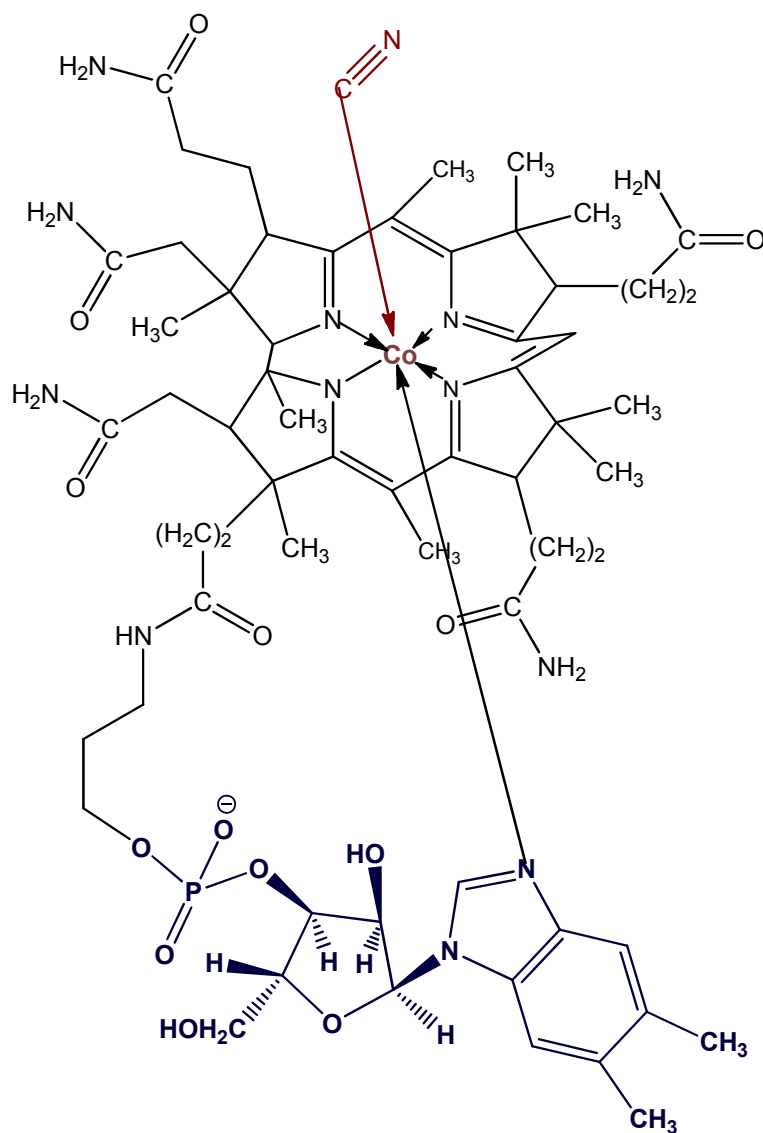
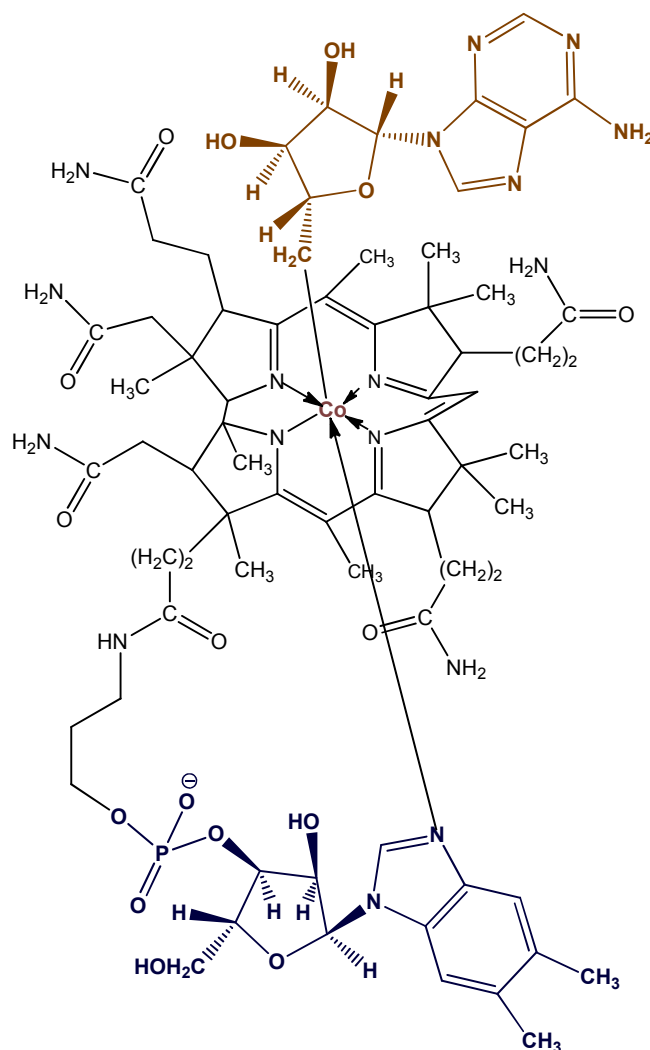


## DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 Y SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

Un trabajo publicado el martes, 10 de diciembre (2013) en la revista [The Journal of the American Medical Association](#), realizado por un equipo dirigido por el Dr. Douglas A. Corley, ha demostrado que existe un vínculo entre el consumo continuado durante 2 o más años de dos grupos de fármacos anti-ulcerosos (“inhibidores de la bomba de protones” y antihistamínicos H<sub>2</sub>) y unas concentraciones deficientes de vitamina B12. Los déficits de esta vitamina se asocian con anemia y problemas neurológicos, incluyendo la predisposición a la demencia.



**CIANOCOBALAMINA  
(VITAMIN B12)**



**DIDESOXIADENOSIL-COBALAMINA  
(COENZIMA B12)**

La vitamina B12, y su importancia como factor anti-anémico, se evidenció cuando se aisló la vitamina en el año 1948. Consúltense dos excelentes referencias bibliográficas: (1ª) *Rickes E. L. et al. Science 1948; 107: 396;* y (2ª) *Lester Smith E. Nature 1948; 161: 638.*

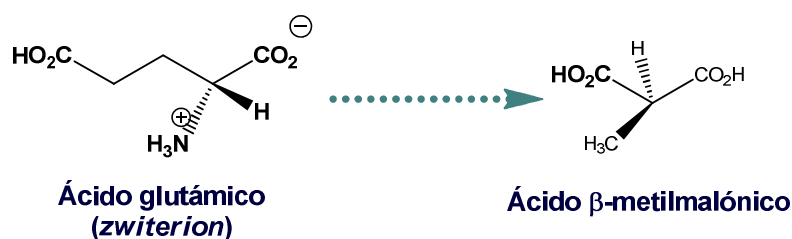
El primer indicio de la existencia de una vitamina anti-anémica surgió cuando en el año 1926 dos médicos norteamericanos, *G. R. Minot* y *W. P. Murphy*, se dieron cuenta que la inclusión de extractos hepáticos en las dietas curaba a los enfermos de anemia perniciosa. El hecho de que no se pudiese desencadenar anemia perniciosa en modelos animales obligó a ensayar los concentrados de “factor hepático” en los propios pacientes. Este hecho retrasó el aislamiento del principio activo de los concentrados hepáticos hasta que finalmente, en el año 1948, dos grupos de investigadores trabajando independientemente lograron aislarlo. Estos dos grupos de investigadores estaban dirigidos por *E. L. Smith* en Gran Bretaña; y *E. Rickes* y *K. Folkers* en Estados Unidos (ver referencias bibliográficas citadas en el párrafo anterior).

El desciframiento de la compleja estructura de la vitamina B12 y su cofactor enzimático, coenzima B12, solo fue posible cuando se desarrolló la tecnología de la difracción de rayos X aplicada al estudio de estructuras moleculares de elevada complejidad.

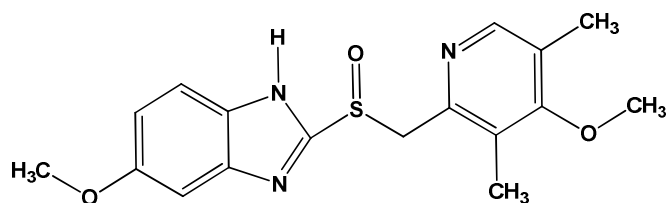
Solo los microorganismos son capaces de sintetizar vitamina B12. Ni los animales ni vegetales pueden sintetizarla. Así pues, los requerimientos de esta vitamina solo se obtienen a partir de los nutrientes de los alimentos.

