

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

COBALTO (Co) -VITAMINA B₁₂ Y FOLATO

por

JM de Gandarias, E Sabino, A Baroja, B Fernández, L Casis

Noviembre / 2000



MM

COBALTO (Co)-VITAMINA B₁₂ Y FOLATO

por

JM DE GANDARIAS, E SABINO, A BAROJA, B FERNÁNDEZ, L CASIS

Dptº de Fisiología. Facultad de Medicina.
Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

COBALTO (Co)- VITAMINA B₁₂ Y FOLATO

JM DE GANDARIAS, E SABINO, A BAROJA, B FERNÁNDEZ L CASIS
Dptº de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS APLICATIVOS

- A. Cobalto
- B. Cobalaminas o vitaminas B₁₂
- C. Folato. Receptores de folato (FR)

III. FUENTES EN LA NATURALEZA

- A. Contenido de cobalto en diversos productos
- B. Fuentes de vitamina B₁₂ (cobalamina) en la naturaleza
- C. Fuentes de folato en la naturaleza

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

- A. Requerimiento de Co-vit. B₁₂
- B. Requerimiento de folato

V. HOMEOSTASIS

- A. Absorción digestiva del cobalto
 - A1. *Absorción del Co por inhalación*
 - A2. *Absorción de la vitamina B₁₂ (cobalamina) o factor extrínseco antianémico*
 - A3. *Absorción de folato*
- B. Circulación, distribución, almacenamiento y excreción:
 - B1. *del Co*
 - B2. *de la vitamina B₁₂*
 - B3. *de la folato*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA

- A. Acción biológica independiente del Co
- B. Como componente de la vit. B₁₂. Cooperación B₁₂-folato
- C. Conversión de homocisteína en metionina
- D. Conversión de etanolamina en colina
- E. Generación de timidina
- F. Formación de succinato a partir de propionato
- G. Encrucijada de acceso al ciclo de Krebs

- H. Conversión de histidina en glutamato. El formimino-glutamato (FIGLU), marcador de la deficiencia en folato
- I. Conversión recíproca de serina en glicina e importancia del enzima metilén-tetrahidrofolato reductasa
- J. Antifolatos: Acción antineoplásica
- K. Mecanismo de la acción antineoplásico

VII. DEFICIENCIA DE CO-VITAMINA B₁₂ Y FOLATO

A. Deficiencia de Co-vitamina B₁₂

A1. Deficiencia de Co-vitamina B₁₂ en humanos y animales monogástricos :

- 1. Humanos
- 2. Animales monogástricos
- 2-A. Ganado porcino
- 2-B. Aves
- 3. Deficiencia en rumiantes

Causas-concausas de la deficiencia

B. Deficiencia de folato en:

- 1. Humanos
- 2. Ganado porcino
- 3. Aves
- 4. Caballos
- 5. Gatos
- 6. Perros
- 7. Rumiantes

VIII. EVALUACIÓN DEL ESTADO CARENCIAL DE B₁₂ Y FOLATO

IX. SUPLEMENTACIÓN DE COBALTO

A. Suplementación directa de cobalto, vitamina B₁₂ y folato en humanos y monogástricos

- 1. Suplementación directa de cobalto y/o vitamina B₁₂ en rumiantes y algunos monogástricos
- 2. Suplementación indirecta

X. TOXICIDAD POR COBALTO

- 1. Toxicidad aguda
- 2. Toxicidad crónica
 - Signos-síntomas respiratorios
 - Signos y síntomas dermatológicos
 - Otros signos

XI. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

La concatenación-interacción entre las tres sustancias dimana de estas secuencias: **Co-vitamina B₁₂** o **cobalamina**; y vitamina **B₁₂-folato**.

El cobalto es un oligoelemento esencial en la dieta del hombre y demás animales, aunque su aprovechamiento ofrece diversas variantes, de las que transcribimos algunas:

Los poligástricos (rumiantes), mediante la flora bacteriana del rumen; y algunos monogástricos (caballo, conejo, carpa), mediante la flora bacteriana de su ciego, descuellan dentro del reino animal por su privilegio de sintetizar la **cobalamina** si disponen de cobalto. La flora bacteriana del conejo sintetiza vitamina **B₁₂**, con tanta o mayor competencia que la flora de los rumiantes, a lo que se añade un extra más, la obtención de una buena parte de vitamina **B₁₂** por *coprofa-gia*. Así pues, el rol del cobalto alcanza una relevancia clave en la dieta tanto de los poligástricos como en la de los citados monogástricos, afectando su carencia, especialmente, al desarrollo-crecimiento de sus crías.

Por otra parte, ciertas bacterias, levaduras y algas así como algunas papilionáceas (guisantes, alubias, habas), sintetizan respectivamente, en mayor o menor proporción, la **cobalamina**, indispensable para su multiplicación y desarrollo.

Por contra, en los humanos y en el muy amplio grupo de monogástricos, incapaces de sintetizar la **cobalamina** aunque dispongan de **Co**, se superpone la función de este oligoelemento con la función de la vitamina **B₁₂**. Por tanto, la carencia de cobalto es, de hecho, una hipovitaminosis **B₁₂**, que en humanos se

manifiesta por una **anemia megaloblástica**, más comúnmente denominada **anemia perniciosa**, mientras que en los demás monogástricos deficientes de este grupo surge una anemia normoblástica y/o de otras características. Pero además, la hipovitaminosis **B₁₂** afecta: a todos los procesos de maduración-división celular, repercutiendo en el crecimiento-desarrollo; a la mielinización de las fibras nerviosas, con importantes signos neurológicos; y al sistema inmunitario, con bajas defensas. Por tanto, la dieta para todos estos seres, sería *suficiente*, si aportara cobalamina o vitamina **B₁₂**; e *insuficiente*, si sólo aportara cobalto.

Asimismo, los siguientes ejemplos acreditan también la trascendente significación biológica de la **interrelación cobalamina-folato**:

A.- Coparticipación cobalamina-folato en la transferencia de unidades monocarbonadas (v. tabla 7; fig. 8; aps. II y VI-B): transformación de **homocisteína** (v. ap. VI-B) en **metionina**, un aminoácido indispensable; conversión de **etanolamina** en **colina**, componente de lecitinas, esfingomielinas y plasmalógenos, estructuras esenciales para el mantenimiento morfofuncional de las membranas; y componente, también, de la **acetilcolina**, típico **neurotransmisor** del sistema nervioso parasimpático, aunque no el único.

B. Coparticipación cobalamina-folato en la biosíntesis de bases púricas y pirimídicas, componentes de los **ácidos nucleicos (RNA y DNA)**, esenciales para la división celular, biosíntesis de proteínas; y por ende, de trascendencia genética crucial, garantía del sistema inmunitario; crecimiento-desarrollo, etc. Actualmente, viene detectándose cierta deficiencia de folato en un elevado porcentaje de mujeres gestantes, lo que se acusa como una **anemia megaloblástica** (v. ap. VII-B-1). Y asimismo, Kalter (2000) ha detectado (v. ap. IX-A) *malformaciones congénitas del tubo neural por deficiencia de folato: espina bífida, anencefalia, encefalocele, hecho que anula el criterio clásico de que la deficiencia de folato no afecta nocivamente al sistema nervioso*.

Actualmente, viene detectándose cierta deficiencia de **folato** en un elevado porcentaje de mujeres gestantes, lo que se acusa como una **anemia megaloblástica** (v. ap. VII).

El **folato** es un micronutriente con categoría de vitamina para humanos, monos antropoides, ciertos peces (anguilas, truchas, salmones) aves y cobayas

(v. ap. VII). Los poligástricos (rumiantes adultos) y algunos animales monogástricos como el cerdo sintetizan folato y/o análogos similtvitamínicos mediante su flora bacteriana. Otras especies se aprovisionan parcialmente de folato y/o análogos similtvitamínicos mediante la coprofagia, por lo que sus requerimientos son menos exigentes.

Como misiones atribuibles al **Co**, independientemente de la vitamina **B₁₂**, aunque admitidas con cierta reserva, citamos las siguientes: su actividad vasodilatadora-hipotensora y su cualidad estimulante de la eritropoyesis (v. ap. VI-B).

En otro sentido, conviene apuntar que las dosis elevadas de **Co** y/o sus sales, como sustancias independientes de la vitamina **B₁₂**, son tóxicas, generalmente de poca gravedad (v. ap. X), llegando a causar hipotiroidismo, miocardiopatías y afecciones pancreáticas (v. ap. X).

II. DATOS APLICATIVOS

A. Cobalto

El cobalto (**Co**), con peso atómico, **58,9 d**; número atómico, **27** y punto de fusión, **1500 °C**, es un componente estructural de la cobalamina o (vitamina **B₁₂** (fig. 1), en la proporción de un **4,35 %**. Isótopo natural: ⁵⁹**Co**. Isótopos de larga vida: ⁶⁰**Co** (**5,3 años**); ⁵⁷**Co** (**275 h**). Concentración en **ppm** = **mcg/g**; **mmoles x 59 = mcg**.

Estados de oxidación: **Co⁺**, en la metilcobalamina; **Co²⁺**, en la 5-desoxicobalamina; y **Co³⁺**, en la cianocobalamina, la forma más dispensable en farmacias.

El **Co** es un metal blanco rojizo, duro, cristalizable en el sistema cúbico, utilizado en aleaciones con **Al**, **Be**, **Cr**, **Cu**, **Mo** y **Ni**, a las que presta una extraordinaria dureza y resistencia a la fricción, corrosión y altas temperaturas, cualidades muy apreciables, sobre todo, en las industrias al servicio de la ingeniería eléctrica, automovilística, aeronáutica y espacial.

Minerales importantes: **cobaltita** (**CoAs₂**); **linneíta** (**Co₃S₄**); y **esmalta** (**CoAs₂**). **Compuestos de cobalto** importantes: cloruro de cobalto (**CoCl₂**), utilizado como aditivo en veterinaria; óxido de cobalto (**CoO**), muy utilizado en la producción de cerámica, objetos de vidrio, esmaltes; sulfuro de cobalto (**CoS**); sulfato de cobalto (**CoSO₄**).

Contenido total de Co (CTCo) en el hombre, de 70 Kg: **1,1-1,5 mg**, en su casi totalidad, como componente estructural de la **cobalamina** (vitamina B₁₂); apenas, **10-15 %** como **Co** inorgánico independiente.

B. Cobalaminas o vitaminas B₁₂

En la fórmula de las cobalaminas destaca la **corrina**, un núcleo tetrapirrólico (v. fig. 1) con un átomo de cobalto en el centro unido por cuatro enlaces a los nitrógenos pirrólicos, a lo que alude la denominación de **cobalaminas**. Un quinto enlace del **Co** se une al nucleótido aminoisopropanol-ribosa-fosfato. Y el sexto enlace del **Co** liga con uno de los siguientes restos, formando las correspondientes cobalaminas: **-CH₃**: **metilcobalamina**; **5'-desoxiadenosilo**: **desoxiadenosilcobalamina**; **-CN**: **cianocobalamina**; etc.

Pesos moleculares: **Cianocobalamina, 1354**; **desoxiadenosilcobalamina, 1580**.

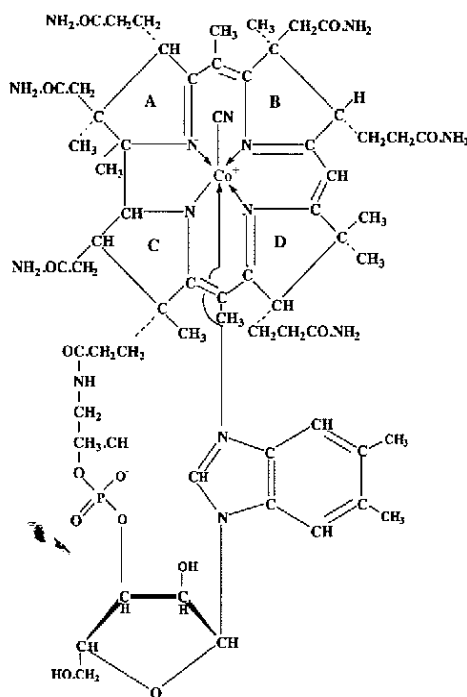


Fig. 1.— Vitamina B₁₂ (cianocobalamina). Consúltese texto.

La **metilcobalamina** y la **desoxiadenosilcobalamina** son los *coenzimas* de las cobalaminas. La **metilcobalamina**, es el *coenzima* de la *metiltransferasa*, operante en la conversión de homocisteína en metionina (v. ap. VI-C); la **desoxiadenosilcobalamina** es el *coenzima* de la *metilmalonil-CoA mutasa*, actuante en el paso metabólico oxidativo de propionato a succinato (v. ap. VI-F).

C. Folato

Sinonimia: Folacina, pteroilglutámico (PTG), folilglutamato (FG), vitamina Bc, vitamina M, factor antianémico, factor "Lactobacillus casei"

El **ácido fólico** o pteroilglutámico ($C_{19}H_{19}N_7O_6$), también llamado **ácido folilglutámico** (v. fig. 2), posee tres grupos o restos de: **pirazina** o **pteridina** (núcleo integrado por un anillo de pirimidina y otro de pirazol); **ácido p-aminobenzoico** (PABA) y **ácido glutámico**. Su p.m. es de 441,2 d. Es una sustancia muy sensible a la oxidación, cocción prolongada y permanencia en envases metálicos. El contenido total de folato en humanos se estima en 5-10 mg.

La suma de **pirazina** y **ácido p-aminobenzoico** configura el **ácido pterico**; y la combinación de éste con un sólo resto de glutamato configura un pteroilglutamato (PTMG) o folilmonoglutamato (FMG), mientras que la combinación con *n* restos glutamato (3-12), configura los pteroilpoliglutamatos (PTPG) o folilpoliglutamatos (FPG), engarzados por enlaces entre el grupo amínico de cada uno y el grupo gamma-carboxílico del glutamato precedente. Los FMG son capaces de atravesar la membrana celular, mientras que los FPG son incapaces de hacerlo, constituyendo las formas de depósito, principalmente como folilpentaglutamato. Los FPG son, además, las formas coenzimáticas activas en el metabolismo de unidades monocarbonadas (v. tabla 7, fig. 8; aps. II, al final y VI-B).

