentraciones en el organismo. Un adulto tiene de media 30 mg de tiamina almacenados y, de estos, el 80% se encuentra en la forma tiamina-difosfato. La mayor parte de tiamina almacenada se encuentra en músculo esquelético, hígado, riñones, cerebro o corazón. Además, la vida media de ésta es muy corta, de 9 a 18 días, debido al no almacenamiento de ésta. Es por ello, la gran necesidad de ingesta continua de dichos niveles para mantener los niveles mínimos (destacable para personas de edad avanzada).

El exceso de tiamina se excreta vía urinaria.

El déficit de vitamina B1 se identifica a través de tres síntomas: afectación cardíaca, pérdida del apetito o bien a través de síntomas neurológicos.

Es una vitamina que se la conoce como factor anti-beriberi. Este nombre se debe a que el déficit de tiamina en el organismo lleva a dos posibles patologías. Una de ellas es el Beriberi que puede afectar tanto al sistema nervioso como al sistema cardiovascular y la otra es el Síndrome de Wernicke-Korsakoff.

## **5.5 PRINCIPALES PATOLOGÍAS ASOCIADAS A UN DEFICIT VITAMÍNICO**

### **5.5.1 ALZHEIMER:**

La enfermedad del Alzheimer, entre las personas de avanzada edad, es la forma más común de demencia (10). Más del 60% de todas las demencias son casos de Alzheimer. La definición de demencia por la Organización Mundial de la Salud es “síndrome –generalmente de naturaleza crónica o progresiva– caracterizado por el deterioro de la función cognitiva (es decir, la capacidad para procesar el pensamiento) más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. La demencia afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio.

La conciencia no se ve afectada. El deterioro de la función cognitiva suele ir acompañado, y en ocasiones es precedido, por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación”(11).

Para diagnosticar(12) esta patología tiene que existir o bien un deterioro del pensamiento abstracto; o un deterioro de la capacidad del juicio; presencia de afasia, apraxia o agnosia; o bien modificaciones en la personalidad.

La enfermedad del Alzheimer se diagnostica cuando, algunos de los síntomas anteriores, están presentes y progresen al menos durante un periodo de seis meses. También puede detectarse en el caso de que alguna de las funciones cognitivas se vean alteradas o si hay una causa de demencia.

Siempre es imprescindible estudiar la historia clínica, realizar una entrevista diagnóstica (incluyendo dos tipos de exámenes tanto neurológico como neuropsicológico) y una analítica. Para comprender esta enfermedad es importante saber previamente cómo funciona el cerebro humano (13). Está formado por 15000 millones de células denominadas neuronas. Una neurona está formada por múltiples conexiones que le permiten comunicarse con otras neuronas formando una red neuronal. Es la base de toda la actividad mental.

Cuando recibimos un estímulo del exterior se dan unas señales que el propio cerebro es capaz de descifrar y transformarlas en un conjunto de señales eléctricas denominado flujo nervioso. El espacio que separa a una neurona de otra se le denomina hendidura sináptica. Debido a la presencia de la misma, las neuronas no están en contacto continuo. Las neuronas para estar en contacto tienen que comunicarse a través de unos mensajeros químicos conocidos como neurotransmisores(13). Gracias a estos se transmite la información de una neurona a otra cercana.

Para que se produzca una correcta transmisión de la información es muy importante que haya una síntesis mínima de neurotransmisores, que la circulación en el interior de la neurona sea la adecuada y que la neurona receptora presente receptores especializados del neurotransmisor en concreto.

Es importante destacar que, desde el nacimiento, el ser humano presenta un número limitado de neuronas. Una vez la neurona muere no se puede regenerar (13), a diferencia del resto de células del organismo. Para contrarrestar este hecho, el cerebro tiene un sistema de compensación que se denomina plasticidad cerebral. Este sistema consiste en activar hendiduras sinápticas que, hasta el momento, estaban inactivas.

Con la edad se dan diversos factores como la disminución de irrigación sanguínea en el cerebro, disminución del consumo de glucosa, disminución del número de neurotransmisores...que llevan al envejecimiento del cerebro. No hay que confundir envejecimiento del cerebro con el envejecimiento psíquico.

