

EPISODIO 05

Cómo valorar e interpretar la vitamina B12, el folato y la homocisteína en consulta

Pódcast de **Academia SoyPro**



Habitualmente, **la vitamina B12 y el folato se interpretan de forma aislada en las analíticas**; son reducidos a un simple valor de referencia y, en muchos casos, asociados únicamente a la anemia. Sin embargo, en este episodio del podcast SoyPro **ampliamos el foco para entender por qué estas vitaminas son piezas clave en procesos tan transversales** como la función neurológica, la salud cardiovascular, la regulación hormonal y la metilación.

Abordamos la relación entre la vitamina B12, el folato y la homocisteína, un marcador clave que conecta digestión, sistema nervioso, inflamación y riesgo cardiovascular, y descubrimos por qué una lectura simplista de estos parámetros puede llevar a errores diagnósticos y terapéuticos relevantes.

La cobalamina, la vitamina B12

→ Funciones principales de la vitamina B12

- **Cofactor esencial en la síntesis de ADN** y en los procesos de división celular.
- **Maduración de glóbulos rojos.**
- Fundamental para el **mantenimiento de la integridad de la mielina y la función neurológica.**
- Participa de forma indirecta en el **metabolismo energético.**
- **Control de la homocisteína**, con impacto cardiovascular y neurológico.

→ El déficit de vitamina B12

- **En personas vegetarianas o veganas**, hay que suplementar de forma habitual
- **En individuos omnívoros**, el déficit de vitamina B12 raramente se debe a una ingesta insuficiente de proteína animal. En la mayoría de los casos está asociado a **alteraciones en los mecanismos de absorción, transporte o utilización celular.**

CAUSAS HABITUALES DE DÉFICIT DE VITAMINA B12

- **Alteraciones digestivas**
 - Hipoclorhidria y gastritis crónica
 - Déficit de factor intrínseco
 - Gastritis autoinmune
 - Cirugía gástrica o intestinal
 - Enfermedades inflamatorias intestinales
 - Disbiosis intestinal y SIBO
- **Uso prolongado de fármacos** (Inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, metformina y uso crónico de antibióticos)
- **Aporte dietético insuficiente**
- **Edad avanzada**
- **Aumento de requerimientos** (Embarazo, lactancia, inflamación crónica o enfermedades sistémicas)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12

- **Fatiga persistente y debilidad**
- **Palidez**
- **Parestesias:** hormigueo, entumecimiento o sensación de “corriente” en manos y pies
- **Deterioro cognitivo leve** (Problemas de memoria y concentración)
- **Alteraciones en el estado de ánimo**
- **Lengua inflamada o dolorosa** (glositis)
- **Mareos o sensación de inestabilidad**
- **Daño neurológico en déficits prolongados**

ALTERACIONES ANALÍTICAS DEL DÉFICIT DE B12

- Anemia megaloblástica o macrocítica
- Aumento del VCM
- Leucopenia
- Elevación de homocisteína

→ La vitamina B12 elevada en sangre

Valores elevados de **vitamina B12 en sangre (> 900–1.000 pg/mL)**, en ausencia de suplementación, deben interpretarse como un **marcador de contexto patológico y no como un factor causal**.

En estos casos, la vitamina B12 no es la causa del problema, sino una consecuencia del proceso patológico subyacente, como se describe en este estudio.

La literatura científica ha asociado niveles elevados de B12 sérica a:

- Patología hepática (hepatitis, alteración hepática)
- Tumores sólidos
- Leucemias y síndromes mieloproliferativos
- Síndromes hipoplásicos
- Procesos autoinmunes

→ Suplementación con vitamina B12

- En consulta **se prioriza el uso de formas activas:**
 - **Metilcobalamina**
 - **Adenosilcobalamina**
 - **Hidroxicobalamina** (mayor estabilidad y coste)
- **En contextos de sintomatología digestiva relevante** (gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, anemia perniciosa), se recomienda la **vía sublingual**.

La vitamina B9 o folato

→ Funciones de la vitamina B9 o folato

La literatura científica ha asociado niveles elevados de B12 sérica a:

- Patología hepática (hepatitis, alteración hepática)
- Tumores sólidos
- Leucemias y síndromes mieloproliferativos
- Síndromes hipoplásicos
- Procesos autoinmunes

→ Déficit de la vitamina B9 o folato

El déficit de folato debe valorarse siempre en conjunto con la vitamina B12, dado que ambas actúan de forma interdependiente.

