

Niveles de vitamina B12 en pacientes colombianos con gastritis crónica atrófica

Levels of vitamin B12 in colombian patients with chronic atrophic gastritis

Julián David Martínez Marín, MD,¹ Sandra Consuelo Henao Riveros, MSc,² Mario Humberto Rey Tovar, MD.³

¹ Profesor asociado, Departamento de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Centro Médico Endocentro Ltda. Bogotá, Colombia.

² Profesora asociada, Departamento de Microbiología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Profesor Titular, Hospital Universitario de La Samaritana, Centro Médico Endocentro Ltda. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 19-04-10

Fecha aceptado: 10-08-10

Resumen

Se presenta un grupo de 75 pacientes adultos colombianos, con diagnóstico de gastritis crónica atrófica de acuerdo a los criterios de Sydney, de los cuales el 28% presentó deficiencia de vitamina B12 y al 9% se le diagnosticó anemia perniciosa.

Las cifras de hemoglobina, volumen corpuscular medio no se correlacionaron con el déficit de vitamina B12. No se encontró una asociación estadística del déficit de la vitamina B12 con el género, edad mayor de 60 años de los pacientes o con la presencia del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

La edad promedio de los pacientes con déficit de vitamina B12 o con anemia perniciosa es menor a la que tradicionalmente se reporta para estas enfermedades.

Palabras clave

Vitamina B12, gastritis crónica, atrofia, anemia perniciosa.

Abstract

We present a group of 75 Colombian adults who were diagnosed with chronic atrophic gastritis in accordance with the Sydney criteria. 28% of the group had vitamin B12 deficiencies: 9% were diagnosed with Pernicious anemia. Hemoglobin and mean corpuscular volume were not correlated with vitamin B12 deficiency. We found no statistical association of vitamin B12 deficiency with gender, patients over 60 years of age, or the presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). The average age of patients with vitamin B12 deficiency or pernicious anemia is less than that traditionally reported for these diseases

Key words

Vitamin B12, chronic gastritis, atrophy, pernicious anemia.

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 es esencial para la síntesis de ADN y la maduración y desarrollo de los eritrocitos. La capacidad de absorber la vitamina B12 de los alimentos disminuye en los ancianos, dando como resultado deficiencia de vitamina B12 circulante, disminución de las reservas corporales de esta y alteraciones metabólicas (1). Se ha informado que

más del 38% de los adultos mayores puede tener déficit de vitamina B12 (2).

La deficiencia de vitamina B12 se manifiesta con anemia, neuropatía y mielopatía. La anemia (definida por la OMS como niveles séricos de hemoglobina inferiores a 12 g/dl y 13 g/dl en mujeres y hombres respectivamente) afecta a más del 10% de las personas mayores de 65 años. El 17% de estos casos son secundarios a deficiencia de vitamina B12 (3).

La manifestaciones hematológicas en los pacientes con déficit de vitamina B12 (niveles < 200 pg/ml) más frecuentemente encontradas son: anemia en el 21%, leucopenia en el 11%, trombocitopenia en el 9% y pancitopenia en el 6,5% (4).

Casi la totalidad de los pacientes con déficit de vitamina B12 presentan alteraciones neurológicas y estas pueden ser las manifestaciones iniciales, que incluyen: alteraciones cognitivas (pérdida de la memoria, dificultad para la concentración, desorientación, cuadros demenciales), alteraciones motoras, alteraciones visuales, neuropatías periféricas (parestias, parálisis de las extremidades) y degeneración combinada subaguda de la médula espinal (5, 6).

La principal causa de la malabsorción de la vitamina B12 es la disminución de la secreción de ácido por el estómago. La gastritis crónica atrófica (GCA) y la hipoclorhidria que conlleva, se informa en más del 30% de las personas mayores de 50 años; el uso de medicamentos que inhiben la secreción gástrica (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas histaminérgicos) empeora la malabsorción en especial en los ancianos (7, 8).

En Colombia, la prevalencia informada de GCA varía entre el 7% y el 26% y la proporción de adultos y ancianos está en aumento (9, 10).

