

ORIGINAL

Niveles plasmáticos de la vitamina B₁₂ y ácido fólico en pacientes con hepatopatía crónica

Nerea Muro^{a,*}, Luis Bujanda^a, Cristina Sarasqueta^b, Inés Gil^a, Elizabeth Hijona^a, Ángel Cosme^a, Juan Jr. Arenas^a, María E. Elosegui^c, Miren Sarasola^c, José Calpasoro^c y Juan I. Arenas^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Donostia, Universidad del País Vasco, CIBEREHD, Instituto Carlos III, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^bServicio de Epidemiología, Hospital Donostia, CIBERESP, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^cServicio de Servicio de Salud Laboral, Hospital Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

Recibido el 23 de septiembre de 2009; aceptado el 9 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Hepatopatía;
Vitamina B₁₂;
Ácido fólico;
Alcoholismo;
Etiología

Resumen

Introducción: Los pacientes cirróticos con frecuencia presentan trastornos nutricionales. **Objetivos:** Valorar en pacientes con hepatopatía crónica los niveles plasmáticos de ácido fólico y vitamina B₁₂ y determinar si estos parámetros pueden ayudar al diagnóstico etiológico de esta enfermedad.

Pacientes y método: Se estudiaron 39 pacientes que ingresan por descompensación de su hepatopatía (29 de etiología alcohólica y 10 por otras causas) y se comparan con 35 controles. Se analizaron, entre otros, los niveles plasmáticos de ácido fólico, vitamina B₁₂, volumen corpuscular medio (VCM), aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), el cociente AST/ALT, la gammaglutamiltransferasa (GGT).

Resultados: Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ en pacientes con hepatopatía crónica descompensada eran de 1.151 ± 568 pg/ml y 440 ± 133 pg/ml en los controles ($p < 0,05$). Los niveles plasmáticos de ácido fólico fueron de $8,57 \pm 3,8$ ng/ml en los controles y de $6,68 \pm 2,74$ ng/ml en los pacientes con hepatopatía crónica descompensada ($p < 0,05$). Los pacientes con hepatopatía crónica de etiología alcohólica tenían unos niveles plasmáticos de ácido fólico inferiores que los pacientes con hepatopatía no alcohólica ($5,7 \pm 2,1$ frente a $9,3 \pm 2,6$; $p < 0,0005$). El cociente entre la vitamina B₁₂/ácido fólico discriminaba mejor la etiología alcohólica que otros parámetros analíticos como la AST, ALT, VCM, el cociente AST/ALT y la GGT.

Conclusiones: Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ en pacientes con hepatopatía crónica descompensada están altos, mientras que los niveles plasmáticos de ácido fólico están bajos. El cociente entre la vitamina B₁₂ y el ácido fólico podría ser útil en el

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: castro@medynet.com (N. Muro).

KEYWORDS

Liver disease;
Folate;
Vitamin B₁₂;
Etiology;
Alcoholism

diagnóstico diferencial de la etiología de la hepatopatía crónica.
© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Plasma levels of folate and vitamin B₁₂ in patients with chronic liver disease**Abstract**

Background: Patients with liver disease frequently experience changes in their nutritional status.

Objective: To determine changes in vitamin B₁₂ and folic acid plasma levels in patients with chronic cirrhosis and to assess whether these parameters may be useful in the etiologic diagnosis of this disease.

Patients and methods: Thirty-nine patients admitted for decompensated cirrhosis (29 with alcoholic etiology and 10 with non-alcoholic etiology) and 35 controls were prospectively studied. Plasma levels of vitamin B₁₂, folate acid, mean corpuscular volume (MCV), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), AST/ALT ratio, and gamma-glutamyltransferase (GGT), among other parameters, were measured.

Results: Vitamin B₁₂ levels were 1151 ± 568 pg/ml in patients with decompensated cirrhosis and 440 ± 133 pg/ml in controls ($p < 0.05$). Plasma folate levels were 8.57 ± 3.8 ng/ml in controls and 6.68 ± 2.74 ng/ml in patients with cirrhosis ($p < 0.05$). Folate levels were lower in patients with alcoholic cirrhosis (mean value, 5.7 ± 2.1) than in those with non-alcoholic cirrhosis (9.3 ± 2.6 ; $p < 0.0005$). The vitamin B₁₂/folate ratio discriminated alcoholic etiology better than other parameters such as AST, ALT, MCV, AST/ALT ratio and GGT.

