

Deficiencia de vitamina B₁₂ como causa de trombofilia; un actor olvidado

Salinas-Rojas V¹, Fernández B², Salinas-Herrera VI¹

Resumen

La trombofilia es una alteración de la coagulación de la sangre que predispone a padecer trombosis. Las causas predisponentes son numerosas y en ellas participan estados morbosos heredados o adquiridos. Los trastornos adquiridos son más frecuentes que los heredados y con frecuencia éstos facilitan la expresión del trastorno heredado. La deficiencia de vitamina B₁₂ como causa de trombofilia no se considera un factor a estudiar en pacientes que resultan con trombosis. Comunicamos la evidencia de la relación entre trombofilia y deficiencia de vitamina B₁₂ a través de dos casos con trombosis en sitios inusuales, en los que la única alteración detectable fue la deficiencia de la vitamina referida. A los pacientes se les cuantificaron las concentraciones de homocisteína, vitamina B₁₂ sérica, ácido metilmalónico, folatos y marcadores de trombofilia. En ambos existió déficit de vitamina B₁₂, hiperhomocisteinemia y elevación del ácido metilmalónico. El tratamiento sustitutivo con vitamina B₁₂ se asoció con buena respuesta. La deficiencia de vitamina B₁₂ es causa de trombofilia. Esta predisposición está relacionada con la aparición de hiperhomocisteinemia, aunque otros factores concurrentes pueden participar en casos específicos. La anemia puede o no existir y en ocasiones puede estar oculta por otras causas de anemia, como ocurrió en uno de los casos comunicados.

PALABRAS CLAVE: trombofilia, vitamina B₁₂, hiperhomocisteinemia.

Rev Hematol Mex. 2016 July;17(3):220-224.

Vitamin B₁₂ deficiency as a cause of thrombosis.

Salinas-Rojas V¹, Fernández B², Salinas-Herrera VI¹

Abstract

Thrombophilia is a coagulation disorder of the blood that predisposes to the development of thrombosis. Predisposing causes are numerous and involve morbid inherited or acquired states. Acquired disorders are more frequent than the inherited and often are these that facilitate the expression of the inherited disorders. The deficiency of vitamin B₁₂ as cause of thrombophilia is not considered a factor to study in patients who develop thrombosis. We present evidence of the relationship between thrombophilia and vitamin B₁₂ deficiency through two cases

¹ Servicio de Hemato-Oncología.

² Servicio de Neurocirugía.

Hospital Español, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. Víctor Salinas Rojas
victorsalinasrojas@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Salinas-Rojas V, Fernández B, Salinas-Herrera VI. Deficiencia de vitamina B₁₂ como causa de trombofilia; un actor olvidado. Rev Hematol Mex. 2016 julio;17(3):220-224.

with thrombosis in unusual sites, in which the only detectable alteration was vitamin B₁₂ deficiency. In those patients that developed vascular thrombotic events, we quantified serum homocysteine, vitamin B₁₂, methylmalonic acid, folates and markers of thrombophilia. In both cases there was deficit of vitamin B₁₂ associated to hyperhomocysteinaemia and elevation of methylmalonic acid. Vitamin B₁₂ replacement therapy was associated with good response. The deficiency of vitamin B₁₂ is cause of thrombophilia. This predisposition is related to the development of hyperhomocysteinaemia, although other concurrent factors can participate in specific cases. Anemia may or not be present, and sometimes can be hidden for other causes of anemia, as in one of the cases presented.

KEYWORDS: thrombophilia; vitamin B₁₂; hyperhomocysteinaemia

¹ Servicio de Hemato-Oncología.

² Servicio de Neurocirugía.

Hospital Español, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Víctor Salinas Rojas

victorsalinasrojas@hotmail.com

ANTECEDENTES

El escenario de la trombofilia cambia de manera constante y a esto contribuyen múltiples actores, como longevidad cada vez mayor, la creciente incidencia de enfermedades crónico-degenerativas y los siempre innovadores tratamientos endovasculares, entre muchos otros. También, múltiples nuevos actores se han sumado al acervo de los mecanismos implicados en la trombosis y la hemostasia, entre los que pueden mencionarse micropartículas, histonas y ácidos nucleicos relacionados con el proceso de netosis y los componentes solubles de matriz extracelular, entre muchos otros.

Una vez que ocurre la trombosis entra en consideración una gran cantidad de factores posibles, adquiridos y congénitos, así como las condiciones inherentes del paciente. Los factores predisponentes adquiridos, por mucho, son los que con más frecuencia están implicados y pueden facilitar la expresión de los defectos congénitos. La deficiencia de vitamina B₁₂ como factor predisponente de trombosis está referida en varias publicaciones,¹⁻³ pero pocas veces se le

considera entre las recomendaciones a estudiar. Se comunican dos casos con déficit de vitamina B₁₂ y se revisa la bibliografía.

