



## Caso clínico

# Cianocobalamina inhalada; una alternativa terapéutica eficaz y segura

Matilde Bettina Mijares Zamuner, Víctor González, Ángel Abad, Miguel Perdiguero y Antonio Picó

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.*

### Resumen

La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina es un trastorno nutricional frecuente, cuyo diagnóstico y tratamiento precoz es importante, debido a que es una causa reversible de alteración de la hematopoyesis y desmielinización del sistema nervioso central. La ingesta insuficiente de dicha vitamina junto con las alteraciones anatómicas o funcionales del estómago, páncreas e íleon terminal son las causas asociadas al déficit. Presentamos tres casos clínicos de pacientes con deficiencia de cobalamina secundaria a malabsorción intestinal tras cirugía bariátrica, asociada a mecanismos autoinmunes y a enfermedad inflamatoria intestinal respectivamente, que condicionaba una falta de respuesta al tratamiento con cianocobalamina oral a altas dosis. Además presentaban contraindicación para la administración de cianocobalamina intramuscular por el uso de anticoagulantes orales. En dichos pacientes, el uso de una formulación de cianocobalamina inhalada proporcionó una adecuada absorción de la misma, normalización de las concentraciones séricas de cobalamina y sin la existencia de efectos secundarios.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:462-465)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7538

Palabras clave: *Cianocobalamina inhalada. Anticoagulación oral. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.*

### INTRANASAL CYANOCOBALAMIN; AN EFFECTIVE AND SAFE THERAPEUTIC ALTERNATIVE

### Abstract

Vitamin B<sub>12</sub> or cobalamin deficiency is a common nutritional disorder, in which the early recognition and treatment is critical since it is a reversible cause of bone marrow failure and demyelinating nervous system disease. Insufficient intake of vitamin along with anatomical or functional disorders of the stomach, pancreas and terminal ileum are the most frequent causes of the deficit. We present three cases of patients with cobalamin deficiency secondary to intestinal malabsorption after bariatric surgery, in relation to autoimmune process and inflammatory bowel disease mechanisms respectively, which conditioned a lack of response to treatment with high-dose oral cyanocobalamin. They also had contraindication to intramuscular administration of cyanocobalamin by the use of oral anticoagulants. In such patients, the use of an inhaled formulation cyanocobalamin provides an adequate absorption, normalizing serum cobalamin and without the existence of side effects.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:462-465)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7538

Key words: *Cyanocobalamin inhaled. Oral anticoagulation. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency.*

### Introducción

La vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina es esencial en la reproducción celular, la hematopoyesis, la síntesis de nucleoproteínas y la mielinización del sistema nervioso central. Tras su conversión en coenzima B<sub>12</sub> en los tejidos, participa además en dos reacciones bioquímicas fundamentales, la síntesis de metionina a partir de la homocisteína y la conversión de L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA<sup>1</sup>. Según estudios epidemiológicos, en

países industrializados, la deficiencia de cobalamina (DC) alcanza una prevalencia del 20% de la población, con un rango entre 5-60%, dependiendo de la edad de la población estudiada y la definición de deficiencia establecida<sup>2</sup>. La medición en dos ocasiones de concentraciones séricas de cobalamina inferiores a 150pmol/L (200 pg/ml) es la definición de DC más usada en la literatura pero sigue sin existir un método de referencia para su análisis y algunos grupos defienden la determinación de metabolitos intermedios, como la homocisteína sérica o ácido metilmalónico, para confirmar el déficit<sup>1</sup>.

El metabolismo de la cobalamina es complejo y requiere además de una ingesta dietética diaria adecuada, la integridad anatómica y funcional de estómago, páncreas e íleon terminal, pudiendo existir DC en el caso de que cualquiera de ellos esté alterado<sup>1</sup>. Sin embargo, debido al importante depósito hepático (1-

**Correspondencia:** Matilde Bettina Mijares Zamuner.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital General Universitario de Alicante.

Av. Maestro José Garberí, 14, Bloque I, Escalera 2, 7º AD.

03540 Alicante. España.

E-mail: matildex@hotmail.com

Recibido: 24-IV-2014.