Conclusions: Plasma levels of vitamin B₁₂ in patients with decompensated chronic liver disease are high, whereas plasma folate levels are low. The ratio between vitamin B₁₂ and folic acid may be useful in the differential diagnosis of the etiology of chronic liver disease.
© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades hepáticas crónicas son una causa importante de morbimortalidad en España y se sitúan entre las 10 primeras causas de muerte. Por ejemplo, aproximadamente entre un 10 y un 35% de los alcohólicos desarrollarán cirrosis¹. La mortalidad ajustada por 100.000 habitantes de la cirrosis es de 18,8 en los varones y de 5,89 en mujeres, y 8.273 defunciones en 2002. Suele incidir en individuos entre los 40 y 60 años, los más productivos de la vida, en los que constituye la cuarta causa de muerte. En los Estados Unidos, la cirrosis es la séptima causa de muerte en adultos jóvenes². Existen diferentes causas que pueden producir enfermedad hepática y, por tanto, su tratamiento es diferente. Es prioritario determinar su etiología para iniciar precozmente tratamientos efectivos en cada una de ellas. Para el diagnóstico de la enfermedad hepática y su gravedad nos basamos, entre otros, en la historia clínica, la exploración física y en las determinaciones analíticas³.

Las determinaciones analíticas que apoyan una etiología alcohólica de la hepatopatía son fundamentalmente la gammaglutamiltransferasa (GGT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanino aminotransferasa (ALT). Por lo general, en la etiología alcohólica los niveles de AST son al menos el doble que los niveles de ALT^{3,4}. Este ratio es encontrado en más del 80% de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica. Otro indicador analítico de consumo excesivo de alcohol son elevaciones de los niveles de GGT. De las 3 enzimas, la GGT es la que más precisión diagnóstica

aporta, sin embargo, puede incrementarse en otras enfermedades o con el consumo de fármacos. Otro marcador bioquímico utilizado para determinar el consumo excesivo de alcohol es la transferrina deficiente de carbohidratos (CDT). Sin embargo, este marcador muestra un pequeño beneficio sobre la GGT como marcador del consumo excesivo de alcohol⁵. Los parámetros analíticos en la hepatopatía crónica alcohólica pueden estar alterados, debido a la malnutrición que presentan los pacientes, lo que además puede favorecer un aumento del daño hepático⁶.

La vitamina B₁₂ o cobalamina y el ácido fólico son vitaminas muy importantes para el funcionamiento del organismo. La vitamina B₁₂ junto al ácido fólico participa en la síntesis de DNA, por lo que el déficit de estas vitaminas se ha relacionado con alteraciones en el DNA que pueden favorecer la aparición del cáncer⁷.

Nuestro objetivo es determinar los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y ácido fólico en los pacientes que ingresan por descompensaciones hepáticas y valorar si estos niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y ácido fólico, podrían servir para diferenciar una hepatopatía alcohólica del resto de etiologías.

Pacientes y métodos

Se estudia de forma prospectiva a 39 pacientes que ingresan por descompensación de su hepatopatía crónica en el Hospital Donostia desde febrero a mayo del 2006. La edad de inclusión era entre 18 y 65 años.

Se excluyeron aquellos pacientes con hepatopatía crónica que tomaban antes del ingreso vitamina B₁₂ u otros preparados vitamínicos, a excepción de la vitamina K; los pacientes con tumores asociados; los operados del estómago o del intestino; embarazadas; aquellos pacientes con etiologías mixtas como causa de su hepatopatía (por ejemplo, alcohol más virus de la hepatitis C); los pacientes con etiología indeterminada; aquellos que habían sido transfundidos previamente a la realización de la determinación analítica; pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana o aquellos con enfermedades hematológicas.

Los pacientes eran diagnosticados de hepatopatía crónica si presentaban signos clínicos, alteraciones analíticas y/o hallazgos ecográficos o endoscópicos que indicasen esta enfermedad. Para el diagnóstico de hepatopatía crónica no se exigió la realización de biopsia hepática.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y una analítica en las primeras 72 h del ingreso. Los pacientes fueron seguidos durante 24 meses+/-4 meses tras su inclusión en el estudio.

Los parámetros analíticos que se determinaron fueron los siguientes: vitamina B₁₂, ácido fólico, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina (Hb), sodio, potasio, autoanticuerpos (antimúsculo liso, antimitocondriales, antinucleares, anti gliadina y antitrasglutaminasa), el índice de protrombina, bilirrubina total, creatinina, urea, AST, ALT, el cociente AST/ALT, GG, fosfatasa alcalina, hierro, ferritina, transferrina, plaquetas, colesterol total, triglicéridos, alfafetoproteína, proteína C reactiva, proteínas totales, albúmina, gammaglobulina, inmunoglobulinas (A, G y M) y marcadores virales (antígeno HBs, anticuerpos HBc y VHC). Todas las determinaciones eran realizadas de forma rutinaria en el laboratorio de nuestro hospital.

La concentración sérica de ácido fólico y vitamina B₁₂ fue determinada mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), siguiendo las recomendaciones realizadas por el fabricante y utilizando para ello el analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Los valores considerados como normales en nuestro laboratorio fueron entre 3,1 ng/ml y 12,6 ng/ml, para el ácido fólico, y entre 211 pg/ml y 900 pg/ml, para la vitamina B₁₂.