El pteroilmonoglutamato o folilmonoglutamato (**folato**) es una sustancia de color amarillo cristalizable en hojillas lenticulares. Poco soluble en agua fría, 10 mcg/L; muy soluble como sal disódica, 15 g/L. Insoluble en disolventes orgánicos (éter, cloroformo, acetona, etc.).

El ataque por *conjugasas* (v. fig. VII y ap. V-C) de los folilpoliglutamatos (FPG) origina **folato** o folilmonoglutamato (FMG) o folato. Este tipo de actividad lo efectúa la *gamma-glutamildhidrolasa* o *conjugasa*, un enzima ubicado en la membrana de los

enterocitos. Merece destacarse su importancia biológica, ya que transforma los **FPG**, incapaces de atravesar la membrana celular, en **FMG** que la atraviesan fácilmente.

La reducción del folato mediante reacciones sucesivas catalizadas por la *folato reductasa* y la *dihidrofolato reductasa* origina, secuenciadamente, **dihidrofolato** o **FH₂** y **tetrahidrofolato** o **FH₄** (v. ap. VI-B). Y precisamente, el **metotrexato**, por ser un inhibidor de este último enzima (v. aps. VI-J y K), es un agente quimioterapéutico anticanceroso muy dispensado en terapia antineoplásica.

En la estructura del **FH₄**, los grupos **N⁵** y **N¹⁰** operan como **aceptores-portadores-donadores** de grupos monocarbonados (v. fig. 8): metilo (**-CH₃**); formilo (**-CHO**); formimino (**-CH=NH**); metileno (**-CH₂-**); metenilo (**=CH-**).

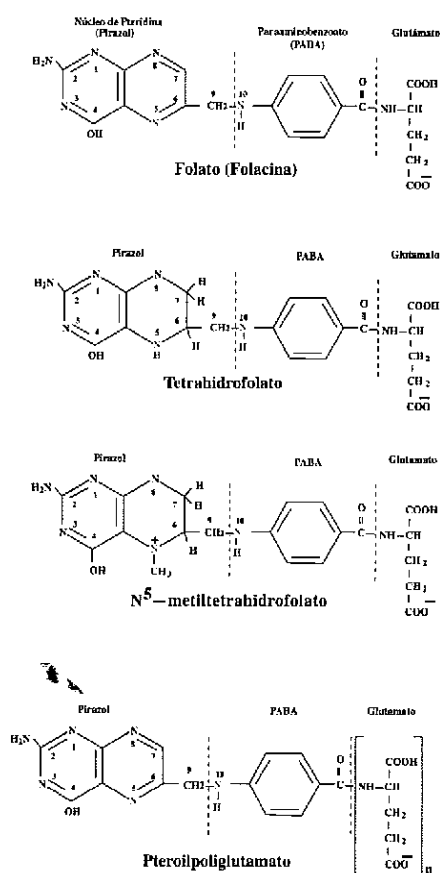


Fig. 2.— Folato. Consúltes texto

La actividad de los receptores de folato (**FR**) se centra en fenómenos de travesía de membranas: membrana con borde en cepillo de los enterocitos (v. ap. **V-A3**), membrana de las células tubulares renales, y otras. Antony (1996) refiere estos datos sobre tres receptores en humanos: **FR α** , **FR β** ; **FR γ** , identificados en el **cromosoma 11q13.2 $\Rightarrow$ 13.5**: con una estructura de glicosil-fosfatidilinositol (**GPI**) anclada a ciertos aminoácidos (serina, asparagina) de proteínas fijadoras de folatos (**FBP**).

III. Fuentes en la naturaleza

A. Contenido de cobalto en diversos productos (mcg/100 g)

En el reino animal, el **Co** se encuentra en abundantes proporciones, cuyos valores medios son los siguientes: (**>100**), en moluscos y crustáceos: ostras, almejas, mejillones, gambas, cangrejos; (**20-30**) en pescados: anchoas, sardinas, arenques, chicharos, salmón; (**10-20**), en carnes y vísceras de porcino, ovino y vacuno; (**5-10**) en huevos; y escaso, en leche y derivados. Como productos desecados, el hígado de buey contiene **80 mcg/100 g**.

Los alimentos de origen vegetal contienen abundantes proporciones de **Co**: (**100-120**), en salvados; (**40-80**), en granos enteros y secos de cereales: arroz, trigo, maíz; (**20-50**), en verduras: lechugas, endibias, acelgas, berzas, espinacas; (**10-20**), en legumbres y frutas: guisantes, habas, almortas (muelas), peras, melocotones, albaricoques, pavías, higos, nectarinas; (**2-5**), en frutos secos: almendras, cacahuets (maníes), nueces; y mínimas proporciones, en granos de cereales decorticados. Un riesgo de la ingestión abundante y reiterada de cerveza lo constituye el que esta bebida suele, o solía, contener un exceso de **Co** para favorecer la estabilidad de su espuma (v. ap. **VIII**).

B. Fuentes de vitamina B₁₂ (cobalamina) en la naturaleza (v. tabla)

Tabla 1.- Contenido de vit. B₁₂ (cobalamina) en varios productos

(mcg/g de materia seca)	
Harina de hígado	540
Harina de cangrejo	480
Harina de arenques	470
Harina de atún	320
Despojos de aves	310
Bazo de buey	240
Harina de anchoas	230
Leche desnatada de vaca	55
Sangre desecada	50
Suero de buey	20

Tabla 2.— Contenido de B₁₂ (cobalamina) en productos frescos (mcg/100g)

Ostras	20-25	Hígado de buey	60-120
Almejas	15-20	Higadillo de pollo	20-25
Trucha	5,0-10	Carne de buey	2,0-4,0
Arenques	3,0-5,0	Yema de huevo	8,0-10
Salmón	2,0-4,0	Leche de vaca	0,3-0,6
Atún	1,5-3,0		
Gambas	1,0-2,0		

C. Fuentes de folacina en la naturaleza (v. Tabla 3)

Presente en productos de ambos reinos, sobre todo en forma de folilpoliglutamatos

Tabla 3.— Contenido de folacina en varios productos (mg/Kg)

Levadura de cerveza	10
Hígado de pollo	8,5
Hígado de buey	8,0
Granos de levadura	7,5
Harina de alfalfa	5,5
Semillas haba de soja	4,0
Harina semillas de algodón	3,0
Salvado de arroz	2,5
Heno curado al sol	2,0
Espinacas frescas	2,0
Salvado de trigo	1,5
Espárragos frescos	1,5
Suero de buey	1,0
Granos de centeno	0,8
Harina de soja	0,7

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS:

A. Requerimientos de Co-vit. B₁₂

El requerimiento de cobalto en équidos y rumiantes adultos es de 100 ng/Kg de materia seca alimentaria, basta para que con su flora bacteriana está, ya, capacitada para sintetizar la vitamina B₁₂.

En las crías lactantes de rumiantes (cabritos, corderos, terneros), las necesidades de vitamina B_{12} son elevadas: terneras lactantes, **0,35-0,70 mcg/Kg** de peso; terneras destetadas, unos **200 mcg/día**; corderos, **200 mcg/día**. El requerimiento en animales monogástricos, **5-50 mcg/Kg** de materia alimenticia.

Por su parte, en humanos y animales monogástricos, la única forma de aprovechamiento del **Co** es mediante el aporte de cobalamina o vitamina B_{12} : en el hombre, **0,5-2,5 mcg/día**, con lo que el ingreso de **Co** por este conducto sería de **22-110 ng/día**. Como **Co** inorgánico independiente, por la dieta humana habitual, ingresan diaria e independientemente **10-50 mcg/día**.

En humanos vegetarianos estrictos, que obviamente no ingieren B_{12} , podría surgir una carencia en esta vitamina. Sin embargo, estas personas consumen legumbres, verduras y hortalizas de todo tipo, que contienen gérmenes capaces de sintetizar en su intestino la vitamina B_{12} (Leboulanger, 1977).

Tabla 4.— Requerimientos de B_{12} (cobalamina) en monogástricos (mcg/kg peso de materia seca)

Aves	
Pollitos:	
< 1,5 meses	10
1,5-5 meses	3
Gallinas ponedoras	4
Pavos	3
Cerditos destetados	10
Cerdas (gestantes)	15
Cerdas (en lactación)	25
Cánidos (perros)	20
Peces (salmón, trucha)	2
Ratas en crecimiento	50

B. Requerimientos de folato

En humanos (v. tabla 5) se estima en unos **3 mcg/Kg** de peso (**7,0 nmol/Kg** peso) el mínimo requerimiento diario **MRD**; o **MDR** o "Minimal Daily Requirement", lo que en un hombre de **70 Kg** son **210 mcg** (**500 nmol**). Dada la importancia de esta vitamina para el crecimiento, debe doblarse dicho aporte en la mujer gestante y multiplicarlo por **1,5** durante la lactación.

**Tabla 5.— Requerimientos de folato en humanos
(mcg/día)**

Niños				ADULTOS	
< 1 año	1-5 a	6-10 a	11-15 a	Hombres	Mujeres*
15-30	45-60	75-100	125-160	210	160-175

*En mujeres gestantes, duplicar el aporte; para mujeres en lactación, multiplicar por 1,5.

Los poligástricos (rumiantes) sintetizan la folato mediante la flora bacteriana de su rumen. Sólo sus crías, con menos **6-8** semanas, precisan aporte diario de esta vitamina, pues su rumen no está, aún, suficientemente dotado.

**Tabla 6.— Requerimientos de folato en monogástricos
(mg/Kg de materia seca)**

Aves	
Pollitos	
<2 meses	0,55
2-3 meses	0,25
Gallinas ponedoras	0,35
Pavos	
Pavipollos (< 1 mes)	1,00
Pavipollos (2-4 meses)	0,80
Pavipollos (> 4 meses)	0,70
Pavas reproductoras	1,00
Cerdos	0,30
Caballos	20,00
Cánidos	0,20
Gatos	0,50
Visones	0,50
Ratas	1,00

Conviene subrayar que los requerimientos de folato guardan cierta relación con el estado nutritivo del organismo respecto a ciertos nutrientes, precisándose mayores aportes de folato por: 1), deficiencias en vitamina **B₁₂**, hierro, cobre, zinc, ácido ascórbico y colina; y, 2), dieta hiperproteica reiterada.

Asimismo, exige un aporte extra de **folato**: 1) la administración de antibióticos, compuestos que, obviamente, restringen-anulan la flora bacteriana del aparato digestivo; y con ello, la posibilidad de sintetizar suficiente cuota de vitaminas del **grupo B**, en el que, entre otras, se incluyen la folato y la **B₁₂**, que cooperan

estrechamente en una acción biológica conjunta (v. ap. VI) insustituible; y, 2) agentes que obstaculizan la absorción de esta vitamina, entre los que destacan: estrógenos, fármacos del tipo de las difenilhidantoínas; pero, sobre todo, el consumo excesivo de alcohol (v. ap. V-A3).

V. HOMEOSTASIS

En condiciones normales depende, fundamentalmente, de la absorción y excreción digestivas (v. fig 3, de monogástricos, y fig. 3', de poligástricos), así como de su eliminación por vía renal. Toxicológicamente, puede influir, extraordinariamente, la inhalación excesiva de material cobáltico por vía pulmonar (v. aps. A1 y X-2).

A. Absorción digestiva del cobalto

Según venimos refiriendo, la suerte del **Co** se adscribe a la de la vit. **B₁₂**, en humanos y animales monogástricos (salvo: caballo, conejo, carpa). Sin embargo, el ingreso de **Co** por

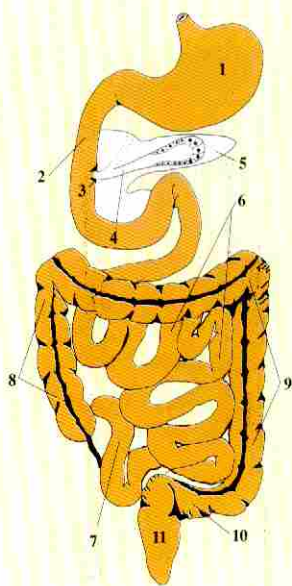
vía digestiva mediante absorción independiente supera cuantitativamente, con mucho, al que ingresa como componente estructural de la vit. **B₁₂**. Esta absorción independiente del **Co**, que representa entre **60-90 %** del total ingerido, se efectúa (fig. 4) lentamente, en el intestino delgado (1), mediante metaloproteínas de transporte de membrana que lo descargan en el citoplasma (2) de los enterocitos, desde donde pasa, sucesivamente, al líquido intersticial (3) y la sangre (4).

Rivalizan con el **Co** para su absorción: **Fe, Zn, Cd, Mn** y otros cationes que compiten por la(s) misma(s) proteína(s) de transporte. Y

Fig. 3.- APARATO DIGESTIVO DE MONOGÁSTRICOS: 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, ileón; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.



FIG. 3'.- APARATO DIGESTIVO DE ANIMAL POLIGÁSTRICO: 1, libro (omaso); 2, rumen (panza); 3, redecilla; 4, cuajar (abomaso).



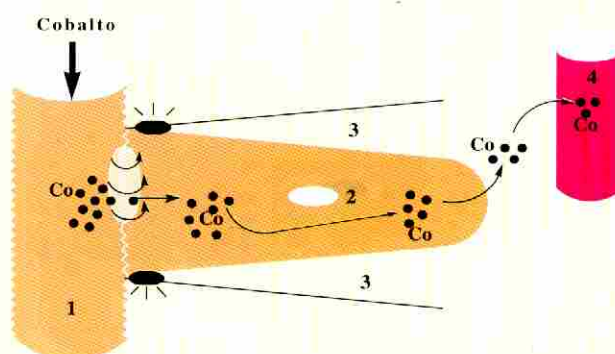


Fig 4.— Absorción de Cobalto Consúltese texto (v. ap. V-A)

resulta un dato revelador a este respecto, a este respecto, el que cierta carencia de hierro se acompañe de una mayor absorción de cobalto. En cambio, favorecen la absorción de **Co**, la presencia de monosacáridos, disacáridos (lactosa, especialmente), aminoácidos y polipéptidos.

