

Déficit de vitamina B₁₂ asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones

Vitamin B₁₂ Deficiency Associated with Consumption of Proton Pump Inhibitors

Adán Lúquez Mindiola¹, Hernando Marulanda Fernández¹, Douglas Rodríguez Arciniegas², William Otero Regino³.

¹ Internista, *fellow* de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia).

² Internista, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia).

³ Profesor titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia; gastroenterólogo, Clínica Fundadores, Bogotá (Colombia).
Correo electrónico: waoteror@gmail.com

Fecha recibido: 01-08-16
Fecha aceptado: 28-07-17

Resumen

Introducción: la deficiencia de vitamina B₁₂ se ha relacionado con el consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBP). El objetivo del estudio es determinar los niveles séricos de vitamina B₁₂ en pacientes en tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones y describir los niveles de vitamina B₁₂ de acuerdo con el tipo de IBP, el tiempo de uso, la dosis, la edad y el sexo. **Materiales y métodos:** se incluyeron pacientes mayores de 18 años que acudieron a la consulta externa del servicio de gastroenterología de la Clínica Fundadores, institución de tercer nivel, con diagnóstico de enfermedad gastrointestinal y consumo de IBP. Se determinaron los niveles de vitamina B₁₂. La información recolectada fue descrita y analizada mediante técnicas estadísticas convencionales, con análisis estratificado según variables. **Resultados:** se reclutaron 109 pacientes, el 78,9% de ellos eran mujeres. La edad promedio fue de 58,9 años. Los pacientes en tratamiento con IBP durante >3 años tuvieron niveles de vitamina B₁₂ significativamente más bajos comparados con el grupo ≤3 años ($p = 0,022$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el tipo de IBP ($p = 0,881$; $p = 0,098$ y $p = 0,131$ para esomeprazol, omeprazol y lansoprazol, respectivamente), la edad ($p = 0,937$) y el sexo ($p = 0,519$). **Conclusiones:** el consumo de IBP durante >3 años se relaciona con una disminución en los niveles séricos de vitamina B₁₂. La edad, el sexo, el tipo de IBP y la dosis utilizada no son factores independientes relacionados con esta disminución.

Palabras clave

Deficiencia de vitamina B₁₂, inhibidores de la bomba de protones, enfermedades gastrointestinales.

Abstract

Introduction: Vitamin B₁₂ deficiencies have been linked to chronic consumption of proton pump inhibitors (PPIs). The aim of the study is to determine serum levels of vitamin B₁₂ in patients receiving proton pump inhibitors and to describe vitamin B₁₂ levels according to type of PPI, time of use, dosage, patient age and patient gender. **Materials and methods:** Patients older than 18 years of age at the outpatient clinic of the gastroenterology department of Clínica Fundadores (a third-level institution) who had been diagnosed with gastrointestinal disease and who took PPIs were included. Vitamin B₁₂ levels were determined. The collected information was described and analyzed using conventional statistical techniques with analysis stratified according to variables. **Results:** One hundred nine patients were recruited, 78.9% were women, and the average age was 58.9 years. Patients who had been treated with PPIs for more than three years had significantly lower vitamin B₁₂ levels than did patients who had been treated for less than three years ($p = 0.022$). No statistically significant differences were found according to the type of PPI ($p = 0.881$ for Esomeprazole, $p = 0.098$ for Omeprazole, and $p = 0.131$ for Lansoprazole), age ($p = 0.937$) or gender ($p = 0.519$). **Conclusions:** Using PPIs for more than three years is related to decreased serum levels of vitamin B₁₂. The age, gender, type of PPI and dosage used are not independent factors related to these decreases.

Keywords

Vitamin B12 deficiency, proton pump inhibitors, gastrointestinal diseases.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son los supresores más potentes de la secreción ácida gástrica. En dosis habituales, disminuyen la producción de ácido entre un 80% y un 95% (1). Estos medicamentos se encuentran entre los medicamentos más frecuentemente prescritos en el mundo (1, 2). Usualmente, se utilizan en el tratamiento a largo plazo de diversos trastornos ácido-pépticos que incluyen la enfermedad por reflujo gastroesofágico, las úlceras pépticas y los estados hipersecretorios, como el síndrome de Zollinger-Ellison (1, 2).