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos en función del consumo de alcohol. El grupo I, incluía a los pacientes con hepatopatía crónica alcohólica y consumo activo de alcohol. El grupo II eran pacientes diagnosticados en ingresos previos de hepatopatía crónica de etiología alcohólica y que en el ingreso negaban cualquier consumo de alcohol. El grupo III estaba formado por pacientes con hepatopatías crónicas diferentes al alcohol.

Se estableció un grupo control (grupo IV) formado por personas sin hepatopatía que ingresaban en el hospital para realizar intervenciones de cirugía menor (cirugía plástica y estética, artroscopia u operaciones oculares) y los trabajadores del propio hospital. Al grupo control se les realizó también una exhaustiva historia clínica y se recogieron los mismos parámetros analíticos que en el resto de los grupos.

Se estableció la equivalencia de 10 g de alcohol con un vaso de vino o una caña o media copa de licor.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro hospital. Todos los partici-

pantes firmaron el consentimiento informado antes de iniciar el estudio.

Estadística

Para la comparación de las medias de los parámetros analíticos entre los diferentes grupos de estudio se utilizó la prueba t de Student y ANOVA o la U de Mann-Witney, T de Wilcoxon y Kruskal-Wallis, según la distribución de las variables.

Se analizó el poder de discriminación de los parámetros analíticos entre los pacientes con hepatopatía crónica alcohólica frente a otras etiologías, mediante la construcción de curvas ROC y el contraste del área bajo la curva.

Se utilizaron los programas estadísticos SPSS 15.0 y MedCalc 6.12. Se consideró significación estadística cuando la era inferior a $p > 0,05$.

Resultados

Se seleccionaron inicialmente 48 pacientes, de los cuales se excluyeron 9; uno por recibir vitamina B₁₂, 4 por presentar tumores durante del ingreso, uno por presentar gastrectomía, 2 por tener una edad mayor que 65 años y otro por presentar una etiología mixta (alcohol más virus de la hepatitis C). Finalmente, se incluyeron 39 pacientes con hepatopatía crónica y 35 controles (grupo IV). Las características de los pacientes y controles se exponen en la [tabla 1](#). En el grupo I había 16 pacientes, 13 en el grupo II y 10 en el grupo III. De los 10 pacientes del grupo III, en cuatro la etiología fue el virus de la hepatitis C, en cuatro el origen fue autoinmune y en dos, cirrosis biliar primaria. Durante el seguimiento, 10 pacientes (26%) fallecieron o fueron trasplantados. Además, 5 pacientes desarrollaron hepatocarcinomas.

Vitamina B₁₂

El valor de vitamina B₁₂ en los pacientes con hepatopatía crónica fue de 1.151 ± 568 pg/ml y de 440 ± 133 pg/ml en los controles ($p = 0,01$). Un punto de corte de vitamina B₁₂ de 500 pg/ml diferenciaba los pacientes con hepatopatía de los controles. La sensibilidad para ese punto de corte era del 92% y la especificidad del 86,5%, siendo el área bajo la curva de 0,94. El valor de vitamina B₁₂ en el grupo I fue de 1.444 ± 556 pg/ml, 1.160 ± 535 pg/ml en el grupo II y 1.060 ± 591 pg/ml en el grupo III. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de vitamina B₁₂ entre los grupos I, II, III ([tabla 2](#)).

Ácido fólico

El nivel plasmático de ácido fólico en los controles fue de $8,57 \pm 3,8$ ng/ml, frente a $6,68 \pm 2,74$ ng/ml en los pacientes con hepatopatía crónica ($p = 0,02$). Los pacientes con hepatopatía crónica alcohólica (grupo I y II) presentaban niveles de ácido fólico (valor medio: $5,7 \pm 2,1$) más bajos que los pacientes con hepatopatías de otra etiología ($9,3 \pm 2,6$; $p < 0,0005$). También se observaron diferencias