A1. Absorción del **Co** por inhalación

En los ambientes de recintos industriales, polucionados por óxido de cobalto (**CoO**) y/o por la mezcla de **Co** con carburos metálicos, la absorción por inhalación pulmonar de estas sustancias (v. toxicidad, ap. **X**) alcanza proporciones peligrosas, sobre todo en presencia de oxígeno.

A2. Absorción de la vitamina **B₁₂** (cobalamina) o factor extrínseco antianémico

La absorción de vitamina **B₁₂** (cobalamina) o **factor extrínseco** en humanos, monos antropoides, rumiantes, cerdo, rata, conejo común y otras especies tiene lugar, mayoritariamente, en el íleon terminal (figs. 5 y 6), tras el siguiente proceso: en el estómago (1), dos proteínas (fig. 5-A) muestran apetencia por la **vit. B₁₂** (cobalamina) o **factor extrínseco** que ingresa por boca: una **proteína R** (proteína residual) de la **saliva**, arrastrada con el bolo alimenticio hasta el estó-

mago (**B12-Prot. R**); y el **propio factor intrínseco de Castle (FI)**, una glicoproteína con peso molecular y estructura variables según las especies, elaborada por las células parietales gástricas, productoras asimismo del ácido clorhídrico gástrico. Consecuentemente, hay un *complejo B12-Prot. R* y un *complejo B12-2FI*, que consta de 2 unidades de **FI** por cada unidad de **B12**.

El complejo **B12- Prot. R** es muy sensible a las endopeptidasas **tripsina** y **quimotripsina** que, en la segunda porción del duodeno, lo escinden en sus dos

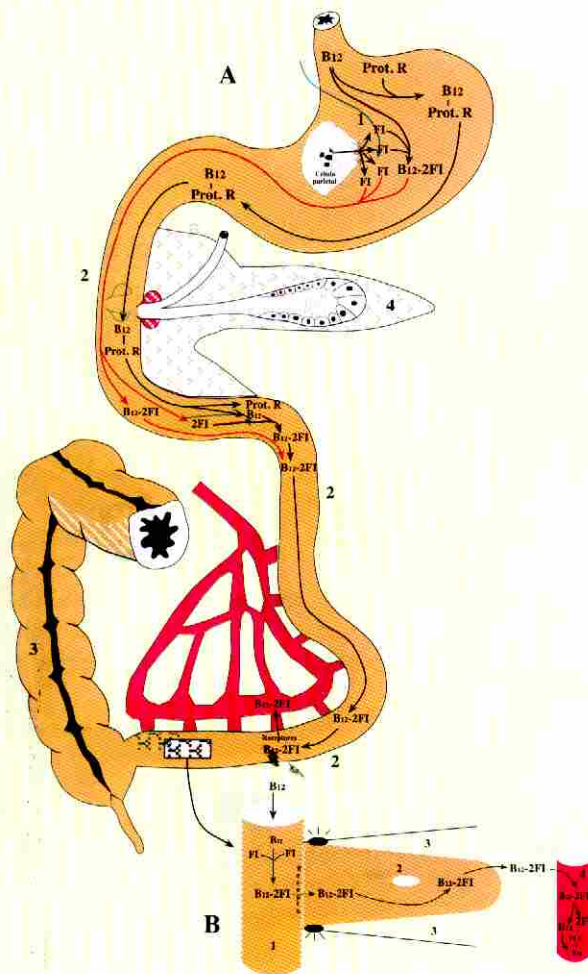


Fig.— 5-A y B. Consúltese texto (ap.V-A₂)

componentes; y este trance permite, entonces, a la **vit. B₁₂** liberada unirse al **FI** allá presente, multiplicándose así la cuantía del complejo **B₁₂-2FI**, resistente tanto a la actividad proteolítica de las citadas *endopeptidasas* como a las bacterias intestinales. El **FI** forma complejos con cualquiera de las principales variantes de **B₁₂**: **metilcobalamina**, **adenosilcobalamina**, **cianocobalamina** y **acuocobalamina**.

El **complejo B₁₂-2FI** avanza hacia el íleon terminal, en donde se une (1) a un **receptor específico FI**, que es una glicoproteína de la membrana con borde en cepillo de los enterocitos (2), incorporándose a su citosol mediante un mecanismo de transporte activo, actuando el **Ca²⁺** como *cofactor* estabilizador del proceso. La escasez y, más aún, la **ausencia de factor intrínseco**

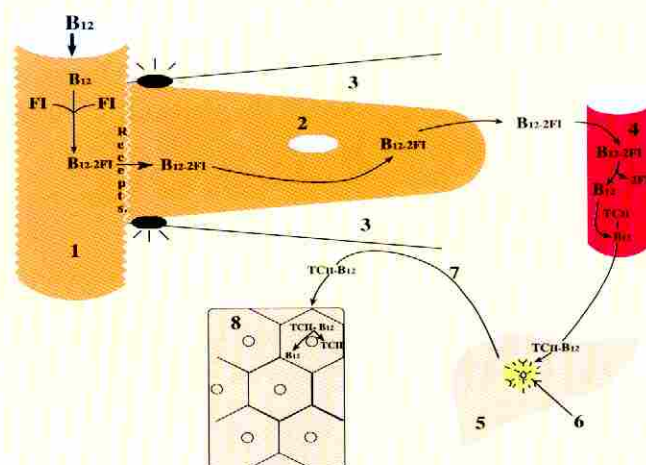


Fig. 6.— Absorción de vit. **B₁₂**: 1, íleon; 2, enterocito; 3, líquido intersticial; 4, plasma sanguíneo; 5, hígado; 6, lobulillo hepático; 7, transporte a los hepatocitos (8). (Cónsultese texto final del ap. **V-A₂**, con respecto a la absorción de esta vitamina; y también texto del ap. **V-B₂**, para explicación del resto de esta figura).

suele acompañarse de hipoacidez gástrica (**hipoclorhidria**) y hasta de **aclorhidria**, situación explicable y que surge en muchos pacientes de anemia perniciosa (ap. **VII-A**), porque, según anotábamos líneas atrás, tanto el **FI** como el **ácido clorhídrico** gástrico son elaborados por las células parietales del estómago.

El mecanismo pasivo de absorción digestiva extra de **B12**, sólo acaece cuando la cantidad ingerida de esta vitamina es cuantiosa. De todos modos, la carencia de **FI** surte un marcado efecto restrictivo sobre la absorción intestinal de **B12**, lo que se evidencia por la expulsión en heces fecales de la casi totalidad de esta vitamina aportada con la dieta.

Para su absorción digestiva, el complejo **B12-2FI** (fig. 6) se une desde la luz intestinal (1) a receptores de la membrana con ribete en cepillo de los enterocitos (2), desplazándose, sucesivamente, al líquido intersticial (3) y el plasma sanguíneo (4). Normalmente, en humanos, podrían incorporarse a los enterocitos por esta vía 1-3 mcg diarios de vit. **B12**.

A3. Absorción de folato

La mayor parte de esta vitamina se absorbe (v. fig. 7) en el segmento duodenoeyunal del intestino (1). La vitamina que accede al aparato digestivo con los alimentos se halla mayoritariamente al estado de **folilpoliglutamatos (FPG)**, que resultan escindidos por *conjugasas* (*folilpoliglutamato hidrolasas*), concretamente por la *gamma-glutamil hidrolasa* (v. ap. II-C) de la membrana con ribete

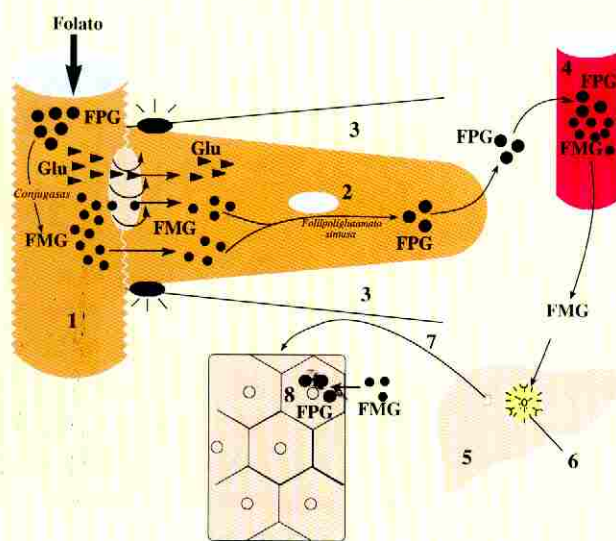


Fig. 7.— Absorción de Folato: 1, intestino; 2, enterocito; 3, líquido intersticial; 4, plasma sanguíneo; 5, hígado; 6, lobulillo hepático; 7, transporte a los hepatocitos (8). Glu, glucosa; FMG, folilmonoglutamato; FPG, folilpoliglutamato.

Consúltense texto (aps. V-A₃ y B₃)

en cepillo de los enterocitos (2) hasta unidades de **folilmonoglutamato (FMG)**, forma la más adecuada para su absorción. La absorción (fig. 7) desde el íleon (1) se inicia por la fijación a **receptores específicos del folato (FR)**, sitos en la membrana con ribete en cepillo de los enterocitos (2). Las características de los receptores de folato, ya fueron descritas al final del apartado II-C.

Una vez que los **FMG** han penetrado en los enterocitos (2) vuelven a transformarse, en gran parte, hasta **folilpoliglutamatos (FPG)**, en sus variantes reducidas, formiladas y metiladas, siendo estas tres últimas formas las que son trasegadas más rápidamente desde el citosol de los enterocitos - vía líquido intersticial (3) - hasta la sangre (4).

Este proceso, que se efectúa mayoritariamente por un mecanismo de transporte mediado, se activa en presencia de monosacáridos (glucosa, galactosa, principalmente). En menor proporción, la vitamina se absorbe por difusión pasiva. Como **folilmonoglutamato (FMG)**, su tasa de absorción es muy alta; se aproxima al 90 %.

Entre los agentes que restringen la absorción de esta vitamina destacan: alcohol, estrógenos y fármacos del tipo de las difenilhidantoínas. Por tanto, *la ingesta excesiva de alcohol exige un mayor aporte de esta vitamina.*

Conviene apuntar que con el avance de la edad (> 60 años) se restringe notablemente esta cualidad, lo que repercute en una merma significativa del aprovechamiento de esta vitamina.

B. Circulación

B1. Circulación, distribución, almacenamiento y excreción del Co

El **Co** es un catión predominantemente intracelular; por ello, su **circulación** en sangre es, mayoritariamente, intraeritrocitaria: su concentración en sangre humana total asciende a **0,9-3,5 mcg/L (15-60 nmol/L)**, mientras que el **Co** seroplasmático - que está ligado a la albúmina - sólo alcanza una concentración de **90-410 ng/L (1,5-7,0 nmol/L)**.

El **Co** se distribuye por todos los tejidos, localizándose, a nivel celular en mitocondrias y núcleo, preferentemente. En humanos, el **Co** se almacena,

mayoritariamente, en hígado, pulmones, riñones, bazo y páncreas. Con la reserva hepática normal de cobalto, que representa **20-25 %** del **contenido total de cobalto (CTCo)** del cuerpo (v. ap. **II-A**), un organismo podría mantenerse largo tiempo (**>2 meses**) sin riesgo de carencia a pesar de un aporte mínimo de este oligoelemento. En los cánidos, el hígado y los pulmones son los órganos que atesoran las mayores proporciones de **Co**, seguidos del bazo, páncreas y riñones.

La **excreción independiente de Co** en humanos cursa, principalmente, por la orina, hasta más del **50 %**, oscilando ampliamente su concentración en orina humana, **115 ng-2,3 mcg/L (2-40 nmol/L)**; la inhalación de óxido de cobalto (**CoO**) en humanos y en ratas va seguida de eliminación por vía urinaria en etapas alternantes rápida-lenta; en menores proporciones por heces fecales, sudor y pelo. En las vacas lecheras, la mayor parte del cobalto se elimina por vía fecal; en menor proporción, por la leche; un mínimo, por orina y pelo-lana. Una parte importante del cobalto tanto en humanos como en múltiples especies animales se canaliza, secuenciadamente, por vía biliar-fecal: con la bilis al intestino; desde donde - lo que no se reabsorbe por la circulación enterohepática - se expulsa con las heces fecales.

B2. Circulación, distribución, almacenamiento y excreción de la vitamina B₁₂

El **complejo FI-B₁₂** que accede al plasma (v. figs. **5-B** y **6**), cede directamente la **B₁₂** a las **transcobalaminas (TCs)**, unas glicoproteínas fijadoras ("binding proteins"): **TCI, TCII y TCIII**, con las que la **vit. B₁₂** configura los correspondientes **complejos TCs-B₁₂**. Las **TCs** son sintetizadas por numerosas estructuras: mucosa intestinal, hepatocitos, vesículas seminales, fibroblastos, y médula ósea, entre otras. De los complejos **TCs-B₁₂**, el **TCII-vit.B₁₂** es el más cualificado biológicamente, pues, además de transportar la mayor cuota de esta vitamina, activa la maduración de la hematopoyesis; el **complejo TCI-B₁₂**, en cambio, está más relacionado con el almacenamiento de la **B₁₂**.

La concentración seroplasmática humana total de vitamina **B₁₂** se estima en **200-800 ng/L**, siendo la **metilcobalmanina** la forma más cuantiosa. En la mayoría de las especies animales, predomina la **adenosilcobalamina**. McMichael y cols (2000) de la Escuela de Medicina Veterinaria de Tufts (USA) han dosificado en gatos normales unos niveles seroplasmáticos mucho más

cuantiosos: 1650 ± 700 ng de B_{12} /L. E incluso, en el conejo común, la concentración seroplasmaica total de cobalaminas alcanza *valores-pico* de hasta 5 o más mcg de B_{12} /L.