El presente estudio quiere conocer la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en una muestra de pacientes adultos con diagnóstico histológico de gastritis crónica atrófica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de corte transversal, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2009, y se enrolaron pacientes adultos que consultaron al centro médico Endocentro Ltda., de Bogotá D.C. por dispepsia, y cuyas biopsias gástricas mostraron el diagnóstico histológico de gastritis crónica atrófica según los criterios de Sydney (11), que aceptaron participar en este estudio. Se excluyen pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal, enfermedades crónicas (renal, hepática, cardiovascular, pulmonar, diabetes mellitus), que recibieran medicamentos que alteraran la secreción gástrica (bloqueadores de receptores histaminérgicos 2, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, suplementos nutricionales o vitamínicos, corticosteroides).

En todos los pacientes se tomaron muestras de sangre y se midieron: la hemoglobina (Hb) que se consideró un valor normal > de 12 gr/dl y de 13 gr/dl para mujeres y hombres respectivamente, leucocitos (valor normal entre 4.500 y 10.000 mm³), plaquetas (valor normal entre 150.000 y 400.000 mm³), volumen corpuscular medio (VCM) con valor normal entre 80 y 100 fl; se determinaron los niveles séricos de vitamina B12 (vitamina B12) por la técnica de

electroquimioluminiscencia (ECLIA-Roche), que es un ensayo de competición en donde la muestra compete con la vitamina B12 añadida marcada con biotina, utiliza factor intrínseco purificado; se consideraron anormales niveles inferiores a 211 pg/ml ó 156 pmol/L. A los pacientes con deficiencia de vitamina B12 se les determinaron la presencia de anticuerpos contra células parietales (ACP) por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI-BioRad), se consideraron positivos los títulos iguales o mayores de 1:10.

Para el análisis univariado se incluyeron variables como la edad, el género masculino, la presencia de *Helicobacter pylori*, los niveles promedios de hemoglobina, del volumen corpuscular y de vitamina B12. Se consideró significativo un valor de p < 0,1. Se utilizó el software GraphPad.

RESULTADOS

Se encontraron 75 pacientes con GCA (54 mujeres, 21 hombres) con edad promedio de 56 años (rango de 27 a 80 años), de estos 31 (41%) eran mayores de 60 años.

La Hb promedio fue de 14,5 grs, el recuento promedio de leucocitos y plaquetas fue de 6.024 x mm³ y de 257.400 x mm³ respectivamente. El VCM promedio del grupo fue de 86,7 fl. El FSP mostró microcitocis en 4 pacientes y macrocitosis en uno. Se encontró la presencia del *H. pylori* en 34 (45%) de los pacientes. Se determinó déficit de vitamina B12 en 21 (28%) y la presencia de ACP en 7 (9%) de ellos (seis mujeres y un hombre, con edad promedio de 50,4 años, el nivel promedio de vitamina B12 de 204 pg/ml).

Para fines de comparación el grupo se dividió en dos, pacientes con deficiencia de vitamina B12 y pacientes con niveles séricos normales (tabla 1).

El análisis univariado de niveles séricos de vitamina B12 inferiores a 211 pg/ml, respecto a edad mayor de 60 años, género masculino y presencia del *H. pylori*, niveles de hemoglobina y VCM, se muestran en la tabla 2.

COMENTARIOS (DISCUSIÓN)

La deficiencia de vitamina B12 en los adultos, y en especial en los ancianos, se identifica con mayor frecuencia; un estudio con 3.511 personas encontró que uno de cada veinte personas mayores de 65 años y uno de cada diez mayores de 75 años presentan niveles bajos (< 150 pmol/L) (204 pg/ml) de vitamina B12 (12).

Situación similar se ha observado en América Latina: el 30% de un grupo de adultos venezolanos mayores de sesenta años tenía niveles bajos de vitamina B12 (13).

Las alteraciones hematológicas, neurológicas y metabólicas secundarias al déficit de este nutriente, se reconocen frecuentemente; un estudio en Inglaterra con 1.000 individuos mayores de 75 años, mostró que el 13% de ellos tenía

niveles bajos de vitamina B12 (niveles inferiores a 180 pg/L) y además una clara asociación con alteraciones cognitivas (OR = 3,02, 95% IC 1,31-6,98), las cuales persistieron a pesar de iniciarles suplencia de la vitamina y alcanzar niveles séricos adecuados (14).

Tabla 1. Parámetros demográficos y de laboratorios en los pacientes con GCA.