CASOS CLÍNICOS

Se comunica el caso de dos pacientes con trombosis, atendidos en el Hospital Español de la Ciudad de México, a los que de manera sistemática se les realizó cuantificación de las concentraciones de vitamina B₁₂, homocisteína, ácido metilmalónico, ácido fólico sérico e intraeritrocitario, así como marcadores habituales de trombofilia, que incluyeron anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos contra A2 glicoproteína 1, anticoagulante lúpico, antitrombina, resistencia a proteína C activada, incluido el estudio genético del factor Leiden, déficit de proteínas C y S, mutación P20210 y mutaciones de la metilentetrahidrofolato reductasa; así como cuantificación del factor VIIIc y fibrinógeno. Acorde con las directrices de la buena práctica médica, los estudios se realizaron en diferentes momentos, con el fin de evitar estimaciones incorrectas debido al carácter agudo de los episodios trombóticos.

Caso 1

Paciente femenina de 45 años de edad, que refirió cefalea de tres días de evolución. El día de su ingreso al hospital se le encontró desorientada, con incapacidad para la marcha y tuvo crisis convulsivas generalizadas. Su historia clínica fue negativa en cuanto a riesgo de trombosis y se le consideró previamente sana. La exploración mostró una paciente pálida, con tensión arterial 140/80, FC 88 lat/min, temperatura de 37° C, SaO₂ 92% al aire ambiente y escala de Glasgow de 10; con edema bilateral de papilas ópticas, reflejo de Babinski positivo, bilateral, con ROT +++/++ generalizado, estado cardiopulmonar y de abdomen normales. Los exámenes de ingreso mostraron anemia microcítica hipocrómica de 8.4 g de Hb/dL.

La resonancia magnética nuclear de cráneo reportó diagnóstico de trombosis del seno sagital superior del cerebro con infartos hemorrágicos bilaterales en los lóbulos parietales.

Debido a que la paciente padecía anemia, se revisó el frotis de sangre periférica, que reportó doble población de eritrocitos con microcitos y macrocitos; también se identificaron neutrófilos multisegmentados; por lo anterior se solicitaron estudios de hierro, vitamina B₁₂ y folatos séricos, así como de concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico. También se estudiaron los marcadores de trombophilia, descritos anteriormente.

Se comprobó déficit de hierro y vitamina B₁₂ con ferritina de 4 ng/mL, vitamina B₁₂ de 76 pg/mL y elevación de homocisteína de 30 nmol/L y ácido metilmalónico de 800 nmol/L. El tratamiento combinó hierro, vitamina B₁₂ y folatos, así como anticoagulantes, sin que se reportaran complicaciones durante el mismo.

Caso 2

Paciente masculino de 35 años edad, con antecedente de accidente vascular cerebral dos años antes; debido a ello recibió anticoagulación oral, que suspendió luego de 12 meses de tratamiento. Durante este periodo se le realizaron estudios de trombophilia, sin que se detectaran anomalías predisponentes a trombosis. La historia familiar también fue negativa para trombophilia. Refirió diplopía, disminución de la agudeza visual y fotofobia de siete días de evolución. La exploración física fue en esencia normal, incluidos los signos vitales y la exploración neurológica. Su índice de masa corporal fue de 28. Se solicitó concentración de vitamina B₁₂, homocisteína y ácido metilmalónico, con vitamina B₁₂ de 150 pg/mL (concentración normal: mayor de 180), homocisteína de 25 nmol/L y ácido metilmalónico de 970 nmol/L. Recibió tratamiento sustitutivo con vitamina B₁₂ parenteral, ácido fólico y anticoagulantes.

La evolución de ambos pacientes a dos y un año, respectivamente, ha sido buena y no han ocurrido nuevos eventos trombóticos. En ambos casos, las concentraciones de vitamina B₁₂, hierro, homocisteína y ácido metilmalónico se normalizaron.

DISCUSIÓN

La prevalencia de anemia perniciosa es muy alta y autores anglosajones la refieren de 50 a 4,000 casos por 100,000 habitantes;⁴ la incidencia se incrementa con la edad.⁵ La deficiencia de vitamina B₁₂ es multifactorial;¹ entre las causas están: trastornos de absorción,^{2,6} hábitos nutricionales y prescripción de medicamentos comunes,⁷ como metformina. Existen referencias acerca de la posible asociación de deficiencia de vitamina B₁₂ como causa de

trombosis arteriales y venosas.^{8,9} En todos los reportes, los valores de homocisteína se cuantificaron y se reportaron elevados. En el reporte de Limal y colaboradores⁹ se describen cuatro casos de anemia perniciosa; todos mostraron hiperhomocisteinemia y hubo eventos trombóticos en sitios inusuales en tres de ellos. Este artículo puede ser controvertido, porque otros factores protrombóticos existían en algunos de sus pacientes. En una revisión retrospectiva de 80 pacientes con enfermedad tromboembólica, realizada por un grupo español,¹⁰ se observó que 10% de los pacientes tenían deficiencia de vitamina B₁₂, lo que resultó en una incidencia extraordinariamente alta, debido al carácter abierto del estudio. En cinco de estos pacientes no se encontró ningún otro factor de riesgo heredado o adquirido, al margen de la existencia de hiperhomocisteinemia asociada con déficit de vitamina B₁₂. Otros reportes sugieren al déficit de vitamina B₁₂ como posible causa de enfermedad tromboembólica, sin poderla catalogar de manera categórica como factor de riesgo.^{8,11} En nuestra revisión también se encontraron publicaciones de casos clínicos en los que se reporta la asociación de trombosis con la deficiencia de vitamina B₁₂, sin que sumen entre ellos más de 10 pacientes.¹²⁻¹⁴ Llamó la atención que en los reportes analizados, el factor de riesgo se adscribió a la elevación en la concentración sérica de homocisteína^{11,15} y que las trombosis pueden ser venosas o arteriales y encontrarse en sitios comunes o raros, como en los dos casos comunicados.