La **distribución de los complejos TC- B_{12}** circulantes sigue dos destinos: uno, su ligazón con receptores específicos de transcobalaminas (TCs) situados en la membrana de hepatocitos, neuronas, células placentarias, renales, esplénicas, pulmonares e intestinales, que posibilitan su ingreso en el citosol mediante **pinocitosis**, en cuyo proceso colabora el Ca^{2+} . Y una vez en el citosol, los **complejos TC- B_{12}** , son escindidos por *enzimas lisosómicos*, liberándose la B_{12} , con lo que el organismo consigue, al fin, disponer de esta vitamina, que es uno de sus más preciados nutrientes.

Otro destino de los complejos **TC- B_{12}** plasmáticos es la cesión de B_{12} a **proteínas R** que transportan: **R-metilcobalamina**, sobre todo en humanos, predominante en el citosol; **R-adenosilcobalamina**, en la mayoría de las especies animales, predominante en tejidos, especialmente en mitocondrias. Las otras dos **proteínas R** relevantes del plasma son: **R-acuocobalamina** y **R-cianocobalamina**.

El **almacenamiento total** de B_{12} en humanos ronda entre 2-7 mg, asentando en: hígado, **50-60 %**; sistema muscular, **25-30 %**, repartiéndose el resto por placenta, riñones, bazo, miocardio, sistema nervioso central y prehipófisis.

El contenido hepático de B_{12} garantiza en humanos una **hematopoyesis normal** tan prolongada, como para superar **3** o más años sin que surjan signos de anemia perniciosa, aunque no haya habido absorción de esta vitamina durante tan dilatado período. Y análogamente, los depósitos de B_{12} en rumiantes, también, garantizan su hematopoyesis normal durante largo tiempo pese a la no absorción de Co.

Una vez dentro de las células, la **cianocobalamina** se convierte en **metilcobalamina** y **adenosilcobalamina**, que son las formas activas (metabólicamente) de B_{12} o coenzimas respectivos de: la *metionina sintasa* o **metil-FH₄-metiltransferasa**, predominante en el citosol; *metilmalonil-CoA mutasa* y *L- α -leucínmutasa*. Estos enzimas ejercen efectos cruciales en los metabolismos de: **unidades monocarbonadas**, aminoácidos y ácido propiónico, principal agente energético en los rumiantes (v. aps. **II-C** y **VI**).

La excreción total de vitamina B_{12} en humanos oscila entre 1,5-5 mcg/día; y cursa, mayoritariamente, por vía fecal tanto en humanos como en la mayoría de las especies. Una gran parte de esta vitamina es evacuada hacia el intestino por la bilis, reabsorbiéndose mayoritariamente mediante circulación enterohepática por el íleon previa unión al **factor intrínseco de Castle** (v. ap. V-A2), expulsándose el resto por la heces fecales; hay pues, como para el cobalto, una *vía secuenciada biliar-fecal*. La excreción urinaria de B_{12} es minoritaria: no transcribimos datos sobre las cantidades expulsadas por esta vía, pues son harto variables las cifras publicadas por distintos autores, transcribiendo, en cambio, valores de ciertos metabolitos en el apartado VIII que son relevantes para el diagnóstico de ciertas patologías.

B3. *Circulación, distribución, almacenamiento y excreción de folato*

En humanos, la concentración de folato en sangre es mayoritariamente intracelular: leucocitaria, 60-100 mcg/L (130- 220 nmol/L); eritrocitaria, 150-220 mcg/L (335-500 nmol/L); y seroplasmática, tan solo de 3-6 mcg/L (6,5-13 nmol/L). *En los niños prematuros se detecta una concentración eritrocitaria de folato sustancialmente inferior a la de los niños nacidos a término* (v. ap. VII-B-1). La determinación de folato se efectúa por métodos microbiológicos, valorando el grado de crecimiento del *Lactobacillus casei* o del *Streptococcus faecalis*, para cuyos gérmenes el folato es un factor indispensable.

Hay también métodos de determinación fisicoquímicos: fotolorimétricos, por fluorescencia, polarográficos, enzimáticos y por cromatografía líquida de alta presión (HPLC)

Las formas predominantes de esta vitamina en sangre son los **folilmonoglutamatos** (FMG), mientras que los **folilpoliglutamatos** son las formas predominantes de almacenamiento intracelular (véase ap. siguiente). Concretamente, la mayor proporción circulante en plasma-suero es el **5-metil-tetrahydrofolilmonoglutamato**. Esta vitamina circula en forma libre y asociada a proteínas ("binding proteins") de baja afinidad, como la albúmina, con extraordinaria capacidad de fijación del folato (Henderson, 1990); y de alta afinidad, como ciertas glicoproteínas de 40.000 d, elaboradas en los granulocitos, aunque modificadas en los hepatocitos. Tales proteínas funcionan de forma equivalente a la *transcobalamin*.

na **II (TC II)** de la vitamina **B₁₂** (v. ap **VI-B2**), su más importante proteína de transporte, encargándose de aportar el folato a los órganos de almacenamiento (v. líneas siguientes).

La distribución de esta vitamina cursa, mayoritariamente, en forma de **metiltetrahidrofolato (CH₃-FH₄)**, por la sangre, incorporándose a diversas estructuras: médula ósea, hígado, líquido cefalorraquídeo, riñón y nódulos linfáticos.

Su *almacenamiento* se efectúa mayoritariamente en el hígado, **3-6 mg (6,8-13,6 mmoles)**, lo que equivale al **50 %** o más del contenido total de esta vitamina en el organismo. También, una buena parte del folato se almacena en el líquido cefalorraquídeo.

La vitamina atraviesa fácilmente la membrana celular en forma de **FMG**; pero, una vez en el citosol (fig 5-2), por acción de una *folilpoliglutamato sintasa*, que utiliza tetrahidrofolato (**FH₄**) se convierte, en gran parte, hasta **folilpoliglutamatos (FPG)**, forma en que se almacena mayoritariamente, lo que previene o, cuando menos, restringe la fuga de esta sustancia a través de las membranas celulares. Las operaciones de paso del **metiltetrahidrofolato** a través de membranas precisan del concurso de la **vitamina B₁₂**. Los **FPG** son formas coenzimáticas activas en el metabolismo de unidades monocarbonadas (v. tabla 7, fig. 8; aps. **II-C** y **VI-B**).

Hay una circulación enterohepática importante de esta vitamina, a partir del folato que descarga la bilis en el intestino. Por su parte, el folato experimenta en los hepatocitos dos tipos importantes de procesos: la metilación del tetrahidrofolato (**FH₄**), verdadero coenzima del folato, que se transforma en **metiltetrahidrofolato (CH₃-FH₄)**; y/o la escisión oxidativa a nivel de su enlace **9-10**, seguida de una acetilación, formándose **acetamido-p-aminobenzoilglutamato**, sustancia, ya, vitamínicamente inactiva.

La **excreción de folato** se efectúa principalmente por orina y bilis. El folato que accede con el plasma sanguíneo al riñón se filtra por los glomérulos y se reabsorbe, mayoritariamente, en forma de **folilmonoglutamato (FMG)** por los túbulos renales, eliminándose el resto por la orina. Otra partida eliminada por la orina, es un resto inactivo de la vitamina, carente ya del anillo de **pirazina**, al haber experimentado previamente el folato una escisión oxidativa en los hepatocitos (véase final del ap. anterior).

Una buena parte de la vitamina desagua con la bilis en el intestino delgado, tanto en su forma íntegra y activa como de un resto inactivo, reabsorbiéndose parcialmente por circulación enterohepática. Como en toda absorción de esta vitamina, ciertas sustancias: alcohol, difenilhidantoínas y estrógenos restringen considerablemente este proceso circulatorio enterohepático. *Los alcohólicos deberían recibir suplementos de folato para evitar o corregir en su caso una posible deficiencia de esta vitamina.*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA

Comprende los siguientes apartados:

A. Acción biológica independiente del Co

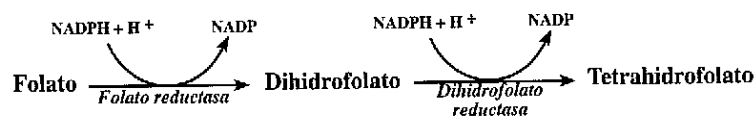
Respecto a una acción biológica independiente del **Co**, no hay datos seguros, pues sólo dosis altas de esta sustancia, y por tanto no fisiológicas, han producido respuestas que referimos a continuación, a las que debe considerarse con cierta reserva. Según se indicó en el ap. IV, para que el cobalto resulte activo en humanos y animales mono-gástricos debe ser administrado en forma de sales cobalamínicas (vitamina **B₁₂**).

Se atribuye al **Co** un efecto positivo sobre la liberación de **eritropoyetina**, hormona producida, mayoritariamente, por el riñón, que actúa sobre la médula ósea estimulando la formación de hematíes o eritrocitos (eritropoyesis). Esta hormona se elabora en respuesta a la hipoxia. Es un hecho constatado que la exposición a sales de cobalto provoca una hiperplasia de la médula ósea. Apoyan estos datos las siguientes referencias: 1) incrementos notable en los niveles de **eritropoyetina** y/o de **poliglobulia** detectados en trabajadores de industrias productoras de aceros duros, ricos en cobalto (Barborik y Dusek, 1967); 2), poliglobulia con gran aumento del valor hematocrito en roedores (ratas y conejos) tras prolongada exposición al cloruro de cobalto; y 3), poliglobulia detectada en grandes consumidores de cervezas, cuya abundante espuma se fomenta por su elevado contenido de **Co**. Asimismo, el cobalto ejerce una actividad vasodilatadora hipotensora.

B. Como componente de la vit. **B₁₂**. Cooperación **B₁₂**-folato

Esta cooperación se efectúa por parte del folato, concretamente el **tetrahidrofolato (FH)**, operante en reacciones de transferencia de unidades monocarbona-

das (v. tabla 7; fig. 8; ap. VI-B), que se genera en el curso de dos etapas sucesivas (v. siguiente esquema): paso de folato a dihidrofolato (FH_2), en el curso de



una reacción catalizada por la *folato reductasa*, actuando como coenzima el sistema $\text{NADPH} + \text{H}^+$; y paso de **dihidrofolato** (FH_2) hasta **tetrahidrofolato** (FH_4) mediante otra reacción de reducción catalizada por la *dihidrofolato reductasa*, que requiere **ácido ascórbico** como cofactor y en la que también actúa como coenzima el sistema $\text{NADPH} + \text{H}^+$: El FH_4 opera como cofactor (v. fig. 8 y

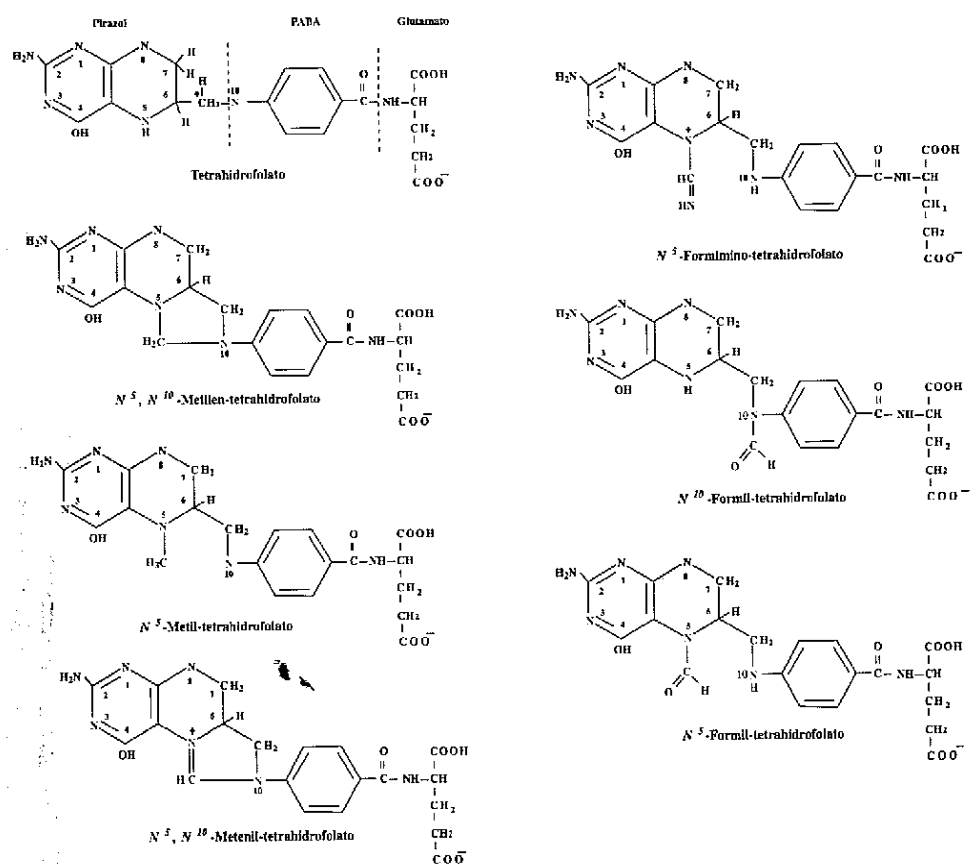


Fig. 8. — Compuestos monocarbonados

tabla 7) mediante sus grupos N^5 y N^{10} que actúan en el triple sentido de **aceptores-portadores-donadores** en reacciones de transferencia de unidades monocarbonadas: **metilo** ($-CH_3$); **formilo** ($-CHO$); **formimino** ($-CH=NH$); **metileno** ($-CH_2-$); **metenilo** ($=CH-$); y de otras, que son restos procedentes, en su mayoría, de diversos aminoácidos (serina, glicina, metionina, histidina y triptófano), así como de colina, diversas purinas y nucleótidos.