Esta enfermedad, como la gran mayoría, presenta diferentes fases. Una fase pre-clínica en la que no hay síntomas clínicos pero si la existencia de unos biomarcadores (14) imprescindibles para su diagnóstico. Una segunda fase de deterioro cognitivo leve. Y la tercera fase ya es la de demencia.

Las lesiones cerebrales(15)que se producen en la enfermedad del Alzheimer se denominan ovillos neurofibrilares y placas seniles.

Las placas seniles son depósitos extracelulares de una proteína denominada  $\beta$ -amiloide, precursor de la proteína precursora amiloide cuya mutación en uno de sus genes da lugar a la enfermedad del Alzheimer.

Sin embargo, los ovillos neurofibrilares son acumulaciones intracelulares de proteína tau en forma de filamentos helicoidales pareados.

Todo este conjunto de acontecimientos conlleva a la enfermedad neurodegenerativa del Alzheimer la cual, a día de hoy, no tiene cura. Si que existen tratamientos (16) para retrasar la evolución de los síntomas de la enfermedad y para el tratamiento de trastornos de comportamiento y humor.

### 5.5.2 ANEMIA MEGALOBLÁSTICA:

Se trata de una enfermedad causada por el déficit de vitamina B12 o vitamina B9. Este déficit vitamínico se debe a que hay un error en el transporte del mismo desde la célula parietal. Uno de estos errores puede ser la pérdida de células parietales de la mucosa gástrica lo que hace que no se genere factor intrínseco. Y la segunda puede ser por la formación de autoanticuerpos (17).

Esta patología se caracteriza por la ausencia de glóbulos rojos "sanos" y por tanto el déficit de oxigenación en sangre. En la anemia megaloblástica la médula ósea produce un menor número de células y las que producen son erróneas ya que presentan glóbulos rojos muy grandes, sin estar completamente desarrollados y con forma anormal (18). Todo esto hace que el transporte de oxígeno se vea dificultado y, por tanto, no se cumplan los requerimientos mínimos que necesita el organismo.

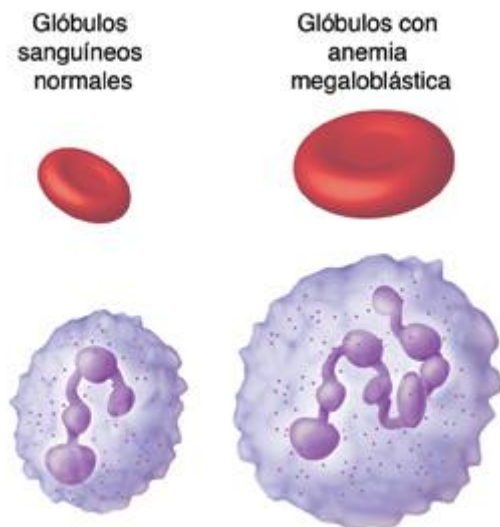


Ilustración 6 Comparación de glóbulos rojos normales y con anemia megaloblástica. Imagen obtenida de (20)

Los síntomas típicos de esta patología son palidez de la piel y mucosas, astenia, cefaleas... todas ellas consecuencia de una mala oxigenación de los tejidos (19).

La anemia megaloblástica(20) puede llevar a complicaciones importantes tales como problemas en el crecimiento y desarrollo del niño o al agrandamiento del corazón e insuficiencia cardiaca.

El tratamiento de ésta se realiza con la suplementación de la vitamina que se encuentre baja, B9 o B12.

### 5.5.3 DEFECTOS DEL TUBO NEURAL:

Son defectos congénitos, producidos en el primer mes de embarazo, que afectan al cerebro, columna vertebral y a la médula espinal (21). Las dos patologías más comunes son la espina bífida y la anencefalia.

En la anencefalia(22) se ve afectado el tejido que se transforma en el cerebro y médula espinal. La parte superior del tubo neural no consigue cerrarse. Un gran número de embarazos con este caso resultan en aborto espontáneo.

La espina bífida, sin embargo, ocurre cuando la columna vertebral del feto no se cierra en el primer mes de embarazo, queda abierta con respecto a la médula espinal(23). Este hecho puede generar daños tanto en la médula espinal como en los nervios.