MANIFESTACIONES DEL DÉFICIT DE FOLATO

- Anemia megaloblástica
- Fatiga persistente
- Leucopenia
- Palidez
- Dificultad de concentración
- Irritabilidad
- Alteraciones digestivas
- Elevación de homocisteína
- En embarazo, mayor riesgo de alteraciones del desarrollo fetal

POSIBLES CAUSAS DEL DÉFICIT DE FOLATO

- **Dieta pobre en vegetales** verdes frescos y alimentos frescos
- **Malabsorción intestinal:** disbiosis intestinal, SIBO o daño de la mucosa
- **Consumo de alcohol**
- **Aumento de requerimientos** (embarazo, inflamación, regeneración tisular)
- **Variantes genéticas** (como MTHFR, que dificultan la activación del folato)

→ Suplementación con folato

- **Es preferible el uso de metilfolato frente al ácido fólico**, al ser este una forma activa.
- **El equilibrio entre B12 y folato es clave:** suplementar con folato sin corregir un déficit de B12 puede enmascarar síntomas hematológicos y agravar los neurológicos.
- **ATENCIÓN: No abusar de suplementación prolongada con fórmulas metiladas**, ya que su estimulación sostenida puede interferir con la expresión de genes con función protectora.

EN EMBARAZO O PRECONCEPCIÓN

- **Suplementar con folato en la fase de búsqueda y, sobre todo, en el primer trimestre del embarazo.** Su uso es seguro durante toda la gestación.
- **Entre un 20-30 % de las mujeres presentan polimorfismos que dificultan la activación del ácido fólico**, lo que justifica la indicación de metilfolato.

La homocisteína

En condiciones fisiológicas normales, la homocisteína no debería acumularse. El organismo la recicla de forma constante a través de dos grandes vías, siendo la más relevante la remetilación, un proceso mediante el cual la homocisteína se transforma de nuevo en metionina.

Este reciclaje depende directamente de la vitamina B12 y del folato en su forma activa. Cuando estas vitaminas están disponibles y funcionales, la homocisteína se reutiliza de forma eficiente.

La homocisteína es un marcador funcional de:

- **Alteraciones en la metilación**
- **Déficits funcionales de vitamina B12, folato o vitamina B6**
- **Riesgo cardiovascular**
- **Inflamación sistémica**

Valores elevados de homocisteína se asocian a mayor riesgo vascular y neurológico.

La metilación y el ciclo del folato y de la metionina-homocisteína

El ciclo de la metilación **regula la donación de grupos metilo en el organismo** y depende fundamentalmente de la vitamina B12, el folato y la vitamina B6. Este ciclo está formado por dos ciclos interconectados: el ciclo del folato y el de la metionina-homocisteína.