La cantidad de vitamina B12 necesaria para el correcto funcionamiento del metabolismo es exigua:  $2 \times 10^{-4}$  mcg/ml (0,0002 µg/ml) de sangre. Así pues, la anemia perniciosa no está causada por un déficit de vitamina B12 sino por la carencia de una glucoproteína a la que se denomina "factor intrínseco" presente en el jugo gástrico, imprescindible para el transporte de la vitamina B12 al interior de las células que tapizan el intestino. Desde allí, otras proteínas denominadas genéricamente *transcobalaminas* distribuyen la vitamina en los tejidos periféricos.

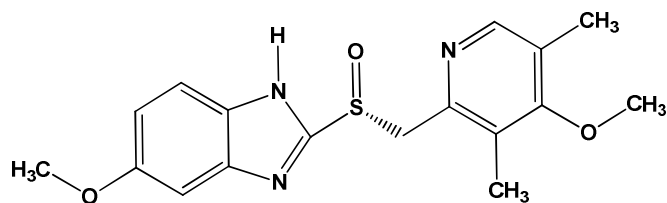
Los aspectos bioquímicos de la vitamina B12 solo comenzaron a desentrañarse tras el hallazgo de *H. A. Barker* en el año 1958, una década después de su aislamiento, de que esta compleja vitamina catalizaba la conversión del ácido glutámico en ácido β-metilaspártico en la bacteria anaerobia *Clostridium tetanomorphum*, que medra en el lodo.



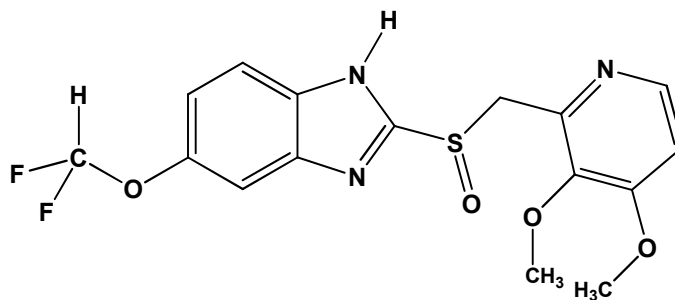
Los enfermos con anemia perniciosa excretan en orina cantidades significativas tanto de ácido metil-malónico, así como de su precursor ácido propiónico (o ácido propanoico), hecho del que se infiere que la enzima *metil-maloni~CoA-mutasa* requiere vitamina B12. Y estos pacientes carecen de vitamina B12 al no poder absorberla por ausencia del "factor intrínseco", la glucoproteína del jugo gástrico, como se ha explicado antes.



**OMEPRAZOL (mezcla racémica de los dos enantiómeros)**  
**5-Metoxi-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfenil)1H-benzo[d]imidazol**