El subtipo clínicamente más significativo es el mielomeningocele que es la incapacidad del tubo neural espinal lumbosacro de cerrarse en el embarazo (24). El mielomeningocele es una forma grave de espina bífida en el que se forma un saco en la espalda del bebé quedando así expuesto el sistema nervioso a infecciones (25).

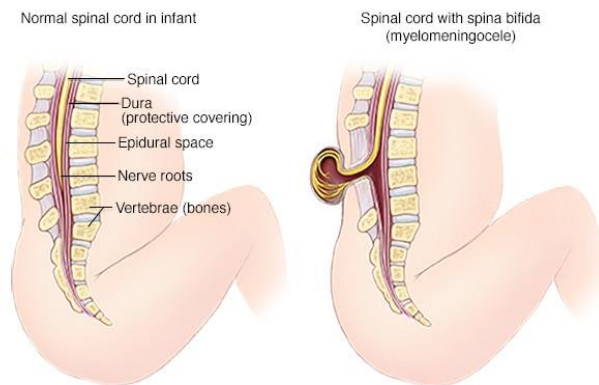


Ilustración 7 Comparación entre una columna vertebral normal y una espina bífida mielomeningocele (25)

Ésta tiene un componente genético del 60-70%. La prevalencia de esta patología es de 1 en entre 1000 nacimientos en todo el mundo (24).

Se ha identificado como factor de riesgo no genético la baja ingesta de folatos durante la preconcepción y el embarazo, la terapia anticonvulsiva, la Diabetes Mellitus y la obesidad. Es por ello por lo que como prevención primaria es recomendable la suplementación antes y durante el embarazo con ácido fólico. El ácido fólico exógeno podría mejorar la proliferación celular embrionaria a través de la síntesis de purina y pirimidina. El aumento de la concentración de esta vitamina hace que la metilación de las macromoléculas, incluido el ADN, se realicen.

Si un bebé nace con espina bífida presentará malformaciones, hidrocefalia, secuelas urológicas y ortopédicas.

#### 5.5.4 PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES:

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina. Se trata de una molécula muy agresiva y dañina para el endotelio vascular (26). Este daño vascular se produce cuando la concentración de homocisteína en sangre es elevada. Las vitaminas del grupo B, especialmente el ácido fólico (B9), B6 y B12, son cofactores y sustratos del metabolismo de dos aminoácidos: metionina y homocisteína. Es por ello que el

déficit de alguna de estas vitaminas conlleva un aumento de la concentración de homocisteína en sangre.

Las consecuencias clínicas(27)de este exceso homocisteínico concluye en un daño en el revestimiento de las arterias pero también en un aumento de la coagulación sanguínea. Este último hecho hace que aumente el riesgo de bloqueo de los vasos sanguíneos y con ello la formación de trombos. Dependiendo del origen de este trombo, se puede desarrollar una embolia pulmonar, un derrame cerebral o bien un ataque al corazón.

La concentración de homocisteína en sangre se mide con la prueba de la homocisteína (28).

### **5.5.5 BERIBERI:**

**E**nfermedad grave que tuvo una alta prevalencia a finales de siglo XIX en la población pobre de Asia cuyo único alimento era el arroz (29). Esta patología se presenta debido a la insuficiencia de tiamina en el cuerpo. Hay dos formas clínicas de la enfermedad: el beriberi húmedo, el cual afecta al sistema cardiovascular; y el beriberi seco, que afecta al sistema nervioso (30).

Aunque el beriberi clásico, por lo general, aparece en países en vías de desarrollo, la carencia de la vitamina B1 no es raro. Predomina en personas que abusan del alcohol, alcoholismo crónico. La elevada ingesta de alcohol produce en el organismo una desnutrición que dificulta la absorción y el almacenamiento de la tiamina en el cuerpo.

También puede ser de origen genético. Aunque en menor proporción, pasa de padres a hijos. Los síntomas presentes en esta enfermedad son variados. En el beriberi húmedo se produce un aumento de frecuencia cardiaca, dificultad respiratoria e hinchazón de las extremidades inferiores. En el beriberi seco, por lo contrario, se genera una pérdida de la sensibilidad tanto en manos como en pies, confusión mental y dificultad en el habla e incluso delirios (30).

El tratamiento de ambos tipos de beriberi se realiza con la ingesta oral o inyección de tiamina.

