

Pautas para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la cobalamina y el folato

Vinod Devalia,¹ Malcolm S. Hamilton,² y Anne M. Molloy³ en representación del Comité Británico de Normas en Hematología

¹Hospital Princesa de Gales, Bridgend, Dublín, Dublín, Irlanda

²Hospital Royal Devon y Exeter, Exeter, Reino Unido y

³Facultad de Medicina, Trinity College

Resumen de las recomendaciones clave

- 1 El cuadro clínico es el factor más importante para evaluar la importancia de los resultados de las pruebas que evalúan el estado de la cobalamina porque no existe una prueba "estándar de oro" para definir la deficiencia.
 - 2 La cobalamina sérica sigue siendo actualmente la prueba de primera línea, junto con el ácido metilmalónico plasmático de segunda línea para ayudar a aclarar las incertidumbres de las deficiencias bioquímicas/funcionales subyacentes. La holotranscobalamina sérica tiene potencial como prueba de primera línea, pero aún puede existir una "zona gris" indeterminada. La homocisteína plasmática puede ser útil como prueba de segunda línea, pero es menos específica que el ácido metilmalónico. La disponibilidad de estas pruebas de segunda línea es limitada actualmente. No es posible establecer puntos de corte definitivos para definir estados de deficiencia clínica y subclínica, dada la variedad de metodologías utilizadas y las cuestiones técnicas, y se deberían establecer rangos de referencia locales.
 - 4 En presencia de discordancia entre el resultado de la prueba y fuertes características clínicas de deficiencia, no se debe retrasar el tratamiento para evitar deterioro neurológico.
- Se recomienda el tratamiento de la deficiencia de cobalamina de acuerdo con el Formulario Nacional Británico. La terapia oral puede ser adecuada y aceptable siempre que se tomen las dosis adecuadas y no haya problemas de cumplimiento.
- El folato sérico ofrece una capacidad diagnóstica equivalente al folato de los glóbulos rojos y es la prueba de primera línea de elección para evaluar el folato estado.

Palabras clave: cobalamina, folato, holotranscobalamina, ácido metilmalónico, anticuerpo del factor intrínseco.

La medición de la cobalamina y el folato séricos constituye un factor proporción considerable del volumen de pruebas de rutina en los laboratorios de hematología y química clínica, realizadas para un amplio espectro de condiciones clínicas (descritas en la Tabla I).

Correspondencia: Vinod Devalia, c/o BCSH Secretario, Sociedad Británica de Hematología, 100 White Lion Street, Londres N1 9PF, Reino Unido.
Correo electrónico: bcsh@bsh.org.uk

Publicado por primera vez en línea el 18 de junio de 2014 doi: 10.1111/bjh.12959

Las directrices anteriores de la Sociedad Británica de Hematología sobre la investigación y el diagnóstico de las deficiencias de cobalamina y folato (Comité Británico de Normas en Hematología, 1994) se publicaron hace 20 años y esta actualización refleja cambios en el diagnóstico y la práctica clínica.

Estas directrices tienen por objeto proporcionar un enfoque basado en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos relacionados con la cobalamina y el folato. Sin embargo, dicha evidencia, en particular en forma de ensayos controlados aleatorizados, es insuficiente. Como resultado, estas directrices proporcionan un enfoque pragmático para la evaluación y el tratamiento de los trastornos relacionados con la cobalamina y el folato, con recomendaciones basadas, en la medida de lo posible, en el sistema GRADE (Apéndice I: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>).

En la mayoría de las situaciones, las recomendaciones se basan inevitablemente más en el criterio clínico y el consenso que en datos objetivos de laboratorio. La Tabla II proporciona una guía clínica para la evaluación del paciente en la evaluación de la deficiencia de cobalamina o folato.

El Grupo de Redacción de Guías (GWG) revisó publicaciones hasta 2013 identificadas a través de las bases de datos Pubmed y Cochrane utilizando términos de índice como cobalamina, vitamina B12, folato, ácido metilmalónico (MMA), homocisteína, holo-transcobalamina y combinados con deficiencia, tratamiento, embarazo, anticonceptivos orales, metformina, cirugía bariátrica e infancia. La revisión inicial del manuscrito fue realizada por miembros del Grupo de Trabajo de Hematología General del Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH), el comité ejecutivo y un grupo de expertos formado por hematólogos del Reino Unido.

Deficiencia de cobalamina

En pacientes con anemia megaloblástica clásica, la presencia de un nivel bajo de cobalamina sérica y la evaluación objetiva de la respuesta en términos de aumento de la concentración de hemoglobina delimitan claramente la vía de tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tienen un cuadro tan claro. La presentación neurológica (neuropatía periférica, degeneración combinada subaguda de la médula) puede ocurrir en ausencia de cambios hematológicos, y el tratamiento temprano es esencial para evitar la discapacidad neurológica permanente. Los niveles bajos de cobalamina de significado incierto pueden ocurrir con síntomas inespecíficos.

Tabla I. Resumen de las causas de la deficiencia de cobalamina y folato.