Parámetro	Déficit vitamina B12	Vitamina B12 normal
Pacientes	21 (28%)	54 (72%)
Edad promedio (años)	53	56,2
Edad rango (años)	27 a 80	32 a 79
Género femenino (%)	15 (71%)	40 (74%)
Mayores de 60 años (%)	9 (43%)	22 (41%)
<i>H. pylori</i> positivo (%)	7 (33%)	27 (50%)
Hb promedio (g/dl)	13,4	14,6
Leucocitos promedio (mm ³)	6176	6075
Plaquetas promedio (mm ³)	246000	262000
VCM promedio	87,8	88
Vitamina B12 promedio (pg/ml)	211	701
FSP microcitosis	2	2
FSP macrocitosis	1	-
ACP positivos	7 (9%)	-

Hb: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, FSP: frotis de sangre periférica, ACP: anticuerpos anticélulas parietales.

Tabla 2. Análisis univariado de los pacientes con niveles vitamina B12 baja y normal.

Parámetro	Déficit vitamina B12 (n=21)	Vit B12 normal (n=54)	Valor p*
Edad > 60 años	9	22	1,0000 NS
Género masculino	6	14	1,0000 NS
<i>H. pylori</i> positivo	7	27	0,2102 NS
Hb promedio (g/dl)	13,4	14,6	1,0000 NS
VCM	87,8	88	0,2800 NS
Vitamina B12 (pg/ml)	211	701	<0,0001 significativo

* p < 0,01.

En Finlandia, un estudio con más de mil personas, mostró déficit de vitamina B12 (niveles séricos inferiores a 150 pmol/L) en el 6%. El género masculino y la edad mayor de 75 años (OR 1,9 y 2,2 respectivamente) aumentaron el riesgo de padecerla. La presencia de anemia o la macrocitosis en sangre periférica no predijeron el déficit de vitamina B12 (15).

La hiperhomocistinemia es un reconocido factor de riesgo para la enfermedad arterioesclerótica y se relaciona con niveles séricos bajos de ácido fólico y de vitamina B12, los cuales son importantes cofactores para el metabolismo de la metionina.

La malabsorción de la vitamina B12 secundaria a la gastritis atrófica se asocia significativamente con este trastorno metabólico (16-18).

Un estudio con 376 pacientes con enfermedad coronaria mostró deficiencia de vitamina B12 (niveles < 150 pmol/L) en el 7% y marcadores séricos de gastritis atrófica (pepsinógenos I y II, gástrica, IgG anti-*H. pylori*) en el 20% de ellos (19).

La anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12, secundaria a la atrofia de la mucosa oxíntica localizada en el cuerpo gástrico y de causa autoinmune (gastritis tipo A), es conocida como anemia perniciosa y es la responsable de cerca del 20% de los casos del déficit de vitamina B12. Los pacientes presentan anticuerpos contra el factor intrínseco que inhiben la absorción de la vitamina B12 y anticuerpos contra los canalículos de las células parietales lo que disminuye la secreción ácida normal. Es más común en ancianos de raza blanca, aunque un 15% de los pacientes son jóvenes; este hallazgo es más común en personas latinoamericanas y de raza negra (20-22).

En contraste con la anemia perniciosa, cada vez y con más frecuencia se realiza el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con gastritis crónica atrófica de etiología no autoinmune ("ambiental" o tipo B), con una alta asociación a la infección por *H. pylori*. Estos pacientes (generalmente ancianos) tienen mínimos grados de atrofia de la mucosa oxíntica, la secreción de factor intrínseco es adecuada pero la secreción de ácido clorhídrico por el estómago es baja, lo que impide una absorción normal de la cobalamina (23-25).

Este tipo de gastritis es frecuente en los adultos y su prevalencia aumenta con el envejecimiento (9), al igual que otras enfermedades neurológicas, cardiovasculares "propias" de los adultos mayores y los ancianos.

El presente estudio muestra un grupo de pacientes con atrofia gástrica, con rango de edad muy amplio (27 a 80 años) y un promedio de 56 años, el cual dista de estar en la categoría de los ancianos, quienes en un porcentaje muy alto (28%) presentaban niveles séricos de vitamina B12 bajos, sin exhibir cambios importantes en los exámenes hematológicos de uso clínico común (hemograma, frotis de sangre periférica, volumen corpuscular medio) situación que puede generar una "falsa tranquilidad" en los médicos y que ha sido mencionada previamente por otros autores (26).