La vitamina B₁₂ o cobalamina (B₁₂) es un cofactor para dos enzimas: la metionina sintetasa y la L-metilmalonil-coenzima A mutasa (3, 4). El espectro de enfermedades asociadas con la deficiencia de la vitamina B₁₂ es amplio y abarca desde la ausencia de síntomas hasta el síndrome de mala absorción, la pancitopenia o los síntomas neurológicos acompañados de parestesias y signos de mielopatía o neuropatía (3, 4, 5). El uso a largo plazo de los IBP es eficaz y seguro. Sin embargo, hay evidencia sugestiva respecto de que su empleo a largo plazo puede producir disminución de los niveles séricos de B₁₂ (4, 5, 6, 7, 8).

La inhibición de la secreción ácida gástrica por parte de los IBP puede, teóricamente, promover la malabsorción de cobalamina mediante distintos mecanismos (4, 5). Uno de ellos es la elevación del pH intragástrico, el cual altera la extracción de la B₁₂ de las proteínas de la dieta y la reducción del ácido gástrico altera la microbiota intestinal. Además, puede predisponer al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), que, a su vez, incrementa el consumo bacteriano de B₁₂ (4, 5). Otro mecanismo implicado la reducción de la actividad de las células parietales, que puede reducir la secreción del factor intrínseco (4).

El objetivo del presente estudio es determinar los niveles séricos de B₁₂ en pacientes adultos tratados crónicamente con IBP en el servicio de gastroenterología de la Clínica Fundadores de Bogotá.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de corte transversal, en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con antecedente de patología gastrointestinal, en tratamiento continuo con IBP durante un período mayor o igual a 6 meses. Antes de ingresar al estudio, los pacientes leyeron y firmaron el consentimiento informado. Se reclutó a los participantes en la consulta externa de gastroenterología. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética de la institución.

Criterios de exclusión

Pacientes con dieta vegetariana estricta, anemia perniciosa, síndrome de malabsorción intestinal, diarrea crónica, insuficiencia pancreática exocrina, gastrectomía o resección intestinal, antecedente de cáncer gástrico, gastritis crónica atrófica autoinmunitaria, gastritis crónica con OLGA III-IV, consumo reciente (últimos tres meses) de suplementos cálcicos, metformina o B₁₂.

Se calculó un tamaño de muestra con el programa estadístico STATA 12.0 de 86 personas para encontrar una diferencia de 35 pg/mL entre el grupo de consumo de IBP menor o igual a tres años y el grupo de consumo de IBP mayor a tres años, con una desviación estándar de 50 pg/mL, un valor alfa de 0,05 y un poder del 90%.

Los datos fueron recolectados en un cuestionario específico, en el cual se incluían los siguientes datos de los pacientes: características demográficas, tipo de IBP, indicación dosis y duración del tratamiento, B₁₂, comorbilidades, consumo reciente de suplementos cálcicos, metformina o B₁₂.

Los niveles séricos de vitamina B₁₂ se determinaron en sangre venosa. La muestra se enviaba y procesaba en el laboratorio clínico de la institución mediante la técnica de electroquimioluminiscencia (ECLIA-Roche), un ensayo de competición —en el que la muestra compete con la vitamina B₁₂ añadida y marcada con biotina— que utiliza factor intrínseco purificado. Se consideraron anormales (déficit de vitamina B₁₂) niveles inferiores a 200 pg/mL; los niveles de entre 200 y 299 pg/mL se consideraron una deficiencia marginal y los niveles mayores o igual a 300 pg/mL se consideraron normales (9). El déficit de vitamina B₁₂ se consideró cuando se encontraron niveles séricos inferiores a 200 pg/mL. Se estableció una categoría de déficit marginal cuando los niveles se encontraban entre 200 y 299 pg/mL y una normalidad cuando los niveles fueron mayores o iguales a 300 pg/mL.