Aceptado: 19-V-2014.

2mg), se estima que entre el inicio de DC y la aparición de manifestaciones clínicas hay un periodo mínimo de cinco años. La sintomatología asociada incluye manifestaciones digestivas, neuropsiquiátricas o hematológicas con una gravedad variable, desde una glositis, parestesias o macrocitosis aislada hasta una mielopatía o pancitopenia graves<sup>1</sup>.

El tratamiento clásico de la DC es parenteral mediante inyecciones intramusculares o por vía oral con dosis altas de cianocobalamina, un análogo sintético de la cobalamina. El problema radica en pacientes que presentan contraindicaciones para la inyección intramuscular y asocian alteraciones anatómicas y funcionales digestivas que condicionan una falta de absorción o intolerancia de la vitamina por vía oral. A continuación se describen tres casos clínicos de pacientes con múltiples patologías que precisaron recibir cianocobalamina inhalada, como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la DC.

## Casos clínicos

### Caso 1

Varón de 64 años intervenido de bypass gástrico de asa larga por antecedente de obesidad extrema. Precisa reintervención a los tres años para mayor alargamiento del asa alimentaria por ganancia ponderal, dejando asa común final de 90 cm. Como complicaciones secundarias presenta malabsorción con síndrome diarreico asociado, mala digestión por insuficiencia pancreática exocrina y sobrecrecimiento bacteriano. Todo ello condiciona anemia ferropénica grave, deficiencia de vitaminas liposolubles, folato y cobalamina (122 y 144 pg/ml; valores referencia 200-950 pg/ml [inmunoanálisis quimioluminiscente con analizador DxI de Beckman]). En el seguimiento es diagnosticado de fibrilación auricular crónica (FA) precisando anticoagulación oral con acenocumarol, y sustituyendo el tratamiento intra-

muscular quincenal de 1.000 µg de cianocobalamina a vía oral con una dosis diaria de 1.500 µg. Ante la progresiva disminución en la concentración de cobalamina alcanzando valores mínimos de 79 pg/ml, sin clínica asociada, se inicia tratamiento con 500 µg semanales de cianocobalamina intranasal objetivando aumento progresivo en la concentración de cobalamina (fig. 1).

### Caso 2

Varón de 73 años con antecedente de síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico con glomerulonefritis proliferativa difusa en remisión completa y mononeuropatía sensitivo-motora múltiple diagnosticada con electromiografía por clínica de parestesias y disminución de fuerza muscular en extremidades inferiores. Asocia FA paroxística, anticoagulante lúpico de alta potencia y anticuerpos antifosfolípidos, precisando anticoagulación con acenocumarol. Presenta ingreso hospitalario por deterioro de la función renal y alteraciones en la marcha. Se determina anemia normocítica normocrómica, concentraciones de cobalamina 135 y 155 pg/ml con anticuerpos anticelulas parietales negativos. Se inicia tratamiento con 1.000 µg diarios de cianocobalamina oral sin mejoría ni en la concentración sérica de cobalamina ni en la clínica del paciente, por lo que se inicia aporte de 500 µg semanales de cianocobalamina intranasal, con ascenso paulatino de la concentración de cobalamina y mejoría progresiva de la sintomatología neurológica (fig. 1).

### Caso 3

Mujer de 65 años con antecedente de enfermedad de Crohn intervenida de hemicolectomía derecha y resección de válvula ileocecal, desnutrición calórica secundaria, deficiencia de vitamina D con osteopenia e insuficiencia renal crónica. Precisa además anticoagulación