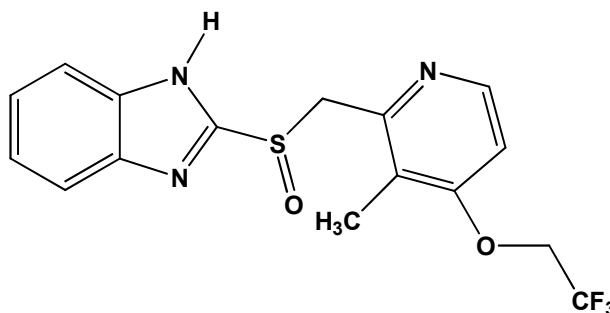


**ESOMEPRAZOL**



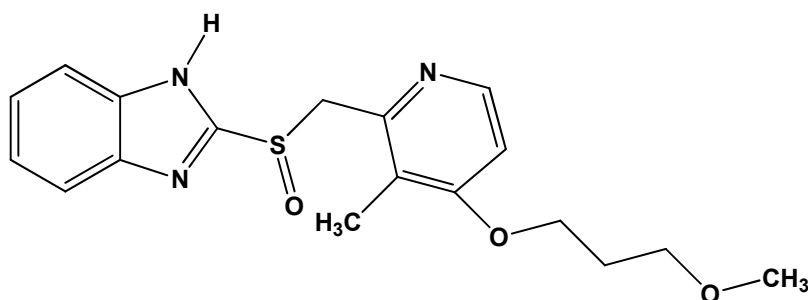
**PANTOPRAZOL**

5-(difluorometoxi)-2-(((3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol



**LANSOPRAZOL**

2-(((3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol



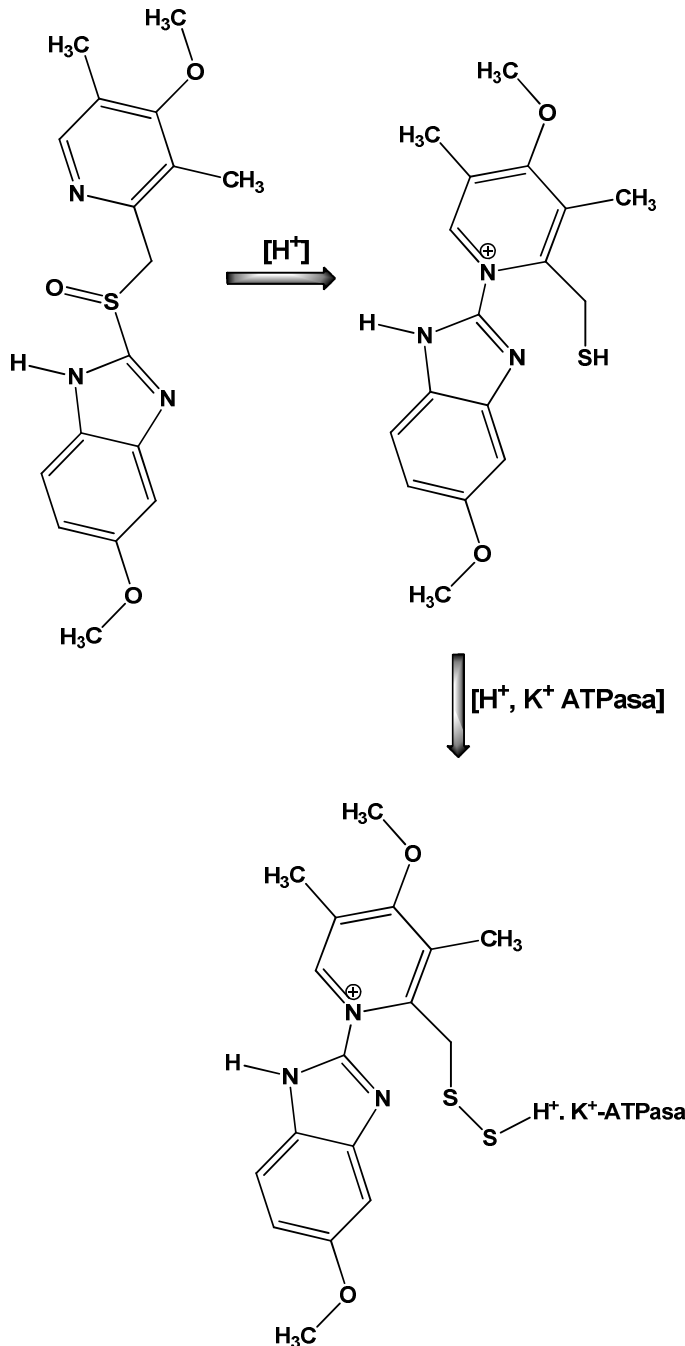
**RABEPRAZOL**

2-(((4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol

Los denominados “inhibidores de la bomba de protones” (**Omeprazol** y su *enantiómero levorrotario* **Esomeprazol**; **Pantoprazol**, **Lansoprazol** y **Rabeprazol**) se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. Un elevado porcentaje de la población los usa de manera crónica, incluyendo la automedicación, bien por sus problemas esofágicos, gástricos o intestinales, o para prevenir los efectos *gastrolesivos* de otros medicamentos.

*Los “inhibidores de la bomba de protones [H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa]” disminuyen la producción diaria de ácido por las células parietales del estómago, tanto en condiciones basales como bajo la mayoría de los factores inductores de secreción ácida. Todos los “inhibidores de la bomba de protones” se pueden considerar similares cuando se administran a las dosis bioequivalentes, diferenciándose*

químicamente en los sustituyentes de los anillos de piridina y/o bencimidazol (ver estructuras químicas). Omeprazol es la mezcla racémica (cantidades equimolares de los enantiómeros R y S) mientras Esomeprazol es el enantiómero S del Omeprazol, con una vida de eliminación más lenta.