Sector Población	Causa	Deficiencia de cobalamina	Deficiencia de folato
Todas las edades	Infecciones	H. pylori, Giardia lamblia, tenia del pescado	-
	Malabsorción	Anemia perniciosa	Baja biodisponibilidad
	Condiciones médicas	Resección gástrica por obesidad o cáncer, inflamación del intestino delgado debido a enfermedad celiaca, esprúe tropical, enfermedad de Crohn enfermedad	Inflamación del intestino delgado debido a enfermedad celiaca, esprúe tropical, enfermedad de Crohn enfermedad
	Ingesta dietética inadecuada	Baja ingesta de alimentos ricos en cobalamina	Baja ingesta de ácido fólico o rico en folato. alimentos fortificados
Bebés y niños	Trastornos genéticos	Deficiencia de transcobalamina, Imerslund Síndrome de Grasbeck, otra cobalamina mutaciones	Mutaciones en el gen SLC46A1 (PCFT; HGNC) 30521) gen (folato acoplado a protones) deficiencia del transportador)
	Ingesta dietética inadecuada	Dieta vegetariana estricta (vegana) materna en Embarazo. Adherencia a una dieta vegana post-destete	-
Mujeres en edad fértil edad	Embarazo y lactancia	Adherencia a una dieta baja en cobalamina durante El embarazo puede provocar signos metabólicos de Deficiencia en el tercer trimestre	Deficiencia materna secundaria a alta carga fetal y los requisitos infantiles
Personas mayores	Malabsorción	Aclorhidria por gastritis atrofica y Inhibidores de la bomba de protones: resultados en Malabsorción de cobalamina unida a los alimentos. Los síntomas pueden desarrollarse lentamente porque La secreción del factor intrínseco continúa. Por lo tanto, el reciclaje enterohepático de La cobalamina no se ve afectada	Baja biodisponibilidad

y sin anemia. Además, los pacientes con síntomas clínicos fuertes

Las características de la deficiencia de cobalamina pueden tener niveles séricos de cobalamina. niveles que se encuentran dentro del rango de referencia (nivel de cobalamina falso normal). Como resultado, se pueden utilizar otras pruebas para intentar determinar una deficiencia funcional o bioquímica subyacente (revisado en Quadros, 2010; Fedosov, 2012). Estas pruebas, La homocisteína plasmática, la MMA plasmática y la holotranscobalamina sérica pueden ayudar, pero actualmente no están ampliamente disponibles. Los puntos de corte para indicar deficiencia varían entre diferentes laboratorios (Carmel, 2011; Heil et al, 2012). Además, su Su papel no está claramente definido en el contexto del diagnóstico de rutina. Por lo tanto, actualmente no existe una prueba "estándar de oro" para la diagnóstico de deficiencia de cobalamina (Solomon, 2005; Herrmann y Obeid, 2012).

Dado que las vías bioquímicas de la cobalamina y

Los niveles de folato están estrechamente relacionados y los pacientes muestran resultados similares. Características clínicas de ambas deficiencias, evaluación de la cobalamina. y el estado del folato generalmente se realiza al mismo tiempo. En presencia de una verdadera deficiencia de cobalamina, el folato sérico suele ser normal o puede estar elevada. Sin embargo, un nivel bajo de cobalamina sérica Se puede encontrar un nivel elevado de folato en presencia de deficiencia de folato.

Pruebas para confirmar/diagnosticar la deficiencia de cobalamina

Volumen celular medio y examen del frotis sanguíneo. Identificación de neutrófilos hipersegmentados, definidos como >5% de neutrófilos con cinco o más lóbulos y la presencia de macrocitos ovalados, puede sugerir deficiencia de cobalamina o folato, pero

No son sensibles en la deficiencia temprana de cobalamina (Carmel et al, 1996a) y no son específicos para él (Westerman et al, 1999). Macrocitos ovoides, neutrófilos hipersegmentados y megaloblastos circulantes en el frotis sanguíneo y células megaloblásticas. Los cambios en la médula ósea son características típicas del cuadro clínico. deficiencia de cobalamina. Sin embargo, un volumen celular medio elevado (MCV) no es un indicador específico de deficiencia de cobalamina (Galloway y Hamilton, 2007) y debe considerarse la posibilidad de un síndrome mielodisplásico subyacente (tener se excluyeron el exceso de alcohol, drogas y otras causas de un VCM elevado).

La ausencia de un VCM elevado no se puede utilizar para excluir

La necesidad de realizar pruebas de cobalamina porque el deterioro neurológico ocurre con un VCM normal en el 25% de los casos. (Lindenbaum y otros, 1988; Heaton y otros, 1991).

Cobalamina sérica. Actualmente, el análisis de cobalamina sérica es el método más utilizado.

Prueba diagnóstica de rutina inicial estándar. Cuantifica tanto las formas 'inactivas' (transcobalamina I- y transcobalamina III-unida, ahora denominada holohaptocorrina) y la forma 'activa' (unida a transcobalamina II, ahora denominada holotranscobalamina) de cobalamina en suero. Es ampliamente Método automatizado, disponible y de bajo costo basado en la unión del factor intrínseco de cobalamina y la inmunoluminiscencia. ensayos basados en la citotoxicidad. Sin embargo, carece de la especificidad y sensibilidad requerido de una prueba diagnóstica robusta (ver Apéndice II).

Hay varios ensayos registrados en el Reino Unido. Servicio Nacional de Evaluación Externa de la Calidad (UK NEQAS)

Pauta

Tabla II. Características clínicas para orientar al clínico en casos de sospecha de deficiencia de cobalamina o folato.

Característica clínica	Posible causa de deficiencia de cobalamina o folato
Anemia	Excluir otras causas, incluidos trastornos hematológicos. (por ejemplo, malignidad, mielodisplasia, hemólisis), hipotiroidismo, enfermedad crónica de trastornos del hígado, etc.
Evaluación de la dieta	Deficiencia dietética
¿El paciente es vegano o vegetariano?	
¿El paciente es anoréxico o tiene modas alimentarias o mala dieta?	
Antecedentes personales y familiares de enfermedad autoinmune	Los antecedentes familiares positivos o las condiciones autoinmunes personales aumentan la probabilidad de...
¿El paciente, sus padres o hermanos tienen vitiligo, hipotiroidismo o anemia perniciosa?	Probabilidad de prueba de anemia perniciosa
Antecedentes de glositis o ulceración bucal.	La glositis es una presentación común de niveles bajos de cobalamina y úlceras en la boca. Puede reflejar deficiencia de folato.
Antecedentes de parestias, inestabilidad, neuropatía periférica. (particularmente la propiocepción)	Diferencial amplio que incluye deficiencia de cobalamina, diabetes, síndrome del túnel carpiano, paraproteïnemia, otras causas. Nótese que la presentación neurológica de la deficiencia de cobalamina puede ocurrir a pesar de los índices hematológicos normales.
Características de la malabsorción	La esteatorrea puede deberse a una enfermedad pancreática o del intestino delgado.
Pregunte sobre heces pálidas, movimientos intestinales nocturnos, dolor abdominal, ulceración bucal o perianal.	como la enfermedad celíaca
Considerar antecedentes de pancreatitis por exceso de alcohol.	La enfermedad ileal terminal con ulceración bucal y perianal puede deberse a la enfermedad de Crohn
Pregunte sobre cirugías de estómago previas, incluida gastrectomía parcial, cirugía bariátrica o resección del intestino delgado, que puede tener	La gastrectomía provocará un agotamiento gradual de las reservas de cobalamina, con deficiencia que ocurre 1 a 2 años después de la cirugía.
Ocurrió como parte de una hemicolectomía.	
Pregunte sobre el historial de consumo de drogas	
Inhibición prolongada de la bomba de protones	El omeprazol o equivalente da como resultado un pH gástrico de 30, esto puede afectar la liberación de cobalamina de los alimentos y la causa de niveles bajos de cobalamina
Metformina	La metformina puede causar malabsorción y niveles bajos de cobalamina.
Píldora anticonceptiva de estrógeno	Puede estar asociado con una reducción leve en los niveles de cobalamina.
Embarazo	Los suplementos de folato antes del embarazo son importantes para reducir el riesgo de enfermedades neuronales defectos del tubo
	Los niveles bajos de cobalamina detectados en el tercer trimestre pueden ser fisiológicos
Deterioro neurocognitivo en los ancianos	Los niveles bajos de cobalamina de significado incierto en los ancianos pueden ser asociados con deterioro neurocognitivo. Niveles bajos de cobalamina o folato
	Los niveles pueden reflejar una mala alimentación como parte de un mal estado general.

esquema, y el coeficiente general de variación del rendimiento entre diferentes ensayos es del 5 al 15%, con diferencias entre métodos. sesgos de más del 10% o menos del 20% de todos los laboratorios media recortada. Algunos análisis pueden dar resultados normales falsos en sueros con anticuerpos anti-factor intrínseco de alto título (Hamilton et al, 2006, 2010; Carmel y Agrawal, 2012). No es Esté completamente claro qué debe considerarse como clínicamente normal. nivel de cobalamina sérica, aunque se ha propuesto que una La cobalamina sérica de <148 pmol/l (200 ng/l) tendría un Sensibilidad para diagnosticar la deficiencia real de cobalamina del 97 % (Snow, 1999; Carmel y Sarrai, 2006). Es aún menos claro ¿Qué niveles de cobalamina sérica representan una deficiencia "subclínica", es decir, una cobalamina sérica baja en ausencia de síntomas clínicos? síntomas. Un problema adicional al comparar diferentes ensayos y resultados de diferentes laboratorios, son las unidades para Informe de los niveles séricos de cobalamina. Algunos los indican en ng/l. y algunos en pmol/l (1 pmol/l = 1355 ng/l). A pesar de la En ausencia de un método de medición de referencia internacional, existe un estándar internacional (Thorpe et al., 2007) que puede facilitar la armonización de la presentación de informes en el futuro.

El establecimiento de rangos de referencia por parte de laboratorios individuales puede ser un desafío debido al nivel de cobalamina sérica Puede verse afectado por muchas variables, es decir, dieta, embarazo, suplementos vitamínicos, píldoras anticonceptivas, metformina, etc. La mejor manera de realizarlo es mediante estudios sólidos que tengan en cuenta dichas variables por parte del fabricante. Los laboratorios pueden informar Sus resultados se ajustaron en relación con el sesgo de ensayo de la media de consenso en las encuestas NEQAS del Reino Unido. La exploración de la sensibilidad y especificidad del ensayo por parte de un laboratorio puede realizarse mediante Análisis de la curva característica de funcionamiento del receptor, utilizando MMA o un marcador metabólico alternativo apropiado, para definir la evidencia de alteración metabólica debido a la deficiencia de cobalamina [como en (Valente et al, 2011)].

Homocisteína total plasmática (tHcy). Deficiencia de cobalamina produce una elevación de la homocisteína plasmática total (tHcy). La tHcy plasmática es un biomarcador sensible de la deficiencia de cobalamina y aumenta temprano en el curso de la deficiencia, a veces síntomas anteriores y progresa a medida que empeora la deficiencia. Sin embargo, la tHcy no es específica de la deficiencia de cobalamina, ya que Las concentraciones de tHcy también están elevadas en caso de deficiencia de folato,

Deficiencia de B6 y en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo y como resultado de ciertos polimorfismos genéticos.

En el laboratorio clínico, la tHcy plasmática se mide mediante diversas técnicas. No hay consenso sobre el rango de referencia, aunque la mayoría de los laboratorios consideran que una concentración superior a 15 $\mu\text{mol/l}$ es indicativa de hiperhomocisteinemia.

Sin embargo, cada laboratorio debe determinar sus propios rangos de referencia.

Una desventaja importante de la utilidad clínica de la tHcy es que la recolección y el procesamiento de la muestra son fundamentales, ya que la muestra de plasma debe mantenerse fría y luego centrifugarse y retirarse de los glóbulos rojos dentro de las 2 horas posteriores a la recolección.

Ácido metilmalónico plasmático (MMA). El MMA plasmático aumenta en caso de deficiencia de cobalamina. Sin embargo, también puede estar falsamente elevado en sujetos con enfermedad renal, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y hemoconcentración. A pesar de estas limitaciones, niveles excepcionalmente altos de MMA plasmático ($>0,75 \mu\text{mol/l}$) casi invariablemente indican deficiencia de cobalamina.

El MMA plasmático se cuantifica mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas. Por lo tanto, se trata de una prueba de alto coste que ha impedido su uso generalizado. En Gran Bretaña no existe un sistema nacional de evaluación de la calidad rutinaria para los ensayos de MMA plasmático.

Los intervalos de referencia normales de corte altos para el MMA plasmático varían de 0,27 a 0,75 $\mu\text{mol/l}$ (Heil et al, 2012). El GWG recomienda estudios nacionales colaborativos para determinar los valores de referencia.

rangos de referencia.

Holotranscobalamina. La holotranscobalamina (HoloTC), la fracción "activa" de la cobalamina plasmática, puede ser más específica que los niveles de cobalamina sérica, y ahora se dispone de un inmunoensayo para esta fracción. En estudios de investigación clínica, el ensayo HoloTC funciona mejor que el ensayo de cobalamina sérica para evaluar la deficiencia en función de los niveles de MMA (Miller et al, 2006; Nexø & Hoffmann-Lucke, 2011) y los niveles de cobalamina en glóbulos rojos (Valente et al, 2011) como ensayos de referencia. Sin embargo, se han planteado argumentos en contra de aceptar esto (Schrempf et al, 2011; Carmel, 2012a), dado que incluso la MMA o la cobalamina en glóbulos rojos pueden no considerarse pruebas de referencia para determinar la deficiencia. A pesar de esto, el ensayo tiene una "zona gris" (rango de incertidumbre) más pequeña que los ensayos de cobalamina sérica y mejores características de sensibilidad y especificidad.

Los valores esperados para HoloTC en individuos sanos son 35–171 pmol/l . Los intervalos de referencia inferior y superior para HoloTC plasmático varían de 19–42 pmol/l y 134–157 pmol/l , respectivamente (Refsum et al, 2006; Brady et al, 2008; Sobczynska-Malefora et al, 2014). Un estudio multicéntrico reciente sugirió un punto de corte de 32 pmol/l de HoloTC para la detección de la deficiencia de cobalamina en función de un nivel de MMA $>0,45 \mu\text{mol/l}$ (Heil et al, 2012). El GWG recomienda que los laboratorios individuales determinen sus propios rangos de referencia en función del ensayo particular de HoloTC utilizado o implementen el rango de referencia del fabricante cuando se haya realizado un estudio adecuado.

Se necesitan más estudios para evaluar la utilidad clínica de HoloTC en la evaluación de la deficiencia de cobalamina en una prueba de laboratorio de alto rendimiento de rutina. Puede reducir el porcentaje de resultados indeterminados, en particular en pacientes mayores de 65 años. Existe la ventaja adicional de su uso en el embarazo y en pacientes que toman anticonceptivos orales, ya que la fracción de cobalamina de HoloTC no parece estar sujeta a la caída fisiológica observada en la cobalamina sérica total durante el transcurso del embarazo (Greibe et al, 2011).

Dado que las muestras para el análisis de HoloTC no necesitan ninguna preparación preanalítica especial y pueden almacenarse para su análisis por lotes, parece ser un candidato sólido para la futura evaluación rutinaria de primera línea de la deficiencia de cobalamina, particularmente si los costos de la prueba se vuelven favorables.

Examen de médula ósea. El examen de médula ósea fue

Históricamente se ha recomendado su uso en situaciones en las que el cuadro clínico no está claro basándose únicamente en pruebas de laboratorio (directrices del BCSH, 1994). Sin embargo, algunos pacientes con deficiencia de cobalamina no presentan anomalías hematológicas evidentes y se desconoce el valor de un examen de médula ósea en este contexto.

Recomendaciones

- 1 Un frotis de sangre que muestra macrocitos ovalados y neutrófilos hipersegmentados en presencia de un VCM elevado puede alertar al médico sobre la presencia de una deficiencia subyacente de cobalamina o folato (Grado 2B).
- 2 Los ensayos de cobalamina y folato deben evaluarse simultáneamente debido a la estrecha relación en el metabolismo (Grado 1A).
- 3 El grupo de redacción recomienda la adopción de la presentación de resultados de análisis de cobalamina en pmol/l (Grado 2C). Se debe utilizar un nivel de corte de cobalamina sérica de 148 pmol/l (200 ng/l) o uno derivado de un rango de referencia local como evidencia de deficiencia de cobalamina en presencia de una fuerte sospecha clínica (Grado 2B).
- 5 El informe que proporciona el resultado de un ensayo de cobalamina sérica debe incluir lo siguiente:
 - a La interpretación del resultado debe considerarse en relación con las circunstancias clínicas.
 - b Se pueden observar niveles de cobalamina sérica falsamente bajos en presencia de deficiencia de folato o problemas técnicos.
 - c Pueden ocurrir síntomas neurológicos debido a una deficiencia de cobalamina en presencia de un VCM normal (Grado 1B).

La tHcy plasmática y/o la MMA plasmática, según la disponibilidad, pueden considerarse pruebas complementarias para determinar la deficiencia bioquímica de cobalamina en presencia de sospecha clínica de deficiencia pero un nivel indeterminado de cobalamina sérica (Grado 2B).

- a Aunque la tHcy plasmática es un marcador sensible de la deficiencia de cobalamina, la MMA plasmática es más específica.

Pauta

b Ambos ensayos deben interpretarse en relación con la función renal.

Se sugiere que HoloTC sea un ensayo adecuado para evaluar el estado de la cobalamina en un laboratorio de diagnóstico de rutina en el futuro (Grado 1B).