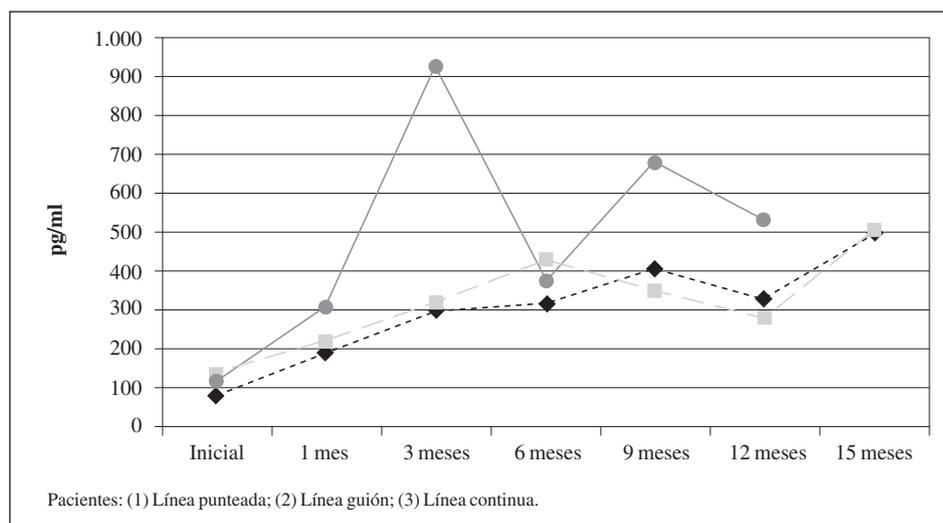


Fig. 1.—Determinación mensual y luego trimestral de las concentraciones séricas de cobalamina tras inicio de tratamiento con cianocobalamina inhalada.

oral por antecedente de FA y recambio valvular mitral y aórtico con prótesis mecánicas. Es diagnosticada de DC con concentraciones de cobalamina 147 y 120 pg/ml, sin clínica asociada, iniciando tratamiento con cianocobalamina oral a dosis de 1500µg diarios, que es preciso suspender por intolerancia gastrointestinal con clínica de náuseas y diarrea. Se pauta tratamiento de 500 µg semanales de cianocobalamina intranasal, alcanzando progresivamente el rango de normalidad en la concentración sérica de cobalamina (fig. 1).

## Discusion

La cianocobalamina inhalada se ha postulado como una opción terapéutica en los pacientes con DC que presentan contraindicación para la administración parenteral y/o intolerancia al tratamiento por vía oral o malabsorción que condiciona una falta de respuesta al mismo. La ruta metabólica de la cianocobalamina inhalada es similar a la administración parenteral, con una adecuada absorción a través de la mucosa nasal y una biodisponibilidad de la cianocobalamina inhalada con respecto a la intramuscular del 6,1% según estudios farmacocinéticos. En los tres casos clínicos referidos, el tratamiento con acenocumarol contraindicó la inyección intramuscular por el riesgo de hematomas y además asocian múltiples patologías que dificultan el mantenimiento de un rango terapéutico adecuado de anticoagulación<sup>3</sup>.

La malabsorción de cobalamina puede ser secundaria a un daño estructural o funcional del estómago, como sucede en pacientes gastrectomizados, debido a que las células parietales gástricas son las productoras del factor intrínseco (FI), proteína indispensable para la absorción de la vitamina en el íleon terminal. La DC también puede atribuirse a la insuficiencia pancreática exocrina que conduce a la ruptura inadecuada en el duodeno del complejo que une la cobalamina a haptocorrina, proceso necesario para su unión al FI y posterior absorción<sup>1,4</sup>. Ambas condiciones favorecieron el desarrollo de DC y la falta de respuesta a cianocobalamina oral en el primer caso presentado.

Además de la afectación gástrica y pancreática, la DC puede ser debida a un daño en el lugar de absorción de la misma, el íleon terminal, específicamente los últimos 80 cm. Los pacientes afectados de enfermedad de Crohn o sometidos a resecciones ileales, cofactores en el caso del tercer paciente, o con sobrecrecimiento bacteriano, cofactor en el primer paciente, pueden presentar DC. Sin embargo, menos del 5% de la absorción de la cobalamina se realiza en su forma libre por difusión pasiva por lo que, teniendo en cuenta la capacidad de compensación del intestino no afecto, algunos pacientes pueden ser tratados por vía oral a dosis máximas<sup>5</sup>.