### **5.5.6 SÍNDROME WERNICKE-KORSAKOFF:**

**L**a encefalopatía de Wernicke y la psicosis de Korsakoff(31) son patologías diferentes que se suceden al mismo tiempo, de forma seguida.

Primero se desarrolla la encefalopatía en la cual se producen cambios dañinos a nivel cerebral por el déficit de tiamina. Este déficit se asocia al alcoholismo crónico que presentan la gran parte de los enfermos, el cual impide la absorción de la vitamina B1.

La psicosis se desarrolla una vez se disipan los síntomas de la encefalopatía. Esta implica daños a nivel de la memoria.

Los síntomas generales de estas patologías son la incapacidad de formar nuevos recuerdos, la pérdida de memoria y de coordinación muscular, alucinaciones...

El tratamiento a seguir con esta enfermedad está enfocado a evitar que ésta empeore y para tratar y controlar los síntomas producidos. Su terapia consta de una suplementación de vitamina B1 mediante vía oral o bien inyectada. Se ha visto que esta suplementación mejora la confusión y el delirio, pero no tiene efecto a nivel de memoria.



## 6 RESULTADOS

A continuación, se exponen diversos ensayos clínicos referentes a los déficit citados anteriormente. Estos ensayos clínicos avalan la importancia de la suplementación de diversas vitaminas para la prevención o tratamiento de determinadas enfermedades.

### El primer caso expuesto se trata de un meta-análisis del “Estado nutricional del plasma en pacientes con la enfermedad del Alzheimer”(32).

Primeramente, a través de un meta-análisis, se exponen las diferentes carencias nutricionales en plasma existentes entre dos grupos poblacionales. Un primer grupo compuesto por pacientes padecedores de la enfermedad del Alzheimer (EA) y un segundo grupo de ancianos cognitivamente intactos (grupo control).

Este ensayo se realizó con un cribado desde el año 1990 hasta la actualidad de artículos publicados en Cochrane Control Register of Controlled Trials y diferentes bases de información electrónicas, siempre para pacientes con la Enfermedad del Alzheimer.

Se recopilaron 80 estudios con dichos criterios de inclusión. En estos se evalúan tres aspectos:

La existencia o no de una malnutrición proteínica y energética. Esto se realiza a través del estudio del Índice de Masa Corporal.

- Realización de una evaluación nutricional.
- Determinación de la concentración de albúmina en plasma.

En este meta-análisis se muestra que los niveles plasmáticos de folatos (vitamina B9) , vitamina B12, vitamina A, Vitamina C y Vitamina E son significativamente más bajos en pacientes con EA . El resto de los nutrientes no tenían una diferencia significativa respecto al grupo control.