La hiperhomocisteinemia como causa de trombosis, a excepción de las formas homocigotas de cistationina beta-sintetasa (CBS) y de la mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa, es controvertida.¹⁶ Lo anterior quizá está relacionado con que las concentraciones de homocisteína en homocigotos son muy elevadas; en tanto que en otras formas, los valores son relativamente bajos, lo que evita que se manifiesten como

factor de riesgo, al menos de manera contundente. Se ha demostrado la existencia de un umbral de concentración de homocisteína en las trombosis venosas, pero no arteriales, y da una probable respuesta a la controversia del riesgo de trombosis asociada con hiperhomocisteinemia.¹⁶ Otra posibilidad es que exista un factor de susceptibilidad individual para que el paciente con hiperhomocisteinemia tenga trombosis, o bien, se requiera que coexistan otros factores trombofílicos. A este respecto existe un estudio en el que se muestra la sinergia entre hiperhomocisteinemia y el factor V de Leiden.¹⁷ Los mecanismos por los que la hiperhomocisteinemia predispone a trombosis son múltiples e incluyen: disfunción plaquetaria, disfunción endotelial con cambio de fenotipo a estado pretrombótico e inflamatorio; alteraciones que provocan, entre otras alteraciones, bloqueo en la interacción de tromboomodulina con la proteína C, lo que da lugar a menor generación de proteína C activada. Por último, Robinson y colaboradores¹⁸ realizaron un estudio que demuestra que el déficit de vitamina B₁₂, folatos, o ambos, *per se* no es factor de riesgo de arterioesclerosis, aunque puede explicar por qué en la hiperhomocisteinemia se asocia con trombosis arteriales.

CONCLUSIONES

Se estudiaron dos casos de trombosis en el sistema venoso del sistema nervioso central, en los que las alteraciones observadas se correlacionaron con déficit de vitamina B₁₂ e hiperhomocisteinemia de manera clara. En los casos comunicados, otros factores predisponentes se excluyeron de manera contundente y la administración de vitamina B₁₂ como parte del tratamiento¹⁹ se asoció con evolución satisfactoria, sin la aparición de nuevos eventos trombóticos. Existe bibliografía suficiente para considerar que la deficiencia de vitamina B₁₂ debe tomarse en cuenta como factor predisponente a trombosis en el estudio de pacientes con trombofilia.

REFERENCIAS

1. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-160.
2. Gabrielli M, Santoliquido A, Gasbarrini G, Pola P, Gasbarrini A. Latent coeliac disease, hyperhomocysteinemia and pulmonary thromboembolism: a close link? *Thromb Haemost* 2003;89:203-204.
3. Mitchell RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Chapter 4. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2007.
4. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004;24:299-326.
5. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1197-1204.
6. Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, Nilsson-Ehle H. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against *Helicobacter pylori* in the elderly: implications for vitamin B₁₂, folic acid and iron status and response to oral vitamin therapy. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1050-1056.
7. Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 2015; 373:1649-1658.
8. Remacha AF, Souto JC, Pinana JL, et al. Vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and thrombosis: a case and control study. *Int J Hematol* 2011;93:458-464.
9. Limal N, Scheuermaier K, Tazi Z, Sene D, et al. Hyperhomocysteinaemia, thrombosis and pernicious anaemia. *Thromb Haemost* 2006;96:233-235.
10. Fernández-Miranda C, Yebra Yebra M, Ribera Casado C, et al. Venous thromboembolism and hyperhomocysteinemia as first manifestation of pernicious anemia. *Rev Clin Esp* 2005;205:489-492.
11. Andres E, Perrin AE, Noel E, et al. Vitamin B₁₂ deficiency-induced moderate hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism. *Ann Med Intern* 2002;153: 483-484.
12. Caldera A, et al. Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest* 2002;122:1487-1488.
13. Gradman WS, Daniel J, Miller B, et al. Homocysteine-associated acute mesenteric artery occlusion treated with thrombectomy and bowel resection. *Ann Vasc Surg* 2001;15:247-250.
14. Kharchafi A, Oualim Z, Amezyane T, et al. Biermer's disease and venous thrombosis. Report of two cases. *Rev Med Interne* 2002;23:563-566.
15. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-762.
16. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemostasis*, 1999;81:165-324.
17. Keijzer MB, den Heijer M, Blom HJ, Bos GM, et al. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;88:723-728.
18. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2825-2830.
19. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-2221.