Tabla 1 Características de los pacientes y de los controles

	Hepatopatía crónica n = 39	Controles n = 35	p
Edad media	55,36 ± 16,98	51,68 ± 14,32	0,64
Hombres/mujeres	27/12	18/17	
Peso (kg)	73,46 ± 11,67	70,53 ± 15,32	0,38
Altura (cm)	169 ± 8,4	168,2 ± 10,4	0,71
Índice masa corporal	25,7 ± 4,2	24,7 ± 3,6	0,3
Consumo de alcohol (g/día)	53,7 ± 44,98	7,88 ± 10,5	<0,05
Tabaco (cigarrillos/día)	5,38 ± 17,7	5,24 ± 9,4	0,96
Hb (g/L)	11,69 ± 2,2	13,83 ± 1,03	<0,05
VCM (fL)	96,6 ± 8,09	89,7 ± 4,15	<0,05
Sodio (mEq/L)	136,3 ± 3,77	141,1 ± 1,59	<0,05
Potasio (mEq/L)	4,19 ± 0,87	4,37 ± 0,34	0,23
Tiempo de protrombina (%)	56,9 ± 15,1	95,3 ± 6,23	<0,05
Bilirubina (mg/dl)	7,58 ± 7,55	0,56 ± 0,23	<0,05
Creatinina (mg/dl)	1,21 ± 1	0,77 ± 0,19	0,055
AST (U/L)	122 ± 243,33	18,85 ± 7,02	<0,05
ALT (U/L)	101,23 ± 266,8	19,6 ± 9,5	0,06
AST/ALT	1,74 ± 0,85	1,04 ± 0,33	<0,05
GGT (U/L)	227,56 ± 283,6	21,95 ± 17,26	<0,05
Fosfatasa alcalina (U/L)	130,66 ± 91,18	61,57 ± 15,65	<0,05
Hierro (µg/dl)	107,4 ± 52,1	71,45 ± 31,29	<0,05
Ferritina (ng/ml)	842,32 ± 881,03	103,75 ± 101,6	<0,05
Transferrina (mg/dl)	148,97 ± 68,8	237,34 ± 45,6	<0,05
Plaquetas	109,43 ± 50,4	240,78 ± 48,7	<0,05
Leucocitos	6,47 ± 3,24	7,28 ± 2,61	0,26
Colesterol (mg/dl)	126 ± 45	180,69 ± 47,9	<0,05
Triglicéridos (mg/dl)	85,8 ± 38,5	85,87 ± 51,7	1
Proteínas totales (g/dl)	6,65 ± 0,8	7,06 ± 0,55	<0,05
Albumina (g/dl)	3,3 ± 0,59	4,13 ± 0,4	<0,05
Gamma globulina (g/dl)	1,95 ± 0,64	1,09 ± 0,23	<0,05
IgG (g/L)	15,28 ± 6,5	9,46 ± 2,66	<0,05
IgA (g/L)	6,18 ± 2,39	2,27 ± 0,93	<0,05
IgM (g/L)	1,82 ± 0,92	1,16 ± 0,54	<0,05
Vitamina B ₁₂ /ácido fólico	229,58 ± 149,75	63,06 ± 37,93	<0,05
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	1,251 ± 568	440 ± 133	<0,05
Ácido fólico (ng/ml)	6,68 ± 2,74	8,57 ± 3,8	<0,05
Proteína C reactiva (mg/l)	21,6 ± 25,5	2,52 ± 3,84	<0,05

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamilttransferasa; VCM: volumen corpuscular medio.

significativas en el cociente B₁₂/fólico (p = 0,003) entre los grupos I y II vs. III (tabla 2).

AST y ALT

En los pacientes con hepatopatía alcohólica se observaron incrementos en los niveles plasmáticos de AST y el ratio AST/ALT era mayor a 2 en los pacientes con hepatopatía etílica activa y significativamente superior a los grupos II y III (p = 0,002). Otros parámetros como el VCM también fue significativamente superior en el grupo I frente al grupo III (p = 0,048). La GGT fue superior en el grupo I frente al grupo II y III (p = 0,01) (tabla 2).

Alteraciones analíticas y etiología de la hepatopatía crónica

En la tabla 2 se describen los parámetros analíticos en función de la etiología de la hepatopatía crónica. El ácido

fólico, la vitamina B₁₂, el cociente vitamina B₁₂/ácido fólico y la IgA eran los parámetros analíticos que más se asociaban a una etiología etílica de la hepatopatía. Cuando relacionamos los valores plasmáticos de vitamina B₁₂ en los pacientes cirróticos con otros parámetros, observamos cómo existía una correlación intensamente positiva con la IgA (0,45; p = 0,035) y el VCM (0,42; p = 0,042), y menos intensa con los valores de GGT (0,27; p = 0,005) y el cociente AST/ALT (0,23; p = 0,034). Además, la vitamina B₁₂ se correlacionaba de forma intensa, pero negativa, con el índice de protrombina (0,38; p = 0,02) y el número de plaquetas (0,27; p = 0,038).

La sensibilidad y la especificidad del cociente vitamina B₁₂/ácido fólico para el diagnóstico de la hepatopatía variaban según el punto de corte establecido (fig. 1). Cuando el punto de corte del cociente vitamina B₁₂/ácido fólico era de 118, la sensibilidad y especificidad para detectar hepatopatía alcohólica era del 89 y 70%, respectivamente. Cuando el punto de corte se aumentaba

Tabla 2 Valores plasmáticos en los diferentes grupos de pacientes con hepatopatía

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor de p (ANOVA)
VCM (fl)	100,1 ± 7,4	96,4 ± 8,4	91,3 ± 6,3	0,02
AST (U/l)	97,3 ± 49,5	69,6 ± 117,1	229,6 ± 457,9	0,26
ALT (U/l)	43,1 ± 1	45,4 ± 59,9	266,8 ± 504,4	0,07
AST/ALT	2,3 ± 0,8	1,5 ± 0,6	1,2 ± 0,8	0,001
GGT (U/l)	349,1 ± 361,9	141,1 ± 199,8	136,8 ± 134,6	0,07
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	1.444,2 ± 556,5	1.160,3 ± 535,1	1.059,8 ± 591,0	0,19
Ácido fólico (ng/ml)	5,1 ± 1,5	6,5 ± 2,6	9,4 ± 2,6	0,000
Vitamina B ₁₂ /ácido fólico	307,9 ± 150,0	218,5 ± 140,3	117,6 ± 74,9	0,004
Ferritina (ng/ml)	971,6 ± 957,4	902,0 ± 964,1	532,9 ± 591,6	0,5
Plaquetas	103,0 ± 47,1	105,2 ± 49,9	125,0 ± 57,8	0,5
IgG (g/L)	15,8 ± 5,6	11,5 ± 4,8	19,5 ± 7,3	0,01
IgA (g/L)	7,9 ± 1,8	5,9 ± 2,2	4,1 ± 1,6	0,000
IgM (g/L)	1,6 ± 0,7	1,8 ± 1,0	2,02 ± 1,1	0,6
Proteínas totales (g/dl)	6,8 ± 0,9	6,4 ± 0,8	6,8 ± 0,9	0,41
Albúmina (g/dl)	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,8	0,69
Gammaglobulina (g/dl)	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,6	2,2 ± 0,7	0,17
Colesterol (mg/dl)	131,7 ± 49,2	121,3 ± 39,8	122,8 ± 15,1	0,81
Triglicéridos (mg/dl)	89,2 ± 38,6	67,9 ± 22,4	102,0 ± 47,7	0,10

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaglutamiltransferasa; VCM: volumen corpuscular medio.

a 231, la sensibilidad era del 50% y la especificidad del 90%.

En las figura 2 se representa las comparaciones de la curva ROC del cociente vitamina B₁₂/ácido fólico frente a las curvas del cociente AST/ALT, VCM y GGT. En los 3 casos, el área bajo la curva del cociente vitamina B₁₂/ácido fólico era superior: 0,84 vs. 0,79 (AST/ALT), 0,84 vs. 0,76 (VCM) y 0,84 vs. 0,63 (GGT). Solo las diferencias con la GGT eran estadísticamente significativas (p = 0,04).

Pronóstico y niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y ácido fólico

No se observó un peor pronóstico (fallecimiento o trasplante hepático) en función de los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂, ácido fólico o el cociente vitamina B₁₂/ácido fólico (tabla 3). Tampoco objetivamos diferencias entre los pacientes con tumores frente aquellos sin tumores.

Discusión

En este estudio observamos como los pacientes cirróticos que ingresan por complicaciones presentan niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ altos, mientras que los niveles plasmáticos de ácido fólico eran bajos. Es conocida cómo la malnutrición es una complicación habitual de los pacientes con enfermedad hepática avanzada, sobre todo en los estadios B y C de Child⁸. En estos pacientes se producen déficits de diferentes macronutrientes, vitaminas y en el ácido fólico. Entre las causas que lo producen están, entre otros, una inadecuada toma de alimentos y, por otro lado, el efecto tóxico del alcohol y sus metabolitos⁹. Los pacientes con enfermedad hepática que, a la vez están desnutridos, tienen un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y de mortalidad tras la cirugía¹⁰. Nosotros no hemos observado una peor evolución en función de los

niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ o de ácido fólico. Sin embargo, esta asociación no se puede descartar en base a nuestro estudio, se requieren futuros estudios específicos que intenten responder esta pregunta con un mayor número de pacientes.

Las concentraciones séricas de ácido fólico son más bajas en los pacientes alcohólicos que consumen más de 80 g de alcohol al día^{11,12}. Más de 2 tercios de estas personas tienen concentraciones bajas de ácido fólico^{13,14}. En nuestro estudio observamos como los pacientes con hepatopatía alcohólica tenían niveles más bajos de ácido fólico que los pacientes con hepatopatía producida por otras causas, lo que puede ayudar a discriminar la etiología de la hepatopatía. El déficit de ácido fólico era una de las alteraciones nutricionales más frecuentes encontradas en los pacientes con hepatopatía alcohólica. Entre las posibles causas están una ingesta inadecuada de alimentos ricos en folatos, una malabsorción intestinal y, menos probable, un efecto tóxico del alcohol¹⁵⁻¹⁷. A pesar de que no hemos observado una peor evolución en estos pacientes, nos parece razonable suministrar suplementos de ácido fólico, sobre todo, en aquellos con una etiología alcohólica.