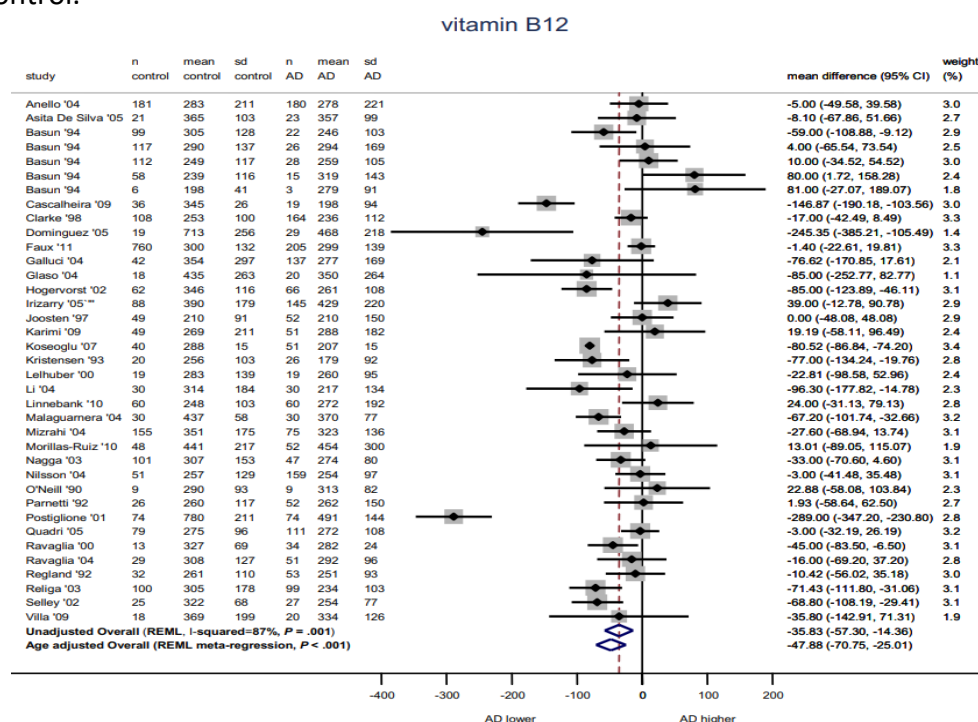


Ilustración 8 Diferencia de medias ajustadas por edad en los niveles de vitamina B12 entre pacientes EA y control. Imagen obtenida de Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis



Este hecho lleva a concluir que unos niveles nutricionales inferiores en plasma en pacientes con EA indican que el grupo enfermo tiene una menor disponibilidad sistémica de varios nutrientes (entre ellos las vitaminas B12 y B9). Esto indica que el grupo con EA presenta un estado comprometido de micronutrientes que precede a la desnutrición proteica y energética. Los factores que contribuyen a dichas alteraciones están relacionadas con la EA y pueden ser tanto alteraciones en el metabolismo, alteraciones en la absorción de nutrientes, una mayor utilización de ciertos nutrientes para procesos relacionados con la patología...

**E**l segundo caso expuesto se trata de un ensayo clínico en el que me he basado para confirmar la relación existente entre el déficit de vitamina B9 y el defecto de tubo neural (DTN) es el “**Estudio de Czeizel**”(33).

Este estudio es de origen húngaro. Se realiza con una muestra de 7540 mujeres. De estas 4753 se quedan embarazadas y son el objetivo de este ensayo clínico. De estas embarazadas hay 49 que no finalizan el ensayo clínico, es por ello, que el resultado que se obtuvo tiene como referencia al 99% de la muestra estudiada. De éstas, 8 mujeres interrumpieron el embarazo. Se clasifican los embarazos según si el feto o lactante tiene DTN u otra malformación congénita.

Este ensayo clínico se realiza en dos grupos de forma totalmente aleatorizada. Uno de ellos está bajo la suplementación de 0,8mg de ácido fólico al día. Y el otro grupo con un placebo. En ambos casos se inicia el tratamiento durante un mes antes de la concepción y hasta dos meses después de la misma (tabla 1). Los factores demográficos fueron bastante parecidos en los dos grupos estudiados (tabla 2).

**Table 1. Pregnancies in the Study Groups, According to Course of Supplementation.**

GROUP	CONFIRMED PREGNANCIES	DROPOUTS	EVALUATED PREGNANCIES
	no.	no. (%)	no.
<b>Vitamin supplement</b>			
Full course	1710	11 (0.6)	1699
Partial course	476	5 (1.1)	471
No supplement	234	10 (4.3)	224
<b>Total</b>	<b>2420</b>	<b>26 (1.1)</b>	<b>2394</b>
<b>Trace-element supplement</b>			
Full course	1687	5 (0.3)	1682
Partial course	456	5 (1.1)	451
No supplement	190	13 (6.8)	177
<b>Total</b>	<b>2333</b>	<b>23 (1.0)</b>	<b>2310</b>

**Table 2. Demographic Characteristics and Outcomes of Pregnancy in the Study Groups.**

VARIABLE	VITAMIN GROUP (N = 2394)	TRACE-ELEMENT GROUP (N = 2310)
	Mean ( $\pm$ SD) age (yr)	27 $\pm$ 3
Primiparous (%)	95	94
<b>Uninformative pregnancy (no.)</b>		
Termination in first trimester	4	4
Early or intermediate fetal death*	286	254
<b>Informative pregnancy (no.)</b>		
Termination after prenatal diagnosis of defects	3	13
Late fetal death (stillbirth)	11	7
Live birth	2090	2032
<b>Congenital malformations Per 1000</b>	<b>28</b>	<b>47†</b>
	13.3	22.9

*Ilustración 9 Tablas (1, 2 y 3) obtenidas de (33)*

Tras el nacimiento de los niños, los resultados obtenidos son que la prevalencia de casos con malformaciones congénitas es notablemente superior en aquellos casos en los que la madre no ha sido tratada con la suplementación vitamínica.