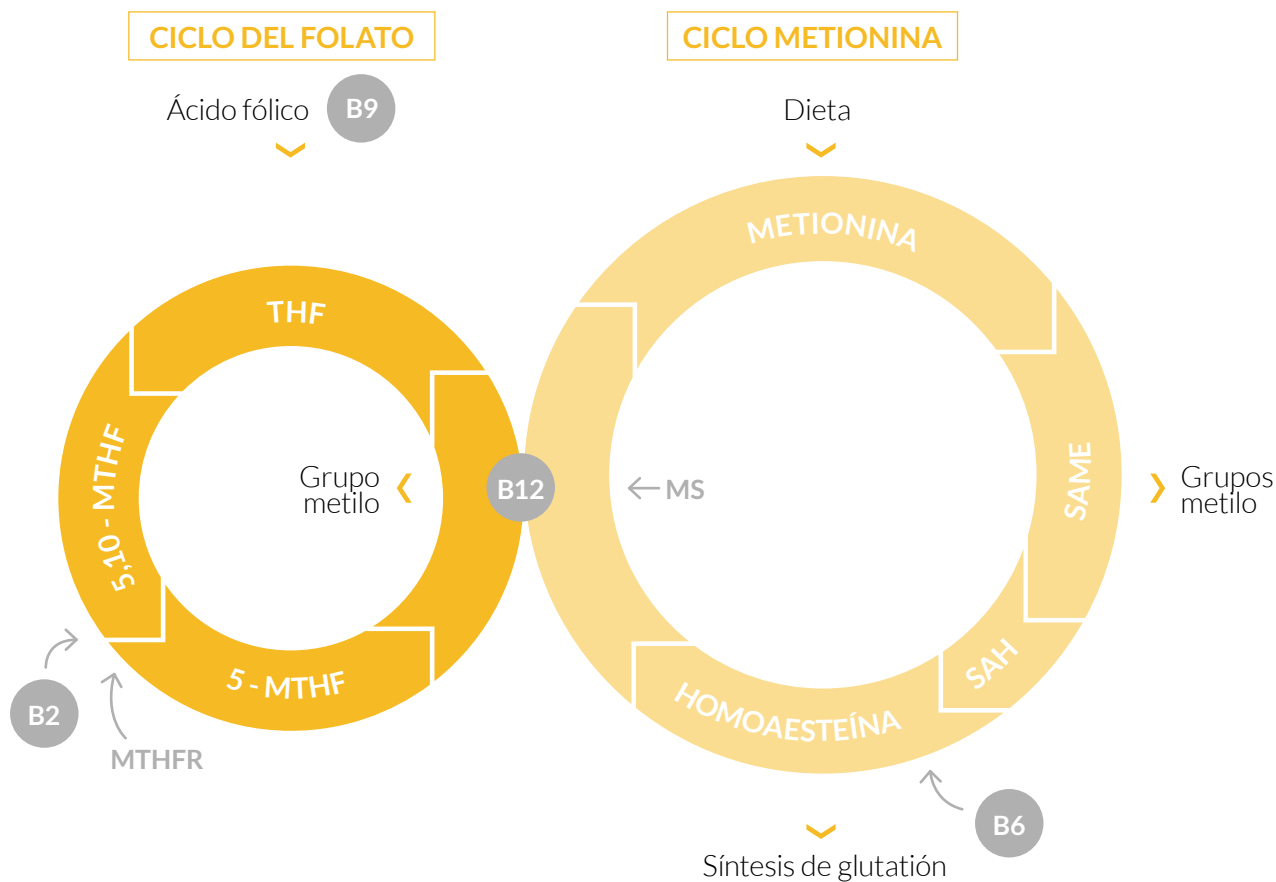
El ciclo de la metilación es un proceso que:

- **Regula la expresión génica**
- Al metilar un gen, este deja de expresarse y esto no siempre es beneficioso, ya que tanto puede silenciar genes nocivos como genes protectivos.
- **Interviene en la detoxificación**
- **Participa en la síntesis de neurotransmisores**
- **Permite la salud cardiovascular**
- **Regula la inflamación**

→ **Alteraciones en la metilación pueden expresarse como:**

- **Síntomas neurológicos**
- **Fatiga**
- **Trastornos del estado de ánimo**
- **Riesgo cardiovascular aumentado**
- **Quistes mamarios, miomas...**
- **Las personas mal metiladoras suelen ser:** autoexigentes, tener poca tolerancia a la incertidumbre y necesitan orden y control.

→ El ciclo del folato



Pasos principales del ciclo del folato:

1. **Entra el folato (vitamina B9) en la célula.**
2. **Conversión del folato en su forma activa:** Tetrahydrofolato (THF)
3. El THF se transforma en 5,10-metilentetrahydrofolato
4. El 5,10-metilentetrahydrofolato es convertido por la enzima MTHFR (metilentetrahydrofolato reductasa), una enzima determinada genéticamente, en 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF)
5. **El 5-MTHF es la forma circulante y funcional del folato y el principal donador de grupos metilo.**
6. **El 5-MTHF dona su grupo metilo a la homocisteína para convertirla en metionina.** Proceso dependiente de la **vitamina B12**, que actúa como cofactor de la enzima metionina sintasa.

ATRAPAMIENTO DEL FOLAT

El atrapamiento del folato es un concepto bioquímico que **describe la incapacidad de utilizar el folato cuando existe un déficit de vitamina B12.**

En ausencia de vitamina B12:

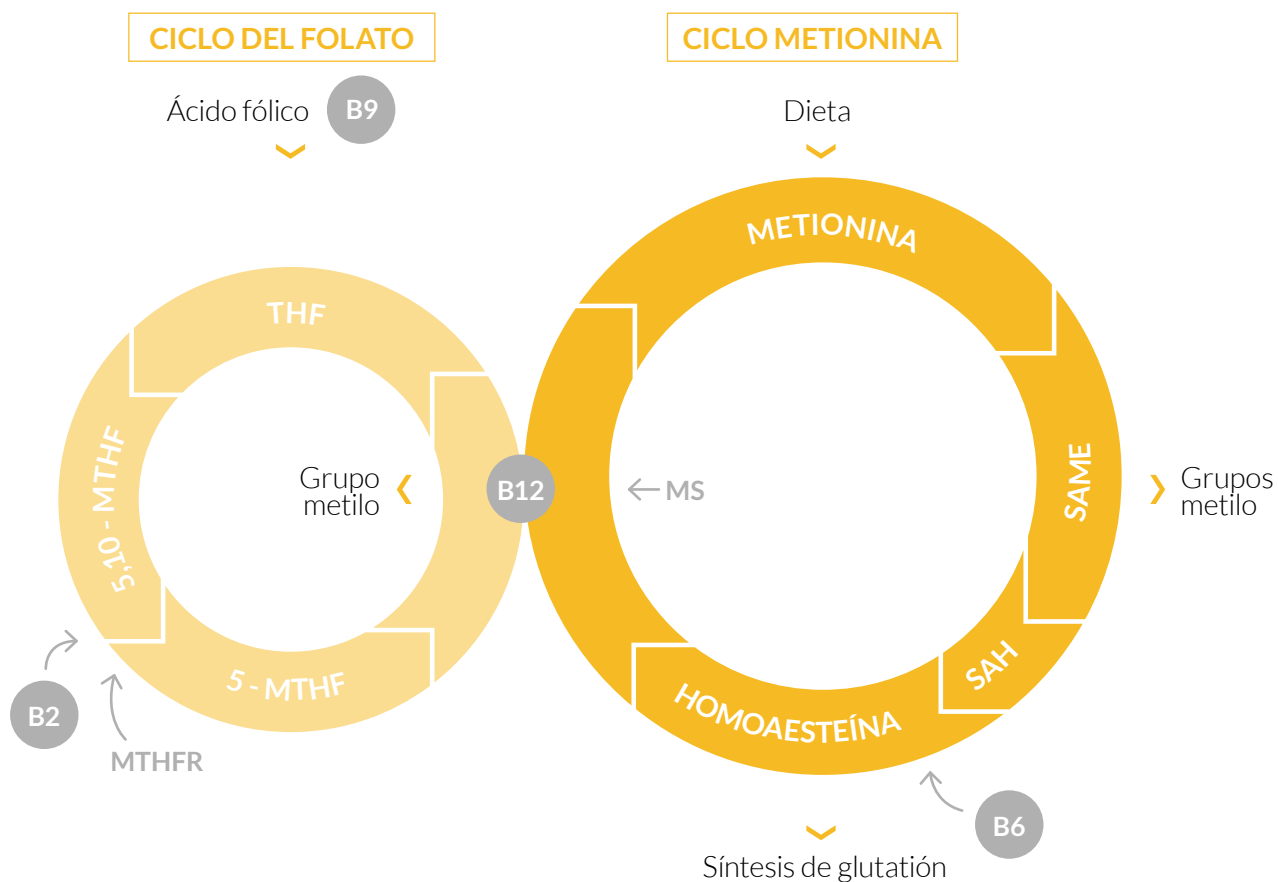
- El 5-MTHF **no puede donar su grupo metilo**
- El folato queda “atrapado” en forma de 5-MTHF y se elevan los valores de folato en sangre

Esto explica por qué:

- Puede haber folato normal o elevado, pero con anemia megaloblástica
- Puede haber daño neurológico progresivo

Ante folato elevado y B12 baja, la prioridad terapéutica es corregir la vitamina B12 antes de suplementar folato.

→ El ciclo de la metilación



Pasos principales del ciclo de la metionina:

1. La metionina, aminoácido esencial procedente de la dieta, se convierte en S-adenosilmetionina (SAME).
2. **La SAME dona grupos metilo a múltiples reacciones** (metilación del ADN, metabolismo de catecolaminas, histamina, detoxificación hepática y metabolismo estrogénico).
3. Tras la donación, **la SAME se convierte en S-adenosilhomocisteína (SAH)**.
4. **La SAH se hidroliza para formar: Homocisteína**
5. A partir de este punto, la homocisteína puede seguir dos vías principales:
 - 5.1. **Remetilación a metionina.** Permite cerrar el ciclo y regenerar metionina. **Es una vía dependiente de folato, de la vitamina B12 y de una enzima clave:** la metionina sintasa (MS)
 - 5.2. **Transulfuración.** Esta vía dependiente de vitamina B6, que conduce a la síntesis de glutatión. **El glutatión participa de forma relevante en la detoxificación** y en la regulación del estrés oxidativo, especialmente en tejidos sensibles a los estrógeno.

→ Expresión genética y la regulación de la metilación

- **Cuando falla la absorción de vitamina B12 o de folato** disminuye la producción de grupos metilo.
- A parte, **existen variaciones genéticas que pueden modular la eficiencia de la vía de la metilación.** Ciertos test genéticos (coste elevado, su indicación debe valorarse de forma individualizada) pueden aportar información sobre la actividad de enzimas implicadas en esta vía, como:
 - la **catecol-O-metiltransferasa (COMT)**
 - la **histamina-N-metiltransferasa (HNMT)**
 - la **metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**
- Cuando faltan grupos metilo, **enzimas como la HNMT y la COMT, no pueden hacer correctamente su trabajo.**
- Estas alteraciones, junto con el contexto de vida actual, generan una **sobrecarga de la vía de la metilación.**
- **Muchos cuadros de intolerancia, hipersensibilidad, inflamación o dificultad para detoxificar no empiezan en el tóxico,** sino en el ciclo de la homocisteína y en la metilación.
- **En los pacientes con una menor tolerancia a la carga metiladora,** la estrategia terapéutica debe centrarse principalmente en la optimización del estilo de vida, con especial atención a la:
 - **Reducción de la exposición a tóxicos ambientales.**
 - **Mejora de la regulación del estrés.**
 - **Optimización del descanso y del ritmo circadiano.**

En este contexto de problemas de metilación, la solución no reside en una suplementación con grupos metilo, sino que pasa por un cambio del estilo de vida.

Valores analíticos funcionales

| MARCADOR | RANGOS FUNCIONALES |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Cobalamina sérica | > 350 - 400 pg/ml ¹ |
| Homocisteína | < 9 µmol/l |
| Ácido metil malónico | < 400 nmol/l |
| Holotranscobalamina | 54-165 pmol/L |
| Ácido fólico o folato sérico (adulto) | > 10-15 ng/l |
| Folato en eritrocito (en embarazo) | > 800-900 nmol/l |

¹Publicación médica: [Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature](#)

→ Interpretación analítica

- Nunca deben interpretarse de forma aislada la vitamina B12, el folato y la homocisteína.
- El déficit de vitamina B12 puede hacer subir la homocisteína.
- Para una valoración clínica de la vitamina B12 adecuada, **es necesario analizar tanto la concentración de cobalamina sérica como su funcionalidad. Para ellos analizamos dos metabolitos** de las rutas en las que participa: la homocisteína y el ácido metilmalónico.
- **La elevación de la homocisteína o de ácido metilmalónico puede indicar una utilización inadecuada de la B12 a nivel celular**, incluso cuando los valores séricos son aparentemente correctos.
- En situaciones de **duda diagnóstica sobre la vitamina B12**, puede solicitarse la holotranscobalamina, que refleja la fracción biológicamente activa de la B12.

Suplementación

→ Suplementos recomendados

- **Complejo B metilado:** Complejo B activo, de Bonusan; Homocystrol TMG, de Salengei, y B Metil, de Mednat
- **Hidroxicobalamina** (más cara): Liposomal B12, de Curesupport, y Hydroxo B12, de Seeking Health
- **Vitamina B12 sublingual** (Si hay mucha sintomatología digestiva, gastritis, Helicobacter pylori, anemia perniciosa...): B12 Activa 100 Complex, de Bonusan
- **Metilfolato** (solo para casos de B12 alta en analítica): 5 MTHF, de Thorne; Optimized folate, de Life Extensión, y Methyl folate, de Kal.

DOSIS ORIENTATIVAS DE PARTIDA

- Metilfolato: 400-800 µg/día
- Metilcobalamina/hidroxicobalamina: 500-800 µg/día

Se recomienda realizar controles analíticos de seguimiento cada **3 meses** para ajustar las dosis.