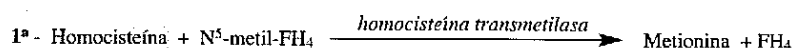
Tabla 7.— Principales reacciones enzimáticas en las que el **FH₄** actúa como coenzima en el metabolismo de unidades monocarbonadas

Unidades monocarbonadas	Folilcoenzimas	Enzimas
Metilo ($-CH_3$)	5-metil-FH ₄	Metionina sintetasa
Metileno ($-CH_2-$)	5,10-metilén-FH ₄	5,10-metilén-FH ₄ -deshidrogenasa
Metenilo ($-CH=$)	5,10-metenil-FH ₄	5,10-metenil-FH ₄ -deshidrogenasa
Formimino ($-CH=NH$)	5-formimino-FH ₄	FH ₄ -formimino transferasa-FIGLU*
Formilo ($-CHO$)	5-formil-FH ₄	FH ₄ -glutamato transformilasa

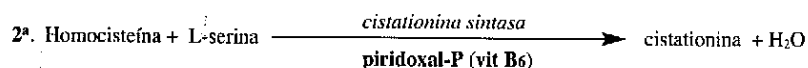
* Aceptación del grupo formimino en la conversión de histidina en glutamato

C. Conversión de homocisteína en metionina

Este proceso es un ejemplo de la coparticipación **vitamina B₁₂ - folato**, cuya finalidad biológica es prevenir la **hiperhomocisteinemia**, que constituye un factor de riesgo cardiovascular importante. Y para prevenir esta incidencia, o para corregirla si ya se hubiera producido, el organismo dispone de recursos metabólicos, convirtiendo la **homocisteína** en **metionina** y **cistationina**, mediante las siguientes reacciones 1ª y 2ª, respectivamente:



Este paso cursa con la transferencia de un **grupo metilo del N⁵ - metiltetrahidrofolato (N⁵-metil-FH₄)**, mediante reacción catalizada por la *homocisteína transmetilasa*, también denominada *metionina sintetasa*, cuyo coenzima es la **metilcobalamina (Met-vit. B₁₂)**. Además, esta reacción es una muestra biológicamente significativa de la **correlación-cooperación cobalto - vitamina B₁₂ - folato**, pues la formación de **metionina** abre paso a la síntesis de proteínas de alto poder biológico, de las que este **aminoácido esencial** es uno de sus componentes indispensables.



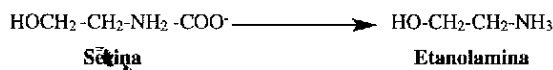
Esta reacción, en la que no participa la vitamina B_{12} ni el folato, es tan importante o más que la 1ª, pues tanto experimentalmente como en clínica humana, se ha demostrado que: *la deficiencia de piridoxal-fosfato* (McCully, 1991) *induce hiperhomocisteinemia*, causante de la formación de *placas ateroscleróticas*.

En clínica humana, la **hiperhomocisteinemia** de pacientes ateroscleróticos alcanza niveles significativamente superiores a los de personas normales: en aterosclerosis de coronarias, Israelsson (1984) transcribe una concentración de $16,4 \pm 6,9$ nmol/ml, valor analítico medio en 21 pacientes, frente a $13,5 \pm 3,6$ nmol/ml, valor analítico medio en 36 controles normales.

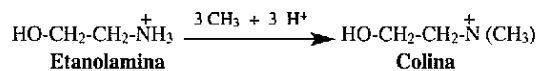
En tal situación, la analítica detecta, además, en los pacientes afectos de **hiperhomocisteinemia** una cuantiosa **homocistinuria**. Una prueba acreditativa de la causa de esta afección es que la administración de vitamina B_6 a estos pacientes mejora, prontamente, su situación patológica, en un alto porcentaje. Datos epidemiológicos recientes de Clarke y Armitage (2000) correlacionan directamente altos niveles seroplasmáticos de homocisteína con mayores riesgos de patología vascular coronaria, cerebral y periférica; y que por el contrario, dichas patologías guardan una relación inversa con los niveles hemáticos de folato, cobalamina y piridoxal fosfato (vitamina B_6).

D. Conversión de etanolamina en colina

Bajo este epígrafe transcribimos dos operaciones metabólicas sucesivas importantes: 1), La descarboxilación de serina, con su paso a **etanolamina** o **colamina**, componente de un tipo de fosfolípidos denominados **cefalinas**:



Y, 2), la conversión -mediante la transferencia de metilos- de **etanolamina** en **colina**, componente de **lecitinas** y **esfingomielinas**, que son otras variantes de **fosfolípidos**:



Estos **fosfolípidos** son sustancias de relevante importancia molecular-funcional para las membranas celulares y el sistema nervioso. Precisamente, la **acetilcolina**, un derivado de la colina es el neurotransmisor más característico, pero no el único, del sistema nervioso parasimpático.

Por otra parte, según Zeisel (2000), vale consignar el ascenso de categoría que recientemente (1998) ha merecido la colina por la *USA National Academy of Sciences* : que en un informe oficial reconoce a la **colina** como un **nutriente esencial** en humanos para el funcionalismo normal de todas las células. Hasta dicha fecha sólo se reconocía a la **colina** como una **cuasivitamina**.

La importancia de la colina es trascendental para la mujer y otras hembras durante la gestación y lactación, períodos largos en los que fácilmente se agotan o merman extraordinariamente las reservas de esta sustancia. Experimentalmente, se ha demostrado el efecto beneficioso que sobre el hipocampo ejerce la suplementación de colina a crías de ratas durante las dos primeras semanas de vida, reforzando su memoria de larga duración.

E igualmente, diríamos que si no hay un disponible conveniente de folato en el curso de las primeras semanas de vida, el cerebro no se desarrolla normalmente. Así pues, hemos expuesto en este apartado, con todo énfasis, este criterio de actualidad, señalando la secuenciación concatenada folato-colina con sus extraordinarios efectos biológicos positivos.

E. Generación de timidina

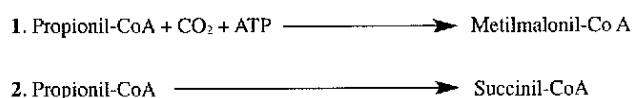
Vitamina **B₁₂**-folato coparticipan, también, en otro proceso de metilación, generando **timidina**, contribuyendo, por tanto, a la biosíntesis del **DNA**, del que la **timidina** es uno de sus nucleósidos más representativos y característicos. Igualmente, estas dos vitaminas coparticipan en la biosíntesis de purinas y pirimidinas (citosina, uracilo, metilcitosina, timina), bases nitrogenadas componentes de los ácidos nucleicos (**RNA y DNA**), compuestos esenciales para la formación celular y su funcionalismo, especialmente en sus aspectos genéticos y de biosíntesis de proteínas. Asimismo, intervienen en el metabolismo de grasas y carbohidratos.

Y obviamente, tras todo lo relatado, las deficiencias en ambas vitaminas, o simplemente en una sola de ellas, deteriorarán los procesos de división celular y consiguiente maduración, lo que motivará una detención de la **hematopoyesis**; concretamente, de la **eritropoyesis**, a niveles de inmadurez celular en médula ósea, con **megaloblastos**; y la aparición en sangre de una **anemia macrocítica**.

Los **folilmonoglutamatos (FMG)** son las formas circulantes mayoritarias de esta vitamina, mientras que los **folilpoliglutamatos (FPG)** son las formas predominantes de almacenamiento intracelular (véase ap. V-C) y también las formas metabólicas activas.

F. Formación de succinato a partir de propionato

La coparticipación vitamina **B₁₂-folato** es indispensable para el paso de **propionato (propionil-CoA)** a **succinato (succinil-CoA)**, o paso de un compuesto de tres C a otro de cuatro C, lo que obviamente requiere un C más. Este proceso, consistente en la conversión de **metilmalonil-CoA** en **succinil-CoA**, está catalizado por la **5'-desoxiadenosilcobalamina**, coenzima de una *mutasa*, denominada *metilmalonil - CoA- isomerasa* :



Esta vía es clave para la metabolización de ácidos grasos con número impar, como el ácido propiónico, generado por cuantiosa fermentación en los rumiantes.

Para los poligástricos, los ácidos propiónico y acético son fuentes de energía tan importantes como lo es la glucosa para los monogástricos. Un defecto en la actividad de la metilmalonil-Co mutasa motiva un acúmulo seroplasmático (v. ap. VIII-5) de ácidos propiónico y metilmalónico, abocando a una situación anémica con predominio neuropatológico, detectándose, además, una elevada concentración del primero en la orina: 200 o más mg diarios frente a valores normales de 2-4 mg/día.

Asimismo, el déficit de cobalamina responde positivamente en un alto porcentaje de casos a la administración parenteral de megadosis de esta vitamina.

G. Encrucijada de acceso al ciclo de Krebs

El paso de **propionil-CoA** a **succinil-CoA**, constituye una encrucijada para el acceso a la metabolización oxidativa mitocondrial más importante del organismo:

1º, porque la **succinil-CoA** es un eslabón importante de la *rueda de Krebs* (v. fig. 9), o ciclo de citrato, también llamado ciclo oxidativo que cursa en las mitocondrias a lo largo de una serie de reacciones conducentes a la síntesis de **ATP** y a la formación de **CO₂** y **H₂O**. El ciclo de Krebs, constituye el auténtico eje central de la oxidación no sólo de carbohidratos sino también de grasas y aminoácidos (proteínas).

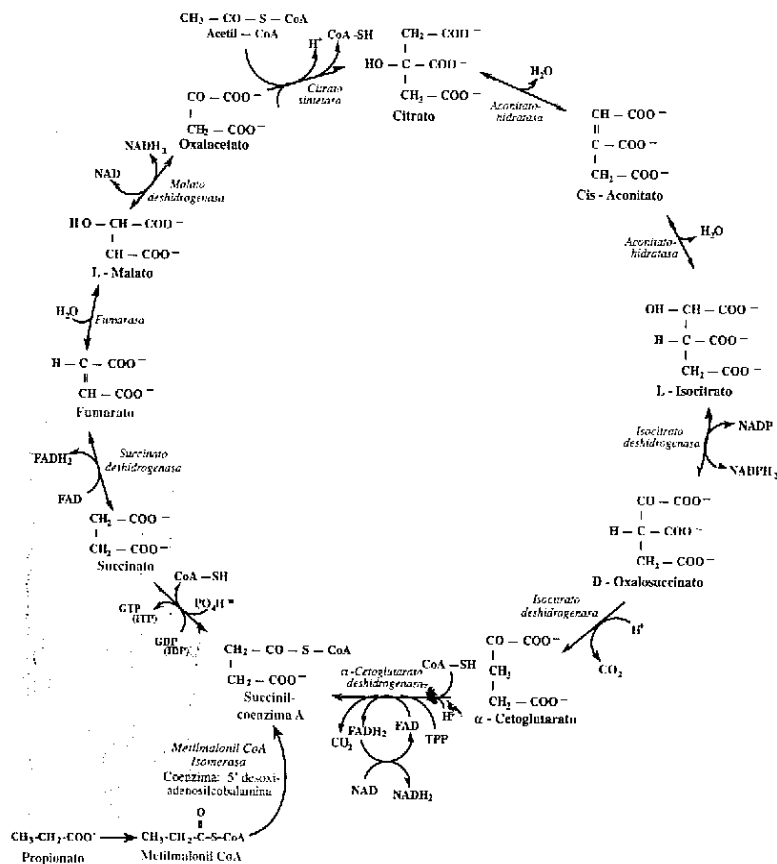


Fig. 9.— Ciclo de Krebs. Consulte texto

2º, porque la suma metabólica de **succinil-CoA** más **glicina** da lugar a la formación de **delta-aminolevulinato**, precursor estructural del anillo de porfirina, sustancia que constituye un eslabón clave en la compleja **biosíntesis del HEM** o grupo prostético de la hemoglobina (**Hb**). Así pues, la carencia de **vitamina B₁₂-folato** repercute en una restricción de la biosíntesis del **HEM**, generándose una **anemia hipocrómica** por déficit de **HEM**, que es la parte estructural no proteica de la hemoglobina que contiene el hierro (**Fe²⁺**).

3º, porque el succinato, por intermedio de la *succinato deshidrogenasa*, puede interconvertirse recíprocamente en fumarato, propiciando el juego de la **rueda de Krebs** hasta la formación de **oxalacetato**, sustancia que sumada a la **acetil-CoA** genera, de nuevo, **ácido cítrico**, sustancia disponible para el inicio de una nueva ronda del **ciclo del ácido cítrico**.

H. Conversión de histidina en glutamato. El formimino-glutamato (FIGLU), marcador de la deficiencia de folato

Éste es un ejemplo en el que resulta esencial la intervención del **folato** en su forma de **tetrahidrofolato** o **FH₄**, agente **aceptor-portador-donador** del formimino (**-CH=NH**), uno de los **grupos monocarbonados** (v. tabla 7; fig. 8; ap. VI-B).

En condiciones normales, este proceso esquematizado en las dos líneas siguientes, el **FH₄** acepta el grupo monocarbonado **formimino (-CH=NH)**, consiguiéndose la formación de **glutamato** (línea 2 y fig 10) en el curso de una reacción catalizada por la **FH₄-formimino transferasa** (v. tabla 7).

En este proceso, la última etapa esquematizada en la línea 2, el formiminoglutamato (**FIGLU**) es un producto limitante, aunque esta limitación se supera en condiciones normales gracias a la aceptación del grupo **formimino** por el **FH₄**, quedando libre el glutamato; culmina, así, la conversión de histidina en glutamato. En caso contrario, la carencia de folato causa inactividad de **FH₄-formimino transferasa**, deteniéndose el proceso a nivel del **FIGLU**, compuesto detectable en orina. Y precisamente este dato es relevante, pues el aumento en la concentración de **FIGLU** en la orina se ha revelado como un **marcador** precoz de la deficiencia tanto de **folato** como de **cobalamina** (v. aps. VII-A1-1 y VIII), sobre todo tras la administración oral de una sobrecarga de **histidina**.