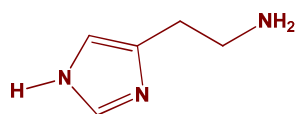


Todos los “inhibidores de la bomba de protones” son, de hecho pro-fármacos. Como tales difunden al interior de las células parietales que recubren la pared gástrica, acumulándose en los canalículos por donde las células parietales vacían la secreción ácida al antro gástrico.

La activación de estos medicamentos consiste en la formación de una sufenamida tetracíclica con carga positiva neta que impide la difusión a través de la membrana que recubre los canalículos de las células parietales. Esta estructura química “protonizada” se une con grupos tiol de aminoácidos cisteína de la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa, inactivando dicha enzima y, consiguientemente, el mecanismo de bombeo de protones que precisa la energía derivada de la actividad de dicha enzima.

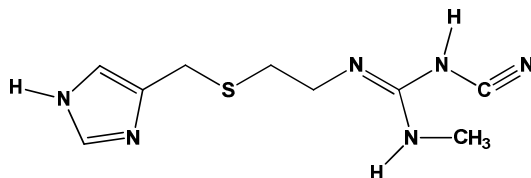
No obstante la breve Vida Plasmática Media ( $T_{1/2}$ ) de estos fármacos (entre 0,5 horas y 2 horas), el efecto se prolonga durante 24 a 48 horas debido a que la secreción ácida normal solo se recupera mediante la síntesis de nuevas moléculas

de enzimas. La inhibición de la enzima “ $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa” por los “inhibidores de la bomba de protones” inutiliza las moléculas de enzima de manera irreversible.



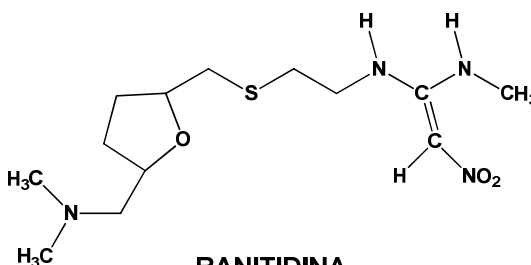
**HISTAMINA**

Los fármacos anti- $H_2$  (bloqueantes del subtipo 2 del receptor histamínico) incluyen **Cimetidina** (hoy día apenas prescrito), **Ranitidina**, **Famotidina** y **Nizatidina**.



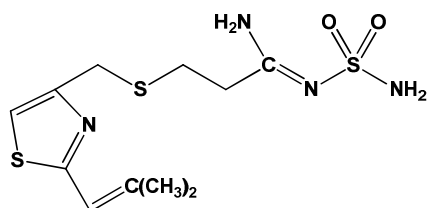
**CIMETIDINA**

Estos medicamentos compiten con la histamina (su ligando fisiológico) por subtipo 2 de los receptores de la histamina localizados en la membrana basolateral de las células parietales del estómago. La unión de estos medicamentos al receptor  $H_2$  es reversible.



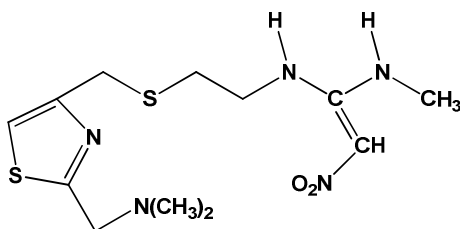
**RANITIDINA**

Los “bloqueantes del receptor  $H_2$ ” son anti-ulcerosos menos potentes que los “inhibidores de la bomba de protones”, pero, administrados a las dosis recomendadas, inhiben la secreción ácida basal, que se produce fundamentalmente durante las horas nocturnas, manteniéndose su efecto a lo



**FAMOTIDINA**

largo de 24 horas, en aproximadamente el 70% de los pacientes.



**NIZATIDINA**

Las principales diferencias entre el primer miembro del grupo, Cimetidina, hoy apenas prescrito, y los más recientes, Famotidina y Nizatidina, radican en su comportamiento cinético, que ha hecho factible una única administración diaria de los últimos; así como en una menor incidencia de efectos

adversos cuando éstos se administran a dosis máximas.