Se encontró una alta proporción (9%) de pacientes con anemia perniciosa, con niveles bajos de vitamina B12 y con anticuerpos contra células parietales sin que presentaran cambios al hemograma como el aumento del volumen cor-

puscular (megaloblastosis) o disminución de la hemoglobina (anemia); tampoco manifestaron alteraciones neurológicas al examen físico. En todos ellos se inició la suplencia parenteral con cianocobalamina hasta obtener niveles normales.

A diferencia de otras publicaciones, en este grupo de pacientes colombianos no encontramos que la edad mayor de 60 años, el género masculino o que la presencia del *H. pylori* se asociaran positivamente con la deficiencia de vitamina B12 (15, 24).

En concordancia con otros informes internacionales el promedio de edad de nuestros pacientes con déficit de vitamina B12 y también del grupo anemia perniciosa es más “joven” que lo tradicionalmente citado (1, 21).

Los resultados de este estudio nos permiten recomendar a los médicos colombianos, practicar de modo sistemático la medición de los niveles de vitamina B12 a los pacientes con diagnóstico histológico de gastritis crónica atrófica, independientemente de que otros parámetros de laboratorio (hemoglobina, VCM) estén dentro del rango de la normalidad.

A los pacientes con déficit de vitamina B12 se les debe descartar la existencia de anemia perniciosa y deben recibir suplencia parenteral de cianocobalamina, antes de que desarrollen alteraciones neurológicas y hematológicas.

REFERENCIAS

- Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol* 2008; 45: 225-234.
- Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarkers responses to intervention with Vitamin B12 : A systematic reviews .*Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1981 S-1996S.
- Patel K. Epidemiology of Anemia in Older Adults. *Semin Hematol* 2008; 45: 210-217.
- Andres S, Affemberger S, Vizio S, Kurtz JE, Noel E, Kantelbach G, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005; 118: 1154-1159.
- Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al Neurosympatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Eng J Med* 1988; 318: 1720-1728.
- Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 24-27.
- Valuck RJ, Ruacin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 422-428.
- Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1110-1121.
- Martínez JD, Henao SC, Granados C. La gastritis atrófica y la edad. *Rev. Colomb Gastroenterol* 2007; 22: 17-22.
- Palau M, Arias V, Yunis J, Palacios D, Ricaute O. Gastritis crónica en el hospital San Juan de Dios y la clínica Carlos Lleras de Bogotá, Universidad Nacional de Colombia. *Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colomb* 2002; 50: 8-13.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al Classification and grading of gastritis. The update Sydney System, International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg* 1996; 20: 1161-1181.
- Clarke R, Evans G, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age and Ageing* 2004; 33: 34-41.
- Ramírez A, Pacheco B, Astiazaran H, Esparza J, Alemán H. Vitamina B12 y folato en adultos mayores urbanos no institucionalizados. *Arch. Latinoam. Nutr* 2006; 56: 135-140.
- Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age and Ageing* 2006; 35: 416-422.
- Loitas S, Pertti K, Kerttu I, Lopponen M, Raimo I, Sirkka-Liisa K, et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age and Ageing* 2007; 36: 177-183.
- Sipponen O, Laxen F, Huotari K, Harkonen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1209-1216.
- Kaptan K, Beyan C. Vitamin B12 deficiency as a cause of hyperhomocysteinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 703-706.
- Saltarelli L, Gabrielli M, Cremonini F, Santoliquido A, Candelli M, Nista EC, et al. Atrophic gastritis as a cause of hyperhomocysteinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 107-111.
- van Oijen MG, Sipponen P, Laheij RJ, Verheugt FE, Cansen JB. Gastric status and vitamin B12 levels in cardiovascular patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2186-2189.
- D'Souza AL. Ageing and the gut. *Postgrad Med J* 2007; 83: 44-53.
- Martínez JD, Rey MH, Molano JC, Garzón MA. Anemia perniciosa. Presentación de casos y revisión de tema. *Rev Colomb Gastroenterol* 2002; 16(4): 176-179.
- Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5121-5128.
- Kapadia C. Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia: A Clinical Perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 29-36(suppl).
- Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata G, et al. Predictors of vitamin B12 deficiency: age and *Helicobacter pylori* load of antral mucosa. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 44-49.
- Dholakia KR, Dharmarajan TS, Yadav D, Oiseth S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Vitamin B12 deficiency and gastric histopathology in older patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7078-7083.
- Carmel R. Pernicious anemia: The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1712-1714.