Por el contrario, en los alcohólicos los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ están aumentados¹⁷⁻²¹. Existen menos estudios que determinen los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ en pacientes con hepatopatía crónica y, menos aún, que diferencien estos niveles en función de la etiología. Blasco et al¹³ describen como los pacientes alcohólicos con hepatopatía de grado leve a moderado presentaban niveles plasmáticos más bajos de vitamina B₁₂ que los controles. En nuestro estudio observamos como los pacientes con hepatopatía crónica presentaban niveles plasmáticos más elevados de vitamina B₁₂ que los controles. Esta diferencia con el estudio de Blasco et al¹⁴ puede ser debido a que nuestros pacientes presentaban hepatopatías más avanzadas, lo que les obligaba a ingresar por descompensaciones. En las enfermedades hepáticas se produce un aumento debido a

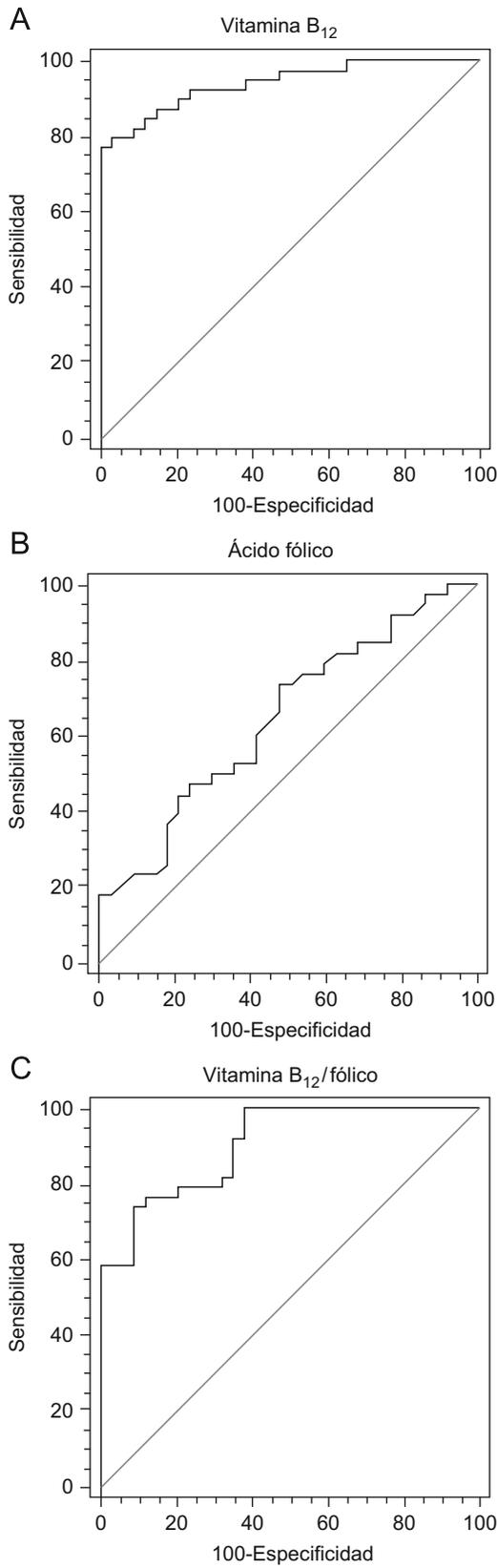


Figura 1 A) Análisis de curvas ROC para discriminar pacientes con enfermedad hepática y personas sin hepatopatía según los valores plasmáticos de vitamina B₁₂, B) ácido fólico y C) cociente de vitamina B₁₂/ácido fólico.