El trabajo publicado en *The Journal of the American Medical Association*, ha hallado una asociación entre el consumo continuado (2 o más años) y la deficiencia de vitamina B12. La primera cuestión que se plantea es si las personas que toman regularmente cualquiera de estos medicamentos deberían controlar periódicamente sus concentraciones plasmáticas de vitamina B12.

El trabajo ha sido financiado parcialmente por *Pfizer*, fabricante del fármaco *Protonix*<sup>®</sup> (*Pantoprazol sódico*), un “inhibidor de la bomba de protones”.

*Douglas A. Corley* y sus colegas, trabajando en el *Kaiser Permanente*, in *Oakland, California*, Estados Unidos, examinaron entre los años 1997 y 2011 los registros médicos de 25.956 adultos a los que se les diagnosticó deficiencia de vitamina B12 comparándolos con las historias clínicas de 184.199 personas sin déficit de vitamina B12.

Los resultados mostraron que quienes tomaron un “inhibidor de la bomba de protones” durante más de 2 años tenían una probabilidad mayor (65% superior) de tener bajos niveles de vitamina B12.

El 12% de los pacientes que tomaban de manera regular “inhibidores de la bomba de protones” tenían deficiencia de vitamina B12; este porcentaje era del 7,2% en el grupo placebo.

Durante los tratamientos crónicos con anti-ulcerosos del grupo farmacológicos de los antihistamínicos H<sub>2</sub> también se detectó una mayor incidencia de déficits de vitamina B12, pero era menos significativa que la observada durante los tratamientos con “inhibidores de la bomba de protones” (4,2% en pacientes tratados con antihistamínicos H<sub>2</sub> vs 3,2% en el grupo placebo).

El actual es el mayor estudio retrospectivo que indaga en la relación entre farmacoterapia antiácida sistémica y deficiencia de vitamina B12. Los estudios anteriores sobre este aspecto se ceñían a pacientes ancianos e incluían un limitado número de pacientes, lo que imposibilitaba realizar extrapolaciones de los resultados.

De hecho, una de las sorpresas del análisis fue que la vinculación entre farmacoterapia antiácida (sobre todo con “inhibidores de la bomba de protones”) y déficit de vitamina B12 fuera tan significativa entre personas jóvenes. Hasta ahora se consideraba que el problema se ceñía a los tratamientos de personas ancianas.

Las indicaciones principales de estos fármacos (“antihistamínicos H<sub>2</sub>” e “inhibidores de la bomba de protones”) son el reflujo gastroesofágico; así como la úlcera gástrica, y gastroduodenal. Es muy común el uso continuado de estos medicamentos, incluyendo la automedicación; y tal vez ahí radique parte del problema, en una utilización excesiva e innecesaria.

Estos fármacos no están exentos de iatrogenia, incluyendo un riesgo superior de fracturas óseas, neumonía, infecciones por *Clostridium difficile*; al que ahora se podría añadir deficiencia de vitamina B12.

Los autores del trabajo valoraron otras variables como potenciales desencadenantes del déficit de vitamina B12. Uno de estos es la dieta: la vitamina B12 abunda en la carne, pescado y derivados lácteos. Las dietas vegetarianas o veganas podrían contribuir a los bajos niveles de vitamina B12 si además el paciente está tomando “inhibidores de la bomba de protones” (y, en menor medida, antihistamínicos H<sub>2</sub>).

Se calculó un “factor de riesgo” de tener bajos niveles de vitamina B12: si se tratan a 67 personas con “inhibidores de la bomba de protones” durante dos años, una de ellas llegará a tener deficiencia de vitamina B12; pero solo una fracción de las personas con bajos niveles de vitamina B12 desarrollará secuelas clínicas (anemia y problemas neurológicos).

## DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

El riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina B12 durante el tratamiento con medicamentos “inhibidores de la bomba de protones” (en mucha menor medida también con “antihistamínicos H<sub>2</sub>”) no es importante, pero tampoco desdeñable. Estos hallazgos deberían hacer que los prescriptores se replanteen la duración de los tratamientos, al mismo tiempo que se haga hincapié en los riesgos de la automedicación.

Zaragoza, 22 de diciembre de 2013

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza