



Universidad
Nacional
de Loja

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Deficiencia de la vitamina B12 y su impacto en el estado de salud mental. Revisión sistemática.

**Trabajo de Integración Curricular
previo a la obtención del título de
Licenciada en Laboratorio Clínico**

AUTORA:

Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo

DIRECTORA:

Dra.: Yessenia Mabel Jaramillo Tambo, Mgtr.

LOJA-ECUADOR

2024

Certificación



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Sistema de Información Académico
Administrativo y Financiero - SIAAF

CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **JARAMILLO TAMBO YESSENIA MABEL**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **DEFICIENCIA DE LA VITAMINA B12 Y SU IMPACTO EN EL ESTADO DE SALUD MENTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**, perteneciente al estudiante **JENIFFER CAROLINA TANDAZO CARRILLO**, con cédula de identidad N° 1150755088.

Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 29 de Julio de 2024



YESSENIA MABEL
JARAMILLO TAMBO

F)

DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-001400

1/1
Educamos para Transformar

Autoría

Yo, **Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo** declaro ser autora del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

Firma



Cédula de Identidad: 1150755088

Fecha: 05 de Septiembre de 2024

Correo electrónico: jeniffer.tandazo@unl.edu.ec

Teléfono o Celular: 0979622663

Carta De Autorización

Carta de autorización de trabajo de integración curricular por parte del autor para la consulta de producción parcial o total, y publicación electrónica de texto completo.

Yo, **Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo**, declaro ser autora del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Deficiencia de la vitamina B12 y su impacto en el estado de salud mental. Revisión sistemática**, como requisito para optar por el título de **Licenciada en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad. La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los cinco días de Septiembre del dos mil veinticuatro.

Firma



Autor/a: Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo

Cédula de Identidad: 1150755088

Dirección: Mercadillo y 18 de Noviembre

Correo electrónico: jeniffer.tandazo@unl.edu.ec

Teléfono o Celular: 0979622663

Datos complementarios: Directora del trabajo de integración curricular: Dra, Yessenia Mabel Jaramillo Tambo, Mgtr.

Dedicatoria

A mí querida familia.

Dedico este trabajo a cada uno de ustedes que forman parte de este camino e historia. A mí querida madre, **Rosa Carrillo**, le agradezco por sus palabras, su amor incondicional y constante apoyo brindado con sus generosas acciones y consejos. A mi amado padre **Oscar Tandazo**, que con su esfuerzo, sacrificios incontables, su guía y comprensión hicieron posible alcanzar este logro.

A mis adorados hermanos pequeños Scarleth, Erick, Britany, Ivanna y Salomé, les agradezco profundamente por ser mi fuente de inspiración y mi motor para mejorar cada día; gracias por confiar en mí y por haber sido ser mis primeros pacientes.

A mi querido papi Lucho (+), que desde el cielo sigue cuidando mis pasos, te envío un abrazo lleno de amor y gratitud por siempre creer en mí. Por supuesto a mis consentidores favoritos Víctor, Juana y Martha por cada bendición para conseguir este objetivo.

También quiero dedicar este trabajo a mis amigos del pueblito, especialmente a Jhoel por su amistad y apoyo incondicional brindado día a día desde que tengo memoria y a los demás que me ofrecen sus palabras de aliento desde la distancia. Asimismo a las nuevas amistades que encontré durante este trayecto, porque su compañía y ánimo hicieron que mi experiencia y vida como foránea fuera mucho más llevadera y grata.

Agradezco también a todas las personas que han contribuido a mi formación y crecimiento personal.

Este esfuerzo es gracias a ustedes, es un testimonio de su amor y apoyo incondicional. Gracias por ser parte de este viaje y por acompañarme en cada paso.

Con amor y empeño, su necia Jeni.

Agradecimientos

Quiero expresar mis más profundo agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja por la oportunidad brindada para crecer académica y personalmente, al personal administrativo y a todos los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico que me han brindado sus conocimientos, palabras de perseverancia y consejos, además por su constante dedicación, paciencia y apoyo que ha sido fundamental para culminar este trabajo.

Agradezco sinceramente a mi directora **Dra. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo**, por su invaluable orientación, guía, esfuerzo, paciencia y dedicación brindada durante la realización de este trabajo. Sus conocimientos, sugerencias y palabras de motivación han sido fundamentales para alcanzar este logro.

Finalmente, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a esa niña valiente y persistente que nunca dejó de mantener su corazón ardiendo para luchar por sus sueños y hoy puede decir que los está y seguirá cumpliendo. A mis padres y a toda mi familia, gracias desde el fondo de mi corazón por permitirme y apoyar siempre la realización de mis metas. Su amor incondicional y su constante aliento han sido el pilar fundamental para alcanzar este primer logro, que es solo el inicio de muchos más por venir; sin su apoyo y confianza, este sueño no habría podido hacerse realidad.

Gracias por estar a mi lado en cada paso del camino y por ayudarme a convertir esta ilusión en una hermosa realidad.

Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo

Índice De Contenidos

Portada	i
Certificación De Directora.....	ii
Autoría	iii
Carta De Autorización	iv
Dedicatoria.....	v
Índice De Contenidos.....	vii
Índice De Tablas	ix
Índice De Figuras.....	x
Índice De Anexos.....	xi
1 Título	xii
2 Resumen	13
2.1 Abstract	14
3 Introducción.....	15
4 Marco Teórico	17
4.1 Definición de Vitaminas.....	17
4.2 Complejo Vitamínico B	18
4.3 Vitaminas Neurotrópicas.....	19
4.3.1 Tiamina (B1)	19
4.3.2 Piridoxina (B6).....	20
4.3.3 Cobalamina (B12)	20
4.4 Causas de Avitaminosis B12.....	26
4.4.1 Ingesta Dietética.....	26
4.4.2 Desórdenes Gástricos y Mixtos.....	26
4.4.3 Desórdenes Intestinales	27
4.4.4 Desórdenes del Transporte Plasmático	28
4.4.5 Medicamentos o Drogas.....	28

4.5	Salud Mental	29
4.5.1	Factores de Riesgo que Alteran la Salud Mental	29
4.5.2	Déficit Vitamínico de B12 en el Estado de Salud Mental.....	31
4.5.3	Trastornos Mentales y Manifestaciones.....	32
4.6	Evaluación Diagnóstica.....	36
5	Metodología.....	38
5.1	Diseño de Estudio.....	38
5.2	Criterios de Elegibilidad.....	38
5.3	Criterios de Inclusión	38
5.4	Criterios de Exclusión	38
5.5	Fuentes de Información	38
5.6	Estrategias de Búsqueda y Selección de Estudio	39
5.7	Proceso de Recopilación y Extracción de Datos	40
5.8	Lista de datos.....	41
5.9	Evaluación de la calidad:.....	41
5.9.1	Riesgo de sesgo entre los estudios	41
5.9.2	Evaluación de la calidad de la revisión sistemática	42
5.10	Presentación de Resultados	42
6	Resultados.....	43
7	Discusión	54
8	Conclusiones.....	57
9	Recomendaciones	58
10	Bibliografía	59
11	Anexos	65

Índice De Tablas

Tabla 1. Acción de las vitaminas neurotrópicas en el sistema nervioso.....	24
Tabla 2. Niveles séricos de vitamina B12 e interpretación.....	36
Tabla 3. Mecanismo de acción de la vitamina B12 o cianocobalamina en el estado de salud mental	44
Tabla 4. Enfermedades de salud mental relacionadas al déficit de vitamina B12.....	47
Tabla 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con alteración de la salud mental relacionado con avitaminosis de B12	51

Índice De Figuras

Figura 1. Mecanismos de la absorción, el almacenamiento y el metabolismo intracelular de la vitamina B12 en los seres humanos.	23
Figura 2. Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de PRISMA.....	40
Figura 3. Mecanismos de acción de VitB12 en el estado de salud mental	45
Figura 4. Enfermedades mentales asociadas a la avitaminosis B12	48
Figura 5. Manifestaciones de los trastornos mentales relacionadas con avitaminosis B12.....	53

Índice De Anexos

Anexo 1. Tabla de caracterización de los estudios	65
Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI.....	70
Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática	71
Anexo 4. Certificado de pertinencia del proyecto de Integración Curricular	73
Anexo 5. Asignación de director para el Trabajo de Integración Curricular.....	74
Anexo 6. Certificado de traducción del resumen.....	75

1 Título

Deficiencia de la vitamina B12 y su impacto en el estado de salud mental. Revisión sistemática.

2 Resumen

En la actualidad se ha evidenciado una relación entre los patrones dietéticos y el desarrollo de los trastornos mentales, por ello es de interés conocer el papel de los micronutrientes específicamente de la vitamina B12 en funciones esenciales del sistema nervioso, como la regulación del estado de ánimo y el control de las emociones. Este estudio busca reconocer el impacto de la deficiencia de vitamina B12 en el estado de salud mental al identificar y analizar sus mecanismos de acción en trastornos mentales y manifestaciones que se relacionen con esta avitaminosis.

Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Pubmed, LILACS y Scopus según las pautas de Cochrane, utilizando el método PRISMA para el cribado y selección de publicaciones desde 2014 y excluyendo literatura gris. Se incluyeron 18 estudios evaluados con la herramienta JBI, evidenciando bajo riesgo de sesgo. Donde se encontró que 15 estudios que indican que la metilación de homocisteína a metionina se relaciona principalmente con manifestaciones y alteraciones psiquiátricas; a su vez 16 estudios identificaron que este déficit vitamínico está asociada con estados depresivos, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo leve, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno bipolar, trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención e hiperactividad, cada uno con sus propias manifestaciones clínicas y finalmente 14 estudios las manifestaciones más mencionadas son irritabilidad, sentimientos de culpa, insomnio, angustia y ansiedad. Es decir que la deficiencia de vitamina B12 puede influir en la aparición y gravedad de diversos trastornos mentales, destacando la importancia de mantener niveles adecuados de este micronutriente para preservar la salud mental.

Palabras clave: Vitamina B12, déficit vitamínico B12, sistema nervioso, trastornos mentales.

2.1 Abstract

Currently, a relationship between dietary patterns and the development of mental disorders has been demonstrated, which is relevant to know the role of micronutrients, specifically vitamin B12, in essential functions of the nervous system, such as mood regulation and emotion control. This study aims to recognize the impact of vitamin B12 deficiency on mental health status by identifying and analyzing its mechanisms of action in mental disorders and manifestations related to this avitaminosis.

A systematic review was conducted in Pubmed, LILACS and Scopus databases according to Cochrane guidelines, using the PRISMA method for screening and selecting publications since 2014 and excluding grey literature. Eighteen studies evaluated with the JBI tool were included, showing low risk of bias. We found 15 studies indicating that homocysteine to methionine methylation is mainly related to psychiatric manifestations and alterations; 16 studies identified that this vitamin deficiency is associated with depressive states, Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder, each with their own clinical manifestations. Finally, 14 studies mentioned irritability, feelings of guilt, insomnia, anguish and anxiety. In other words, vitamin B12 deficiency may influence the onset and severity of various mental disorders, highlighting the importance of maintaining adequate levels of this micronutrient to preserve mental health.

Keywords: Vitamin B12, vitamin B12 deficiency, nervous system, mental disorders.

3 Introducción

La salud no solo se refiere al bienestar físico, sino también al cognitivo, psicológico y social de cada individuo para el bienestar de las sociedades y países. Es esencial mantener una adecuada capacidad física y mental para el desarrollo personal, la interacción social, el manejo de eventos estresantes y la productividad. Sin embargo, los desequilibrios psicológicos pueden promover el desarrollo de trastornos mentales que afectan la función cognitiva, psicológica y afectiva. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022) El desarrollo de estos trastornos se ve influenciado por factores ambientales, psicológicos y biológicos que resultan de la interacción entre las características individuales y los elementos del entorno. Principalmente estos factores de riesgo son situaciones de desnutrición, malabsorción, patologías, consumo excesivo de medicamentos, drogas o alcohol y vulnerabilidad genética o prenatal. (Tuarez et al., 2022)

Debido a que existe una relación entre patrones dietéticos y alteraciones mentales, se considera de interés conocer el papel de los micronutrientes que contribuyen en funciones esenciales del sistema nervioso (Gupta & Mamidi, 2021). Esta característica se atribuye principalmente a la vitamina B12 o cianocobalamina debido a la acción de sus productos metabólicos que son esenciales para la preservación de la vaina de mielina, metabolismo de neurotransmisores como dopamina y serotonina que contribuyen a la obtención de energía y desarrollo de la función cognitiva. (Delage, 2014) La ingesta diaria recomendada de esta vitamina es de 2,4 ug; sin embargo esta ingesta puede variar según el origen del producto alimenticio, variables individuales, estado fisiológico y factores de riesgo; estos elementos pueden desencadenar un déficit con niveles séricos <148 pmol/L. (Sobczyńska et al., 2021)

Algunos estudios han evidenciado que los individuos con este déficit tienen probabilidades de un 51% más alta para desarrollar manifestaciones de alteración psiquiátricas en un periodo de 4 años tras acabarse las reservas totales de B12 (Hernando, 2018). En la mayoría de casos se evidencia fallo cognitivo, deterioro de la memoria y cambios psicológicos tal como estados de depresión, irritabilidad, paranoia, alucinaciones, desorientación, psicosis y anomalías del habla (Delage, 2014). Los estudios epidemiológicos indican que las poblaciones de América Latina presentan una afectación del 40%, mientras que África y Asia del 50%. En países como Turquía la prevalencia de avitaminosis de B12 es del 36,3%, con un riesgo del 42% de manifestar signos de delirio. (Sevuk et al., 2015) En Nepal, Kenia, Irán y Honduras este déficit afecta al 30%, 40%, 56% y 58% a la población respectivamente, manifestando signos

de ansiedad y depresión en el 5% de pacientes. En Hong Kong y China hay una prevalencia del 35% y 75% en la población; destacando mayor riesgo en la población geriátrica superior a 65 años y adultos vegetarianos en edades entre 20-50 años. En India hay una afectación del 68%, sin embargo esta cifra aumenta al 71% en mujeres embarazadas. (Smith et al., 2018) En México se indica una prevalencia del 17.8-39.8% en la población geriátrica mayor a 60 años y vegetarianos respectivamente, del 21-24% en adolescentes, del 62% en mujeres embarazadas; con un riesgo de manifestar alteraciones mentales, principalmente demencia y deterioro cognitivo leve (DCL) en el 29% y 33% de los casos. (Aguilar et al., 2023) En nuestro país Ecuador los trastornos mentales de mayor afectación son depresión en el 51,7% de la población, siendo las mujeres embarazadas el 21,4% de los casos, otro trastorno es la demencia con el 38,1%, que se relaciona en el 13,1% de los casos con pacientes geriátricos con avitaminosis de B12. (Ministerio de Inclusión Económica y Social, 2018)

Para abordar este desafío, se pretende describir y compilar información actual acerca del déficit de la vitamina B12 y su impacto en el estado de salud mental; este análisis sistemático tiene un enfoque global y actualizado que busca contribuir al entendimiento y abordaje de los trastornos mentales desde una perspectiva que incluye aspectos nutricionales y patologías mentales agudas o crónicas. (Gupta & Mamidi, 2021) Centrándose específicamente en la vitamina B12 o cianocobalamina, su mecanismo de acción, biosíntesis, causas de su déficit y cómo sus bajos niveles séricos por inadecuada ingesta, malabsorción, desequilibrios dietéticos u otra alteración patológica aguda o crónica; pueden promover el desarrollo de trastornos mentales. (Mimenza & Aguilar, 2016) Por lo cual, resulta crucial comprender ¿Cuál es el impacto de la deficiencia de vitamina B12 o cianocobalamina en el estado de salud mental?; es decir se busca entender cómo la hipovitaminosis de B12 afecta al estado de salud mental; teniendo como objetivo el análisis de la relación entre avitaminosis de B12 o cianocobalamina y trastornos mentales, comprender el mecanismo de acción de la vitamina B12 o cianocobalamina en el estado mental, identificar patologías mentales y describir las manifestaciones clínicas en pacientes con alteración de la salud mental por avitaminosis de B12.

4 Marco Teórico

4.1 Definición de Vitaminas

La alimentación es una actividad del diario vivir que nos permite poder adquirir una serie de sustancias proveniente de los alimentos en la dieta; mantener una buena alimentación nos permite conseguir un adecuado estado de salud para el crecimiento y desarrollo durante la vida. Este proceso nos permite obtener de los alimentos nutrientes, que son sustancias químicas esenciales en el organismo para la obtención de energía; los mismos se clasifican en macronutrientes que son las proteínas, carbohidratos y grasas, requeridas en grandes cantidades, por otro lado los micronutrientes son las vitaminas y minerales que son requeridos en cantidades muy pequeñas. (Martínez & Pedrón, 2016)

Estos micronutrientes son un conjunto conformado por 16 minerales y 13 vitaminas que deben ser consumidas en pequeñas cantidades a través de la dieta, lo que no es usado se excretan gradualmente con el tiempo (World Health Organization [WHO], n.d.). Las vitaminas son productos resultantes del metabolismo de lipoproteínas y bacterias intestinales; estas sustancias reguladoras participan en el equilibrio de procesos de oxidación de alimentos, uso y liberación de energía; estos procesos contribuyen al desarrollo del comportamiento psicológico, inmunidad y reproducción. (Ciudad, 2014) La cantidad diaria recomendada para las múltiples vitaminas varía en función de la edad y el sexo del individuo y se clasifican según su origen alimenticio, estructura química y función; en dos grandes grupos constituidos por las vitaminas liposolubles e hidrosolubles. (Bender, 2016)

Las vitaminas liposolubles, reciben su nombre debido a sus características lipídicas; entre ellas, que se absorben en presencia de grasa y su transporte ocurre mediante proteínas específicas o lipoproteínas (Lykstad & Sharma, 2019). Este grupo engloba a la vitamina A que comprende a los retinoides que son de origen vegetal y los carotenoides de origen vegetal y animal; también lo conforma la vitamina D que actúa en procesos de regulación y absorción principalmente en la proliferación y diferenciación celular. Por otro lado, la vitamina E que comprende a los tocoferoles y tocotrienoles que actúan como antioxidantes liposolubles y estabilizan la fluidez de las membranas celulares. Finalmente la vitamina K y sus antagonistas filoquinona, menadiona y menaquinonas, que contribuyen a la coagulación sanguínea. (Bender, 2016)

De igual manera las vitaminas hidrosolubles participan en el organismo en diversas reacciones bioquímicas para el crecimiento, funcionamiento de los nervios y hematopoyesis; se encuentran en distintos alimentos de origen vegetal, animal y cereales, pero su valor nutritivo se pierde fácilmente al ser destruidas en procesos de acción de luz solar y cocción. (Lykstad &

Sharma, 2019) Este grupo incluye a la vitamina C o ácido ascórbico que participa en la síntesis de colágeno, formación de mielina y la protección contra la toxicidad del glutamato; por ello las concentraciones bajas se relacionan con trastornos neurológicos (Chawla & Kvarnberg, 2014). Además el complejo B que está conformado por 8 vitaminas, entre ellas la tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato y cobalamina, que son usadas en la producción de energía celular, producción de neurotransmisores y metabolismo de las células cerebrales y nerviosas. (Bender, 2016)

4.2 Complejo Vitamínico B

El grupo denominado complejo B está conformado por ocho vitaminas, estas incluyen: tiamina o B1, riboflavina o B2, niacina o B3, ácido pantoténico o B5, piridoxina o B6, biotina o B7, folato o B9 y cobalamina o B12. Estas sustancias se encuentran naturalmente en alimentos y se ingieren en la dieta alimenticia; aunque gran parte de las mismas provienen de las fuentes de origen vegetal pueden ingerirse en alimentos de origen animal como carnes, huevos y lácteos. A excepción de la B12 o cianocobalamina que no se obtiene de fuentes vegetales de forma segura; sin embargo proviene de bacterias que habitan en el intestino de los animales, por ello esta vitamina se adquiere en la ingesta de productos animales principalmente carnes. (Calderón & Nava, 2020) Estas vitaminas se clasifican según su acción de coenzima celular y solubilidad en agua (Bender, 2016). Cumplen funciones que contribuyen a la cognición, tales como producción de energía, síntesis y reparación de ácidos nucleicos (ADN y ARN) (Calderón et al., 2022).

Las vitaminas que conforman este complejo tiene características y funciones específicas como la tiamina o B1 que contribuye en la generación de energía y carbohidratos; la riboflavina o B2 que interviene en la formación de flavín mononucleótido (FMN) o riboflavina-5'-fosfato y participa en el desarrollo de las células; por otro lado la B3 o niacina que contribuye al metabolismo de las coenzimas dinucleótido nicotinamida adenina (NAD) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP); estas moléculas son usadas para la función psicológica, el metabolismo energético, el mantenimiento de membranas mucosas, sistema nervioso y la piel. Así mismo el ácido pantoténico o B5 es esencial para el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas en el cuerpo. (Bender, 2016) Igualmente la B6 o piridoxina, participa en el metabolismo de aminoácidos; en cuanto al folato o B9 que es fundamental en la producción de material genético y división celular y finalmente la B12 que está conformada por factores corrinoideos empleados para el crecimiento de microorganismos. (Lykstad & Sharma, 2019) De este complejo destacan las vitaminas: tiamina (B1), piridoxina (B6) y cobalamina (B12) o denominadas vitaminas neurotrópicas, las cuales mediante su interacción

en el ciclo de la metionina, ácido cítrico y con otras vitaminas contribuyen al equilibrio y funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). (Calderón & Nava, 2020)

El déficit vitamínico es poco común y puede ocurrir debido a dietas deficientes a largo plazo, puede provocar síndromes específicos y representativos en relación con el déficit vitamínico que se presente, por ejemplo, el déficit de tiamina provoca beriberi; el de riboflavina genera queilosis, glositis y seborrea; el de niacina ocasiona pelagra; el de cianocobalamina y ácido fólico, produce anemias megaloblásticas, perniciosas y aciduria metilmalónica. (Bender, 2016) Además el déficit marcado de B12 puede producir manifestaciones neurológicas tales como parestesias sensoriales, desorientación visoespacial, cambios de ánimo, pérdida de memoria, y demencias (Delage, 2014).

4.3 Vitaminas Neurotrópicas

El grupo denominado vitaminas neurotrópicas se conforma por las vitaminas B1, B6 y B12; las mismas cumplen funciones esenciales particulares en el sistema nervioso, sin embargo mediante su combinación y sinergia en funciones bioquímicas se ha evidenciado un aumento en los procesos antioxidantes neuroprotectores y regeneradores de mielina. (Calderón & Nava, 2020) Esto fue demostrado en un estudio experimental realizado en ratas con diabetes, las que fueron sometidas a tratamientos con estas vitaminas para estabilizar la función nerviosa sensorial; concluyendo que la combinación de las mismas contribuye al crecimiento nervioso de los ganglios dorsales. Otros estudios, sugieren que esta combinación podría acelerar la regeneración nerviosa, aunque esto no se ha confirmado completamente. Sin embargo, se ha demostrado que la vitamina B12 individualmente o en combinación con alguna de las vitaminas neurotrópicas mencionadas ayuda a procesos de regeneración nerviosa. (Baltrusch, 2021)

4.3.1 Tiamina (B1)

Esta vitamina se adquiere en alimentos de origen animal como cerdo y mariscos, así como de origen vegetal, por ejemplo hongos y cereales integrales; sin embargo, estos productos pueden contener factores antitiamina que pueden inhibir la absorción de esta vitamina (Hrubša et al., 2022). Después de su ingesta, esta vitamina es metabolizada en el hígado y tiene una vida plasmática de 10 a 20 días; posteriormente se excreta por vía renal; su forma biológicamente activa es el pirofosfato de tiamina, que participa en procesos bioquímicos del metabolismo energético actuando como coenzima en varias vías metabólicas, como la vía de pentosa fosfato, la glicólisis y el ciclo de Krebs, esto produce moléculas como adenosina trifosfato (ATP) o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). (Calderón et al., 2022) Las moléculas mencionadas participan en procesos de metabolización de carbohidratos,

estimulación nerviosa y biosíntesis celular de la mielina, nervios, neurotransmisores como acetilcolina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Calderón & Nava, 2020).

El déficit vitamínico puede manifestarse después de tres semanas tras una dieta totalmente deficiente y genera síndromes como, neuritis periférica crónica; beriberi y encefalopatía de Wernicke con psicosis de Korsakoff y alteraciones polineuropatía sensitivo-motora (Calderón et al., 2022). Se evidencia en algunos casos, anomalías en las extremidades superiores e inferiores, que involucran entumecimiento, dolor y calambres (Bender, 2016).

4.3.2 Piridoxina (B6)

Esta vitamina es un conjunto conformado por la piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus 5'-fosfatos; los que tienen una vida plasmática de 15-20 días, luego de su metabolismo se excretan en forma de metabolitos renalmente (Calderón et al., 2022). La formas de coenzima mayormente activa de esta vitamina es el piridoxal 5'-fosfato (PLP), que ayuda a la producción de neurotransmisores y conversión enzimática de Levodopa (L-DOPA) a dopamina y de 5-hidroxitriptófano (5-HTP) a serotonina (Bender, 2016). La acción de esta vitamina destaca en la función neuroprotectora, debido a que regula los sistemas adrenérgico, serotoninérgico y glutamatérgico, contribuyendo así a la síntesis de neurotransmisores como dopamina, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y noradrenalina. Además participa en la síntesis de mielina, metabolismo de carbono, eliminación de homocisteína, expresión génica y disminuye la respuesta esteroidea. (Calderón et al., 2022)

El déficit provoca mayor sensibilidad a concentraciones bajas de hormonas como estrógenos, andrógenos, cortisol y vitamina D, esto inhibe la acción de las hormonas bloqueando el complejo de hormona-receptor y genera hiperhomocisteinemia (Calderón et al., 2022). Lo que provoca riesgo cardiovascular, síntomas dermatológicos, hematológicos o neurológicos, cuadros gastrointestinales, cáncer principalmente de mama, útero y próstata (Bender, 2016).

4.3.3 Cobalamina (B12)

La vitamina B12 pertenece a la familia de moléculas denominadas cobalaminas o corrinoides (Bender, 2016). Su ingesta diaria recomendada es de 2,4 μg y se obtiene principalmente en la ingesta de alimentos de origen animal, como carnes; también en algunos alimentos de origen vegetal las bacterias crean pequeñas cantidades de B12 que son suficientes para satisfacer la ingesta recomendada, entre ellos están las frutas como los cítricos, el arándano y aguacate y vegetales como el tomate, pepino y la lechuga; sin embargo la cocción de estos alimentos reduce su actividad vitamínica. (Sobczykńska et al., 2021)

En cuanto a la estructura, la vitamina B12 (VitB12) posee un núcleo de corrina conformado por un anillo tetrapirrólico, que contiene un ión cobalto en su centro y se puede unir a grupos metilo, deoxiadenosil e hidroxiociano (Bender, 2016). Este anillo está compuesto por un átomo de cobalto central rodeado por cuatro sitios con átomos de nitrógeno; en la quinta posición se une al nitrógeno del nucleótido dimetilbenzimidazol y en la sexta posición se puede unir a diversos radicales y dar lugar a los tipos de cobalaminas; estos radicales incluyen el grupo cianuro (cN) que forma cianocobalamina, el grupo hidroxilo (oH) que origina hidroxocobalamina (oH), el hidrógeno produce acuocobalamina (H2), el grupo grupo metilo crea metilcobalamina y desoxiadenosilcobalamina (cH3) y finalmente el grupo de carbono 5 C5' de la desoxirribosa forma adenosilcobalamina (5'-desoxiadenosina). (Bender, 2016) Existen tres enzimas dependientes de VitB12, por ejemplo metilmalonil CoA mutasa, leucina aminomutasa, y metionina sintasa; la primera se produce a partir del catabolismo de isoleucina, ácidos grasos y colesterol y su actividad enzimática genera excreción urinaria de ácido metilmalónico y acumulación de metilmalonil CoA. (Bender, 2016) La metilcobalamina es esencial durante la síntesis de homocisteína en metionina y sirve como base en diversas reacciones de metilación biológica, ácidos nucleicos y proteínas; un fallo en cualquiera de estas reacciones de metilación podría provocar alteraciones en la estructura de la cromatina y aumento de homocisteína. (Delage, 2014)

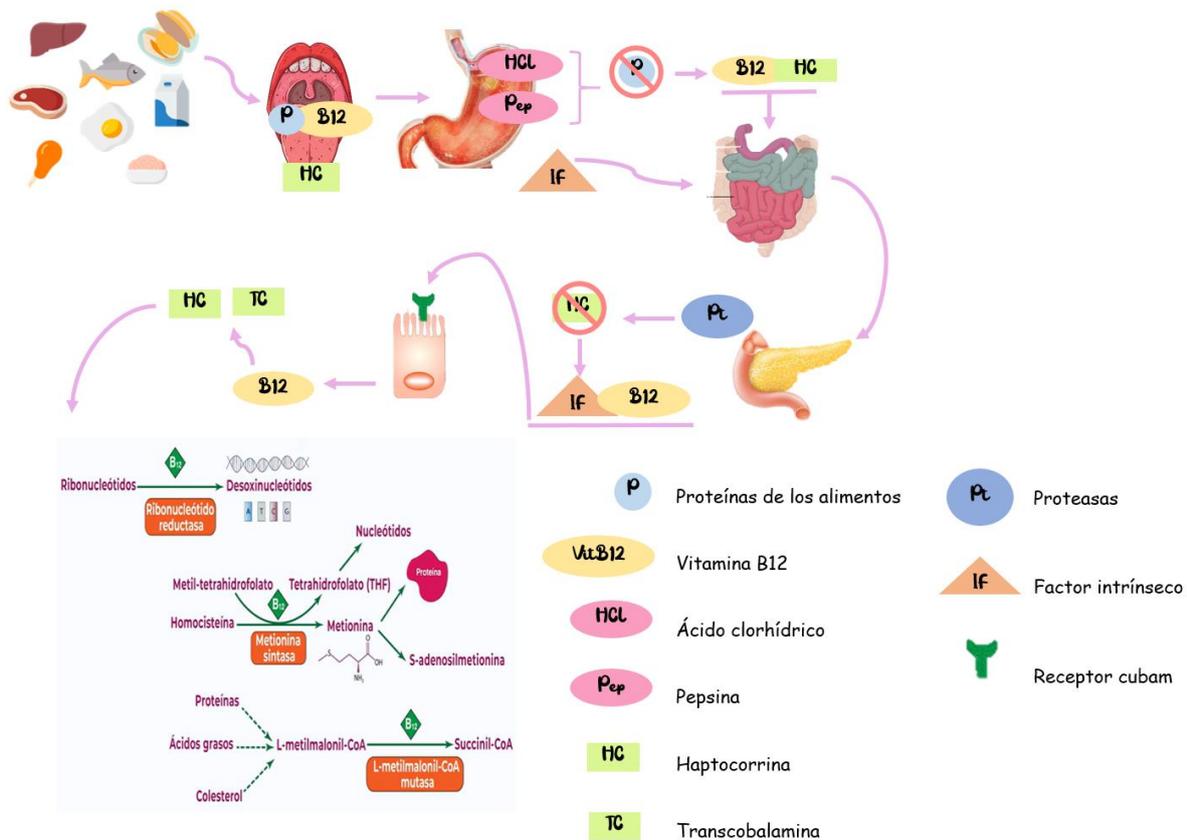
La capacidad de biosíntesis de esta vitamina es exclusiva de ciertos microorganismos procariotas, la mayoría de los cuales pueden sintetizarla en condiciones aerobias y anaerobias, algunos de estos microorganismos participan en la síntesis de adenosilcobalamina (AdoCbl), mientras que otros la adquieren del entorno a través de la adquisición de corrina, captando moléculas como cobinamida o ácido cobírico y finalmente un pequeño grupo ha evolucionado y no la requieren. En los sistemas eucariotas, la función de VitB12 se limita a la síntesis de metionina sintasa y metilmalonil-CoA mutasa; además algunos mamíferos pueden absorber esta vitamina a través del microbiota presente en su intestino; sin embargo, en el ser humano la microbiota se encuentra principalmente en el intestino grueso, mientras que la absorción ocurre a nivel del intestino delgado. Por lo tanto, los seres humanos no pueden obtener suficiente vitamina de sus bacterias entéricas y dependen de su ingesta en la dieta. (Smith et al., 2018)

Cuando se consume un alimento rico en vitamina B12, el ácido gástrico y las enzimas estomacales y pancreáticas, se encargan de descomponer esta vitamina para que pueda ser digerida y metabolizada **Figura 1**. Una vez en el organismo, la VitB12 de los alimentos, es separada de las proteínas de unión por el ácido clorhídrico y enzimas estomacales como la

pepsina, para que la vitamina B12 libre pueda unirse a una enzima denominada haptocorrina (HC) que es secretada por las glándulas salivares y en la parte superior del tracto gastrointestinal, formando un complejo que pasa hacia el duodeno. En el intestino delgado con ambiente alcalino, las enzimas pancreáticas como las proteasas y bicarbonato pancreático, contribuyen a la degradación de la haptocorrina (HC) y libera esta vitamina para que pueda unirse al factor intrínseco (IF), que es secretado por las células parietales de la mucosa gástrica y formar así el complejo factor intrínseco y vitamina B12 (IF+ VitB12). (Delage, 2014) Este complejo se une a los receptores en la superficie del íleon y atraviesa la membrana intestinal, donde es reconocido por el receptor cubam en la superficie apical de los enterocitos, facilitando así la endocitosis en el lisosoma. En el mismo ocurre la degradación del complejo (IF+ VitB12) y la liberación de la cobalamina, la cual es exportada al citosol mediante la acción sinérgica de dos proteínas de membrana llamadas ABCD4 y LMBD1. (Mathew et al., 2024) Una vez libre en el citoplasma, esta vitamina se une a la proteína MRP1 para transportarse al torrente sanguíneo y facilitar su absorción en las células (Smith et al., 2018). En la sangre esta vitamina se une a portadores como la transcobalamina (TC) y la haptocorrina (HC); la formación del complejo vitamina B12 y transcobalamina (VitB12+TC) es la forma biodisponible circulante de VitB12, seguido a esto se absorbe por las células periféricas mediante endocitosis, dirigida por el receptor CD320. Por otro lado, la unión de VitB12 a la haptocorrina (HC) forma holohaptocorrina (VitB12+HC), este complejo transporta VitB12 al hígado para ser metabolizado. De esta forma, la vitamina B12 libre resultante, puede dirigirse nuevamente al citoplasma para ser usada por enzimas específicas como la metionina racemasa (MTR), que participa en la biosíntesis de proteínas y en el metabolismo de la metionina y la enzima metilmalonil-CoA mutasa (MUT) que cataliza la conversión del metilmalonil-CoA en succinil-CoA, interviene en el metabolismo de ácidos grasos, aminoácidos y producción de energía. (Mathew et al., 2024)

En el hígado esta vitamina se presenta en dos formas activas de coenzimas: metilcobalamina (MeCbl) ubicada en el citosol, y adenosilcobalamina (AdoCbl) localizada en la mitocondria y desempeñan procesos bioquímicos, como la síntesis de ácidos grasos y nucleicos, producción de energía, maduración celular y metabolismo de la homocisteína. (Calderón & Nava, 2020) Además, participa en la formación de enlaces cobalto-carbono y en la regulación de los estados de oxidación (Smith et al., 2018). Otra de sus funciones principales es la síntesis de ADN de oligodendrocitos productores de mielina y la producción de mielina, que es esencial para la remielinización y regeneración de las fibras nerviosas y nervios (Calderón et al., 2022).

Figura 1. Mecanismos de la absorción, el almacenamiento y el metabolismo intracelular de la vitamina B12 en los seres humanos.



Fuente: Autoría propia.

Nota: Representación visual del metabolismo de la vitamina B12.

El déficit de B12 ocurre por un defecto en la absorción e ingesta insuficiente de esta vitamina; en los adultos sanos las reservas corporales de la misma aproximadamente se agotan en un plazo de 3 a 4 años; este desequilibrio puede ocasionar patologías que alteran la hematopoyesis, maduración citoplasmática, síntesis de ADN y replicación cromosómica. La mayoría de pacientes con esta condición presentan concentraciones aumentadas de homocisteína (Hcy) que incrementan el riesgo cardiovascular y pueden asociarse con defectos en la síntesis de la mielina e incorporación de ácidos grasos anómalos en lípidos neuronales y riesgo de enfermedades neurodegenerativas como demencia. (Calderón et al., 2022) Se considera que esta avitaminosis se podría generar en aproximadamente 692 días tras agotar la reserva corporal total; esta suposición fue confirmada en un estudio experimental que examinó el desarrollo de hipovitaminosis B12 según la escala de tiempo antes mencionada; obteniendo resultados similares acerca de que este déficit se genera aproximadamente en 500 a 700 días tras agotar la reserva corporal total. Además mencionan que después de 728 días existe una

disminución de la B12 sérica en el 71 % de los casos, acompañada con una elevación en las concentraciones plasmáticas de homocisteína y ácido metilmalónico (MMA) en el 70 % y el 81 % de los casos. (Sobczyńska et al., 2021)

Estos cuadros patológicos generalmente se relacionan con situaciones de deficiencias dietéticas, estados de desnutrición, veganismo estricto, trastornos por consumo de alcohol, patologías agudas o crónicas entre ellas síndromes de malabsorción, desordenes gastrointestinales e ileales y alteraciones en el transporte plasmático (Calderón et al., 2022). Por otro lado, la sintomatología del déficit puede afectar a múltiples tejidos, ocasionando retraso en la regeneración nerviosa, cambios en estados de ánimo y manifestaciones de alteración en el sistema nervioso (Lykstad & Sharma, 2019). Tales como irritabilidad, agresividad e impulsividad; alteración del sistema nervioso y estado mental, con sintomatología de desorientación espacial, fallos en la fluidez léxica y en las funciones ejecutivas, como el razonamiento y juicio (Ríos & López, 2017).

Las vitaminas neurotrópicas desempeñan funciones específicas en el sistema nervioso, las principales funciones son resumidas en la **Tabla 1** .

Tabla 1. *Acción de las vitaminas neurotrópicas en el sistema nervioso.*

Vitaminas neurotrópicas	Acción en el sistema nervioso
Tiamina (B1)	Neuroprotector Síntesis de ácidos nucleicos, neurotransmisores y mielina.
Piridoxina (B6)	Síntesis de neurotransmisores Metabolismo de aminoácidos, neurotransmisores y ADN/ARN.
Cobalamina (B12)	Regeneración de las células nerviosas Remielinización y el mantenimiento de la mielina. Metabolismo de ácidos grasos, aminoácidos y ADN/ARN.

Fuente: Autoría propia.

Nota. Tabla Adaptada de Vitaminas B en el sistema nervioso: conocimiento actual de los modos de acción bioquímicos y sinergias de tiamina, piridoxina y cobalamina, por (Calderón & Nava, 2020). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 26(1), 5-13.

El cerebro posee un compartimento al que se dirigen los productos metabólicos, luego se transportan desde el líquido céfalo raquídeo (LCR) hacia los tejidos a través de la barrera neuroepitelial por proteínas como la cubilina y megalina. Las formas metabólicas de esta vitamina comprenden a metilcobalamina (MeCbl), adenosilcobalamina (AdoCbl), hidroxicobalamina (CNCbl o OHCbl) y glutatiónilcobalamina (GSCbl). La principal forma de B12 es MeCbl, que influye en la expresión genética, interviniendo en reacciones de metilación dependientes de S-adenosilmetionina (SAM). Las formas metabólicas mencionadas son esenciales para la metilación del ADN e histonas y fosfolípidos generados por estímulos de los receptores de dopamina (D4), cualquier cambio en este receptor se asocia con trastornos cognitivos como déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y esquizofrenia. (Zhang et al., 2016)

Esta vitamina neurotrópica desempeña un rol esencial en procesos de mantenimiento y restauración del funcionamiento del sistema nervioso (SN), este sistema está compuesto por el encéfalo y la médula espinal; en el que la vitamina interviene en la síntesis de ADN de los oligodendrocitos productores de mielina, en el metabolismo del folato y la homocisteína (Hcy). (Zhang et al., 2016) Además de estos procesos participa en la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA, donde la vitamina B12 es un cofactor en la enzima metilmalonil-CoA mutasa, que convierte metilmalonil-CoA en succinil-CoA, esta molécula contribuye al metabolismo de aminoácidos, los ácidos grasos, y síntesis de fosfatidilcolina en las membranas neuronales. Otra de sus funciones es la conversión de homocisteína a metionina, donde esta vitamina es necesaria para la actividad de la metionina sintasa, debido a la forma activa (metilvitamina B12) que sirve como cofactor para la metionina sintasa dependiente del ácido 5-metiltetrahidrofólico (MTHF). (Lauer et al., 2022) A su vez la regeneración y metabolismo de la metionina contribuye principalmente en el desarrollo fetal y síntesis de serotonina y 5-hidroxitriptamina (5-HT) (Dhiman et al., 2021).

De igual forma actúa en el sistema nervioso periférico (SNP) que está compuesto por nervios que unen al encéfalo y la médula espinal con otras partes del cuerpo; los nervios que se originan del encéfalo son denominados nervios craneales, mientras los que se originan en la médula espinal son denominados nervios espinales o raquídeos; además lo integran los ganglios que son pequeños acúmulos que contienen cuerpos neuronales y se asocian a los nervios craneales y espinales; y finalmente los nervios que forman vías para transmitir información como la vía centrípeta desde los receptores sensoriales hasta el sistema nervioso central (SNC) y las vías centrífugas desde el SNC a diferentes órganos. (Tortosa & Reiriz , 2014) La vitamina B12 en este sistema, contribuye al funcionamiento nervioso específicamente

en la regeneración de nervios lesionados y en cualquier desequilibrio que pueda provocar trastornos periféricos (Calderón & Nava, 2020). Otro proceso en los que participa esta vitamina es la síntesis de los oligodendrocitos productores de mielina B12, que son cruciales para el desarrollo de la mielinización, desarrollo y mantenimiento de los nervios craneales, periféricos, la médula espinal y pequeños vasos del cerebro. (Khosravi et al., 2020)

4.4 Causas de Avitaminosis B12

Las causas se relacionan principalmente por una dieta inapropiada o malabsorción intestinal. Para la absorción y metabolismo normal de las vitaminas principalmente las neurotrópicas (B1, B6 y B12), es necesario que el estómago, intestino delgado y páncreas funcionen correctamente. A nivel estomacal, con ayuda de la saliva, ácido gástrico y las enzimas estomacales, la vitamina B12 se disgrega de los alimentos y se une a la haptocorrina (HC). Luego en el intestino delgado junto con ayuda del páncreas, que secreta enzimas pancreáticas como la betaína HCL se degrada esta HC y libera la vitamina B12 para que se una al factor intrínseco (IF); y finalmente los receptores en la superficie del íleon absorben el complejo factor intrínseco unido a vitamina B12 (IF+B12) en presencia de calcio. (Delage, 2014) La hipervitaminosis, es causada por exceso de B12; generalmente esto ocurre debido a que la vía de eliminación no excreta esta vitamina en la orina, provocando efectos secundarios principalmente (Gervás et al., 2017). Existen múltiples causas que reflejan alteraciones en el proceso de asimilación de la cianocobalamina, produciendo déficit vitamínico; entre las que se considera:

4.4.1 Ingesta Dietética.

Hace referencia a los requerimientos diarios de la vitamina; la avitaminosis B12 se manifiesta principalmente en adultos mayores a 65 años por cambios propios del envejecimiento debido a las alteraciones en las células parietales gástricas; además afecta también a individuos veganos que evitan consumir productos de origen animal, a mujeres embarazadas, a niños nacidos o con lactancia de madres vegetarianas estrictas y con este déficit. (Smith et al., 2018)

4.4.2 Desórdenes Gástricos y Mixtos.

Se asocia con cuadros gastroenterológicos, asociados a pérdida de la secreción del factor intrínseco (FI) en el estómago (Smith et al., 2018). Entre las causas podemos encontrar:

4.4.2.1 Anemia Perniciosa. La disminución de la metionina sintasa, inhibe la regeneración del tetrahidrofolato (THF) y mantiene al folato en una forma no utilizable por el organismo, esto impide su participación en la síntesis de ADN y afecta principalmente a las células de división rápida de la médula ósea, ocasionando alteraciones en los eritrocitos que

modifican sus características como mayor tamaño, con poca hemoglobina y falta de maduración. (Delage, 2014) Menciona que el fallo autoinmune inhibe la formación del complejo factor intrínseco y cianocobalamina (FI+B12) y que provoca una disminución de la absorción de la vitamina, lo que genera anticuerpos dirigidos contra el factor intrínseco (FI) (Badilla, 2022). La destrucción de estas células estomacales no permite la liberación de B12 de los alimentos, debido a la disminución de la secreción del ácido gástrico y las enzimas estomacales e inhibición de la formación del complejo FI+B12, debido a la presencia de anticuerpos contra el factor intrínseco. (Delage, 2014)

4.4.2.2 Gastrectomía o Cirugía Bariátrica. Son intervenciones quirúrgicas, la causa de este tipo de intervención son los diferentes tipos de obesidad mórbida y sus complicaciones por trastornos, tales como disminución o ausencia de pepsina y ácido gástrico. La absorción inadecuada de la vitamina B12 ocurre por trastornos a nivel estomacal e intestinal que disminuyen la producción del factor intrínseco (FI) y producir alteraciones gastrointestinales, como desórdenes infiltrativos del estómago y defectos congénitos como la anemia perniciosa. (Badilla, 2022)

4.4.2.3 Gastritis Atrófica. Esta condición se asocia con disminución de la función gástrica y genera sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, generalmente ocurre por la presencia de autoanticuerpos dirigidos hacia las células estomacales y de la bacteria *Helicobacter pylori* (H. pylori). Afecta principalmente del 10% al 30% en la población adulta mayor de 60 años. (Delage, 2014)

4.4.2.4 Infección por *Helicobacter Pylori*. Se considera que ocurre debido a un mecanismo bacteriano que provoca una excesiva producción de anticuerpos que reaccionan con las células de la mucosa de la pared parietal gástrica, sin embargo esta relación aún no está completamente definida. (Badilla, 2022) Esto induce a una inflamación crónica del estómago, la cual puede progresar a una enfermedad de úlcera péptica, gastritis atrófica, y/o cáncer gástrico en algunos individuos (Delage, 2014).

4.4.3 Desórdenes Intestinales

Describe lesiones y fallos causados por la colonización bacteriana del intestino delgado (Smith et al., 2018). Entre estos se encuentran los trastornos que generan malabsorción en el intestino delgado, debido a que disminuyen la absorción del complejo factor intrínseco y vitamina B12 (FI+B12); promoviendo la proliferación de bacterias que compiten por la absorción de la vitamina B12. También puede ocurrir por defectos como la enfermedad ileal, y congénitos como malabsorción congénita de cobalaminas y otros trastornos que proliferan el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, entre ellos la enfermedad inflamatoria

intestinal, enteritis por radiación, enfermedad celíaca, linfoma, ileítis tuberculosa, amiloidosis o resección ileal por cualquier motivo. (Badilla, 2022)

4.4.3.1 Defectos Ileales. Hace referencia a malabsorción por fallos congénitos, ocurre porque la vitamina B12 es incapaz de liberarse de las proteínas de la dieta; cuando existe este tipo de fallos los pacientes suelen ser tratados con suplementos en los que la vitamina B12 no se liga a las proteínas. A su vez algunos factores predisponentes elevan esta malabsorción; tales como, cirugía gástrica, gastritis atrófica y aclorhidria o falta de ácido clorhídrico por el uso crónico de antiácidos e inhibidores de la bomba de protones. Afecta principalmente a poblaciones geriátricas. (Badilla, 2022)

4.4.3.2 Enfermedad Ileal. Genera sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, asociándose con cuadros relacionados a enfermedad intestinal inflamatoria, celíaca, linfomas, enteritis por radiación, ileítis tuberculosa y amiloidosis o resección ileal (Badilla, 2022).

4.4.4 *Desórdenes del Transporte Plasmático*

Son lesiones tisulares originadas por trastornos genéticos de absorción y distribución de nutrientes, relacionados con mutaciones genéticas de proteínas específicas, que pueden causar daños irreversibles del sistema nervioso central (Smith et al., 2018).

4.4.4.1 Insuficiencia o Enfermedad Pancreáticas Crónica. Puede generar alteraciones en la disgregación de vitamina B12 de los alimentos y las proteínas salivales; debido a que para su metabolismo se emplean las enzimas pancreáticas (Badilla, 2022).

4.4.5 *Medicamentos o Drogas*

El uso excesivo de drogas o medicamentos, disminuyen el ácido gástrico y absorción de vitamina B12.

4.4.5.1 Inhibidores de la Bomba de Protones o Bloqueadores de los Receptores H₂/antiácidos. Son los supresores más potentes de la secreción ácida gástrica; generan elevación del pH intragástrico, lo que altera el metabolismo de la B12 y la microbiota intestinal, promoviendo al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, que incrementa el consumo bacteriano de B12. (Badilla, 2022)

4.4.5.2 Metformina. Su uso se relaciona con la alteración de la homeostasis del calcio, se atribuye esta causa a los efectos en la membrana dependiente del calcio; en la absorción intestinal el complejo B12+FI requiere calcio, generando disminución de la vitamina en el íleon. (Badilla, 2022)

4.4.5.3 Óxido Nitroso (N₂O, Gas de la Risa). Son anestésicos inhalantes o droga recreativa, que inhabilitan la capacidad del cofactor de la metionina sintasa, generando una reducción en el metabolismo de carbono y produciendo alteraciones en las reacciones de

metilación y síntesis de ADN. Puede manifestarse con anemias y signos de alteración neurológicos o psiquiátricos. (Badilla, 2022)

4.5 Salud Mental

La salud mental se define como el bienestar emocional, psicológico y social; que refleja nuestros pensamientos y sentimientos, una adecuada capacidad permite socializar, tomar decisiones y controlar eventos imprevistos o estresantes (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2021). Para gozar de una buena salud mental se debe mantener un equilibrio emocional y psicológico para estar bien individualmente y construir autoestima, para crear una convivencia armónica entre desarrollo personal, funciones económicas y relaciones comunitarias o con la sociedad, basadas en aceptación, tolerancia y respeto. (Maitta et al., 2018)

La constitución del Ecuador, define a la salud mental como un derecho humano inalienable, indivisible, irrenunciable y propio de un individuo; este derecho es el resultado de un proceso interactivo entre el estado gubernamental, sociedad, ambiente y estilo de vida; con el objetivo de mantener el derecho a la salud y bienestar personal, familiar y comunitario, el estado protege y garantiza la disponibilidad y acceso a servicios de promoción, prevención, tratamiento y rehabilitación, bajo un modelo de atención integral y comunitario. (Asamblea Nacional República del Ecuador., 2024) Nuestro país cuenta con un Plan Nacional Estratégico de Salud Mental implementado desde el año 2014, que se estructura por 5 lineamientos que promueven y contribuyen a la prevención y fortalecimiento de la salud mental en la atención primaria. El financiamiento de esta área ha tenido múltiples cambios desde el año 2013, año en el que se implementa un proyecto de salud mental y se invirtió un total de 314707,9 USD; dos años luego en el 2015 se invirtió un total de 2599571.4 USD que fue destinado para implementar y adecuar los centros de tratamiento de residencias y ambulatorios para personas con adicciones, además para implementar acciones de promoción, prevención en los servicios de salud y contratación de recursos humanos. En el año 2019, el monto destinado a salud mental disminuyó y fue 1.991.381,5 USD que representó el 0.06% del total del monto asignado a salud. (MSP, 2022)

4.5.1 Factores de Riesgo que Alteran la Salud Mental

El ser humano es un ser social y necesita de otros para construir y sentirse parte de una sociedad; una convivencia armoniosa se logra con elementos internos y externos al individuo denominados factores, los que indican una relación directa con el estilo de vida y salud mental de un individuo. Encontramos a los factores sociales, psicológicos y biológicos que inhabilitan, desequilibran la expresión y psiquis y promueven alteraciones en la función cognitiva y logística de la mente. (OMS, 2022)

4.5.1.1 Factores Sociales. Hacen referencia a la identidad y procesos personales en relación con la estructura social; específicamente describe situaciones como condiciones socioeconómicas, de educación, laborales, de discriminación, violencia, exclusión social, estilo de vida poco saludable, condiciones de vida limitadas, entre otros (OMS, 2022). Si la población se encuentra en un ambiente apropiado con adecuadas condiciones de vida social, culturales y económicas, se mantiene un equilibrado bienestar; por el contrario, si el ambiente es hostil mantiene a los individuos en un constante estado de estrés y preocupación. En nuestro país, las características culturales, económicas, epidemiológicas, sociodemográficas de la población, pueden promover el desarrollo de trastornos mentales; en la actualidad tras la pandemia Covid-19, el estado de confinamiento promovió situaciones de temor, preocupación y angustia, debido a la propia enfermedad y sus estadísticas con niveles elevados de morbilidad y mortalidad, estados de encierro, entornos de soledad y abandono; los cuales aumentaron en la poblacional la incidencia de cuadros de insomnio, estrés, depresión y ansiedad en niños, adolescentes, mujeres, adultos mayores y personas con discapacidad. (Maitta et al., 2018) Por ello aunque la normativa ecuatoriana promueva el bienestar y salud de los individuos ofreciéndoles una atención de calidad en los establecimientos de salud, este sistema tiene muchas limitaciones que impiden su implementación efectiva; por ejemplo, insuficiente dotación presupuestaria, servicios de atención primaria inadecuados debido a escasos profesionales y centros de atención integral. (Camas, 2018)

4.5.1.2 Factores Psicológicos. Se refieren a elementos internos propios de cada individuo, que en combinación con el entorno construyen y adquieren personalidades específicas (OMS, 2022). Principalmente se relacionan con circunstancias externas como mala alimentación en etapas del desarrollo físico y cognoscitivo infantil; suelen manifestarse después de un largo periodo de tiempo e interrumpen el apego emocional, interfiriendo inicialmente en el vínculo social-familiar; la mala socialización y expresión emocional, puede contribuir a situaciones de exclusión, discriminación, poca capacidad para resolver problemas y toma de decisiones. (Maitta et al., 2018)

4.5.1.3 Factores Biológicos. Describen elementos internos propios del individuo y se basan en la utilidad del material genético y desequilibrios bioquímicos (OMS, 2022). Durante el desarrollo neonatal, los genes dirigen la formación del organismo creando estructuras específicas, organizadas y únicas; este proceso puede ser interrumpido por circunstancias externas como mal nutrición, enfermedades, abuso de sustancias tóxicas o teratogénicos y exposición a radiaciones en la madre, en algunos casos puede provocar malformaciones fetales. En la actualidad la biología molecular ha permitido conocer que ser homocigoto para la

metiltetrahidrofolato del gen c677T de la reductasa (MTHFR), se relaciona con cuadros de déficit vitamínico por B12, presentando manifestaciones psiquiátricas y cognitivas. (Badilla, 2022)

4.5.2 Déficit Vitamínico de B12 en el Estado de Salud Mental

La metilcobalamina sirve como cofactor para la formación de la homocisteína (Hcy) y metionina (Met); además interviene como coenzima en el metabolismo de propionato y síntesis de metilmalonil-CoA a succinil-CoA. Un déficit de esta enzima podría producir acumulación de propinil-CoA y metilmalonil-CoA; los que son empleados en la síntesis de ácidos grasos de cadena uniforme, algún fallo ocasiona una inserción anómala de ácidos grasos de cadena extraña en los lípidos de las membranas de vainas de mielina. (Calderón et al., 2022) Este cuadro patológico se caracteriza por disminuidas concentraciones séricas de vitamina B12 (< 250 pmol/L) y elevadas concentraciones de ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína (Hcy); que se relaciona con modificaciones de la estructura y funciones cerebrales, tales como cambios en la barrera hematoencefálica, reducción en la eliminación de las especies reactivas de oxígeno, alteración en la regulación inmune y daño a la sustancia blanca por metilación deficiente de la proteína básica de mielina. Aumentando el riesgo de deterioro y disfunción cognitiva, neuronal y demencia principalmente en adultos mayores. (Calderón & Nava, 2020) Algunos estudios mencionan que pueden estar relacionados por alteraciones estructurales del ADN y membrana celular, observándose daño en el sistema nervioso por muerte de células neuronales y cordones de la médula espinal, tumefacción de neuronas mielinizadas y desmielinización; los cuadros graves manifiestan cambios y problemas psicológicos. (Ríos & López, 2017) Estos fallos de la coenzima metilcobalamina o enzima sintetasa de metionina dependiente de metilcobalamina puede provocar el desarrollo de trastornos mentales y cognitivos (Junco, 2014)

Por otro lado, los niveles elevados de homocisteína (Hcy) promueven efectos neurotóxicos y neurodegenerativos por cambios en el estado de estrés oxidativo; estos cambios se asocian con defectos genéticos del metabolismo y transporte de B12 e influyen en la regulación epigenética, procesos bioquímicos como la metilación del ADN y proteínas histonas, defectos de tubo neural, alteraciones del estado de salud mental como cuadros de ansiedad, depresión, estrés, demencia, deterioro cognitivo, Alzheimer, autismo y esquizofrenia; la mayoría de casos presenta manifestaciones como cambios de humor y de comportamiento, psicosis, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo. (Zhang et al., 2016) El aumento de Hcy provoca una elevación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) e inducen la apoptosis neuronal (Dhiman et al., 2021)

4.5.3 Trastornos Mentales y Manifestaciones

Estos trastornos se originan por disminución en la síntesis de mielina y se manifiestan por neuropatía progresiva que afecta a los cordones posteriores de la médula espinal (ME) y nervios sensitivos periféricos; generando cambios y problemas psicológicos confusión, malhumor, pérdida de memoria y visión central, ideas delirantes, alucinaciones o psicosis, alteraciones cognitivas, pérdida de memoria, depresión y trastornos de conducta. (Calderón & Nava, 2020)

El deterioro cognitivo es un estado ineficiente entre la cognición normal y la demencia; pueden manifestarse por signos como lentitud en procesos cognitivos, principalmente en la memoria de corto y largo plazo, lo que afecta a la memoria, atención, lenguaje, percepción motora y cognición social. Las primeras manifestaciones ocurren por tumefacción en las vainas de mielina que forman vacuolas intramielínicas y separación de las laminillas de mielina. (Badilla, 2022) Comienzan con degeneración de la sustancia blanca en la médula espinal y encéfalo; en raros casos se observa degeneración esponjosa en los nervios y quiasma óptico (Calderón & Nava, 2020).

Por otro lado se presentan trastornos psiquiátricos, tales como estados de ansiedad, depresión, trastornos obsesivos compulsivos y demencias neurodegenerativas como el Alzheimer (Calderón & Nava, 2020). En casos de diagnóstico temprano los trastornos afectivos como la depresión pueden ser reversibles, sin embargo cuando estos no se tratan pueden llegar a ser mortales. Otras manifestaciones describen irritabilidad, trastornos emocionales, trastornos del sueño, pérdida de memoria, amnesia, apatía, confabulación, fatiga, cambio de personalidad y disfunción cerebral; en la función intelectual, causan alteraciones en la memoria episódica y visuoespacial y el razonamiento abstracto. (Ríos & López, 2017)

4.5.3.1 Deterioro Cognitivo Leve. La relación entre el déficit de vitamina B12 y este trastorno aún no se comprende completamente; varios estudios sugieren que podría estar relacionada con cambios en la producción de neurotransmisores y en la vaina de mielina. Esto se demostró en una revisión sistemática que analizó 43 estudios, con el propósito de asociar trastornos mentales con niveles bajos de B12; en sus hallazgos evidenció que los niveles séricos de B12 por debajo a 150 pg/mL se relacionan con déficits cognitivos. En este análisis se concluye que existe una relación entre hipovitaminosis B12 y deterioro cognitivo; esta condición se puede volver grave y mortal al pasar el tiempo, debido a factores de riesgo como las condiciones de vida, alimentación y cuidado de los pacientes. Además, algunos estudios adicionales demostraron que a mayor disminución de los niveles séricos de B12, más graves serán los signos de demencia.(Vargas & Noreña, 2017) Por otro lado, algunos estudios

describen manifestaciones asociadas al trastorno, por ejemplo Soh et al (2020), Jatoi et al (2020) y Miki et al (2021) mencionan manifestaciones como pérdida de memoria, falta de atención y concentración, deterioro de fluidez léxica, parestesias sensoriales; también Mathew et al (2024) y Kapoor et al (2017) describen signos de delirio y psicosis.

4.5.3.2 Demencia. Aún no se define completamente la relación entre la avitaminosis B12 y este trastorno; varios estudios sugieren que podría estar relacionada con cambios en la producción de neurotransmisores, la estabilidad de la membrana neuronal y lesiones cerebrales. Esto se demostró en una revisión sistemática que analizó 43 estudios, con el propósito de asociar trastornos mentales con niveles bajos de B12; en sus hallazgos evidenció que los niveles séricos de B12 inferiores a 250 pg/mL están asociados con demencia tipo Alzheimer, de tipo vascular y enfermedad de Parkinson. (Vargas & Noreña, 2017) Algunas manifestaciones asociadas al trastorno por ejemplo 2 estudios por Miki et al (2021) e Issac et al (2015) señalan síntomas como alteraciones en el comportamiento por pérdida de memoria espacial y verbal, deterioro de fluidez léxica, falta de atención y orientación. Además en 1 estudio por Mathew et al (2024) describen signos de manía, paranoia y delirios. De igual cantidad 1 estudio por Kapoor et al (2017) señala alteraciones o pérdida progresiva de la memoria, psicosis y cambios de personalidad. En su estudio Issac et al (2015), indica que este déficit se encontró en 21 pacientes diagnosticados con demencia difusa con cuerpos de Lewy, en 20 (33,33%) con demencia frontotemporal, que indica la asociación de esta avitaminosis B12 y demencias neurodegenerativas. Además indica mayor prevalencia en hombres de edad avanzada (56,67%) y una asociación relevante con la gravedad de los trastornos del comportamiento que afecta a 30 (50%) de pacientes, seguido esta la pérdida de memoria en 20 (33,9%) y los trastornos de movimiento en 9 (15,3%); lo que indica la relación entre el deterioro cognitivo y del comportamiento en estos pacientes neuropsiquiátricos debido a la deficiencia comórbida de vitamina B12.

4.5.3.3 Alzheimer. Esta condición es prevalente en personas de edad avanzada; algunos estudios sugieren que los niveles séricos disminuidos de B12, pueden provocar alteraciones metabólicas como disminución en la síntesis de metionina y S-adenosilmetionina (SAM); lo que afecta a las reacciones de metilación, la formación de la vaina de mielina y neurotransmisores. También, señala que la acumulación de homocisteína y ácido metilmalónico, puede contribuir al desarrollo de manifestaciones neuropatológicas, aumentando el riesgo de demencia. (Smith et al., 2018) Un estudio examinó la relación entre el nivel de vitamina B12 y el deterioro cognitivo en adultos mayores con o sin demencia; utilizando biomarcadores precisos para evaluar el nivel de vitamina B12, como la holo-

transcobalamina (holo-TC) y el ácido metilmalónico. Sus hallazgos confirmaron la asociación entre niveles deficientes de vitamina B12, elevados de homocisteína y desarrollo de signos de deterioro cognitivo acelerado, con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. (Delage, 2014) En otros estudios se describen manifestaciones asociadas al trastorno, por ejemplo Lauer et al (2022) y Soh et al (2020) Issac et al (2015) Miki et al (2021) Jatoi et al (2020) mencionan pérdida o deterioro de memoria episódica y verbal, problemas de olvido, de orientación, falta de atención, concentración, equilibrio y juicio; además Soh et al (2020) e Issac et al (2015) mencionan signos de parestesias sensoriales o trastornos motores/de movimiento; finalmente Mathew et al (2024) y Lachner et al (2014) indican manifestaciones como delirio.

4.5.3.4 Depresión. La relación entre la deficiencia de vitamina B12 y este trastorno se comprende debido a que algunos estudios sugieren que podría deberse a que la vitamina B12 y el ácido fólico son fundamentales para la transmetilación de sustancias neuroactivas como la mielina y los neurotransmisores y producción de dopamina y serotonina. (Gupta & Mamidi, 2021) Otros estudios sugieren que se debe a la disminución de S-adenosilmetionina (SAM), que participa en numerosas reacciones de metilación en el cerebro, entre ellas el metabolismo de los neurotransmisores; debido a que un déficit severo de B12 se relaciona con manifestaciones y mayor susceptibilidad a alteraciones neurológicas; existe una prevalencia del 30% de pacientes asociados con esta avitaminosis. Otro estudio realizado en 700 mujeres físicamente discapacitadas mayores a 65 años, mostró que aquellas con avitaminosis B12, tenían un riesgo del 2% de presentar signos de depresión. (Delage, 2014) Así mismo, un estudio realizado en pacientes ancianos, indica que los niveles séricos de vitamina B12 por debajo a 180 pg/mL aumenta el riesgo de depresión entre 2-2,5% (Vargas & Noreña, 2017). Para confirmar el aumento en la susceptibilidad de síntomas depresivos y niveles de B12 disminuidos, se realizó un estudio transversal en 3884 ancianos, tanto hombres como mujeres con trastornos depresivos y en sus hallazgos se evidenció que los individuos con esta deficiencia tenían un riesgo de susceptibilidad del 70% a presentar signos de depresión. (Delage, 2014) Sin embargo otros autores como Dhiman et al (2021) refiere que este trastorno también afecta a mujeres en edad reproductiva principalmente cuando estas se encuentran en estado gestacional o periodos de lactancia debido a que requieren mayor cantidad de micronutrientes por su estado; en su estudio identificó depresión posparto en el 38,5% de participantes que tenían niveles normales bajos y el 3,5% tenían una deficiencia. De igual forma Batalha et al (2022) afirma esto y refiere que las pacientes con síntomas de ansiedad presentan concentraciones disminuidas de vitamina B12 en suero entre los próximos 28-45 días

al parto. Por otro lado estos autores y otros como Mathew et al (2024) y Kapoor et al (2017) describen síntomas relacionados con este trastorno como irritabilidad; a su vez Khosravi et al (2020) Tan et al (2023) confirman estos síntomas y aumentan otros como la inestabilidad emocional por sentimientos de culpabilidad, problemas de conducta y fatiga, problemas de insomnio, episodios de angustia y ansiedad. Por otro lado es importante recalcar el estudio de Aly & Engmann (2020) que refiere que cuando este trastorno depresivo presenta síntomas marcados como irritabilidad sentimientos de inestabilidad emocional, culpabilidad e inutilidad, problemas de conducta y fatiga, problemas de insomnio, episodios de angustia y ansiedad (estos síntomas son descritos por él y múltiples autores) durante un tiempo prolongado, puede desarrollar trastorno depresivo mayor (TDM) que es un estado grave y crónico y puede presentar manifestaciones como anhedonia, sentimientos de culpa e inutilidad, alteraciones circadianas y falta de motivación. A su vez Lachner et al (2014) afirma esto y describe síntomas como sentimientos de inutilidad, pensamientos suicidas, ansiedad y cambios de humor repentinos.

4.5.3.5 Trastornos obsesivos compulsivos. Aunque son pocos los estudios que vinculan la falta de vitamina B12 con este trastorno, algunas investigaciones sugieren que esta relación podría atribuirse a daños en la sustancia blanca del cerebro y asociarse con problemas de memoria, demencia, delirio y psicosis. Recientemente, un estudio demostró que los niveles bajos de cobalamina y metilcobalamina en suero y cerebro podrían estar relacionados con la fisiopatología de esta enfermedad. (Vargas & Noreña, 2017) Otro estudio demostró que una lesión en la médula espinal junto con niveles bajos de cianocobalamina en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), puede ocasionar síntomas de delirio incluyendo alteración de la conciencia, desorientación, problemas de memoria, pensamiento desorganizado, alucinaciones visuales, dificultad para concentrarse, atender y razonar. Por otro lado, describe que los pacientes pueden presentar cambios cognitivos agudos como lentitud mental, déficit de atención, delirio con o sin alucinaciones, estados psicóticos agudos, estados maníacos y alteraciones psicóticas como comportamiento irracional, confusión, olvidos o deterioro de la memoria. (Gupta & Mamidi, 2021) A su vez Tan et al (2023), en su estudio indica que los niveles bajos de vitamina B12 (<203 pg/ml) en los niños con una puntuación compuesta socioemocional no conllevaba un riesgo para el desarrollo socioemocional, concluyendo que estos niveles vitamínicos séricos eran más bajos en niños y adolescentes con trastorno obsesivo compulsivo en comparación con el grupo de control.

4.5.3.6 Trastorno Bipolar. Lachner et al (2014) menciona manifestaciones como delirio, psicosis, cambio de humor y episodios de ansiedad. Este autor menciona que hacen

falta más estudios para confirmar esta asociación totalmente, sin embargo solo se ha encontrado que el déficit vitamínico puede acelerar el desarrollo de este trastorno siendo un factor de riesgo. Se necesitan más investigaciones, principalmente estudios prospectivos para analizar la suplementación de B12 y comprender los beneficios de la detección y el tratamiento de la deficiencia de B12 en estos pacientes.

4.5.3.7 Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDHA) y Trastorno del Espectro Autista (TEA). Tan et al (2023) refiere que estas patologías pueden presentar síntomas como inestabilidad emocional y cambios de conducta repentinos. Este autor menciona que un nivel muy alto de vitamina B12 materna ($\geq 536,8$ pmol/L) al nacer aumentaba el riesgo de TEA en los niños. Además sugiere que los niveles deficientes de vitamina B12 materna no se asociaron con el TDAH; no obstante indican que la ingesta de esta vitamina fue menor en comparación al grupo de control con 0,76%.

4.6 Evaluación Diagnóstica

El diagnóstico de alteraciones mentales se realiza cuando se presenta indicios de deterioro cognitivo o demencia; se realiza en diversas sesiones e incluye conocer el historial del paciente, realizando preguntas, observación y exámenes; a menudo con la asistencia de un acompañante que pueda proporcionar información relevante del estado mental y físico del paciente. Este proceso incluye conocer los antecedentes familiares con el fin de identificar alguna patología familiar; en el paciente se debe conocer la dieta, actividades diarias, uso de medicamentos, alcohol o drogas, identificar cambios cognitivos y conductuales o algún antecedente quirúrgico gastrointestinal. Por otra parte se debe realizar un examen físico junto a un test mental para identificar cualquier alteración; en relación con la avitaminosis B12, este examen no es muy empleado. Después de conocer el historial del paciente, se realizan pruebas cognitivas que evalúen el estado mental y las funciones neuropsicológicas, además de realizar estudios de imagen y considerar cuadros patológicos, medicamentos y factores de riesgo. En cuanto a la avitaminosis B12, los niveles normales de B12 son >300 pg/ml o 221 pmol/L; no existe una prueba específica para su diagnóstico, por lo que generalmente se realizan pruebas de laboratorio como hemograma, un panel de estudio endocrinológico, pruebas para descartar enfermedades de transmisión sexual como VDRL y VIH y cuantificación de B12 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero. La interpretación de los niveles séricos de B12 se muestra en la **Tabla 2.** (Badilla, 2022)

Tabla 2. Niveles séricos de vitamina B12 e interpretación.

Nivel sérico	Interpretación
---------------------	-----------------------

> 300 pg/mL o 221 pmol/L	Normal con deficiencia poco probable
200 a 300 pg/mL o 148 a 221 pmol/L	Límite con posible deficiencia.
< 200 pg/mL o 148 pmol/	Bajo con deficiencia marcada

Fuente. Autoría propia.

Nota. Adaptado de *Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia*, por Badilla, 2014. Revista Médica Sinergia. 7(6).

5 Metodología

5.1 Diseño de Estudio

La presente revisión sistemática de la literatura es de tipo cualitativa.

5.2 Criterios de Elegibilidad

Para el desarrollo de la presente revisión sistemática se tomaron en cuenta las normas del sistema Cochrane (Higgins et al., 2023). Por ende, los criterios de elegibilidad se basan en el formato PICO (P. Population, I. Intervention, C. Comparison, O. Outcome) formulando la siguiente pregunta de investigación.

Paciente: Pacientes con trastornos mentales relacionados con hipovitaminosis B12 o cianocobalamina.

Intervenciones: No aplica.

Comparaciones: No aplica.

Outcomes: Alteraciones en el estado de salud mental por avitaminosis B12.

Pregunta Resultante: ¿Cuál es el impacto de la deficiencia de vitamina B12 o cianocobalamina en el estado de salud mental?

5.3 Criterios de Inclusión

- Publicaciones científicas sobre trastornos mentales relacionados con déficit de vitamina B12 o de cianocobalamina.
- Literatura en idioma español e inglés.
- Información publicada desde el año 2014 al 2024.
- Artículos científicos de libre acceso y texto completo.

5.4 Criterios de Exclusión

- Artículos sobre manifestaciones del estado de salud mental por otras causas o déficits.
- Artículos acerca de patologías con afectación neurológica o neuropatías causadas por avitaminosis B12.
- Artículos relacionados con estudios experimentales del tema realizados en animales.
- Casos Control, suplementación y tratamientos.

5.5 Fuentes de Información

Para la búsqueda de fuentes de información, se utilizaron diferentes bases de datos electrónicas como PubMed, LILACS y Scopus; con la finalidad de encontrar diversas fuentes de información como artículos y publicaciones científicas de texto completo.

5.6 Estrategias de Búsqueda y Selección de Estudio

Para la identificación y recopilación de información se efectuó una búsqueda de publicaciones científicas de relevancia acerca del déficit de vitamina B12 y su impacto en el estado de salud mental usando el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis). Para la búsqueda de información se utilizó los términos MeSH (Medical Subject Headings) **“Avitaminosis” “Vitamin B12” “Vitamin B12 deficiency” “Nervous system” “Mental health” “Mental disorders” “Psychotic disorders” “Affective disorders” “Cognitive dysfunction” “Prevalence” “Risk factors”** estos términos se agruparon en combinaciones con operadores booleanos **AND** con el fin de posibilitar la elección, revisión y análisis de las publicaciones escogidas.

Las combinaciones de búsqueda que se utilizaron son las siguientes:

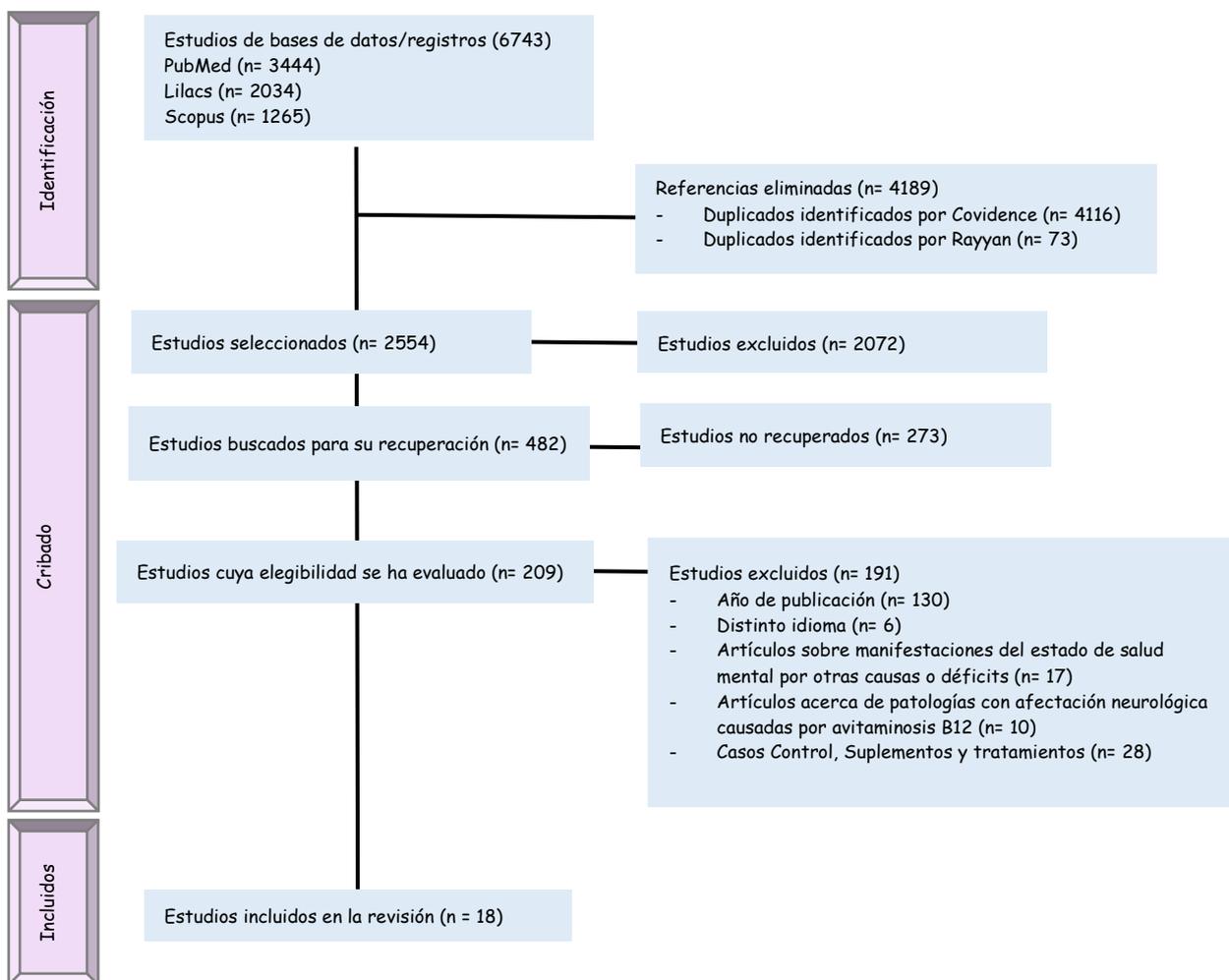
- ((Vitamin B12 [MeSH Terms]) AND (Mental health) [MeSH Terms]))
- ((Vitamin B12) [MeSH Terms] AND (Nervous system) [MeSH Terms]))
- ((Vitamin B12 deficiency [MeSH Terms]) AND (Mental disorders) [MeSH Terms]))
- ((Avitaminosis [MeSH Terms]) AND (Vitamin B12) [MeSH Terms] AND (Mental disorders) [MeSH Terms]))
- ((Vitamin B12 deficiency) [MeSH Terms] AND (Psychotic disorders) [MeSH Terms]))
- ((Vitamin B12 deficiency) [MeSH Terms] AND (Affective disorders) [MeSH Terms]))
- ((Cognitive dysfunction [MeSH Terms]) AND (Vitamin B12 deficiency) [MeSH Terms]))
- ((Risk factors [MeSH Terms]) AND (Vitamin B12 deficiency) [MeSH Terms] AND (Mental disorders) [MeSH Terms]))
- ((Prevalence [MeSH Terms]) AND (Vitamin B12 deficiency) [MeSH Terms] AND (Mental disorders) [MeSH Terms]))

Los mismos términos MESH y combinaciones fueron usados para la búsqueda del único estudio encontrado en español.

Para esta revisión sistemática se desarrolló una búsqueda en las bases de datos mencionadas, de las que se seleccionaron textos en idioma inglés y español publicados en los últimos 10 años. Obteniendo un total de 6743 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed= 3444, Lilacs= 2034, Scopus=1265). Seguido se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando la herramienta Covidence (Van der Mierden et al., 2019), la que sirvió para la eliminación inicial de duplicados (4116) y Rayyan (Ouzzani et al., 2016), con la que se verificó no quede ningún duplicado (73) y se continua con las demás etapas de cribado

a realizar. Después de depurar y eliminar los duplicados (4189), se determinaron 2554 estudios. Posteriormente, se recuperó un total de 482 artículos con información relevante que fueron seleccionados de acuerdo al título y/o resumen; luego de esto se obtuvo un total de 209 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Después de examinar los artículos completos, 191 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión; finalmente, los artículos restantes (n= 18) fueron seleccionados para esta revisión. El proceso de búsqueda y selección de las fuentes de información se sintetizó en el siguiente diagrama de flujo **Figura 2**.

Figura 2. *Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de PRISMA.*



Fuente. Autoría propia.

5.7 Proceso de Recopilación y Extracción de Datos

Con el listado final de los artículos seleccionados, se procedió a extraer la información más relevante, elaborando una tabla de extracción de datos que se encuentra detallada en el **Anexo 1.**, en la misma se registraron las características principales de cada artículo, como: título, autor, año, país, población, tipo de estudio, objetivos y DOI; lo que permitió recopilar la

información sistematizada para su análisis posterior. De los dieciocho artículos seleccionados para la revisión, dos estudios fueron realizados en Colombia, India, Alemania, China, Estados Unidos y Pakistán; uno es de Corea, Irán, Japón, Indonesia, Italia y Brasil. De los cuales nueve artículos fueron estudios transversales, cinco revisiones narrativas, dos revisiones sistemáticas, uno de casos y controles y de cohorte prospectivo. Diecisiete artículos se encuentran en idioma inglés y uno en español. El tamaño de la población de los estudios incluidos varió entre un mínimo de 36 mujeres con signos de alteraciones mentales por déficit de B12 en un estudio realizado en Indonesia, a un máximo de 37932 niños/adolescentes de otro estudio realizado en China. De estos estudios, el 27% (n=5) de los artículos fueron publicados en el año 2020, el 22% (n=4) corresponde a publicaciones en el 2022, el 16 % (n=3) de los estudios fueron publicados en el 2021, los estudios publicados en el 2017 corresponden al 11% (n=2) de estudios y también se encontraron publicaciones del 2014, 2015, 2023 y 2024 que pertenecen al 5% (n=1) del total de los estudios seleccionados respectivamente. En general, la población más estudiada en los artículos encontrados fue la población geriátrica mayor a 65 años y se asoció al déficit vitamínico debido a los cambios del organismo por los cambios propios del envejecimiento.

Para esto se realizó una matriz de resultado.

5.8 Lista de datos

Las variables seleccionadas en cada uno de los estudios para responder a los objetivos planteados fueron: la acción de la vitamina B12 y el impacto de su déficit en el desarrollo de alteraciones mentales, las patologías mentales y manifestaciones clínicas en pacientes con alteración de la salud mental por avitaminosis de B12.

5.9 Evaluación de la calidad:

5.9.1 Riesgo de sesgo entre los estudios

Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de los dieciocho estudios incluidos en esta revisión a través de la herramienta JBI para estudios (Instituto Joanna Briggs [JBI], 2022). Que permite valorar la calidad metodológica y de reporte de los estudios mediante el uso de un checklist que consta con un formato de preguntas cerradas según el tipo de estudio a evaluar, cuyas opciones de respuesta son: Sí, No, No queda claro/No es aplicable (Fábregues & Vicky, 2019). Se utilizó la lista de verificación de la evaluación crítica del JBI de acuerdo a cada tipo de estudio (JBI SUMARI, 2022). A continuación, se contó el número de respuestas “sí” de las preguntas de cada publicación y se dividió para el número total de preguntas y multiplicando por 100, de esta forma, se obtuvo el porcentaje de sesgo. Y según este porcentaje se determinó el riesgo de sesgo de cada estudio, de tal manera que un estudio con riesgo de

sesgo <50% de “sí” tiene un alto riesgo de sesgo, entre 50 y 69 % significa que tiene un moderado riesgo de sesgo y un estudio con más del 70 % tiene un bajo riesgo (Wolters Kluwer, 2024). La evaluación de la calidad de los estudios se detalla en el **Anexo 2**. En total, se evaluaron 18 estudios para determinar su calidad metodológica; todos los estudios fueron calificados como de calidad alta con un bajo riesgo de sesgo, teniendo resultados mayor al 70%, que indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados, garantizando así la integridad y validez de los hallazgos obtenidos en esta revisión.

5.9.2 Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

La presente revisión sistemática fue rigurosamente evaluada en cuanto a la calidad y presencia de sesgos. En general, se observó un bajo sesgo (74,07 %) en la realización de esta revisión, lo que indica que se siguieron de manera adecuada las pautas establecidas en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) y se presenta en el **Anexo 3**. Esta herramienta facilita la presentación transparente de informes de revisiones sistemáticas a través de la aplicación de la lista de verificación que incluye siete secciones con 27 ítems que aborda la introducción, métodos, resultados, discusión y 12 ítems acerca del resumen (Yepes et al., 2021). Para la evaluación del grado de sesgo existen tres respuestas: “sí” para cumplimiento total, “parcial” para cumplimiento parcial y “no” por incumplimiento para cada ítem (Willis & Quigley, 2011). En cuanto a la puntuación, si el porcentaje de “sí” es mayor a 70 corresponde a un bajo riesgo de sesgo, valores entre 50 y 69 % significa que tiene un moderado riesgo y menos del 50 % se considera alto riesgo de sesgo (Goplen et al., 2019). Estas directrices reconocidas internacionalmente son estándares de excelencia en la ejecución de revisiones sistemáticas. La correcta aplicación de estas pautas asegura la transparencia, reproducibilidad y objetividad de los resultados obtenidos. Por lo tanto, la realización de esta revisión sistemática se llevó a cabo de manera adecuada y confiable, garantizando la validez de los hallazgos presentados.

5.10 Presentación de Resultados

Los artículos seleccionados se presentaron en tablas y figuras de acuerdo a las variables estudiadas que se identificaron durante la revisión sistemática, analizando el mecanismo de acción de la vitamina B12 en la salud mental, los trastornos mentales relacionados con su déficit y manifestaciones clínicas producto de esta avitaminosis.

6 Resultados

De los 18 estudios examinados; en lo que respecta acerca del análisis del mecanismo de acción de la vitamina B12 o cianocobalamina en el estado de salud mental, 17 artículos sirvieron para cumplir este primer objetivo acerca de analizar el mecanismo de acción de vitamina B12 (VitB12), los procesos encontrados se representan en la **Figura 3**. Además se detalla las características de los estudios y los resultados encontrados en la **Tabla 3**.

Se encontró que 9 estudios por Yan et al (2022), Miki et al (2021), Issac et al (2015), Aly & Engmann (2020), Kapoor et al (2017), Batalha et al (2022), Soh et al (2020), Lachner et al (2014), Vargas & Noreña (2017), mencionan una asociación por cambios solamente en la metilación de homocisteína-metionina. Posteriormente 7 estudios por Dhiman et al (2021), Lauer et al (2022), Tan et al (2023), Khosravi et al (2020), Jatoi et al (2020), Mathew et al (2024) y Calderón & Nava (2020), corroboran diciendo que el mecanismo de acción de la vitamina B12 (VitB12) que se asocia mayormente a los cambios en el sistema nervioso son los procesos como la metilación de homocisteína-metionina, debido a que la vitamina mencionada es un cofactor esencial para la enzima metionina sintasa, que convierte la homocisteína en metionina, la que es empleada para la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, dopamina y noradrenalina. Además de este mecanismo mencionan que los fallos en la isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, debido a que esta molécula es un intermediario importante en el ciclo del ácido tricarboxílico durante el ciclo de Krebs y síntesis de mielina.

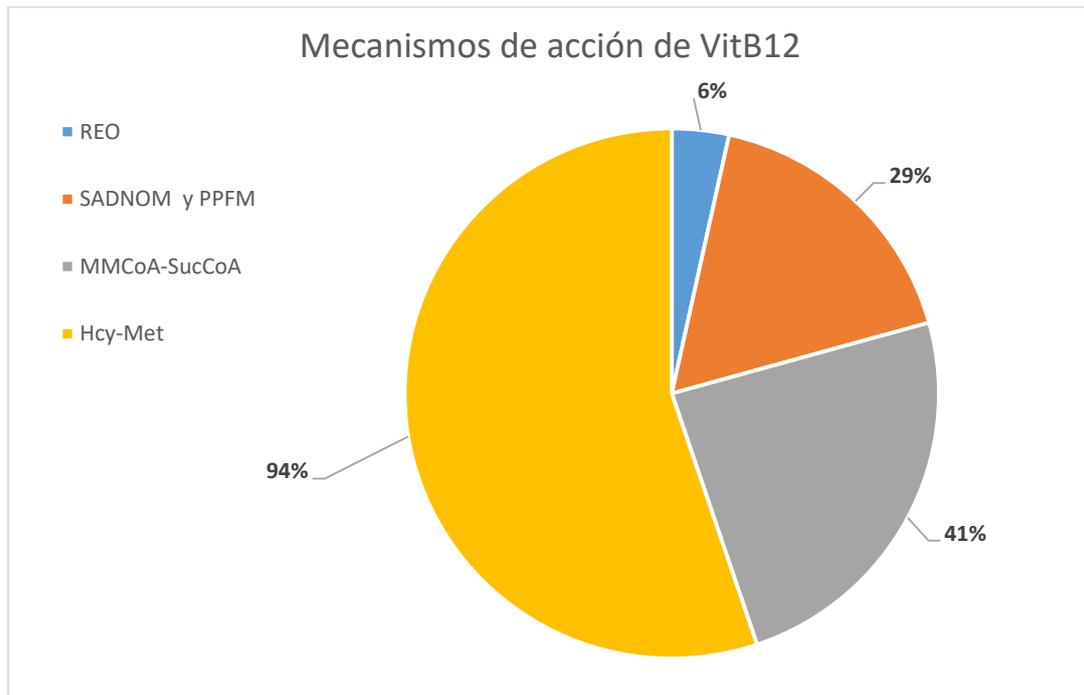
A continuación 1 estudio realizado por Sofyan et al (2022), refiere alteraciones en procesos como la síntesis de ADN de los oligodendrocitos productores de mielina y en los precursores de mielina, debido a que estas células producen mielina y una disminución en la formación de la misma puede causar problemas de conducción nerviosa y afectar la función cerebral; esta asociación se corrobora en 4 estudios escritos por autores mencionados como Lauer et al (2022), Soh et al (2020), Calderón & Nava (2020) y Kapoor et al (2017). De igual forma en su estudio Lauer et al (2022), menciona asociación del déficit por alteraciones en la regulación del estrés oxidativo, debido a que esta vitamina, especialmente en su forma activa de adenosilcobalamina (AdoCbl), actúa como cofactor de enzimas antioxidantes como la metionina sintasa y la superóxido dismutasa, que protegen las células del daño oxidativo. El déficit puede reducir la actividad de estas enzimas, acumulando especies oxidativas reactivas (ROS) y promoviendo estrés oxidativo en el cerebro, que puede dañar las células nerviosas.

Tabla 3. *Mecanismo de acción de la vitamina B12 o cianocobalamina en el estado de salud mental*

N°	Autor	Año	Mecanismo de acción de la vitamina B12 en el estado mental
1	Dhiman et al.	2021	Metilación homocisteína-metionina Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA
2	Lauer et al.	2022	Regulación del estrés oxidativo Metilación homocisteína-metionina Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA Producción de los precursores para la formación de mielina
3	Tan et al.	2023	Metilación homocisteína-metionina Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA
4	Soh et al.	2020	Metilación homocisteína-metionina Síntesis de ADN de los oligodendrocitos productores de mielina
5	Khosravi et al.	2020	Metilación homocisteína-metionina Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA
6	Batalha et al.	2022	Metilación homocisteína-metionina
7	Jatoi et al.	2020	Metilación homocisteína-metionina Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA
8	Yan et al.	2022	Metilación homocisteína-metionina
9	Miki et al.	2021	Metilación homocisteína-metionina
10	Sofyan et al.	2022	Producción de los precursores para la formación de mielina Síntesis de ADN de los oligodendrocitos productores de mielina
11	Calderón Nava, & Vargas Noreña	2020	Metilación homocisteína-metionina Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA
12	Aly & Engmann	2020	Metilación homocisteína-metionina
13	Issac et al.	2015	Metilación homocisteína-metionina
14	Mathew et al.	2024	Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA Metilación homocisteína-metionina
15	Lachner et al.	2014	Metilación homocisteína-metionina
16	Kapoor et al.	2017	Síntesis de ADN de los oligodendrocitos productores de mielina Metilación homocisteína-metionina

Fuente: Autoría propia

Figura 3. Mecanismos de acción de VitB12 en el estado de salud mental



Fuente: Autoría propia

Nota: Regulación del estrés oxidativo (REO); Metilación homocisteína-metionina (Hcy-Met); Isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA (MMCoA-SucCoA); Producción de los precursores para la formación de mielina (PPFM); Síntesis de ADN de los oligodendrocitos productores de mielina (SADNOM).

En lo que respecta a identificar las enfermedades de salud mental relacionadas con avitaminosis B12; se usaron 16 artículos para cumplir este segundo objetivo; los trastornos encontrados se representan en la **Figura 4**. Además se detalla las características de los estudios y los resultados encontrados en la **Tabla 4**.

Se encontró que 7 estudios por Dhiman et al (2021), Tan et al (2023), Soh et al (2020), Khosravi et al (2020), Batalha et al (2022), Mathew et al (2024) y Kapoor et al (2017) mencionan que la patología que más se asocia con cambios en los niveles séricos en la vitamina B12 (VitB12) es la depresión. Se identifica que afecta principalmente a poblaciones de riesgo como grupos gestacionales, en lactancia y adultos geriátricos > 65 años.

Además 7 estudios por Lauer et al (2022), Soh et al (2020), Jatoi et al (2020), Miki et al (2021), Issac et al (2015), Mathew et al (2024) y Lachner et al (2014), asocian una relación entre los niveles deficientes de B12 y la enfermedad del Alzheimer (EA), sin embargo esta relación no es producto biológico del déficit vitamínico más bien sus niveles deficientes intervienen con múltiples acciones de la vaina de mielina y una alteración promueve los cambios acelerados de la enfermedad; estos autores mencionan que la asociación entre el déficit de B12 y la enfermedad de Alzheimer se debe a los cambios acelerados del deterioro cognitivo leve (DCL) causados por daños de las células nerviosas. Por otro lado 6 estudios por Miki et al (2021), Boumenna et al (2021), Mathew et al (2024), Issac et al (2015), Vargas & Noreña (2017) y Kapoor et al (2017), mencionan otro trastorno como la demencia de cuerpos de Lewys y frontotemporal; indicando que la falta o deficiencia de esta vitamina se asocia con cambios acelerados en la disfunción cognitiva por niveles séricos <350 pg/ml de B12.

Seguido 2 estudios por Aly & Engmann (2020) y Lachner et al (2014), señalan al trastorno depresivo mayor (TDM). La misma cantidad de estudios por Tan et al (2023) y Yan et al (2022), mencionan al trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); sin embargo este último autor menciona que la muestra de su estudio era demasiado pequeña para concluir que la avitaminosis B12 es un indicador biológico para el TOC, no obstante señala que los niveles deficientes de B12 y elevados de homocisteína (Hcy) podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de este trastorno. A continuación 1 estudio por Tan et al (2023), menciona al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) y al trastorno del espectro autista (TEA). Finalmente de igual cantidad 1 estudio por Lachner et al (2014), menciona al trastorno bipolar.

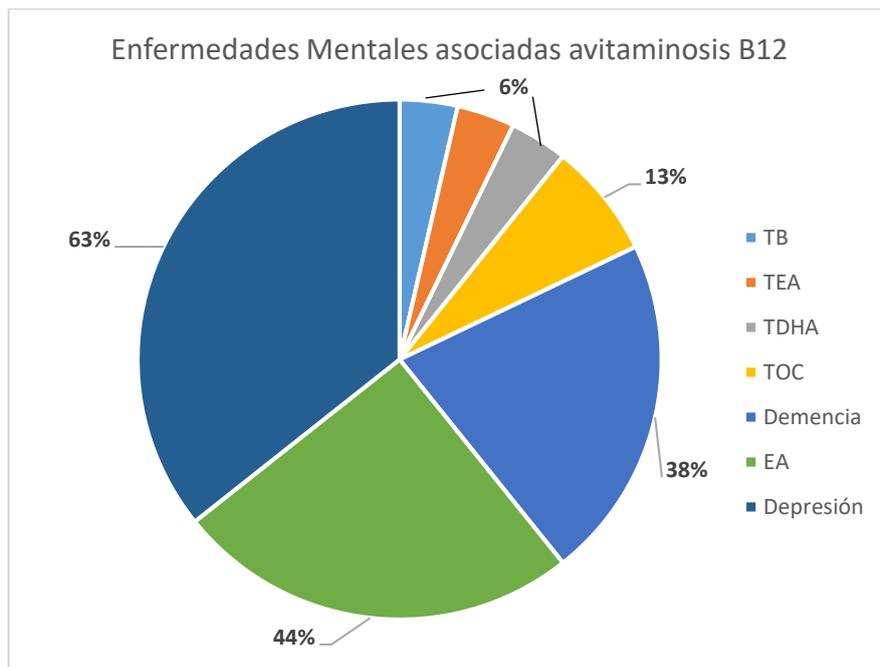
Tabla 4. *Enfermedades de salud mental relacionadas al déficit de vitamina B12*

N°	Autor	Año	Enfermedades en el estado mental por avitaminosis B12
1	Dhiman et al.	2021	DPP
2	Lauer et al.	2022	EA
3	Tan et al.	2023	TEA TDHA TOC Depresión Ansiedad
4	Soh et al.	2020	EA Ansiedad
5	Khosravi et al.	2020	Depresión Ansiedad
6	Batalha et al.	2022	DPN Ansiedad
7	Jatoi et al.	2020	EA
8	Yan et al.	2022	TOC
9	Miki et al.	2021	Demencia EA
10	Boumenna et al.	2021	Demencia
11	Vargas & Noreña	2017	Demencia Depresión
12	Aly & Engmann	2020	TDM
13	Issac et al.	2015	EA Demencia Depresión
14	Mathew et al.	2024	Demencia EA
15	Lachner et al.	2014	TB TDM EA
16	Kapoor et al.	2017	Demencia Depresión

Fuente: Autoría propia

Nota: Depresión posparto (DPP); Enfermedad de Alzheimer (EA); Trastornos del espectro autista (TEA); Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDHA); Trastorno obsesivo compulsivo (TOC); Deterioro cognitivo leve (DCL); Depresión Perinatal (DPN); Trastorno depresivo mayor (TDM); Trastorno bipolar (TB)

Figura 4. *Enfermedades mentales asociadas a la avitaminosis B12*



Fuente: Autoría propia

Nota: Enfermedad de Alzheimer (EA); Trastornos del espectro autista (TEA); Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDHA); Trastorno obsesivo compulsivo (TOC); Trastorno depresivo mayor (TDM); Trastorno bipolar (TB)

En lo que respecta acerca describir las manifestaciones clínicas en pacientes con alteración de la salud mental por avitaminosis de B12, 16 artículos sirvieron para cumplir este tercer objetivo, esto se detalla en la **Tabla 5**.

Según las alteraciones en los procesos mencionados se pueden desarrollar diversos trastornos mentales y presentar manifestaciones que pueden ser clave para el diagnóstico de la enfermedad; 7 estudios señalan a la depresión como el trastorno con mayor afectación relacionado al déficit de vitamina B12, de estos en 6 estudios se describen diversas manifestaciones causadas por el trastorno; Dhiman et al (2021), Mathew et al (2024) y Kapoor et al (2017), describen manifestaciones como irritabilidad; a su vez 2 estudios por Tan et al (2023) y Batalha et al (2022), confirman este síntoma y aumentan otros como la inestabilidad emocional por sentimientos de culpabilidad, problemas de conducta y fatiga. Seguido 2 estudios por Dhiman et al (2021) y Batalha et al (2022), señalan problemas de insomnio o falta de sueño. Por otro lado 2 estudios por Khosravi et al (2020) y Batalha et al (2022), señalan síntomas como episodios de angustia y ansiedad. En este último estudio realizado en mujeres embarazadas, se menciona que las pacientes con síntomas de ansiedad tenían concentraciones disminuidas de vitamina B12 en suero entre los próximos 28-45 días posparto y elevados niveles de homocisteína sérica (Hcy) en los siguientes 2-8 días posparto.

A continuación de este trastorno se encontró asociación entre la enfermedad de Alzheimer y déficit de vitamina B12 en 7 estudios; los mismos describen manifestaciones asociadas al trastorno, 5 estudios por Lauer et al (2022) y Soh et al (2020), Issac et al (2015), Miki et al (2021) y Jatoi et al (2020), mencionan pérdida o deterioro de memoria episódica y verbal, problemas de olvido, de orientación, falta de atención, concentración, equilibrio y juicio; 2 estudios por Soh et al (2020) e Issac et al (2015), mencionan signos de parestesias sensoriales o trastornos motores/de movimiento; la misma cantidad de estudios a su vez por Mathew et al (2024) y Lachner et al (2014), indican manifestaciones como delirio. Por otro lado Soh et al (2020), Miki et al (2021) y Jatoi et al (2020), mencionan manifestaciones psiquiátricas y cognitivas por cambios acelerados del deterioro cognitivo, tales como pérdida de memoria, falta de atención y concentración, deterioro de fluidez léxica, parestesias sensoriales; además Kapoor et al (2017), describe signos de delirio y psicosis.

Continuo a este se encontró asociación entre avitaminosis B12 y demencia en 6 estudios; de estos 4 estudios describen manifestaciones asociadas al trastorno; 2 estudios por Miki et al (2021) e Issac et al (2015), señalan síntomas como alteraciones en el comportamiento por pérdida de memoria espacial y verbal, deterioro de fluidez léxica, falta de atención y orientación. Además en 1 estudio por Mathew et al (2024), describen signos de manía, paranoia

y delirios. De igual cantidad 1 estudio por Kapoor et al (2017), señala alteraciones o pérdida progresiva de la memoria, psicosis y cambios de personalidad.

Otra patología encontrada en 2 estudios fue el trastorno depresivo mayor (TDM) que presenta síntomas; Lachner et al (2014), en su estudio señala episodios de ansiedad, cambios de humor repentinos, sentimientos de inutilidad y suicidas. Por otro lado Aly & Engmann (2020), describe manifestaciones como anhedonia, sentimientos de culpa e inutilidad, alteraciones circadianas y falta de motivación.

De igual forma se encontró asociación entre los niveles bajos de vitamina B12 y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en 2 estudios que describen diversas manifestaciones; por ejemplo en su estudio Yan et al (2022), menciona pensamientos obsesivos e irresistibles, cambios de personalidad, comportamientos compulsivos y manía. Por otro lado Tan et al (2023), señala inestabilidad emocional, problemas de conducta y ansiedad.

A continuación 1 estudio por Tan et al (2023), encontró al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) y trastorno del espectro autista (TEA); estas patologías pueden presentar síntomas como inestabilidad emocional y cambios de conducta repentinos.

Finalmente 1 estudio por Lachner et al (2014), encontró al trastorno bipolar y menciona manifestaciones como delirio, psicosis, cambio de humor y episodios de ansiedad.

Después de describir las diversas manifestaciones clínicas encontradas por las patologías identificadas se procede a identificar y resaltar las manifestaciones de mayor importancia relacionadas a este déficit vitamínico, esto se representa en la **Figura 5**.

Según los 16 estudios examinados; en 6 estudios se describe con mayor frecuencia en estos pacientes que presentan este déficit vitamínico, signos de pérdida y alteración de la memoria cognitiva y episodios de angustia y ansiedad; seguido en 4 estudios describen la falta de atención y concentración, deterioro de la memoria verbal y de la fluidez léxica y alteración del comportamiento; por otro lado 3 estudios mencionan síntomas de irritabilidad, parestesias sensoriales, sentimientos de inutilidad y culpabilidad y signos de delirio; a continuación en 2 estudios se describen síntomas como falta de orientación, equilibrio y juicio, signos de manía, cambios de personalidad y psicosis. Finalmente 1 estudio menciona deterioro de la memoria episódica, síntomas de fatiga, problemas de insomnio, falta de motivación y anhedonia y signos de paranoia.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con alteración de la salud mental relacionado con avitaminosis de B12

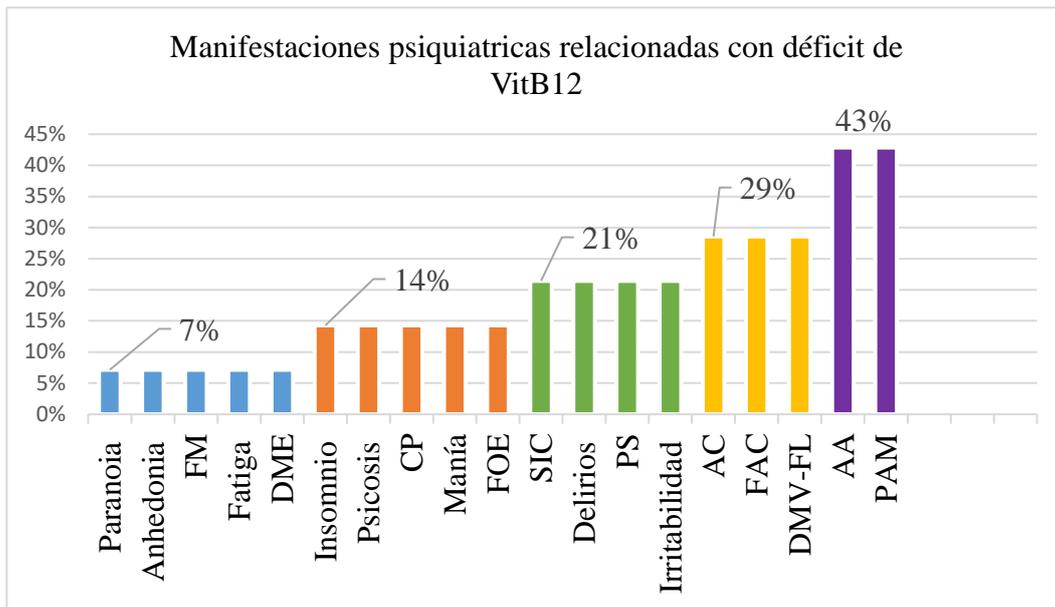
Nº	Autor	Año	Trastorno mental	Manifestaciones clínicas mentales por avitaminosis de B12
1	Dhiman et al.	2021	DPP	Irritabilidad Falta de sueño Alteraciones del comportamiento
2	Lauer et al.	2022	EA	Pérdida de memoria cognitiva Alteraciones en la memoria verbal Falta de atención y concentración
3	Tan et al.	2023	TEA TDHA TOC Depresión	Alteraciones del comportamiento Fatiga Ansiedad
4	Soh et al.	2020	EA	Pérdida de memoria cognitiva Falta de atención y concentración Deterioro de fluidez léxica Parestesias sensoriales Ansiedad
5	Khosravi et al.	2020	Depresión	Angustia Ansiedad
6	Batalha et al.	2022	DPN	Culpabilidad Falta de sueño Ansiedad
7	Jatoi et al.	2020	EA	Ansiedad Falta de atención y concentración Deterioro de la memoria cognitiva Parestesias sensoriales Falta de equilibrio Falta de juicio Deterioro de fluidez léxica Pensamientos compulsivos e irresistibles
8	Yan et al.	2022	TOC	Manía Delirio Cambios de humor Cambios de personalidad Comportamiento compulsivo Pérdida de memoria cognitiva
9	Miki et al.	2021	Demencia EA	Falta de orientación Falta de atención y concentración Deterioro de fluidez léxica
10	Aly Engmann &	2020	TDM	Anhedonia Sentimientos de culpa e inutilidad Falta de motivación
11	Issac et al.	2015	EA Demencia	Alteraciones del comportamiento Pérdida de memoria cognitiva Trastornos motores/de movimiento

12	Mathew al.	et 2024	Depresión Demencia EA	Manía Paranoia Delirios Irritabilidad
13	Lachner al.	et 2014	Trastorno bipolar TDM EA	Delirio Ansiedad Cambios de humor Psicosis Sentimientos de inutilidad Pensamientos suicidas Irritabilidad
14	Kapoor et al.	2017	Demencia Depresión	Psicosis Deterioro de la memoria cognitiva Cambios de personalidad

Fuente: Autoría propia

Nota: Enfermedad de Alzheimer (EA); Trastornos del espectro autista (TEA); Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDHA); Trastorno obsesivo compulsivo (TOC); Trastorno depresivo mayor (TDM); Trastorno bipolar (TB).

Figura 5. Manifestaciones de los trastornos mentales relacionadas con avitaminosis B12



Fuente: Autoría propia

Nota: Pérdida y alteración de la memoria (PAM); Deterioro de la memoria verbal (DMV); Deterioro de la fluidez léxica (DFL); Falta de orientación y equilibrio (FOE); Falta de atención, concentración (FAC); Parestesias sensoriales (PS); Alteración del comportamiento (AC); cambios de personalidad (CP); Sentimientos de inutilidad y culpabilidad (SIC); Falta de motivación (FM), Episodios de angustia y ansiedad (AA).

7 Discusión

Los mecanismos de acción de la vitamina B12 (VitB12) que se asocian mayormente a los cambios en el sistema nervioso son múltiples; sin embargo en este estudio se indica relevancia en 15 estudios que señalan una relación debido a alteraciones durante la metilación de homocisteína-metionina; Dhiman et al (2021), menciona que esta vitamina participa en reacciones de síntesis de la metionina y serotonina; por ello se puede provocar un aumento en la homocisteína (Hcy) y baja disponibilidad de serotonina que pueden ocasionar alteraciones en el estado de ánimo al aumentar las especies reactivas de oxígeno e inducir aún más la apoptosis neuronal. A su vez Yan et al (2022), confirma esto y señala que los altos niveles de Hcy pueden generar trastornos psiquiátricos y afectivos. A continuación 7 estudios mencionan una asociación con estos trastornos ocasionada por fallos en la isomerización de metilmalonil-CoA en succinil-CoA; Mathew et al (2024), señala que alguna alteración vitamínica o en este proceso puede inhibir y disminuir la producción de succinil-CoA que es una molécula usada principalmente para la producción de energía durante el ciclo de Krebs; esto podría ocasionar niveles séricos aumentados de metilmalonil-CoA, ácido metilmalónico (MMA) y propiónico y una reducción succinil-CoA, específicamente que puede inhibir la transcripción de las enzimas dioxigenasa, incluyendo las desmetilasas de histonas. Por ello se considera que este déficit vitamínico se relaciona con procesos de metilación de histonas y ADN. Seguido 5 estudios señalan esta asociación por los cambios en procesos como la síntesis de ADN de los oligodendrocitos productores de mielina y en los precursores de mielina; Calderón & Nava (2020) y Soh et al (2020), indican que la VitB12 es esencial en el desarrollo de la mielinización y contribuye al mantenimiento de la barrera hematoencefálica (BHE), el sistema nervioso central, nervios craneales, periféricos y pequeños vasos del cerebro; evidenciando que los niveles séricos deficientes de esta vitamina están asociados con lesiones de la sustancia blanca e infartos lacunares. Finalmente 1 estudio señala esa relación por cambios en la regulación del estrés oxidativo; Lauer et al (2022), señala que la propiedad antioxidante de la VitB12 provoca la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos y su déficit inhibe estas acciones y contribuye al desarrollo de enfermedades relacionadas mentales.

Por otro lado se encontró que los trastornos mentales que se asocian al déficit de la vitamina B12 (VitB12) son: en primer lugar 8 estudios indican que es la depresión. Dhiman et al (2021), señala que esta vitamina participa en reacciones de síntesis y regeneración de la metionina y de serotonina; el déficit vitamínico puede ocasionar alteraciones en el estado de

ánimo al aumentar la homocisteína y las especies reactivas de oxígeno que inducen a la apoptosis neuronal; por otro lado menciona que este déficit tiene mayor riesgo en etapas como el embarazo y la lactancia. En su estudio realizado en mujeres con probable depresión posparto (DPP) obtuvo que el 58% de las participantes tenían niveles séricos normales vitamina B12, el 38,5% tenían niveles normales bajos y el 3,5% de las mujeres tenían una deficiencia. A su vez Batalha et al (2022), menciona que las pacientes con síntomas de ansiedad tenían concentraciones disminuidas de vitamina B12 en suero entre los próximos 28-45 días y elevados niveles de homocisteína sérica (Hcy) en los siguientes 2-8 días posparto. A continuación en 7 estudios indican otro trastorno que es el Alzheimer y describen manifestaciones asociadas al trastorno, donde se encuentra que la principal relación entre el déficit de B12 y esta enfermedad es la gravedad del deterioro cognitivo leve (DCL). En su estudio Jatou et al (2020) encontró que el 13% de pacientes con esta enfermedad mantenían un déficit vitamínico de B12; mientras que el 15% de los examinados tenían un déficit absoluto, en donde los niveles séricos de esta vitamina se encontraban entre 50 pg/mL y 100 pg/mL. Continuo se encontró asociación entre avitaminosis B12 y demencia de cuerpo de Lewys y frontotemporal en 6 estudios. Además 2 estudios mencionan al trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); sin embargo Yan et al (2022), menciona que la muestra de su estudio era demasiado pequeña para concluir que la avitaminosis B12 es un indicador biológico para el TOC, no obstante señala que los niveles deficientes de B12 y elevados de homocisteína (Hcy) podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de este trastorno. A continuación 1 estudio por Tan et al (2023), menciona al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) y al trastorno del espectro autista (TEA); estas patologías pueden presentar síntomas como inestabilidad emocional y cambios de conducta repentinos. Por último de igual cantidad 1 estudio por Lachner et al (2014), menciona al trastorno bipolar.

Finalmente entre las manifestaciones que fueron prevalentes en pacientes con este déficit están: la pérdida y alteración de la memoria cognitiva y episodios de angustia y ansiedad con equivalen al 42,86% (n=6) de incidencia en los estudios respectivamente; seguido se describen alteraciones como la falta de atención y concentración, deterioro de la memoria verbal y de la fluidez léxica, alteración del comportamiento que ocupan el 28,57% (n=4) de incidencia respectivamente; por otro lado se mencionan síntomas de irritabilidad, parestesias sensoriales, sentimientos de inutilidad y culpabilidad, signos de delirio que ocupan el 21,43% (n=3) de incidencia en los estudios respectivamente; a continuación se describen síntomas como falta de orientación, equilibrio y juicio, signos de manía y cambios de personalidad que ocupan el 14,29% (n=2) de incidencia respectivamente; además se describen signos de psicosis,

deterioro de la memoria episódica, síntomas de fatiga, problemas de insomnio, falta de motivación y anhedonia y signos de paranoia que ocupan el 7,14% (n=1) de incidencia en los estudios respectivamente.

Limitaciones

Durante el desarrollo de la presente revisión sistemática se presentaron algunas limitaciones. En el proceso de cribado se tuvieron que excluir algunos estudios con buena información debido a que fueron publicados en idiomas como ruso y japonés, por otro lado se excluyeron artículos por la fecha de publicación antes del 2014 y artículos sin acceso libre o sin una suscripción de pago. Otro limitante en la revisión y selección de estudios fue la población, debido a que se encontró muy pocas publicaciones sobre Latinoamérica, resaltando en su mayoría estudios de Asia. Pese a lo antes mencionado, esta revisión sistemática fue realizada con información de relevancia y actualizada, de tal manera que aporta con conocimiento importante sobre la importancia y utilidad del diagnóstico de vitamina B12 en el seguimiento de pacientes con alteraciones del estado mental.

8 Conclusiones

Con base en el análisis de los resultados de la presente revisión sistemática, se afirma una relación entre la avitaminosis B12 y el desarrollo de múltiples trastornos psiquiátricos, identificando que el mecanismo de acción que se asocia mayormente en el sistema nervioso es la participación de esta vitamina como cofactor y se une a la metionina sintasa durante la metilación de homocisteína en metionina; debido a que una disminución de metionina puede acelerar la apoptosis neuronal y ocasionar alteraciones en el estado de ánimo y desarrollar múltiples trastornos afectivos, mentales y psiquiátricos.

Por otro lado, se ha identificado múltiples trastornos mentales, principalmente se ha relacionado este déficit vitamínico con la depresión. Además, se encontraron patologías como la demencia, enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo, el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

Finalmente las manifestaciones psiquiátricas mayormente encontradas fueron síntomas marcados como pérdida o deterioro de memoria tanto cognitiva y verbal, falta de orientación y equilibrio, falta de atención, concentración, seguido se encontró alteración en el comportamiento, fallos en la memoria episódica, irritabilidad, sentimientos de inestabilidad emocional, culpabilidad e inutilidad, problemas de conducta y fatiga, problemas de insomnio, episodios de angustia y ansiedad, anhedonia, falta de motivación, pensamientos suicidas, cambios de humor repentinos, y juicio, signos de delirio, alucinaciones, psicosis, manía, paranoia y parestesias sensoriales o trastornos motores/de movimiento.

9 Recomendaciones

Emplear estudios que contengan resultados en un rango de 3-4 años con el fin de identificar el seguimiento y gravedad de los signos y manifestaciones psiquiátricas en pacientes con déficit de vitamina B12.

Usar estudios de tipo observacional debido a que estos nos permiten observar directamente diferentes factores de riesgo, como la dieta y otros hábitos de salud, que pueden influir en el desarrollo y gravedad de los trastornos psiquiátricos relacionados al déficit vitamínico en una misma comunidad a lo largo del tiempo.

Examinar la ingesta y cuantificar los niveles de vitamina B12 en pacientes con trastornos mentales para contribuir a la identificación y tratamiento del déficit vitamínico B12; con el fin de comprender cómo esta deficiencia puede influir en los síntomas neuropsiquiátricos y mejorar la intervención y manejo de estos trastornos.

10 Bibliografía

- Aguilar, S., Carbajal, J., Palacios, M. G., Gutiérrez, L., Ávila, J., & Mimenza, A. (2023). Asociación entre los niveles de vitamina B12 y el deterioro cognitivo en personas mayores. *Gaceta Médica de México*, 159(1), 032–037. <https://doi.org/10.24875/GMM.22000187>
- Aly, J., & Engmann, O. (2020). The Way to a Human's Brain Goes Through Their Stomach: Dietary Factors in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.582853>
- Asamblea Nacional República del Ecuador. (2024). *Ley Orgánica de Salud Mental*. <https://newsite.cite.com.ec/ley-organica-de-salud-mental/>
- Badilla, A. (2022). Vista de Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia | Revista Medica Sinergia. *Revista Médica Sinergia*, 7(6). <https://doi.org/https://orcid.org/0000-0003-4973-7612>
- Baltrusch, S. (2021). The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>
- Batalha, M., Reis, P., Ferreira, A., Freitas, N., Figueiredo, A., Shahab, S., Hampel, D., Allen, L., Pérez, R., & Kac, G. (2022). Maternal Mental Health in Late Pregnancy and Longitudinal Changes in Postpartum Serum Vitamin B-12, Homocysteine, and Milk B-12 Concentration Among Brazilian Women. *Front Nutr*, 9, 923569. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.923569>
- Bender, D. (2016). Micronutrientes: vitaminas y minerales. In *Harper Bioquímica ilustrada* (29th ed., p. 521). McGraw-Hill. https://bibliotecavirtualaserena.wordpress.com/wp-content/uploads/2018/02/harper_bioquimica_ilustrada_29c2aa_ed_booksmedicos-org.pdf
- Boumenna, T., Scott, T. M., Lee, J.-S., Palacios, N., & Tucker, K. L. (2021). Folate, vitamin B-12, and cognitive function in the Boston Puerto Rican Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 113(1), 179–186. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa293>
- Calderón, C., Franco, H., Leal, F., Orozco, A., Plascencia, S., & Sánchez, J. (2022). Clinical use of neurotropic B vitamins in diseases of the peripheral nervous system in Mexico and Central America. *Medicina Interna de México*, 38(4), 887–902. <https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5133>
- Calderón, C., & Nava, M. (2020). B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*, 26(1), 5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>

- Camas, V. (2018). Salud mental comunitaria, atención primaria de salud y universidades promotoras de salud en Ecuador. *Rev Panam Salud Publica;42, Sept. 2018. Special Issue Alma-Ata., 42.* <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.162>
- Chawla, J., & Kvarnberg, D. (2014). Hydrosoluble vitamins. *Handbook of Clinical Neurology, 120*, 891–914. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0>
- Ciudad, A. (2014, October 11). *Requerimiento de micronutrientes y oligoelementos*. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v60i131>
- Delage, B. (2014). *Vitamina B12*. Instituto Linus Pauling. <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-B12>
- Dhiman, P., Pillai, R. R., Wilson, A. B., Premkumar, N., Bharadwaj, B., Ranjan, V. P., & Rajendiran, S. (2021). Cross-sectional association between vitamin B12 status and probable postpartum depression in Indian women. *BMC Pregnancy and Childbirth, 21*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03622-x>
- Fábregues, S., & Vicky, S. (2019). La evaluación de la calidad de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas. *FUOC, 1*. <https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/148520/3/LaEvaluacionDeLaCalidadDeLosEstudiosIncluidosEnRevisionesSistematicas.pdf>
- Goplen, C. M., Verbeek, W., Kang, S. H., Jones, C. A., Voaklander, D. C., Churchill, T. A., & Beaupre, L. A. (2019). Preoperative opioid use is associated with worse patient outcomes after Total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders, 20*(1). <https://doi.org/10.1186/S12891-019-2619-8>
- Gupta, K., & Mamidi, P. (2021). Pitru grahonmada: Vitamin B 12 deficiency-induced neuropsychiatric manifestations? . *International Journal of Yoga - Philosophy, Psychology and Parapsychology, 9*(2), 59. https://doi.org/10.4103/IJNY.IJOYPPP_16_20
- Hernando, V. (2018). Patología neurológica por déficit de vitaminas del grupo B: tiamina, folato y cobalamina. *Nutrición Hospitalaria, 35*(6), 54–59. <https://doi.org/10.20960/NH.2289>
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., & Welch, V. (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>
- Hrubša, M., Siatka, T., Nejmanová, I., Vopršalová, M., Krčmová, L. K., Matoušová, K., Javorská, L., Macáková, K., Mercolini, L., Remião, F., Mát'uš, M., & Mladěnka, P. (2022). Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3,

- and B5. *Nutrients*, 14(3), 484. <https://doi.org/10.3390/NU14030484/S1>
- Instituto Joanna Briggs [JBI]. (2022). *JBI sumari*. <https://sumari.jbi.global/>
- Issac, T., Soundarya, S., Christopher, R., & Chandra, S. (2015). Vitamin B12 deficiency: an important reversible co-morbidity in neuropsychiatric manifestations. *Indian J Psychol Med*, 37(1), 26–29. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.150809>
- Jatoi, S., Hafeez, A., Riaz, S., Ali, A., Ghauri, M., & Zehra, M. (2020). Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus*, 12(2), e6976-. <https://doi.org/10.7759/cureus.6976>
- JBI SUMARI. (2022). *END TO ENDSupport for developing systematic reviews*. <https://sumari.jbi.global/>
- Junco, M. (2014). Demencia por déficit de vitamina B12: reporte de caso. *Archivo Médico Camagüey*, 18(2). <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/1728>
- Kapoor, A., Baig, M., Tunio, S. A., Memon, A. S., & Karmani, H. (2017). Neuropsychiatric and neurological problems among vitamin B12 Deficient young vegetarians. *Neurosciences*, 22(3), 228–232. <https://doi.org/10.17712/nsj.2017.3.20160445>
- Khosravi, M., Sotoudeh, G., Amini, M., Raisi, F., Mansoori, A., & Hosseinzadeh, M. (2020). The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of Folate and vitamin B12. *BMC Psychiatry*, 20(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2455-2>
- Lachner, C., Martin, C., John, D., Nekkhalpu, S., Sasan, A., Steinle, N., & Regenold, W. T. (2014). Older adult psychiatric inpatients with non-cognitive disorders should be screened for vitamin B12 deficiency. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 18(2), 209–212. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0378-z>
- Lauer, A., Grimm, H., Apel, B., Golobrodskaja, N., Kruse, L., Ratanski, E., Schulten, N., Schwarze, L., Slawik, T., Sperlich, S., Vohla, A., & Grimm, M. (2022). Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/biom12010129>
- Lykstad, J., & Sharma, S. (2019). Biochemistry, Water Soluble Vitamins. *StatPearls*. <http://europepmc.org/books/NBK538510>
- Maitta, I., Párraga, J., & Escobar, M. (2018). Factores que afectan la salud mental. *Caribeña de Ciencias Sociales*, marzo.
- Martínez, A., & Pedrón, C. (2016). *CONCEPTOS BÁSICOS EN ALIMENTACIÓN*.
- Mathew, A. R., Di Matteo, G., La Rosa, P., Barbati, S. A., Mannina, L., Moreno, S., Tata, A. M., Cavallucci, V., & Fidaleo, M. (2024). Vitamin B12 Deficiency and the Nervous