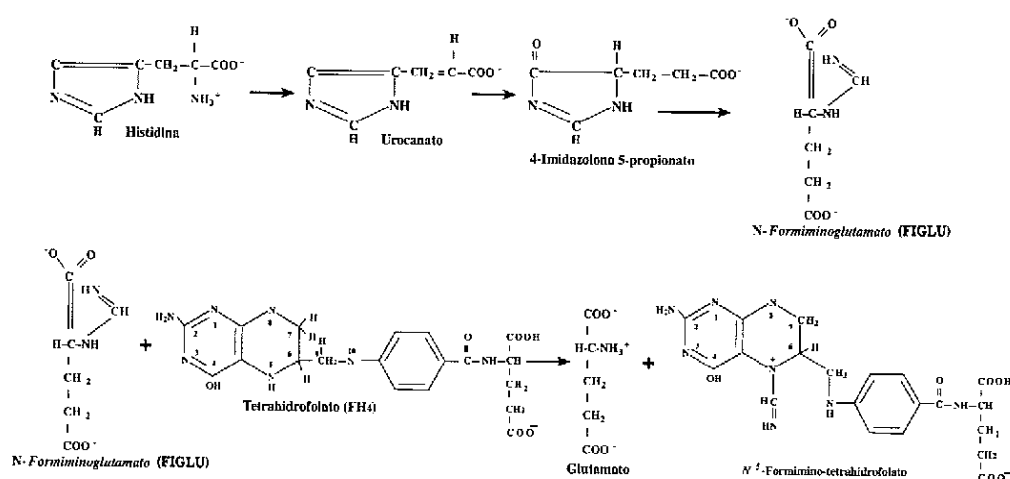
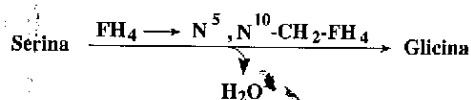


Fig. 10.— Pasos en la conversión de histidina a glutamato: el formiminoglutamato (**FIGLU**) constituye el producto limitante en este proceso. Esta limitación se supera en condiciones normales gracias al **FH₄**, resultando glutamato libre y formiminotetrahydrofolato. La carencia de folato (**FH₄**) detiene el proceso, incrementándose la cuota de **FIGLU** en orina, lo que constituye un buen marcador de esta deficiencia (v. ap. VIII-6).

I. Conversión recíproca de serina en glicina e importancia del enzima metiléntetrahydrofolato reductasa.

En este juego reaccional participan dos enzimas: *serina hidroximetiltransferasa*, para la conversión de **serina** a **glicina**; y **N⁵, N¹⁰ metilén - FH₄ reductasa**, más comunmente denominada *metiléntetrahydrofolato reductasa*, en el paso de **FH₄** (**tetrahydrofolato**) a **N⁵, N¹⁰-metilén-FH₄** (**metiléntetrahydrofolato**).



Según Fattal-Valevski y cols (2000), la hipoactividad de la *metiléntetrahydrofolato reductasa* desvela precozmente (v. ap. VIII) un error metabólico congénito del folato, cuya deficiencia (ap. VII) debe sospecharse siempre que se detecte **hipometioninemia** asociada a **homocistinuria**.

J. Antifolatos: Acción antineoplásica

Ciertos análogos del **folato**, son agentes antineoplásicos. Y entre ellos, destaca el **metotrexato (ametopterina)**, sustancia muy próxima al propio **tetrahidrofolato** o **FH4** (v. fig. 11), del que se distingue por los dos grupos ($-\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_3$), transcritos en la fórmula en color verde.

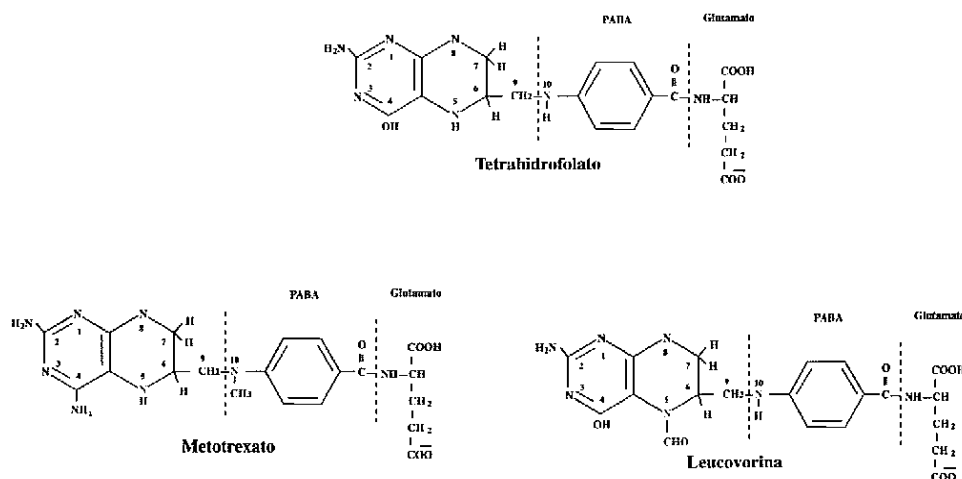


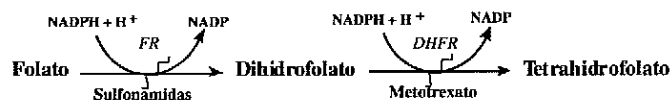
Fig. 11 (consúltese texto: aps. VI-I y J)

Pero, la formación de **FH4** a partir del folato, cursa en dos reacciones sucesivas: paso de folato (**F**) a dihidrofolato o **FH2**; y paso de **FH2** a tetrahidrofolato o **FH4** (v. ap. VI-B).

Conforme se expone en el ap. VI-B, el **FH4** es el más característico **aceptor-portador-donador** de unidades monocarbonadas (fig. 8), implicadas en numerosas reacciones de biosíntesis de purinas y pirimidinas, ácidos nucleicos (**DNA**, **RNA**); lo que, a su vez, propicia la división celular, actividades inmunitarias, etc.

K. Mecanismo de la acción antifolato o antineoplásica

Los efectos antineoplásicos pueden explicarse mediante la inhibición enzimática de las dos reacciones citadas:



Según se aprecia en este esquema reaccional, la actividad de la *folatorreductasa* (FR) resulta inhibida por **sulfonamidas**, con lo que se impide el primer paso o conversión del **folato** (F) en **dihidrofolato** o **FH₂**. Ambos procesos inhibitorios aparecen en el esquema reaccional señalados en rojo.

Y posteriormente, la *dihidrofolatorreductasa* (DHFR) resulta inhibida por el **metotrexato**, impidiéndose la formación de **FH₄**, que es el derivado más significativo de la actividad folacínica. Consecuentemente, sino hay **FH₄**, no puede generarse **N⁵, N¹⁰ metilentetrahidrofolato** (v. fig. 8); este compuesto resulta de una reacción catalizada por la *metilentetrahidrofolato reductasa*, consistente en la aceptación por el **FH₄** del grupo monocarbonado de la serina que destacamos en letra negra (**CH₂OH-CH.NH₂.COO⁻**).

En suma, por la falta del **N⁵, N¹⁰ metilentetrahidrofolato** no habrá lugar a la metilación o paso del **uridínmonofosfato** (UMP) a **timidínmonofostato** (TMP), restringiéndose notablemente la síntesis de **DNA**; y con ello, se habrá conseguido atenuar-detener el desenfrenado ritmo de la división celular base del crecimiento tumoral. De este relato se infiere que la dificultad, y mejor aún la imposibilidad de gestación del **FH₄**, restringe y hasta puede suprimir la actividad neoplásica.

El inconveniente de una administración continuada del **metotrexato** es su efecto tóxico caracterizado por: hepatitis, lesiones de la mucosa gastrointestinal, neumonitis, osteoporosis, alopecia, mielosupresión e inmunosupresión.

Sin embargo, dicho efecto tóxico puede contrarrestarse administrando **N-formil-FH₄**, más conocido por el sobrenombre de **leucovorina** (fig. 11), cuya estructura es muy próxima a la del propio **tetrahidrofolato**.

VII. DEFICIENCIA DE CO-VITAMINA B₁₂ Y FOLATO

A. Deficiencia de Co-vitamina B₁₂

A1. Deficiencia de Co-vitamina B₁₂ en humanos y animales monogástricos

La pura deficiencia de cobalto no ha sido demostrada en humanos y demás animales monogástricos; la realidad es que se trata, en todo caso, de una deficiencia en cobalamina (B₁₂), ya que estos seres no sintetizan esta vitamina.

Se exceptúa en este apartado lo referente a caballos, conejos y algunos peces como la carpa, pues son los únicos monogástricos que sintetizan la vitamina B_{12} si disponen de cobalto (v. aps. I y IV-A), asemejándose en este aspecto al grupo de los animales poligástricos.

La **deficiencia de cobalamina** (vit. B_{12}) y más aún si se le asocia una **deficiencia de folato** deteriora la biosíntesis de **bases púricas y pirimídicas** (v. ap. VI-E), componentes precursores de los ácidos nucleicos **RNA y DNA**, indispensables, a su vez, para la biosíntesis de proteínas y división celular, garantía del sistema inmunitario y de otras actividades, de trascendencia genética crucial. Recordemos la coparticipación **cobalamina-folato** en la formación de nucleósidos como la **timidina**, principal ejemplar componente del **DNA** (v. ap. VI-E), así como la aceptación-donación de grupos metílicos y de otras unidades monocarbonadas especialmente en la formación de **metionina y glutamato** (. aps. VI-C y H). Así pues, los fallos en el cometido de estas acciones biológicas afecta especialmente a los procesos de maduración-división celular, muy particularmente de la **hematopoyesis**, fenomenología inmunitaria y desarrollo-crecimiento, que describiremos en adelante.

1. *Humanos.*

De hecho, la carencia en **Co** es una deficiencia de vitamina B_{12} causante de la **anemia perniciosa (AP)** o **enfermedad de Biermer**: una **anemia megaloblástica**, macrocítica, consecuente a una síntesis defectuosa de **DNA**. La afección congénita es de carácter autosómico. El mecanismo fisiopatológico productor más frecuente de esta deficiencia es la dificultad o nulidad en la absorción de vitamina B_{12} o **factor extrínseco** por el íleon, al faltar o ser inoperante el **factor intrínseco (FI)**, segregado como el ácido clorhídrico gástrico por las mismas células parietales u oxínticas del estómago (v. ap. V-A). La **AP** se atribuye a diversas causas y concausas: procesos autoinmunes, cuyos autoanticuerpos inducen atrofia de la mucosa gástrica, suprimiéndose, por tanto, la secreción del **FI** por las citadas células parietales del estómago; insuficiencia pancreática exocrina, lo que motiva una escasa disponibilidad de **endopeptidasas** (*tripsina y quimotripsina*), necesarias para la escisión del complejo **proteína-R-vit B_{12}** , que facilita la formación del complejo **FI-vit. B_{12}** , estructura idónea para la absorción por el íleon (v. ap. V-A2); esprue tropical, gastritis crónica, parásitos intestinales; atrofia-insuficiencia corticoadrenal, hipoparatiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, alcoholismo crónico...

El cuadro clínico característico en humanos muestra una triada de signos: hematológicos, digestivos y neurológicos.

Signos hematológicos: En médula ósea, una maduración citoplásmica superior a la normal en las células de la serie eritroide, genera megaloblastos. El resultado es la aparición en sangre de una **anemia macrocítica**, caracterizada por: la aparición de voluminosos hematíes (macroovalocitosis y poiquilocitosis) con punteado basófilo; **volumen corpuscular medio (MCV)** que puede superar los **110 fl** (fentolitros); escaso número de hematíes, bajo valor hematocrito e hipohemoglobinemia; descenso en las concentraciones seroplasmaicas de **vit. B₁₂, folato, hierro** (hiposideremia o ferropenia)) y **metionina**; todo ello, suele ir acompañado de reticulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia; e incluso, frecuente hipogammaglobulinemia; hiperbilirrubinemia, con tenue palidez amarillenta en la cara y tinte subictérico en la esclerótica; uricemia; alto índice de anticuerpos circulantes contra las células parietales u oxínticas de la mucosa gástrica así como bajos valores seroplasmaicos de **vitamina B₁₂ (< 150 ng/L)**, con especial **descenso de metilcobalamina**. Estos dos datos hematológicos, más el aumento en la concentración de **formiminoglutamato (FIGLU)** en orina (v. aps. **VI-H** y **VIII**), son valiosos **marcadores de una anemia perniciosa** causada por deficiencia conjunta de **B₁₂- folato**.

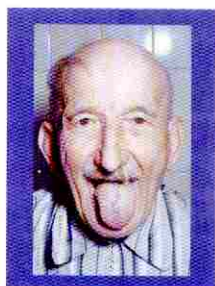


FIG.12. GLOSITIS EN UN PACIENTE DE AP. Cortesía del Prof. G. Barrallo, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco. (Consúltese texto).

Signos digestivos: como signo precoz de anemia perniciosa (AP) destaca la **glositis** (fig. 12), con extraordinaria aspereza lingual; hipoclorhidria-aclorhidria, junto con escasez-ausencia de **factor intrínseco (FI)**, anorexia, estreñimiento alternante con diarreas-dolorimiento abdominal difuso; esplenomegalia y hepatomegalia frecuentes.

Signos neurológicos: frecuente mielinización defectuosa que afecta particularmente a los cordones posteriores de la médula espinal (*fasciculus gracilis y fasciculus cuneatus* o **haces de Goll y de Burdach**), con pérdida, en grado variable, de la sensibilidad fina, epicrítica, discriminativa, vibratoria, responsable del llamado **sentido propioceptivo general**, que percibe la posición del cuerpo con respecto al plano o suelo en que se apoya, cuyo trastorno se acusa por el **signo de Romberg** (en la oscuridad, el paciente en pie cae al suelo); la lesión neurológica puede afectar, incluso, a la vía piramidal, deno-

tándose hipertonía muscular, rigidez postural y **signo de Babinski** (al frotar la planta del pie: extensión en abanico de los dedos), patología toda ella a la que se suman alteraciones neurovegetativas con deterioro funcional de esfínteres vesical, rectal, etc..

Otros signos: zumbido de oídos, vértigo, disnea, palpitaciones, dolor precordial y extrema debilidad.

2. Animales monogástricos

Se exceptuá en esta sección lo referente al caballo, conejo común y carpa, por ser los únicos monogástricos que sintetizan la vitamina B_{12} si disponen de cobalto (v. aps. **I**, **II** y **VII**), debiendo incluirseles en el grupo de los animales poligástricos.

En los monogástricos, la deficiencia de **Co-vitamina B_{12}** , afecta, sobre todo al apetito, crecimiento, sistema inmunitario, reproducción y supervivencia. Sin embargo, la anemia que padecen no es del mismo signo clínico que la humana ni alcanza su relevancia.

2-A. Ganado porcino

Los signos más característicos son: anorexia, diarrea, vómitos, todo lo cual repercute en un alarmante crecimiento defectuoso, con piel áspera, pelo quebradizo y anemia microcítica. En la esfera reproductora: abortos frecuentes, camadas con crías de poco peso y dudosa supervivencia. Entre los signos neurológicos: incoordinaciones motoras con alteraciones del equilibrio postural y de la marcha.

2-B. Aves

En los polluelos, se denota: anorexia, escaso crecimiento, pérdida de peso, plumaje defectuoso, anemia e incoordinación motora con pérdida frecuente del equilibrio. En las hembras adultas, destaca la escasa puesta e imperfecta incubación de huevos, a lo que se añade la producción de embriones defectuosos y alto porcentaje de muertes.

3. Deficiencia en rumiantes

Conviene separar lo concerniente a las crías de lo concerniente a los adultos. En las crías lactantes de estos animales durante las primeras **6-8** semanas de vida, cuya competencia bacteriana ruminal es todavía insuficiente, su situación nutricional se asemeja en este aspecto a la de los animales monogástricos (con excepción del caballo, conejo, carpa), ya que no son capaces, aún, de sintetizar la vitamina **B₁₂**; y consecuentemente, si no aportan esta vitamina, abocan a la misma deficiencia carencial con estos signos clínicos: anorexia, diarreas, hipoproteinemia, crecimiento defectuoso, anemia ferropénica, agotamiento, apatía, piel, lana, pelo áspero, mal estado general y merma de su capacidad inmunológica, más la consiguiente pérdida de su resistencia a gérmenes y parásitos. La contraprueba es que estos signos remiten o se mitigan por la administración de vitamina **B₁₂**.

Causas-concausas de la deficiencia

En los adultos, la deficiencia surge en animales que pastan en zonas con suelos pobres en cobalto o si las hierbas-forrajes que consumen contienen **< 10 mcg de Co/100g**. Esta escasez predomina, frecuentemente en tierras tropicales (v. fig. 13). Un aporte escaso de cobalto por estos rumiantes genera los signos clínicos referidos líneas atrás.

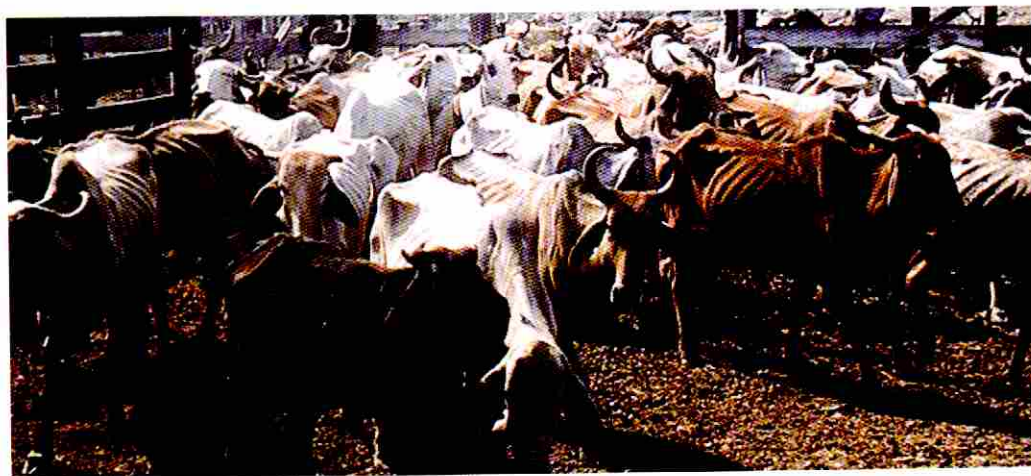


Fig. 13— Ganado vacuno deficiente en Co por consumo de pastos escasos en cobalto. Barra do Bugres, Estado de Mato Grosso, Brasil. Cortesía del Prof. Jürgen Döbereiner. Consúltase texto (ap. VII-A1-3).

En las última líneas del ap. I, Kalter (2000) se consignó la errónea creencia de que la deficiencia de folato no ocasionaba trastornos neurológicos. Este autor y Antony (1996), algunos años antes, confirmaron que la deficiencia de folato causa **defectos del tubo neural (NTD)**: espina bífida, anencefalia y encefalocele.

B. Deficiencia de folato en:

1. *Humanos*

En principio, la deficiencia en **folato** como la de vitamina **B₁₂**, afecta fundamentalmente a la biosíntesis de los ácidos nucleicos (**DNA** y **RNA**), repercutiendo, secuenciadamente, en los procesos de división celular, desarrollo-crecimiento, sistema inmunitario. Por todo ello, el mayor riesgo de padecer una deficiencia de cualquiera de estas dos vitaminas o de ambas simultáneamente recae en: Niño(a)s prematuro(a)s, cuya dotación de folato eritrocitario es mucho más baja que la de los niño(a)s nacido(a)s a término; chicas jóvenes, cuyo requerimiento en folato es también mucho mayor que el de las mujeres adultas; y sobre todo, en mujeres embarazadas, por el riesgo de malformaciones embrionario-fetales y de abortos; y en los seniles, por su deficiente aprovechamiento del folato, ya que estas personas adolecen de escasez de *conjugasas* o *poliglutamato hidrolasas*, enzimas indispensables actuantes a nivel de la membrana con ribete en cepillo de los enterocitos y que escinden los **folilpoliglutamatos** hasta **folilmonoglutamatos**, únicas estructuras folacínicas absorbibles (v. ap. V3 y fig. 7).

Como se indicó al final del ap. I (Kalter, 2000), *ya no puede sostenerse el equívoco de que la patología por insuficiencia de folato no muestra signos neurológicos, a diferencia de la deficiencia de B₁₂*, pues puede generar en fetos los siguientes defectos del tubo neural: **espina bífida, anencefalia, encefalocele**. Por lo demás, ambas patologías, de **B₁₂** y **folato** muestran las siguientes características:

Christensen y cols (2000) han encontrado importantes diferencias significativas en los resultados analíticos de sangre total de un cuantioso número de pacientes con infarto de miocardio (fumadores y no fumadores): niveles más bajos de **HDL-colesterol**, folato, vitamina **B₁₂** y vitamina **B₆** junto a mayores concentraciones de homocisteína en los fumadores que en los no fumadores. Estos resultados revelan el rol agravante del consumo de tabaco en estos pacientes cardioisquémicos.

Signos hematológicos: Anemia megaloblástica semejante a la anemia perniciosa; y/o coincidente con ésta, leucopenia.

La evolución hemática sigue estas secuencias: en las primeras semanas, descenso de la cuota seroplasmaica de folato, < 5 mcg/L; seguida a los 3-4 meses, de una caída del folato eritrocitaria por bajo de 20 mcg/L; tras 5-6 meses, la etapa megaloblástica médulo-ósea, gestora de una anemia macrocítica, acompañada de abundante proporción de formas hipersegmentadas en los leucocitos neutrófilos; descenso de la **metioninemia** y aumento de la **homocisteinemia**. Otros signos de laboratorio: concentración urinaria elevada de **formiminoglutamato (FIGLU)** y de **homocistinuria**. Más datos analíticos sobre este asunto en el apartado **VIII**.

Otros signos: anorexia, debilidad acusada, depresión, escaso crecimiento, esterilidad en ambos sexos, anomalías pigmentarias en uñas y piel, sobre sodo en pliegues cutáneos.

2. Ganado porcino

El cerdo sintetiza suficiente proporción de folato mediante su flora bacteriana intestinal. Los lechones < 2-3 meses, que no disponen aún de una flora bacteriana intestinal tan competente como la de sus congéneres de más edad, corren el riesgo de acusar cierta deficiencia vitamínica, al someterlos al consumo prolongado de dietas purificadas con adición de sulfamidas o antagonistas del folato. Otro tanto sucede a los animales que consumen cereales mohosos.

Los signos-síntomas más relevantes de esta deficiencia son: aletargamiento, alopecia, diarreas, pérdida de peso y retardo en el crecimiento. La analítica sanguínea acusa: anemia normocítica, leucopenia y trombocitopenia; y en médula ósea, marcada inmadurez eritropoyética con alto índice de eritroblastos. La administración de folato resulta eficaz frente a la anemia; y mejor aún, el folato más biotina, que además previene-mejora la alopecia; y sobre todo la situación diarreica, pues es una vitamina indispensable para el crecimiento y multiplicación de "*Lactobacillus*" y "*Sacharomyces*".

En las cerdas preñadas: gestación con cierta mortalidad de embriones; partos con menor número de crías y menor tamaño de éstas.

3. Aves

Sensibles a dietas pobres en folato, los pollos muestran un severo cuadro carencial: apetito y crecimiento escasos; membrana mucosa bucal pálida, osificación retardada, perosis, estatismo, temblores, apatía e inapetencia; pobre plumaje, cresta blanquizca y acromotriquia. La acromotriquia refleja un déficit de coloración, causado por la falta de paraminobenzoato (**PABA**), parte estructural intermedia en la estructura del folato (v. fig. 2); el **PABA** es una **cuasivitamina**, denominada anteriormente: **factor anticromotriquia**, **factor anticancie** o **vitamina H'**.

En la analítica: anemia megaloblástica; y en médula ósea, eritropoyesis apagada.

En pavipollos, rigidez paralítica con hiperextensión del cuello, un signo de pronóstico letal, que desaparece casi de inmediato tras inyección de folato. En las gallinas, incubación defectuosa con alta mortalidad de embriones; recría de pollitos con deformaciones del pico y patas (**perosis**), con la consiguiente incompetencia para picotear el grano así como para el mantenimiento de la postura y el equilibrio, además de marcha titubeante y dificultosa.

4. Caballos

Suele admitirse que estos equinos, salvo los potros de pocas semanas, sintetizan normalmente esta vitamina mediante su flora bacteriana intestinal. Pero, se han citado casos de deficiencia por consumo de hierbas y forrajes secos, que remitieron por aporte de folato y/o por productos vegetales con hojas frescas, obviamente abundantes en esta vitamina.

5. Gatos

Acusan su deficiencia por anorexia, pérdida de peso, crecimiento retardado, apatía, anemia megaloblástica, leucopenia y tendencia hemorrágica, signos que remiten por administración de folato basada en lo estipulado en la tabla 6, de requerimientos en animales.

6. Perros

Anorexia, retardo en el crecimiento, postración, anemia hipocrómica, leucopenia y bajo nivel inmunitario, signos que responden a la administración cuantitativa de folato transcrita en la tabla 6.

7. Rumiantes

Sólo afecta a terneras, corderos y cabritos de muy corta edad, porque no sintetizan la vitamina al no disponer aún, en su rumen de una flora bacteriana competente. Los signos que aquejan son: leucopenia-trombocitopenia, mayor índice de eritroblastos en médula ósea, frecuente neumonía, diarreas, pérdida de peso, ostensible debilitamiento y hasta muerte, a menos que se administren suplementos folacínicos.

VIII. EVALUACIÓN DEL ESTADO CARENCIAL DE B₁₂ Y DE FOLATO:

Esta situación podría confirmarse por:

1. Cuantificación del contenido de **Co** en el líquido ruminal: valores < **0,5** mcg/L orientan hacia una deficiencia no sólo de este nutriente, sino también de **cobalamina** (vitamina B₁₂), ya que la biosíntesis de esta vitamina es inoperante con niveles de **Co** tan bajos.

2. Una pronta respuesta favorable en los animales tras la inyección de preparados de vitamina B₁₂ y/o **cobalaminas**.

3. **Biopsias**: valores en hígado (desechado) de **5-7** mcg de **Co/Kg** o inferiores son muy reveladores de insuficiencia (McDowell, 1985); otro tanto acusan las concentraciones en hígado fresco de vitamina B₁₂ < **100** mcg/Kg.

4. Concentraciones seroplasáticas de vitamina B₁₂ inferiores a **200** ng/L, que contrastan con valores normales entre **200-800** ng/L (v. ap. VI-B₂). Concentraciones de folato: leucocitaria < **60** mcg/L; eritrocitaria < **150** mcg/L; y seroplasática < **2** mcg/L (v. ap. V-B₃).

5. Elevadas concentraciones de **ácidos propiónico** y **metilmalónico** en orina; y bajos, de **ácido succínico** (v. aps. VI-F y G).

6. **Hiperhomocisteinemia** plasmática e incremento de **homocistinuria**.

7. Concentraciones elevadas de **formiminoglutamato (FIGLU)** en orina, que se incrementan tras la administración oral de una **sobrecarga de histidina** (v. aps. VI-H y VII).

8. Asimismo, mayores proporciones seroplasma-ticos de **metiléntetrahidrofolato** que de **tetrahidrofolato**, por hipoactividad de la *metilentetrahidrofolato reductasa* (v. aps. VI-I y VII-A1.1)

Naturalmente, las afecciones que menoscaban la flora bacteriana del rumen invalidan a los rumiantes para sintetizar la vitamina **B₁₂**, aunque su dieta contenga proporciones normales e incluso altas de cobalto.