Los pacientes con enfermedades crónicas reumatológicas autoinmunes, como sucede en el segundo caso, desarrollan deficiencias de vitaminas y hierro secundarias a la malabsorción en relación con mecanismos

autoinmunes, existiendo una correlación inversa entre los niveles de cobalamina y la duración y actividad de la enfermedad reumatológica<sup>6</sup>. Por otra parte, en los tres pacientes presentados, el tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones (IBP) actuó como cofactor en la DC, debido a la supresión en la producción ácida de las células parietales y posterior descenso en la secreción del FI.

Las manifestaciones neurológicas, hematológicas y digestivas asociadas a DC son potencialmente graves por lo que en aquellos pacientes que presentan la deficiencia o estén en riesgo de desarrollarla es preciso su diagnóstico, monitorización y tratamiento<sup>1</sup>. Según las últimas guías clínicas de tratamiento nutricional en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, se debe realizar una determinación sistemática de las concentraciones de cobalamina por el riesgo de desarrollar DC. En estos pacientes, se puede utilizar la suplementación oral a dosis iguales o mayores a 1.000 µg diarios o administración intranasal 500 µg semanales, dejando la suplementación parenteral de vitamina B<sub>12</sub> a dosis 1.000 µg mensuales si fracasan las otras vías<sup>7</sup>. La cianocobalamina inhalada también se ha propuesto recientemente como alternativa terapéutica en aquellos pacientes en tratamiento crónico con IBP, porque permite un incremento seguro en las concentraciones séricas y una disminución en la frecuencia de DC<sup>8</sup>. Pero el uso de cianocobalamina intranasal se ha empleado de forma eficaz y con adecuada tolerancia, desde la década de los 50, para el tratamiento de los pacientes con anemia perniciosa<sup>9,10</sup>. Dicha anemia es actualmente la causa más prevalente de DC grave a nivel mundial, y es debida a una gastritis atrófica autoinmune con pérdida del FI<sup>1,9</sup>.

En los tres casos clínicos presentados, el tratamiento con cianocobalamina intranasal consiguió normalizar las concentraciones séricas de cobalamina y asoció mejoría en la clínica neurológica del segundo paciente, sin presentar en ninguno de ellos efectos secundarios. Para su administración se emplea un atomizador comercializado de cianocobalamina (500 µg/0,1ml), con una dosificación de 500µg, una aplicación semanal, alternando fosas nasales. La monitorización del tratamiento precisa determinación mensual de concentraciones séricas de cobalamina hasta alcanzar un valor normal, y posteriormente trimestrales.

Por tanto, aunque las vías parenteral y oral continúen desempeñando un papel importante en la DC, la administración semanal de cianocobalamina intranasal es una vía perfectamente aplicable de administración de cobalamina cuando exista un trastorno funcional o anatómico de aparato digestivo y por otra parte, esté contraindicada o el paciente la prefiera evitar la vía intramuscular.

## Referencias

1. Stabler SP. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 149-60.

2. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2-11.
3. Gough, Sue. Can small volume intramuscular injections be given to patients taking oral anticoagulants? Prepared by UK Medicines Information pharmacists for NHS healthcare. [en línea]. UK: Wessex Drug and Medicines Information Centre, [updated 2012 August 29; cited 2012 September 12]. Available from: <http://www.ukmi.nhs.uk/default.asp>
4. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B<sub>12</sub> concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B<sub>12</sub> - Deficient patients. *Gastroenterology* 1997; 113 (2): 430-3.
5. Mullin GE. Micronutrients and inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract* 2012; 27 (1): 136-???
6. Segal R, Baumoechl Y, Elkayam O, Levartovsky D, Litinsky I, Paran D et al. Anemia, serum vitamin B<sub>12</sub>, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriaticarthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2004; 24 (1): 14-9.
7. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; 19 (2): 337-72.
8. Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010; 29 (1): 87-99.
9. Israels MC, Shubert S. The treatment of pernicious anaemia by insufflation of vitamin B<sub>12</sub>. *Lancet* 1954; 266 (6807): 341-3.
10. Suzuki DM, Alagiakrishnan K, Masaki KH, Okada A, Carethers M. Patient acceptance of intranasal cobalamin gel for vitamin B<sub>12</sub> replacement therapy. *Hawaii Med J* 2006; 65 (11): 311-4.