Pruebas para determinar la etiología de la deficiencia de cobalamina

La anemia perniciosa es una de varias enfermedades autoinmunes, entre las que se incluyen la enfermedad de Hashimoto, la diabetes tipo 1, el vitíligo y la hipoadrenalidad, que pueden coexistir juntas (Chanarin, 1972; Toh et al, 1997; Perros et al, 2000; Dittmar y Kahaly, 2003). Los anticuerpos contra antígenos tisulares específicos pueden ayudar a diagnosticar afecciones específicas.

La anemia perniciosa se diagnostica característicamente por la presencia de anticuerpos anti-factor intrínseco (anti-IFAB).

(Annibale et al, 2011; Bizzaro & Antico, 2014). Sin embargo, los perfiles autoinmunes, realizados en pacientes como parte de la evaluación general de varias endocrinopatías y otros trastornos autoinmunes, pueden revelar anticuerpos que pueden estar asociados con anemia perniciosa (anticuerpo anti-IFAB, anticuerpo anti-célula parietal), lo que aumenta la posibilidad de anemia perniciosa coexistente. Durante la investigación de la anemia perniciosa, se puede encontrar que coexisten otros trastornos autoinmunes, en particular la enfermedad tiroidea y la diabetes tipo 1, y se ha sugerido que se debe considerar la investigación de estos (Chanarin, 1972; Ottesen et al, 1995; De Block et al, 2008). No existen pautas sobre la detección de anemia perniciosa en otros trastornos autoinmunes y cada caso debe juzgarse en función de las características clínicas individuales.

Anticuerpo anti-factor intrínseco (anti-IFAB). El hallazgo de un nivel bajo de cobalamina sérica total puede evaluarse más a fondo mediante la prueba de anti-IFAB. Si es positiva, la prueba tiene un alto valor predictivo positivo (95%) para la presencia de anemia perniciosa (Toh et al, 1997), con una baja tasa de falsos positivos concurrente (1-2%), es decir, una alta especificidad. Identifica a aquellos pacientes que necesitan terapia de reemplazo de cobalamina de por vida.

La IFAB es positiva en el 40-60% de los casos (Ungar et al, 1967), es decir, tiene una sensibilidad baja, por lo que el hallazgo de una IFAB negativa no descarta la anemia perniciosa (en adelante denominada AbNegPA).

Además, la tasa de positividad aumenta con la edad (Davidson et al, 1989) y en ciertos grupos raciales [latinoamericanos y afroamericanos; (Carmel, 1992)].

Se estima que la incidencia de anemia perniciosa en la población del Reino Unido [extrapolada a partir de los informes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) en los Estados Unidos] se encuentra entre 1 y 5/100 000 por año, es decir, es una enfermedad poco común. Por lo tanto, la prueba refleja de todas las muestras con niveles bajos de cobalamina en un laboratorio de diagnóstico de rutina es costosa y tiene una baja tasa de detección. Los antecedentes de otras enfermedades autoinmunes, por ejemplo, hipotiroidismo, y los antecedentes familiares (Banka et al, 2011) aumentan la probabilidad previa a la prueba de anemia perniciosa.

Un alto título de IFAB puede interferir con los análisis de cobalamina, lo que da lugar a un nivel sérico de cobalamina que es falsamente normal. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas de IFAB en pacientes con características clínicas marcadas de deficiencia, como anemia megaloblástica o degeneración combinada subaguda de la médula, a pesar de un nivel sérico de cobalamina normal. En estos casos, el suero previo al tratamiento debe almacenarse para su análisis con un análisis alternativo (HoloTC o MMA) para confirmar la presencia de una deficiencia grave.

Los ensayos IFAB, basados en la unión de cobalamina por quimioluminiscencia automatizada, son vulnerables a dar resultados IFAB falsos positivos si el paciente ha recibido una inyección reciente de cobalamina. La documentación del fabricante del producto advierte que estos ensayos solo son adecuados para muestras con un límite superior específico de niveles de cobalamina sérica, y los laboratorios deben cumplir con este consejo. Los resultados de los ensayos que utilizan estos métodos no deben informarse si la cobalamina sérica es >295 pmol/l (400 ng/l) según los datos de la encuesta NEQAS del Reino Unido. Los inmunoensayos verdaderos para IFAB, basados en la unión del factor intrínseco porcino o recombinante, se pueden utilizar para muestras posteriores al tratamiento.

Anticuerpos anticélulas parietales gástricas. Los anticuerpos anticélulas parietales gástricas (GPC) tienen una baja especificidad para la presencia de anemia perniciosa ya que, a pesar de ser positivos en el 80% de los sujetos con anemia perniciosa, también son positivos en el 10% de los individuos normales. Los anticuerpos anti-GPC positivos pueden causar aclorhidria ácida gástrica y puede ocurrir progresión a anemia perniciosa. Sin embargo, una prueba de anticuerpos anti-GPC positiva no es definitiva para anemia perniciosa (Khan et al, 2009).

Otros. En el pasado, una proporción de pacientes con niveles bajos de cobalamina y anemia perniciosa negativa a anticuerpos (AbNegPA) podrían haberse sometido a una prueba de Schilling, que ya no está disponible. Recientemente, se ha descrito otra prueba para evaluar la absorción de cobalamina en función de los niveles séricos de HoloTC (Hvas et al, 2011), pero requiere una evaluación más exhaustiva.

Los pacientes con anemia perniciosa que desarrollan deficiencia de hierro posterior (lo que indica evidencia de gastritis atrófica crónica) deben ser investigados con endoscopia debido al ligero aumento del riesgo de carcinoma gástrico, pero no se recomienda la endoscopia de vigilancia.