Objetivos específicos del estudio

Describir los niveles séricos de vitamina B₁₂ de acuerdo con el tiempo de uso de los IBP; conocer los niveles séricos de vitamina B₁₂ de acuerdo con el tipo de IBP usado; determinar los niveles séricos de vitamina de B₁₂ de acuerdo con las dosis de los diferentes IBP y establecer los niveles séricos de vitamina B₁₂ de acuerdo con la edad y el sexo.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el que las cualitativas se expresaron en números absolutos y porcenta-

jes, y para las variables cuantitativas se emplearon las medidas de dispersión —como promedio y desviación estándar— en caso de que se distribuyeran normalmente; en caso contrario, se presentaron en forma de medianas y rangos intercuartílicos. La normalidad de las variables se evaluó con la prueba estadística de Shapiro-Wilk. Para establecer diferencias en los niveles de vitamina B₁₂, se empleó la prueba t de Student, en caso de seguir una distribución normal, y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis en caso de no seguir dicha distribución. Se realizó un análisis estratificado por el tipo de IBP, la dosis del medicamento, la edad (menor de 65 años y mayor o igual a 65 años) y el género.

RESULTADOS

Se incluyeron 109 pacientes con una edad promedio de 58,9 años (DE 10,2 años). El 78,9% eran mujeres (n = 86). El 49,5% de los pacientes incluidos habían usado inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante más de 3 años (n = 54). Las características de la población estudiada se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio.

	Uso de IBP	
	≤3 años (n = 55)	>3 años (n = 54)
Edad promedio (DE)	58,4 (11,1)	59,5 (9,2)
Sexo, mujer, n (%)	43 (78,2)	43 (79,6)
Niveles séricos de vitamina B ₁₂ (pg/mL)	478,4	434,9
Mediana (rango)	(138,9-1325,0)	(132,7-900,8)
Esomeprazol, dosis/día (mg)	n (%)	n (%)
20	4 (7,3)	0 (0,0)
40	8 (14,5)	4 (7,4)
80	11 (20,0)	11 (20,4)
Omeprazol, dosis/día (mg)	n (%)	n (%)
20	8 (14,5)	8 (14,8)
40	7 (12,7)	12 (22,2)
Lansoprazol, dosis/día (mg)	n (%)	n (%)
30	8 (14,5)	4 (7,4)
60	9 (16,4)	13 (24,1)
90	0 (0,0)	2 (3,7)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ al compararlos según el tiempo de uso de los IBP (≤3 años o >3 años) (p = 0,022). El 87% de los pacientes tenían niveles normales de B₁₂. El 15,6% tenía déficit marginal (n = 17), y el 4,6% restante tenía déficit de B₁₂ (n = 5). La proporción de pacientes

con cualquiera de los 3 estadios de B₁₂ descritos anteriormente, de acuerdo con el tiempo de uso de IBP (≤3 años o >3 años) se encuentra en la **Tabla 2**. Al evaluar cada una de estas tres categorías por separado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el tiempo de consumo de IBP, y se detectó una mayor proporción de pacientes con déficit de vitamina B₁₂ y deficiencia marginal en el grupo con consumo de IBP >3 años, comparado con el grupo con consumo de IBP ≤3 años. La proporción de pacientes con cualquiera de los 3 estadios de vitamina B₁₂ descritos anteriormente, de acuerdo con el tipo de IBP utilizado, se relacionan en la **Tabla 3**. Los niveles séricos de vitamina B₁₂ de acuerdo con las dosis de los diferentes IBP se presentan en la **Tabla 4**. Cabe resaltar que, en todas las dosis de los diferentes IBP prescritos en esta población, el 50% de ellas tienen niveles superiores a los 300 pg/mL, es decir, niveles normales de vitamina B₁₂. En el caso particular del esomeprazol en dosis/día de 40 mg, los niveles de vitamina B₁₂ pueden alcanzar la categoría de déficit (dato mínimo = 132,7 pg/mL), así como es el caso del omeprazol en dosis/día de 20 mg y 40 mg (dato mínimo = 188,9 pg/mL y 198,2 pg/mL, respectivamente) y del lansoprazol en dosis/día de 60 mg (dato mínimo = 138,9 pg/mL). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina B₁₂ y la dosis del IBP utilizada (p = 0,881; p = 0,098 y p = 0,131 para esomeprazol, omeprazol y lansoprazol, respectivamente).