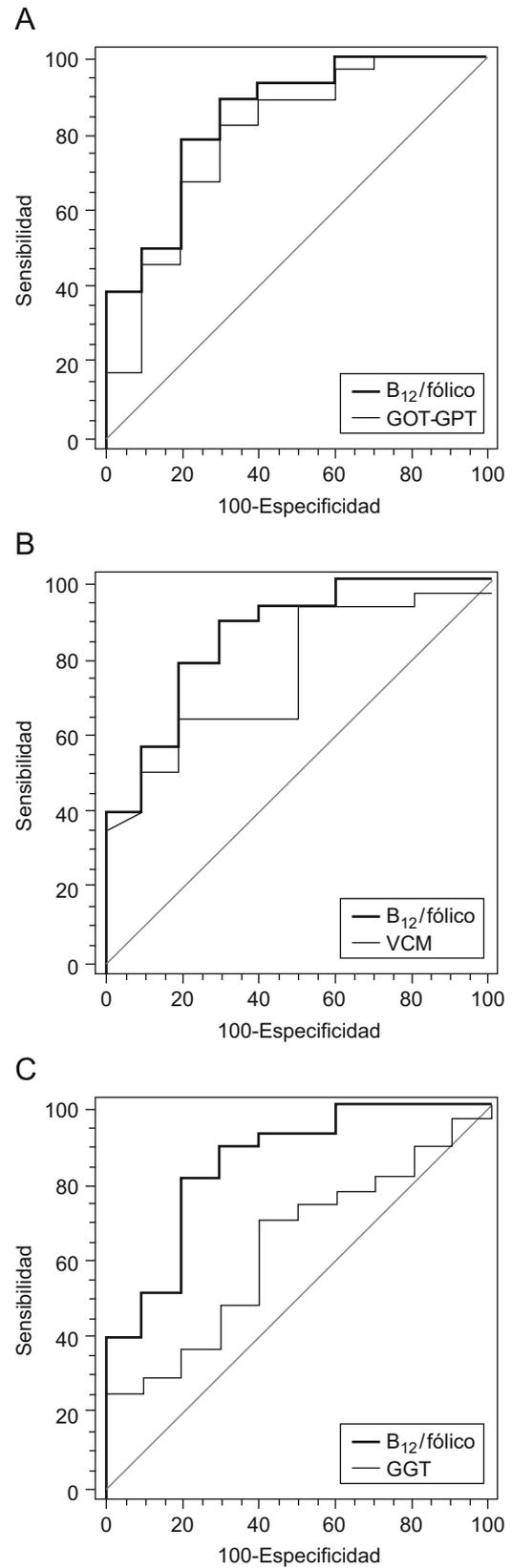


Figura 2 Comparación en curvas ROC del ratio de vitamina B₁₂/ácido fólico con otros parámetros bioquímicos utilizados en el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica. A) Comparación con el cociente AST/ALT, B) VCM, y C) GGT.

Tabla 3 Pronóstico de los pacientes y riesgo de desarrollar tumores, según los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y ácido fólico

	Vivos	Muertos o transplantados	p	Hepatocarcinoma	p
Vitamina B ₁₂	1.213,2	1.284,2	0,7	1.486,9	0,9
Ácido fólico	7,2	6,4	0,4	5,6	0,8
Vitamina B ₁₂ /ácido fólico	216,1	239,9	0,7	269,1	0,5

su liberación de las células hepáticas por citólisis y por una disminución en su aclaramiento, debido al mal funcionamiento hepático^{20,21}. Kanazawa y Herbert²² observaron cómo los alcohólicos tenían concentraciones bajas de vitamina B₁₂ en el hígado y altas a nivel plasmático, cuando se comparaba con personas abstémicas. Estos hallazgos sugieren cómo se produce una retención de cobalamina en los tejidos periféricos, seguida por una acumulación de esta vitamina en el plasma. Un punto de corte de 500 pg/ml en los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ diferenciaba a las personas sanas de pacientes con hepatopatía, siempre que se cumplan los criterios de exclusión referidos en nuestro estudio. Además, observamos como los pacientes con hepatopatía alcohólica tenían niveles plasmáticos más altos de vitamina B₁₂, y, por lo tanto, este parámetro podría ayudar a diferenciar la etiología de la hepatopatía. El cociente entre la vitamina B₁₂ y el ácido fólico discriminaba mejor la etiología alcohólica de otras causas de hepatopatía. Cuando se comparaba este cociente con otros parámetros analíticos utilizados para el diagnóstico etiológico de la hepatopatía etílica como la GGT, VCM o el cociente AST/ALT, se observaba cómo el poder de discriminación del cociente entre la vitamina B₁₂ y el ácido fólico era mayor.

El ácido fólico y la vitamina B₁₂ son coenzimas del metabolismo homocisteína-metionina y sus déficits se relacionan con un incremento de la homocisteína en suero. Cuando hay deficiencia de alguna de estas vitaminas, los niveles de homocisteína en sangre aumentan. Los niveles altos de homocisteína se han relacionado con la arteriosclerosis y la cardiopatía isquémica. Los alcohólicos tienen niveles elevados de homocisteína y un incremento de su riesgo vascular^{14,23,24}. La asociación entre la homocisteína total y la cardiopatía isquémica ha sido fuertemente relacionada por diferentes metaanálisis²⁵. El déficit de ácido fólico altera el metabolismo de la metionina, el cual se asocia a una alteración del DNA y un incremento de la apoptosis hepatocelular en modelos animales a los que se administra dietas deficientes en ácido fólico o con una exposición crónica excesiva de etanol^{26,27}. También el ácido fólico y la vitamina B₁₂ intervienen en la síntesis de proteínas que son esenciales en la integridad y función de las membranas celulares, así como en el transporte de metabolitos y transmisión de señales²⁸. Estudios epidemiológicos y de cohortes muestran discrepancias en relación al efecto que puedan tener las concentraciones de ácido fólico y vitamina B₁₂ en la aparición de tumores²⁹ o con un aumento de la mortalidad por este motivo^{30,31}. Podría ocurrir que, las alteraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ y ácido fólico en los pacientes cirróticos tuvieran relación con un peor pronóstico (hepatocarcinoma, trasplante y mortalidad). En nuestro estudio no hemos encontrado un peor pronóstico en pacientes cirróticos según los niveles plasmá-

ticos de vitamina B₁₂ y ácido fólico. No obstante, pensamos que es necesaria suplementar la dieta de los cirróticos con ácido fólico para prevenir posibles daños derivados de su déficit. Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones, como son la no realización de biopsia hepática en los pacientes con hepatopatía o el pequeño número de pacientes con hepatopatía no alcohólica.

En conclusión, observamos cómo los pacientes cirróticos presentan niveles plasmáticos altos de vitamina B₁₂ y bajos de ácido fólico. Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ pueden diferenciar población sana de pacientes con hepatopatías crónicas. El cociente vitamina B₁₂/ácido fólico podría ser útil en el diagnóstico de la cirrosis de etiología alcohólica. Se necesitan más estudios que verifiquen estos hallazgos.

Financiación

CIBEREHD Y CIBERESP están financiados por el Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver test. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management, 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Sanders; 2002. p. 1227-37.
- National Institute on alcohol abuse and alcoholism. Alcohol Alert 19; alcohol and the liver. PH 329. Rockville, MD: the Institute, 1993.
- DeBaakey SF, Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. Surveillance Report #41. Liver Cirrhosis Mortality in the United States, 1970-93. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 1996.
- Marsano LS, Mendez C, Hill D, Barve S, Mc Clain CJ. Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease and its complications. Alcohol Res Health. 2003;27:247-56.
- Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A, Tabakoff B, WHO/ISBRA Study Group. CDT, GGT, and AST As Markers of Alcohol Use: The WHO/ISBRA Collaborative Project. Alcoholim Clin Exp Res. 2002;26:332-9.
- Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health. 2003;27:220-31.
- Wu LL, Wu JT. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. Clin Chim Acta. 2002;322:21-8.

8. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Pascoli LD, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17:445–50.
9. Gloria L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, et al. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:485–9.
10. Merli M, Riggio O, Dally, PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology*. 1996;23:1041–6.
11. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadean MR, Camilo ME, Resende MP, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:220–4.
12. Halifeoglu I, Gur B. Plasma trace elements, vitamin B12, folate, and homocysteine levels in cirrhotic patients compared to healthy controls. *Biochemistry*. 2004;69:693–6.
13. Savage D, Lidenbaum J. Anemia in alcoholics. *Medicine*. 1986;65:322–38.
14. Blasco C, Caballería J, Deulofeu R, Lligoña A, Parés A, Lluís JM, et al. Prevalence and mechanisms of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:1044–8.
15. Purohit V, Abdelmalek MF, Barve S, Benevenga NJ, Halsted CH, Kaplowitz N, et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:14–24.
16. Herbert V, Zaluski R, Davidson CS. Correlation of folate deficiency with alcoholism and associated macrocytosis, anemia and liver disease. *Ann Intern Med*. 1963;58:977–88.
17. Klipstein FA, Lindenbaum J. Folate deficiency in chronic liver disease. *Blood*. 1965;25:443–56.
18. Kazimierska E, Czestochowska E. Serum homocysteine, vitamin B12 and folic acid concentrations in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Pol Merkuriusz Lek*. 2003;15:140–3.
19. Majumdar SK, Shaw GK, O’Gorman P, Aps EJ, Offerman EL, Thomson AD. Blood vitamin status (B1, B2, B6, folic acid and B12) in patients with alcoholic liver disease. *Int J Vitam Nutr Res*. 1982;52:266–71.
20. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem*. 2003;36:585–90.
21. Lambert D, Benhayoun S, Adajalla C. Alcoholic cirrhosis and cobalamin metabolism. *Digestion*. 1997;58:64–71.
22. Kanazawa S, Herbert V. Total corrinoid, cobalamin and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alcoholism. *Lab Invest*. 1985;53:108–10.
23. De La Vega MJ, Santolaria F, Gonzalez-Reimers E, Alemán MR, Milena A, Martínez-Riera A, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Alcohol*. 2001;25:59–67.
24. Hultberg B, Berglund M, Andersson A, Frank A. Elevated plasma homocysteine in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17:687–9.
25. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015–2.
26. Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, Niemelä O, Parkkila S, Garrow TA, et al. Folate deficiency disturbs hepatic methionine metabolism and promotes liver injury in the ethanol-fed micropig. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:10072–7.
27. Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM. Folate deficiency, methionine metabolism, and alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2002;27:169–72.
28. Djalali M, Champigneulle B, Gueant JL. Increased serum corrinoids correlates with disease severity and Ig A levels in alcoholic cirrhosis. *Digestion*. 1988;4:215–22.
29. Schernhammer E, Wolpin B, Rifai N, Cochrane B, Manson JA, Ma J, et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts. *Cancer Res*. 2007;67:5553–60.
30. Yang Q, Bostick RM, Friedman JM, Flanders WD. Serum folate and cancer mortality among US adults: findings from the third National Health and Nutritional Examination Survey linked mortality file. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1439–1447.
31. Galván-Portillo MV, Oñate-Ocaña LF, Pérez-Pérez GI, Chen J, Herrera-Goepfert R, Chichu-Amparan L, et al. Dietary folate and vitamin B12 intake before diagnosis decreases gastric cancer mortality risk among susceptible MTHFR 677TT carriers. *Nutrition*. 2010; 26:201–8, doi:10.1016/j.nut.2009.05.006.