Recomendaciones

- 1 Todos los pacientes con anemia, neuropatía o glositis, y con sospecha de anemia perniciosa, deben ser sometidos a pruebas de anti-IFAB, independientemente de los niveles de cobalamina (Grado 1A).
- 2 A los pacientes que presentan un nivel bajo de cobalamina sérica en ausencia de anemia y que no presentan mala absorción de alimentos ni otras causas de deficiencia, se les debe realizar una prueba de IFAB para aclarar si tienen una presentación temprana/latente de anemia perniciosa (Grado 2A).
- 3 No se recomienda la prueba de anticuerpos anti-GPC para diagnosticar la anemia perniciosa (Grado 1A).

Tratamiento de la deficiencia de cobalamina

La práctica clínica actual en el Reino Unido consiste en tratar la deficiencia de cobalamina con hidroxocobalamina en forma intramuscular (descrita en el Formulario Nacional Británico, BNF, <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP5867-drugs-used-in-megaloblastic-anaemias.htm>). La terapia inicial estándar para pacientes sin afectación neurológica es de 1000 µg por vía intramuscular (IM) tres veces por semana durante 2 semanas. El BNF recomienda que los pacientes que presenten síntomas neurológicos reciban 1000 µg por vía IM en días alternos hasta que no haya más mejoría. Sin embargo, el GWG recomienda un enfoque pragmático en pacientes con síntomas neurológicos revisando la necesidad de continuar con la terapia en días alternos después de 3 semanas de tratamiento.

Los pacientes con anemia grave pueden desarrollar una hipopotasemia transitoria después del tratamiento, cuya importancia clínica se desconoce (Carmel, 1988), y puede considerarse la terapia de reemplazo de potasio. En pacientes con anemia, debe evidenciarse una respuesta reticulocítica a los 7-10 días, siempre que el paciente tenga niveles adecuados de hierro y folato. Si no se logra una respuesta hematológica, debe revisarse el diagnóstico inicial. Una respuesta subóptima puede indicar una deficiencia de hierro previamente enmascarada o la presencia de otra causa coexistente de anemia.

El tratamiento de mantenimiento para pacientes que no presentan déficit neurológico consiste en hidroxocobalamina 1000 µg im cada 3 meses. Aquellos con déficit neurológico inicial deben recibir hidroxocobalamina 1000 µg im cada 2 meses. No se requieren más pruebas para determinar los niveles de cobalamina. Aunque hay poca evidencia de que una dosificación más frecuente sea perjudicial, no existen estudios objetivos específicos que demuestren un beneficio clínico y el GWG no puede hacer recomendaciones específicas.

La hidroxocobalamina es generalmente bien tolerada, aunque los efectos secundarios incluyen picazón, exantema, escalofríos, fiebre, sofocos, náuseas, mareos y, excepcionalmente, anafilaxia (Hovding, 1968; James y Warin, 1971). Esto puede deberse a hipersensibilidad al cobalto o a cualquiera de los otros componentes del medicamento (Grant et al, 1982). Se han reportado erupciones acneiformes (Dupre et al, 1979) en raras ocasiones. Debido a la sensibilidad cruzada de la hidroxocobalamina y la cianocobalamina, el tratamiento de los pacientes puede ser un desafío. Las pruebas de parche cutáneo pueden ayudar a elegir un producto apropiado (Heyworth-Smith y Hogan, 2002). Si es absolutamente necesario, se puede considerar el tratamiento con hidrocortisona en un entorno hospitalario donde se pueda controlar la hipersensibilidad grave.

La cianocobalamina oral en dosis altas (1000–2000 µg) está autorizada para su uso en varios países fuera del Reino Unido y está ampliamente disponible a través de Internet. La absorción pasiva, independiente del factor intrínseco, de una pequeña fracción de dosis tan grandes debería ser suficiente para cubrir los requerimientos diarios. Una revisión Cochrane sobre el uso de cobalamina oral sugiere que es tan efectiva como la vitamina B12 intramuscular, con el beneficio de menos visitas a centros de salud y menos molestias por las inyecciones (Vidal-Alaball et al.,

2005). Sin embargo, la eficacia y la relación coste-efectividad del tratamiento oral en entornos poblacionales más amplios aún no se han establecido.

Existen argumentos en contra del uso de cobalamina oral para iniciar el tratamiento con cobalamina en individuos con deficiencia grave que tienen mala absorción, especialmente debido a anemia perniciosa. La cobalamina oral en dosis altas sería una alternativa razonable como mantenimiento en pacientes que no pueden tolerar inyecciones intramusculares, siempre que haya un buen cumplimiento del tratamiento (Stabler, 2013). Por otro lado, algunos pacientes pueden preferir la terapia con inyecciones intramusculares para asegurar un tratamiento efectivo.

La cianocobalamina oral en dosis bajas (BNF, 50 µg) está autorizada en el Reino Unido y puede mejorar la cobalamina sérica y los marcadores bioquímicos en casos límite. Su papel en el tratamiento

El tratamiento de la deficiencia subclínica es objeto de investigación activa. Se debe tener cuidado si se prescriben suplementos de dosis bajas, ya que con este enfoque se corre el riesgo de que el tratamiento sea subóptimo de la anemia perniciosa latente y emergente, con un posible tratamiento inadecuado de las características neurológicas.

Recomendaciones

1 El tratamiento de la deficiencia establecida de cobalamina debe seguir los esquemas del BNF (Grado 1A).

El tratamiento inicial con cobalamina oral puede no ser apropiado en la anemia perniciosa, pero puede considerarse para el mantenimiento o la corrección de niveles subóptimos en pacientes asintomáticos (Grado 2C).