Numéricamente hablando, los resultados que se obtuvieron en dicho ensayo clínico fueron los siguientes:

- En el grupo placebo aparecieron 6 casos de DTN (tabla 3) en 2052 mujeres embarazadas lo que significa que 22.9 de 1000 embarazadas presentan esa complicación en el feto.
- En el grupo de suplemento vitamínico no hubo ningún caso de DTN en 2104 embarazadas. Se generaliza con el dato de que, tal y como se muestra en la tabla 2, 13.3 de 1000 embarazadas presentan malformaciones congénitas. Visiblemente un porcentaje inferior al del placebo.

Por lo que este ensayo clínico se concluyó en que una suplementación vitamínica de fosfatos disminuye la incidencia de aparición de DTN.

**Table 3. Congenital Malformations, According to Study Group.**

MALFORMATION	VITAMIN	TRACE-
	GROUP	ELEMENT
	<i>number</i>	
Neural-tube defect	0	6
Congenital hydrocephalus	0	2
Cardiovascular malformation	6	9
Cleft palate	0	2
Cleft lip (with or without cleft palate)	4	3
Hypospadias	1	1
Obstructive defects of urinary system	1	2
Congenital postural deformity	2	0
Limb-reduction defect	1	5
Foramina parietale permagna	0	2
Exomphalos and gastroschisis	1	1
Large hemangioma on face	3	1
Down's syndrome	2	3
Unidentified multiple malformations	3	3
Other*	4	7
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>47</b>

\*Each congenital malformation occurred only once in either group.

**E**n el caso de la vitamina B1 el ensayo escogido ha sido **“Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people”**(34).

Hay diversos estudios que relacionan el alcoholismo con el Síndrome de Wernicke-korsakoff (SWK). Se ha establecido la tiamina como tratamiento de elección para estos casos, aunque a día de hoy se sigue desconociendo la dosis y la duración óptima del tratamiento.

Se trata de un ensayo clínico doble ciego y multidosis.

Se realizó por primera vez en 2004 y se revisó en 2008.

El tamaño muestral fue de 107 participantes. Se evalúan cinco grupos de pacientes expuestos a diferentes dosis de tiamina, desde 5mg/día hasta 200mg/día. Se pretende determinar si hay presencia de signos neurológicos dependiendo de la dosis inyectada de tiamina intramuscular en un periodo de 48 horas.

Tras dos días de estudio se examina el rendimiento tras el tratamiento, de los cinco grupos, con una prueba de memoria sensible a la neuropatología del síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK).

Los resultados obtenidos fueron muy similares en los cinco grupos participantes, independientemente de la dosis de tiamina a la que fueron expuestos. En la media, tras el tratamiento, se encuentra un rendimiento mayor en el grupo que recibió 200mg/día de tiamina con respecto a los otros cuatro grupos.

Por lo tanto, este estudio concluye que existe una relación terapéutica entre la dosis y el rendimiento de la prueba. Estos resultados tienen elevada importancia para el tratamiento y prevención del SWK, pero se necesitan más estudios e investigaciones para corroborar la relación terapéutica.

## **7 CONCLUSIONES**

1. El déficit de cobalamina es un factor de riesgo para desarrollar patologías cognitivas como es el Alzheimer. Es común la carencia de vitamina B12 en pacientes que padecen de anemia megaloblástica debido a que estos pacientes carecen de una proteína esencial para la absorción de la misma.
2. Un déficit de ácido fólico en los primeros meses de gestación aumenta las probabilidades de defectos del tubo neural en el feto. Demostrado queda que la suplementación con el mismo, antes y durante el embarazo, reduce el riesgo de defectos de tubo neural.
3. La elevada concentración de homocisteína debido, entre otras causas, al déficit de vitaminas B6, B9 y B12, genera una hiperhomocisteinemia que produce un gran daño endotelial en las arterias pudiendo desembocar en embolia pulmonar, ataque cardíaco o derrame cerebral.
4. La suplementación con tiamina en población alcohólica reduce las posibilidades de padecer enfermedades como el beriberi o el SWK.
5. Una dieta sana y equilibrada puede prevenir o retardar la aparición de un gran número de patologías.