Tabla 2. Niveles séricos de vitamina B₁₂ según tiempo de uso de IBP en la población de estudio.

Niveles de vitamina B ₁₂	≤3 años	>3 años	p
Déficit (≤200 pg/mL)	1 (1,8)	4 (7,4)	<0,001
Déficit marginal (200-299 pg/mL)	6 (10,9)	11 (20,4)	<0,001
Normalidad (≥300 pg/mL)	48 (87,3)	39 (72,2)	<0,001

Tabla 3. Niveles séricos de vitamina B₁₂ según tipo de IBP en la población de estudio.

Niveles de vitamina B ₁₂	Esomeprazol	Omeprazol	Lansoprazol
Déficit (≤200 pg/mL)	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Déficit marginal (200-299 pg/mL)	8 (47,1)	3 (17,6)	6 (35,3)
Normalidad (≥300 pg/mL)	29 (33,3)	30 (34,5)	28 (32,2)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar déficit de vitamina B₁₂ (sí/no) frente a la edad (<65 años o ≥65 años) y el género (femenino o masculino) en la población de estudio (n = 109). Los resultados se muestran en la **Tabla 5**. No se encontró anemia

megaloblástica, como tampoco manifestaciones neurológicas ni gastrointestinales en los pacientes con déficit o déficit marginal en los niveles de B₁₂.

Tabla 4. Niveles séricos de vitamina B₁₂ de acuerdo con las dosis de IBP.

Niveles de vitamina B ₁₂ pg/mL	Mediana (rango)	p
Esomeprazol, dosis/día (mg)		
20	471,5 (293,4-1148,0)	0,881
40	509,2 (132,7-749,5)	
80	452,3 (202,9-1110,0)	
Omeprazol, dosis/día (mg)		
20	439,4 (188,9-655,8)	0,098
40	554,2 (198,2-1325,0)	
Lansoprazol, dosis/día (mg)		
30	470,5 (295,7-658,4)	0,131
60	470,8 (138,9-900,8)	
90	240,9 (214,3-267,5)	

Tabla 5. Déficit de vitamina B₁₂ según la edad y el sexo.

Niveles de vitamina B ₁₂	Déficit (<300 pg/mL)	No déficit (≥300 pg/mL)	p
Edad <65 años (n = 80)	16 (20,0)	64 (80,0)	0,937
Sexo femenino (n = 86)	17 (19,7)	69 (80,2)	0,519

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de vitamina B₁₂ en relación con el tiempo de consumo de IBP. Las personas con un consumo de IBP mayor de 3 años presentaron niveles más bajos de vitamina B₁₂, y este hallazgo es similar a estudios previamente publicados (8). La deficiencia de B₁₂ (menor de 200 pg/mL) fue más frecuente en los pacientes con un consumo de IBP mayor de 3 años, frente a quienes lo habían utilizado durante 3 años o menos. En los primeros, el déficit se encontró en el 7,4% y, en los últimos, en el 1,8% (p<0,001). En el presente estudio, globalmente se encontró déficit de B₁₂ en el 4,6% de la población estudiada y déficit marginal en el 15,6%. Estos resultados contrastan con otros estudios latinoamericanos (10), en los cuales el déficit de B₁₂ se ha encontrado en el 40% de la población general, y la deficiencia marginal, en, por lo menos, el 20% (10). Con respecto a la prevalencia de las alteraciones en mayores y menores de 65 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual coincide con estudios previos de otras latitudes (7, 9). No se encontraron diferencias significativas entre el tipo de IBP ni en las dosis utilizadas de los mismos con respecto a los niveles de B₁₂.

Por el diseño del estudio, no hubo grupo control que no consumiera IBP y, por lo tanto, se desconocen los

niveles de B₁₂ en esa población. En un estudio realizado en Bucaramanga, en 97 personas de distintos estratos socioeconómicos, se encontró que el 10,2% de los pacientes tenía consumos de vitamina B₁₂ por debajo de las recomendaciones oficiales (11). La falta de un grupo control no permite determinar la influencia de los IBP en los valores encontrados. No se hizo un estudio de casos y controles, ya que entre los pacientes que acuden a la consulta de gastroenterología son muy raros los que no estén recibiendo IBP, bien sea porque los utilizan como coterapia profiláctica al consumo de AINE, porque tienen enfermedad por reflujo o porque los reciben sin indicación.