IX. SUPLEMENTACIÓN DE COBALTO

La suplementación de cobalto puede dispensarse tanto para prevenir como para tratar una deficiencia carencial de este oligoelemento. En todo caso, es necesario conocer tanto la concentración de cobalto en la dieta alimentaria como el contenido en cobalto del organismo objeto de la (posible) suplementación. Mas, por otra parte, es obligado diferenciar la suplementación de cobalto según se trate de: **1**), rumiantes y algunos monogástricos (caballo, conejo, carpa), todos ellos adultos, capaces de sintetizar la vitamina **B₁₂** con su flora bacteriana digestiva; **2**), de las crías de pocas semanas de estos animales, que no están, aún, capacitados para efectuar dicha síntesis vitamínica; y **3**), de los demás monogástricos, incluidos los humanos, incapaces a cualquier edad, de sintetizar la vitamina **B₁₂**.

Por tanto, los grupos **2** y **3** precisarán un aporte suplementario directo de vitamina **B₁₂**, pues la suplementación sólo de cobalto resultará prácticamente ineficaz.

A. Suplementación directa de cobalto, vitamina **B₁₂** y folato en humanos y monogástricos

Obviamente, en humanos la suplementación de cobalto está totalmente cubierta por los aportes de **vitamina B₁₂**; así pues, en este apartado nos referiremos, exclusivamente, a la suplementación y/o terapia preventiva/curativa de deficiencias mediante administración de esta vitamina; y también de folato en asociación con **B₁₂** cuando hayan de tratarse o prevenirse deficiencias (anemias megaloblásticas o macrocíticas) por estas vitaminas, de lo que damos cuenta en las siguientes líneas.

Recientemente Stevenson y cols (2000) han constatado mucha menor prevalencia de patología del tubo neural en fetos: **espina bífida**, **anencefalia** y ence-

falocle, tras los beneficiosos efectos preventivos que ejercen los **suplementos de folato** administrados desde el comienzo del embarazo a mujeres gestantes de Carolina del Sur (USA), región tradicional con alto riesgo de estos padecimientos. Law (2000) refiere que la suplementación con folato contribuye, significativamente, a prevenir la triada patológica: gestación con defectos fetales del tubo neural; cardiopatía isquémica y trombosis.

En la anemia perniciosa (AP), a la deficiencia en vitamina **B₁₂** se asocian, frecuentemente, **deficiencia de folato** y de **hierro**; y en tal situación está consecuentemente comprobado que el tratamiento o suplementación para remediar esta patología consigue óptimos resultados y más pronto eficaces si se administran al paciente vitamina **B₁₂**, **folato**, hierro y **metionina**.

Suele ser conveniente seguir una **pauta** de tratamiento con estas advertencias: iniciar el tratamiento con administración de hierro, seguido pronto de vitamina **B₁₂**, pudiendo pocos días después administrar, ya, simultáneamente el folato. *No iniciar nunca el tratamiento con folatos, porque pueden surgir alteraciones-lesiones neurológicas.*

En cuanto a las dosis, nada mejor que establecerla de acuerdo con los parámetros hematológicos; lo que se pretende es iniciar una suplementación o tratamiento tendente a llenar o rellenar los depósitos de vitamina **B₁₂**; por ello, al principio las dosis deberán ser más altas, y su aplicación más frecuente: p. ej., 1 mg de vit. **B₁₂**, cada 3-4 días; después, 100 mcg de vit. **B₁₂** cada 15-30 días; y así, sucesivamente. De folato, una dosis de 100 mcg diarios por vía oral, puede dar excelentes resultados. Con un buen tratamiento, lo primero que nota el paciente, al cabo de 2-3 días, es la recuperación de su apetito junto con una creciente sensación de bienestar; posteriormente, mejoran los parámetros hematológicos, tras 1-2 meses; lo que más demora es la restauración neurológica, hasta 1-2 o más años.

Cerdos, aves y otros seres monogástricos poseen una capacidad limitada, pero no suficiente para sintetizar la vitamina **B₁₂** a partir de **Co**, por lo que precisan aportes complementarios directos de esta vitamina; y por supuesto, también necesitan aportes de folato. En cuanto a la dosificación de los aportes en este grupo, señalamos que deben establecerse y aplicarse de acuerdo con los signos-síntomas y datos de laboratorio.

1. *Suplementación directa de cobalto y/o vitamina B₁₂ en rumiantes y algunos seres monogástricos*

Los principales preparados de **Co** para suplementación son: Sulfato de cobalto; carbonato de cobalto; cloruro de cobalto; óxido de cobalto.

El cobalto es un remedio esencial para estos seres, si consumen hierbas-forrajes, piensos, con un contenido en **Co** < **0,10** ppm, deben recibir una suplementación: **6-7** mg de **Co**/semana, en ovinos; y de **50-70** mg de **Co**/semana, en bovinos.

En crías de estos rumiantes, según anotamos en líneas del apartado precedente, no bastaría la suplementación exclusiva de cobalto, precisando, además: **100** mcg de vitamina **B₁₂**/semana; o **150-200** mcg/2 semanas; en todo caso, estos suplementos vitamínicos ejercen efectos pronto, eficaces e inmejorables.

Los caballos y conejos, aunque seres monogástricos, también disponen de una flora bacteriana intestinal competente capacitada para sintetizar la vitamina **B₁₂** a partir del cobalto; y también, análogamente a los rumiantes, cuentan con una flora bacteriana capaz de sintetizar el folato.

2. *Suplementación indirecta*

Aplicable a terrenos, cuya concentración de **Co** < **0,10** ppm. Tales terrenos abundan en los países tropicales. La suplementación se efectúa abonándolos con fertilizantes ricos en cobalto (**CoSO₄**; **CoCl₂**), en la proporción de **300-400** g de **Co**/Ha/año. Sin embargo, resulta totalmente ineficaz si se abonan con cobalto los terrenos ricos en óxido de manganeso, ya que el cobalto no queda libre sino que se une al óxido por el que tiene gran apetencia.

X. TOXICIDAD POR COBALTO

Como tal elemento, el **Co** es poco reactivo, con escasa toxicidad en las distintas especies animales (Butterworth y Tomura, 1989), según lo acreditan los siguientes ejemplos de **alto nivel de tolerancia** al consumo prolongado de dietas enriquecidas en este mineral, sin aquejar signos patológicos detectables: cerdos, que toleraron un aporte de **Co** **1300** veces superior al habitual-normal; o carneros, que también toleraron aportes de **Co** **1000** veces superiores al normal (v. ap. IV-A).

1. Toxicidad aguda

No parece haber suficientes datos acreditativos de intoxicación aguda en humanos. Experimentalmente, los principales signos-síntomas de la **inhalación aguda de cobalto** son: disnea, bronconeumonía, edema pulmonar, más hiperplasia-metaplasia del epitelio bronquial.

Otros signos-síntomas: alteraciones digestivas, vasodilatación asociada a marcada hipotensión, hipotermia, parálisis de extremidades más hemorragias dispersas en hígado, bazo y corteza suprarrenal, con insuficiencia aguda de esta glándula y muerte.

2. Toxicidad crónica

En humanos, el riesgo de toxicidad recae en el personal de industrias-talleres de: carburos metálicos, cerámica, vidrio, acero, entre otros, así como en los grandes bebedores de cerveza, dado que para que esta bebida conserve su espuma es, o era, tratada con sulfato y/o cloruro de cobalto.

La exposición prolongada y habitual del mencionado personal a un ambiente con elevada concentración de cobalto y/o compuestos de cobalto pueden causar dos tipos predominantes de patologías:

Signos-síntomas respiratorios

La inhalación prolongada de óxido de cobalto (**CoO**) produce una importante absorción pulmonar de **Co**, incrementada por el oxígeno ambiental, generando una **fibrosis pulmonar**, con los siguientes signos-síntomas: rinitis y bronquitis con tos irritativa y dificultad respiratoria acusada por una severa disnea similasmática.

Signos-síntomas dermatológicos

Por contacto reiterado de la piel con cobalto o sales cobálticas: brotes eruptivos y eczemas irritativos de carácter alérgico, acompañados de prurito e intensa hipersensibilidad cutánea.

Otros signos: intensa salivación, acusadas alternancias vasomotoras con las consiguientes crisis de palidez-rubor; poliglobulia, como respuesta hiperplási-

ca de la médula ósea, con alto valor hematocrito e hiperhemoglobinemia; miocardiopatía, vasodilatación e hipotensión; alteraciones hepato-renales, pancreáticas, tiroideas y corticoadrenales.

Experimentalmente, Underwood (1984) ha demostrado en la rata que la presencia excesiva de cobalto en el aparato digestivo restringe drásticamente la absorción intestinal del hierro, generando una anemia severa; y asimismo, Elinder (1984) ha detectado que el cloruro de cobalto ejerce efectos carcinogénicos en la rata.

XI. BIBLIOGRAFÍA

- Antony AC (1996). Folate receptors". *Ann Rev Nutr* 16: 501-21.
- Barborik M, Dusek J, (1972). "Cardiomyopathy accompanying industrial cobalt exposure". *Br Heart J* 34: 113-16.
- Butterworth CE, Jr., Bendich A (1996). "Folic Acid and the Prevention of Birth Defects". *Ann rev Nutr* 16: 73-97.
- Clarke R y Armitage J (2000). "Vitamin Supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine - lowering vitamin supplements". *Semin Thromb Hemost* 26 (3): 341-8.
- Christensen S, ..., Thelle DS (2000). "Whole Blood Folate, Homocysteine in serum, and risk of first acute Myocardial Infarction". *Atherosclerosis* 147: 317-26.
- Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman, SH, Leman-Sagie T, Gutman A (2000). "Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis". *J Child Neurol* 15 (8): 539-43.
- Israelsson B, Branstrom LE, Hultberg BL (1988). "Homocystein and Myocardial Infarction". *Atherosclerosis* 71: 288-92.
- Kalter H (2000). "Folic acid and human malformations : a summary and evaluation". *Reprod Toxicol* 14 (5): 463-76.
- Law M (2000). "Fortifying food with folic acid". *Semin Tromb Hemost* 26 (3): 349-52.
- Leboulanger J (1977). "Vitamine B₁₂". *Les vitamines, biochimie, mode d'action et intérêt thérapeutique*, pp 153-62 Produits Roche, S.A. eds.Éditions SIF.
- Linder CG (1984). "Health hazards from exposure to cobalt, with special reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects". *Toxicol Environ Chem* 7:251-56.
- McCully KS(1983). "The Homocystein Theory of Atherosclerosis. Development and Current Status". *Atherosclerosis Rev* 11: 157-61.
- McCully KS(1991). "Micronutrients, Homocysteine, Metabolism and Atherosclerosis". *Micronutrients in Health and in Disease Prevention* 69-93. Edit by Bendich A , Buterworth CE, Marcel Dekker , Inc. N.York, Basel, Hong Kong.
- McDowell LR (1989). *Vitamins in Animal Nutrition* . Academic Press, Inc. San Diego, California (USA).
- McDowell LR (1992). *Minerals in Animal and Human Nutrition* . Academic Press. Academic Press, Inc. San Diego, California (USA).
- McMichael MA, ..., Rush JE (2000). "Plasma homocysteine, B vitamins, and aminoacid concentrations in cats with cardiomyopathy and arterial tromboembolism". *J Vet Intern Med* 14 (5): 507-12.
- Stangl GI, Schwartz FJ, Jahn B, , Kirschgessner M (2000). "Cobalt-deficiency induced hyperhomocysteinemia and oxidative status of cattle". *Br J Nutr* 83: 3-6.

Stevenson RE, Allen WP, ..., Thompson S (2000). "Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States". *Pediatrics* **106**(4): 677-83.

Underwood EJ (1984). "Nutrition reviews: Present Knowledge in Nutrition". 5th Ed; Olson RE et al, eds.p. 528. *The Nutrition Foundation Inc.* Washington, DC.

Williams SN, McDowell LR (1985). "Nutrition of Grazing Ruminants in Warm Climates". In McDowell LR, Loc. Cit.

Zeisel SH (2000). "Choline: needed for normal development of memory". *J Am Coll Nutr* **19** (5 Suppl): 528S-31.

Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS (2000). "Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production". *Am J Physiol Renal Physiol* **279**: F671-78.

Otras referencias bibliográficas importantes:

Barber GW, Spaeth GL (1969). "The successful treatment of homocystinuria with pyridoxine". *J Pediatrics* **75**: 463-78.

Beck W S (1968). "Desoxyribonucleotide Synthesis and the Role of Vitamin B₁₂ in Erythropoiesis". *Vitamins and Hormones* **26**: 413-40.

Giles WH, ..., Ford ES (1998). "Serum folate and risk for coronary heart disease: results from a cohort of US adults". *Ann Epidemiol* **8**: 490-6.

Higginbottom MC, Sweetman L, Nyham WL (1978). "A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurological abnormalities of a vitamin B₁₂-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian". *New Eng J Med* **299**: 317-23.

Huennekens FM (1968). "Folic Acid Coenzymes in the Biosynthesis of Purines and Pyrimidines". *Vitamins and Hormones* **26**: 375-92.

Linerode PA (1966). "Studies on the synthesis and absorption of B complex vitamins in the equine". Ph. D. dissertation, Ohio State University. In McDowell LR (1989). *Vitamins in Animal Nutrition*. Academic Press. San Diego, California (USA).

McCully KS (1969). "Vascular Pathology of Homocysteinemia. Implications for the Pathogenesis of Atherosclerosis". *Am J Pathol* **56**: 111-17

Mitchell, LE, Duffy DL, Bellingham G, Martin NG (1997) Young PB, ..., Kennedy DG (1997). "Lipid peroxidation induced in vivo by hyperhomocysteinemia in pigs". *Atherosclerosis* **129**: 67-71.

Stokstad ELR (1968). "Experimental Anemias in Animals Resulting from Folic Acid and Vitamin B₁₂ Deficiencies". *Vitamins and Hormones* **26**: 443-60.

Weissbach HB, Taylor RT (1968). "Metabolic role of Vitamin B₁₂". *Vitamins and Hormones* **26**: 305-409.