## 8 BIBLIOGRAFIA

1. Capítulo 11: Vitaminas [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/w0073s/w0073s0f.htm>
2. Vitaminas, imprescindibles para nuestra salud: Las vitaminas del complejo B [Internet]. Kern Pharma. [citado 23 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.kernpharma.com/es/blog/vitaminas-imprescindibles-para-nuestra-salud-las-vitaminas-del-complejo-b>
3. Hernando-Requejo V. Patología neurológica por déficit de vitaminas del grupo B: tiamina, folato y cobalamina. Nutr Hosp [Internet]. 7 de septiembre de 2018 [citado 20 de diciembre de 2019];35(6). Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/2289>
4. Deficiencia de vitamina b12, causas, síntomas, prevención y tratamiento - [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://casaydiseno.com/deficiencia-de-vitamina-b12.html>
5. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. Rev Médica Chile. noviembre de 2012;140(11):1464-75.
6. Borrachero OF. Ácido fólico y alcoholismo crónico [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Sevilla; 1996 [citado 21 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=143702>
7. Bermejo F, Algaba A, Carneros JA, Piqueras B, Valer MP, Sánchez-Prudencio S, et al. DÉFICIT DE VITAMINA B12 Y FOLATO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO. Gastroenterol Hepatol. 1 de marzo de 2009;32(3):212.
8. Ugalde FH, Leyva GM, Acosta YR, Suárez DH, García AP. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? :14.
9. Piquet RD. Tiamina, aspectos actuales y utilidad clínica. :14.
10. Enfermedad de Alzheimer: MedlinePlus en español [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/alzheimersdisease.html>
11. OMS | Demencia [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/dementia/es/>
12. Pautas para su diagnóstico - Fundación Azheimer España [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/153/pautas-diagnostico>
13. Como funciona el cerebro - Fundación Azheimer España [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/162/como-funciona-cerebro>
14. Los marcadores del Alzheimer - Fundación Azheimer España [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/160/marcadores-alzheimer>
15. Lesiones cerebrales - Fundación Azheimer España [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/157/lesiones-cerebrales>
16. Tratamiento Farmacológico - Fundación Azheimer España [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/149/tratamiento-farmacologico>
17. Zúñiga EC, Cheyne JAR, Serna RAV, Correa LPZ. Anemia perniciosa: descripción de un caso clínico. :6.

18. Default - Stanford Children's Health [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anemiamegaloblasticaperniciosa-90-P05434>
19. Anemia megaloblástica [Internet]. canalSALUD. 2016 [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.salud.mapfre.es/enfermedades/hematologicas/anemia-megaloblastica/>
20. Peña Y. Deficiencia congénita de factor intrínseco | FEMEXER [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.femexer.org/12431/deficiencia-congenita-de-factor-intrinseco/>
21. Defectos del tubo neural [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/neuraltubedefects.html>
22. Anencefalia: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001580.htm>
23. Espina bífida [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/spinabifida.html>
24. Spina bifida | Nature Reviews Disease Primers [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp20157>
25. Espina bífida - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/spina-bifida/symptoms-causes/syc-20377860>
26. Pintó Sala X. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. Med Integral. 15 de septiembre de 2000;36(5):179-85.
27. staff familydoctor org editorial. Nivel alto de homocisteína: cómo afecta los vasos sanguíneos [Internet]. familydoctor.org. 2000 [citado 23 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://es.familydoctor.org/nivel-alto-de-homocisteina-como-afecta-los-vasos-sanguineos/>
28. Prueba de homocisteína: Información en MedlinePlus sobre pruebas de laboratorio [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-homocisteina/>
29. Capítulo 16: Beriberi y carencia de tiamina [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/w0073s/w0073s0k.htm>
30. Beriberi: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000339.htm>
31. Enfermedad de Wernicke-Korsakoff [Internet]. Facultad de Medicina - Universidad Francisco Marroquín. [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medicina.ufm.edu/eponimo/enfermedad-de-wernicke-korsakoff/>
32. Silva SL da, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 1 de julio de 2014;10(4):485-502.
33. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med. 24 de diciembre de 1992;327(26):1832-5.
34. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin Treatment and Working Memory Function of Alcohol-Dependent People: Preliminary Findings. Alcohol Clin Exp Res. 2001;25(1):112-6.