Enfoque clínico para la investigación y el tratamiento de los trastornos asociados a la cobalamina

En los algoritmos 1 y 2 (Figs. 1 y 2) se puede encontrar un enfoque para la investigación y el tratamiento de pacientes con sospecha de deficiencia de cobalamina.

Niveles bajos de cobalamina sérica y anemia o características clínicas objetivas marcadas de glositis o neuropatía periférica [Algoritmo 1]. Es probable que estos pacientes presenten anemia perniciosa.

Recomendaciones

1 A los pacientes con sospecha de anemia perniciosa se les debe realizar una prueba de detección de IFAB. Los pacientes con resultado positivo deben recibir tratamiento de por vida con cobalamina (Grado 1A).

2 Los pacientes negativos para IFAB, sin otras causas de deficiencia, pueden tener anemia perniciosa y deben ser tratados como anemia perniciosa negativa para IFAB. El tratamiento de por vida debe continuarse en presencia de una respuesta clínica objetiva (Grado 2A).

Cobalamina sérica en el límite o normal, en presencia de anemia u otros síntomas (niveles de cobalamina falsos normales). Se han descrito niveles de cobalamina sérica cercanos al rango normal.

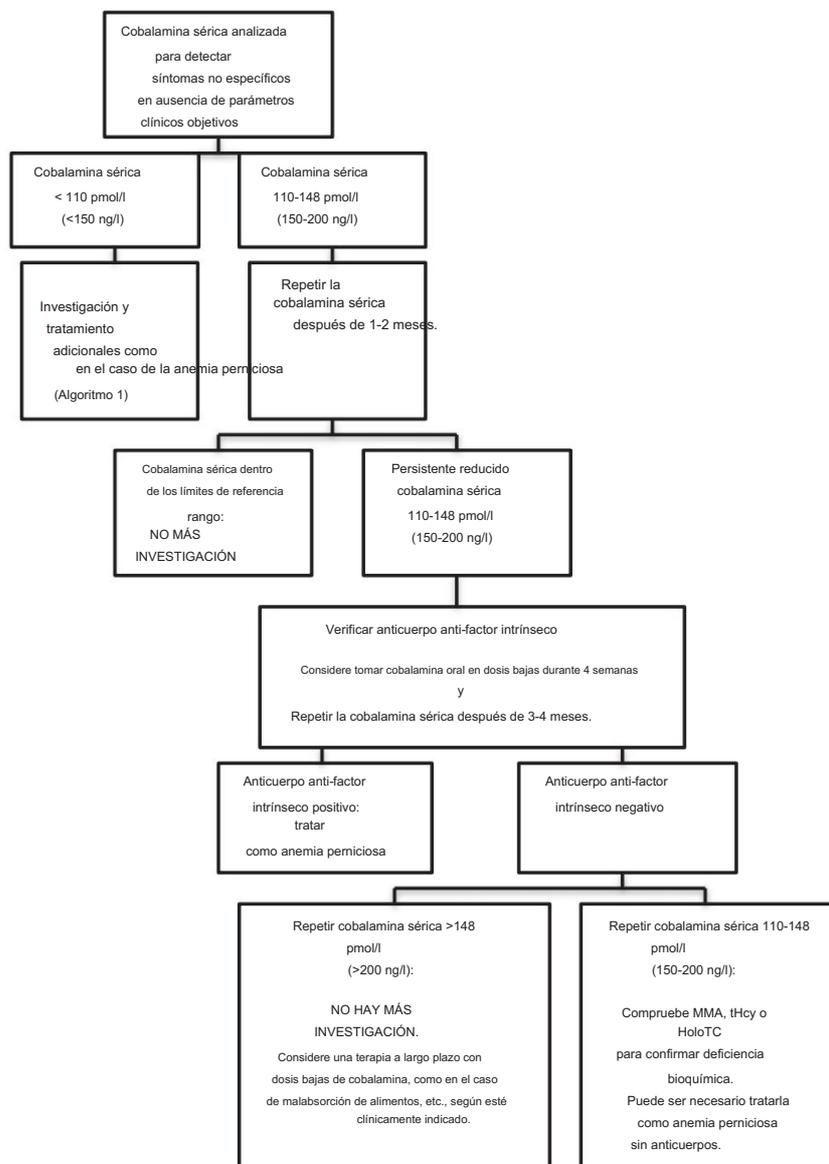


Fig. 2. Algoritmo 2. Investigación de niveles bajos de suero cobalamina en pacientes sin clínica objetiva parámetros. MMA, ácido metilmalónico; tHcy, homocisteína total; HoloTC, holotranscobalamin.

sobre medicamentos para reducir la producción de ácido gástrico y pacientes que toman metformina. Estos pacientes con niveles bajos de glucosa en sangre La cobalamina de significado desconocido carece de síntomas específicos, Y aún en este grupo, hay dos subgrupos de pacientes, Es decir, aquellos con evidencia bioquímica de deficiencia y aquellos que no tienen ninguno. El manejo debe basarse en la clínica. juicio, con pruebas de segunda línea para demostrar deficiencia En el pequeño número de pacientes en los que se detecta una deficiencia Fuertemente sospechado.