- System: Beyond Metabolic Decompensation—Comparing Biological Models and Gaining New Insights into Molecular and Cellular Mechanisms. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25010590>
- Miki, A., Kinno, R., Ochiai, H., Kubota, S., Mori, Y., Futamura, A., Sugimoto, A., Kuroda, T., Kasai, H., Yano, S., Hieda, S., Kokaze, A., & Ono, K. (2021). Sex Differences in the Relationship of Serum Vitamin B1 and B12 to Dementia Among Memory Clinic Outpatients in Japan. *Front Aging Neurosci*, *13*, 667215. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667215>
- Mimenza, A., & Aguilar, S. (2016). Complex B vitamins: Physiology and Therapeutic Effect on Pain. *American Journal of Pharmacological Sciences*, Vol. 4, 2016, Pages 20-27, 4(2), 20–27. <https://doi.org/10.12691/AJPS-4-2-2>
- Ministerio de Inclusión Económica y Social. (2018). *APORTES Y DEBATES DESDE LA ACADEMIA PARA EL FOMENTO A LA CALIDAD Y CALIDEZ EN EL CUIDADO Y ATENCIÓN A LAS PERSONAS ADULTAS MAYORES*. MISIÓN EMBLEMÁTICA “MIS MEJORES AÑOS.” www.inclusion.gob.ec
- Ministerio de Salud Pública [MSP]. (2021). *La salud mental post-pandemia y los grupos de atención prioritaria – Consejo de Igualdad Intergeneracional*. <https://www.igualdad.gob.ec/salud-mental-post-pandemia/>
- MSP. (2022). Informe Técnico De Evaluación Plan Nacional Estratégico De Salud Mental. *Gobierno Del Encuentro*, 1–92. <https://www.salud.gob.ec/subsecretaria-nacional-de-provision-de-servicios-de-salud/>
- OMS. (2022). *Salud mental: fortalecer nuestra respuesta*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2022). *Trastornos mentales*. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, *5*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13643-016-0384-4/FIGURES/6>
- Ríos, J., & López, C. (2017). *Secuelas Neurofuncionales por déficit de Cobalamina (vitamina B12) en un adulto joven: Estudio de caso*. *12*(1), 40–47. <https://doi.org/10.5839/RCNP.2017.12.01.05>
- Sevuk, U., Baysal, E., Ay, N., Altas, Y., Altindag, R., Yaylak, B., Alp, V., & Demirtas, E. (2015). Relationship between cobalamin deficiency and delirium in elderly patients

- undergoing cardiac surgery. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2033–2039. <https://doi.org/10.2147/NDT.S87888>
- Smith, A. D., Warren, M. J., & Refsum, H. (2018). Vitamin B12. In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 83, pp. 215–279). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.005>
- Sobczyńska, A., Delvin, E., McCaddon, A., Ahmadi, K., & Harrington, D. (2021). Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(6), 399–429. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1885339>
- Sofyan, M., Fitriani, D., Friska, D., Basrowi, R., & Fuady, A. (2022). B Vitamins, work-related stress and emotional mental disorders: a cross-sectional study among nurses in Indonesia. *Nurs Open*, 9(4), 2037–2043. <https://doi.org/10.1002/nop2.1213>
- Soh, Y., Lee, D., & Won, C. (2020). Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. *Medicine Baltimore*, 99(30), e21371-. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021371>
- Tan, Y., Zhou, L., Gu, K., Xie, C., Wang, Y., Cha, L., Wu, Y., Wang, J., Song, X., Chen, X., Hu, H., & Yang, Q. (2023). Correlation between Vitamin B12 and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 21(4), 617–633. <https://doi.org/10.9758/cpn.22.1040>
- Tuarez, G., Mero, G., Saldarriaga, M., & Castro, J. (2022). Vista de Epidemiología de los problemas mentales: Factores de Riesgo y Causas en Habitantes de Latinoamérica. *HIGÍA de La Salud*, 7(2). <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/752/1511>
- Van der Mierden, S., Tsaïoun, K., Bleich, A., & Leenaars, C. H. C. (2019). Software tools for literature screening in systematic reviews in biomedical research. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*, 36(3), 508–517. <https://doi.org/10.14573/ALTEX.1902131>
- Vargas, C., & Noreña, D. (2017). Déficit de vitamina B12 en la práctica psiquiátrica. *Iatreia*, 30(4), 391–403. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n4a04>
- Willis, B. H., & Quigley, M. (2011). The assessment of the quality of reporting of meta-analyses in diagnostic research: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 11, 163. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-163>
- Wolters Kluwer. (2024). *Recursos del JBI*. <https://www.wolterskluwer.com/en/know/jbi-resources>
- World Health Organization [WHO]. (n.d.). *Micronutrientes*. WHO. Retrieved May 15, 2024, from https://www.who.int/health-topics/micronutrients#tab=tab_3

- Yan, S., Liu, H., Yu, Y., Han, N., & Du, W. (2022). Changes of Serum Homocysteine and Vitamin B12, but Not Folate Are Correlated With Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Psychiatry, 13*, 754165. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.754165>
- Yepes, J., Urrútia, G., Romero, M., & Alonso, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología, 74*(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2021.06.016>
- Zhang, Y., Hodgson, N. W., Trivedi, M. S., Abdolmaleky, H. M., Fournier, M., Cuenod, M., Do, K. Q., & Deth, R. C. (2016). Decreased Brain Levels of Vitamin B12 in Aging, Autism and Schizophrenia. *PLOS ONE, 11*(1), e0146797. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0146797>

11 Anexos

Anexo 1. *Tabla de caracterización de los estudios*

N°	Título	Autore/es	Año	País	Población	Tipo de estudio	Objetivos	URL
1	Cross-sectional association between vitamin B12 status and probable postpartum depression in Indian women	Dhiman et al.	2021	India	217 mujeres con probable PPD Edad: 18-50 años	Analítico de corte transversal	Explorar la asociación entre la VitB12 y PPD.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890831/
2	Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease	Lauer et al.	2022	Alemania	Pacientes con EA Edad: >60 años	Revisión narrativa	Enfatizar la importancia del papel de la VitB12 en la EA.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8774227/
3	Correlation between Vitamin B12 and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis	Tan et al.	2023	China	37932 niños/adolescentes con PC Edad: 3-10 años	Revisión sistemática	Realizar una asociación entre VitB12 y salud mental.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10591166/
4	Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population	Soh et al.	2020	Corea	3014 adultos mayores con probable DCL Edad: >75 años	Analítico de corte transversal	Identificar los niveles de VitB12 y correlacionar estos niveles con la función cognitiva.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387066/#:~:text=In%20this%20study%2C%20a%20large,significantly%20correlated%20with%20cognitive%20function.
5	The relationship between dietary patterns and depression mediated by	Khosravi et al.	2020	Iran	110 pacientes con depresión Edad: 18-65 años	Casos y controles	Investigar la asociación entre los patrones dietéticos y la	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020545/

serum levels of Folate and vitamin B12

depresión a través del papel intermediario del folato sérico y la VitB12, la Hcy total, la triptófano y la relación triptófano/aminoácidos competidores.

6	Maternal Mental Health in Late Pregnancy and Longitudinal Changes in Postpartum Serum Vitamin B-12, Homocysteine, and Milk B-12 Concentration Among Brazilian Women	Batalha et al.	2022	Brasil	101 mujeres en gestación con PPD Edad: 22-31 años	Cohorte prospectivo	Evaluar la asociación entre los síntomas depresivos y de ansiedad en el tercer trimestre del embarazo.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9309881/
7	Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia	Jatoi et al.	2020	Pakistan	202 pacientes con DCL Edad: 18-50 años	Análítico de corte transversal	Evaluar los niveles de VitB12 y Hcy.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077099/
8	Changes of Serum Homocysteine and Vitamin B12, but Not Folate Are Correlated With Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies	Yan et al.	2022	China	309 pacientes con TOC, niveles séricos anormales de VitB12, folato y Hcy Edad: 12-44 años	Revisión sistemática	Confirmar la evidencia epidemiológica del TOC Investigar si la VitB12, el folato y la Hcy tienen un efecto sobre la etiología del TOC.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9124900/#:~:text=In%20this%20meta%20analysis%2C%20we,between%20folate%20deficiency%20and%20OCD.
9	Sex Differences in the Relationship of Serum Vitamin B1 and B12 to	Miki et al.	2021	Japón	221 pacientes con DCL Edad: >75 años	Análítico de corte transversal	Investigar la relación de la vitamina B1 o la VitB12 con la	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8064118/

Dementia Among Memory Clinic Outpatients in Japan

demenia según el sexo.

#:~
:text=No%20statistically%20significantly%20differences%20were,by%20MMSE%20and%20HDS%20DR.

10	B Vitamins, work-related stress and emotional mental disorders: a cross-sectional study among nurses in Indonesia	Sofyan et al.	2022	Indonesia	80 enfermeras con signos de trastornos mentales emocionales Edad: >20 años	Analítico de corte transversal	Examinar la relación entre la ingesta de vitaminas B1, B6, B9 y B12 con los trastornos mentales emocionales.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9190671/
11	Folate, vitamin B-12, and cognitive function in the Boston Puerto Rican Health Study	Boumenna et al.	2021	Estados Unidos	1502 participantes adultos con probable DCL Edad: 45-75 años	Analítico de corte transversal	Examinamos el estado de folato y VitB12 en la dieta y en plasma, y su interacción, en relación con la función cognitiva.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7779227/
12	B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin	Calderón & Nava,	2020	Colombia	Pacientes con enfermedades neurológicas relacionadas deficiencias vitamínicas	Revisión narrativa	Comprender como los mecanismos bioquímicos más importantes se relacionan con las funciones neurológicas y qué déficits surge del mal funcionamiento de estas vías.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6930825/
13	Vitamin b12 deficiency in psychiatric practice	Vargas & Noreña	2017	Colombia	Pacientes psiquiátricos	Revisión narrativa	Evaluar la correlación entre niveles bajos de VitB12 y déficit	http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v30n4/0121-0793-iat-30-

							cognitivo, depresión y algunos trastornos psicóticos.	04- 00391.pdf
14	The Way to a Human's Brain Goes Through Their Stomach: Dietary Factors in Major Depressive Disorder	Aly & Engmann	2020	Alemania	Pacientes con TDM	Revisión narrativa	Comprender el papel de los factores dietéticos en el riesgo y la sintomatología de TDM.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7750481/
15	Vitamin B12 Deficiency: An Important Reversible Co-Morbidity in Neuropsychiatric Manifestations	Issac et al.	2015	India	Adultos mayores con deficiencia de VitB12 y síntomas neuropsiquiátricos Edad: >60 años	Cohorte prospectivo	Estudiar el estado de deficiencia comórbida de VitB12 en los síntomas neuropsiquiátricos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4341306/
16	Vitamin B12 Deficiency and the Nervous System: Beyond Metabolic Decompensation—Comparing Biological Models and Gaining New Insights into Molecular and Cellular Mechanisms	Mathew et al.	2024	Italia	Pacientes con déficit de VitB12	Revisión narrativa	Investigar el papel de la VitB12 en el sistema nervioso, la deficiencia/suplementación en entornos experimentales, las posibles alteraciones bioquímicas y los mecanismos que podrían modificarse a nivel molecular/celular. Comprender el papel de la deficiencia de VitB12 en el inicio de procesos que contribuyen al deterioro del sistema nervioso, incluida la acumulación de ROS,	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10778862/

							la inflamación y la desmielinización.	
17	Older adult psychiatric inpatients with non-cognitive disorders should be screened for vitamin b12 deficiency	Lachner et al.	2014	Estados Unidos	433 pacientes psiquiátricos Edad: >50 años	Analítico de corte transversal	Determinar la detección sistemática de deficiencia de VitB12 en pacientes psiquiátricos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919119/
18	Neuropsychiatric and neurological problems among Vitamin B12 deficient young vegetarians	Kapoor et al.	2017	Pakistan	400 participantes sanos vegetarianos/omnívoros Edad: >25 años	Analítico de corte transversal	Evaluar la frecuencia de problemas neuropsiquiátricos y neurológicos en vegetarianos jóvenes aparentemente sanos y estimar los niveles séricos de VitB12, MMA y ácido fólico.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946370/

Fuente: Autoria propia

Nota: Probable depresión posparto (PPD); Problemas de conducta (PC); Enfermedad autismo (EA); Deterioro cognitivo leve (DCL); Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); Trastorno depresivo mayor (TDM); Vitamina B12 (VitB12); Homocisteína (Hcy); Especies reactivas del oxígeno (ROS); Ácido metilmalónico (MMA).

Anexo 2. *Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI*

N°	Autor	JBI %	Riesgo de sesgo
1	Dhiman et al.	87,50	Bajo
2	Lauer et al.	83,33	Bajo
3	Tan et al.	81,82	Bajo
4	Soh et al.	75,00	Bajo
5	Khosravi et al.	80,00	Bajo
6	Batalha et al.	100,00	Bajo
7	Jatoi et al.	75,00	Bajo
8	Yan et al.	81,82	Bajo
9	Miki et al.	75,00	Bajo
10	Sofyan et al.	75,00	Bajo
11	Boumenna et al.	87,50	Bajo
12	Calderón & Nava,	100,00	Bajo
13	Vargas & Noreña	83,33	Bajo
14	Aly & Engmann	83,33	Bajo
15	Issac et al.	75,00	Bajo
16	Mathew et al.	100,00	Bajo
17	Lachner et al.	87,50	Bajo
18	Kapoor et al.	75,00	Bajo

Fuente: Autoria propia

Nota: Joanna Briggs Institute (JBI)

Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

		Lista de verificación	Sí	Parcial	No
Título	1	Título	✓		
Abstract	2	Resumen estructurado	✓		
Introducción	3	Razón fundamental	✓		
	4	Objetivos	✓		
Métodos	5	Criterios de elegibilidad	✓		
	6	Fuentes de información	✓		
	7	Estrategia de búsqueda	✓		
	8	Proceso de selección de estudios	✓		
	9	Proceso de extracción de datos	✓		
	10	Lista de datos	✓		
	11	Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	✓		
	12	Medidas de efecto			✓
	13	Métodos de síntesis		✓	
	14	Evaluación del sesgo en la publicación	✓		
Resultados	15	Evaluación de la certeza de la evidencia	✓		
	16	Selección de estudios	✓		
	17	Características de los estudios	✓		
	18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	✓		
	19	Resultados de estudios individuales	✓		
	20	Resultados en la síntesis		✓	
	21	Sesgos en la publicación			✓
	22	Certeza de evidencia			✓
Discusión	23	Discusión	✓		
Otra información	24	Registro y protocolo			✓
	25	Financiación	✓		
	26	Conflicto de intereses			✓

27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	✓		
	Total	20	2	6
	%	74,07	7,41	18,52

Fuente: Autoria propia

Nota: PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

Anexo 4. *Certificado de pertinencia del proyecto de Integración Curricular*



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-012-M
Loja, 13 de marzo de 2024

PARA: Señorita

Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo

**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: ENVÍO DE INFORME DE PERTINENCIA

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Dra. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respecto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: **“Deficiencia de la vitamina B12 y su impacto en el estado de salud mental. Revisión sistemática”**, de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Escanea este código QR para
SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta

**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Anexo Respuesta de Inf de pertinencia Trabajo de Integración Curricular
Secretaría de la Carrera
SFC/ tsc.

Anexo 5. Asignación de director para el Trabajo de Integración Curricular



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-27-M
Loja, 16 de abril de 2024

PARA: Doctora

Yasenia Jaramillo Tambo

**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: Designación de Dirección del Trabajo de Integración Curricular

Por medio del presente, y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 27 de enero de 2021 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora para el Trabajo de Integración Curricular, titulado: **"DEFICIENCIA DE LA VITAMINA B12 Y SU IMPACTO EN EL ESTADO DE SALUD MENTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA"**, autoría de la Srta. Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Archivo Cc. Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo
Secretaría de la Carrera
SFC/ tsc.

Anexo 6. Certificado de traducción del resumen



Certificación de traducción al idioma inglés.

Lic. Jessica Lalangui

DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH CÍA.LTDA.

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto, es fiel traducción del idioma Español al Inglés del resumen de tesis titulada: “**Deficiencia de la vitamina B12 y su impacto en el estado de salud mental. Revisión sistemática**”, de autoría de la estudiante **Jeniffer Carolina Tandazo Carrillo** con **C.I 1150755088**, egresada de la carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifica en honor a la verdad y autoriza la interesada hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Zamora, 14 de Julio de 2024.



Jessica Lalangui Piuri

C.I 1104962681

Celular: 0990864565

Fine Tuned English

jessicaslp_92@yahoo.es