Sin embargo, consideramos que, al evaluar de forma independiente dos subgrupos clasificados por el tiempo de exposición, se diluye el efecto relacionado con aspectos nutricionales, ya que, de esta manera, se otorga a cada uno de los individuos sujetos a estudio la posibilidad de presentar dicho sesgo, lo cual homogeniza la población. Adicionalmente, y en relación con los resultados obtenidos, se plantea la necesidad de realizar una evaluación más extensa con respecto a las manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas y hematológicas de la población con deficiencia de vitamina B₁₂. Dado que el tamaño de la muestra no se calculó para discriminar variables clínicas entre las personas con déficit de vitamina B₁₂, probablemente se necesite un número más alto de sujetos para ese tipo de investigación.

Si bien existen estudios que permiten correlacionar la deficiencia de vitamina B₁₂ con ciertas manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y hematológicas, estas pueden variar en las poblaciones estudiadas (12, 13). Es difícil determinar con precisión el porcentaje de alteraciones clínicas que son explicadas por este déficit nutricional. Al respecto, en una población geriátrica en Colombia (14), se encontró déficit de vitamina B₁₂ al ingreso del hospital en el 7% y anemia en el 76,4%. Sin embargo, esos datos aislados no permitieron determinar con exactitud en qué pacientes la anemia sería explicada solamente por la deficiencia de B₁₂. Con base en las limitaciones mencionadas, consideramos que, para responder los interrogantes, se necesitaría un estudio de cohorte. La asociación del consumo crónico de IBP con los niveles bajos de B₁₂ encontrados en el presente estudio podría estimular la ejecución de una investigación con un mayor número de pacientes y con un seguimiento más prolongado del consumo de IBP con el fin determinar con exactitud la repercusión en los parámetros hematológicos y en la esfera neuropsiquiátrica.

En conclusión, se encontró que el uso de IBP durante más de tres años se relaciona con una disminución en los niveles séricos de B₁₂, sin repercusión clínica aparente en un examen físico general. La edad, el sexo, el tipo de IBP y la dosis utilizada no son factores independientes relacionados con esta disminución. Para establecer la causalidad

entre el uso prolongado de IBP y la disminución de B₁₂, se necesita un estudio con mayor número de pacientes y con otro diseño.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Declaración de conflicto de interés

El Dr. William Otero ha dictado conferencias y recibido honorarios de Abbott-Lafrancol, Tecnofarma, Laboratorios La-Santé, Procaps y Laboratorios Takeda. Los Dres. Adán Lúquez, Hernando Marulanda y Douglas Rodríguez no manifestaron ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Wallace JL, Sharkey KA. Chapter 45. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editores). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (12.ª edición). Nueva York: McGraw-Hill; 2011.
2. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:29-33. Doi: <https://doi.org/10.1097/00004836-200001000-00006>
3. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149-60. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
4. Marcuad SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994;120:211-5. Doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00006>
5. Valuck RJ, Ruscin 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;57:422-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.08.015>
6. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1110-21. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03658.x>
7. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:162-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.10.004>
8. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435-42. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490>
9. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr*. 2009;89:S693-6. Doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26947A>
10. Allen LH. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev*. 2004;62:S29-33. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00069.x> / <https://doi.org/10.1301/nr.2004.jun.S29-S33>
11. Herrán OF, Prada GE, Quintero DC. Ingesta usual de vitaminas y minerales en Bucaramanga, Colombia. *Rev Chil Nutr*. 2007;34:1-25. Doi: <https://doi.org/10.4067/S0717-75182007000100004>
12. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67:979-86.
13. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013;5:4521-39. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu5114521>
14. Cardona D, Segura A, Espinosa AM. Mortalidad de adultos mayores por deficiencias nutricionales en los departamentos de Colombia. *Rev Salud Pública*. 2012;14:584-97.