En la mayoría de los pacientes, el análisis de cobalamina sérica debe ser Se repite después de 1 a 2 meses. En cierta proporción, esto será normal y no se recomiendan más investigaciones en estos casos. En aquellos en los que la repetición del muestreo aún se encuentra dentro del rango 'subclínico', se debe tomar una muestra de sangre para Se debe administrar anti-IFAB y un ensayo corto de terapia empírica (cianocobalamina oral 50 µg al día durante 4 semanas) (mientras

esperando los resultados de la prueba IFAB), con instrucciones a la El paciente debe informar inmediatamente si presenta síntomas de neuropatía. desarrollarse, ya que esta dosis sería inadecuada para una verdadera anemia perniciosa. El tratamiento corto con cobalamina puede ser beneficioso porque los ancianos tienen una alta incidencia de problemas alimentarios. Malabsorción, con algunos estudios preliminares que sugieren una posible mejora cognitiva después de suplementos de cobalamina con o sin folato/vitaminas B (van Asselt et al, 2001; Nilsson et al, 2001; Smith y Refsum, 2009; Smith y otros, 2010; Delaware Jager et al, 2012). En los casos de un factor antiintrínseco positivo, El manejo futuro es una terapia de por vida. En aquellos casos negativos Para ello, se recomienda una nueva evaluación del nivel de cobalamina sérica después de 3 a 4 meses. Si el nivel está dentro del rango de referencia, es muy posible que se trate de una mala absorción de alimentos y el médico deberá realizar una evaluación de la situación. El paciente debe ser tratado en consecuencia (ver sección a continuación). Si Aún dentro del rango 'subclínico', considere investigación

Pauta

(MMA o tHcy) para confirmar la deficiencia bioquímica y el tratamiento como AbNegPA (ver arriba).

En pacientes con niveles bajos de cobalamina sérica y niveles normales de tHcy y MMA, no se requieren medidas adicionales, ya que un nivel normal de MMA y tHcy indica la ausencia de un estado deficiente de cobalamina. Algunos pacientes con paraproteinemia pueden tener niveles bajos de cobalamina sérica pero niveles normales de MMA y tHcy, que, al tratar un mieloma subyacente, volverán a la normalidad, lo que sugiere que el valor bajo inicial se debió a una interferencia en el análisis (Vlasveld, 2003).

Recomendación

- 1 En pacientes con niveles séricos de cobalamina de "deficiencia subclínica" en dos ocasiones, se debe realizar un ensayo empírico de tratamiento con cianocobalamina oral (50 µg al día durante 4 semanas). Se deben dar instrucciones estrictas a los pacientes para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas de neuropatía. Se debe volver a controlar el nivel de cobalamina después de 3 meses y se deben considerar pruebas de segunda línea si no hay mejoría (Grado 2c).

Niveles bajos de cobalamina sérica con metformina. El uso de metformina en la diabetes tipo II se asocia con niveles reducidos de cobalamina sérica (Tomkin et al, 1971; Leung et al, 2010), relacionados con la dosis y la duración del tratamiento (Ting et al, 2006). Se desconoce el mecanismo, pero la malabsorción puede ser un factor (Adams et al, 1983) y puede aliviarse con una mayor ingesta de calcio (Bauman et al, 2000).

También se ha demostrado evidencia bioquímica de deficiencia de cobalamina (aumento de la tHcy plasmática) con el uso de metformina (Wulff-ele et al, 2003; de Jager et al, 2010) sin impacto clínico resultante. Por el contrario, se ha informado de precipitación y progresión de neuropatía periférica (Bell, 2010; Wile & Toth, 2010). Más recientemente, se ha sugerido que a pesar de un bajo nivel de cobalamina sérica, el metabolismo intracelular de la cobalamina mejora en pacientes que toman metformina (Obeid et al, 2013).

Los dilemas del tratamiento son similares a los de la deficiencia "subclínica", y se podría considerar un tratamiento empírico breve (Solomon, 2011; Mazokopakis y Starakis, 2012) en presencia de una fuerte sospecha clínica de deficiencia para prevenir la aparición/progresión de la neuropatía periférica, que de lo contrario puede resultar irreversible.

Recomendaciones

No se puede brindar asesoramiento definitivo sobre la frecuencia deseable de monitoreo de la cobalamina sérica en pacientes con diabetes mellitus tipo II en terapia con metformina, pero se recomienda controlar la cobalamina sérica en presencia de una fuerte sospecha clínica de deficiencia (Grado 2B).

- 2 Si los niveles séricos de cobalamina están reducidos, los pacientes deben hacerse pruebas de anti-IFAB porque debe considerarse la concurrencia de anemia perniciosa con diabetes.

Si el resultado es positivo, el paciente debe recibir tratamiento de por vida con cobalamina de reemplazo. Si es negativo, el nivel reducido puede deberse únicamente a la metformina, aunque no se puede descartar una AbNegPA subyacente. Se puede considerar el tratamiento con cobalamina oral (50 µg durante 1 mes); se sugiere un control posterior de la cobalamina sérica después de 6 meses y luego a intervalos anuales (Grado 2C).

Actualmente no se pueden dar recomendaciones sobre la administración profiláctica con cobalamina oral en pacientes que toman metformina.

Pacientes en terapia de reemplazo hormonal (TRH) y anticoncepción oral. El uso de anticonceptivos orales causa una reducción en los niveles séricos de cobalamina (Wertalik et al, 1972; Lussana et al, 2003), pero puede no ser significativa cuando se utilizan anticonceptivos orales de "dosis baja", es decir, que contienen 20 µg de etinilestradiol (Sutterlin et al, 2003). El efecto de la TRH no es concluyente, dado que se ha reportado tanto una reducción de cobalamina (Lacut et al, 2004) como ningún efecto significativo en los niveles de cobalamina (Carmel et al, 1996b). Sin embargo, un estudio transversal de mujeres jóvenes que tomaban anticonceptivos orales no mostró ninguna evidencia bioquímica de deterioro del estado de cobalamina (midiendo MMA y tHcy) a pesar de una reducción de cobalamina sérica y HoloTC (Riedel et al, 2005) de hasta un 25%. El mismo estudio no mostró ningún efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre la cobalamina sérica, el holoTC o los marcadores metabólicos.

La prueba de cobalamina sérica se sugiere sólo en presencia de una fuerte sospecha clínica de deficiencia porque la interpretación de los resultados puede ser difícil.

Recomendación

- 1 Las mujeres asintomáticas que toman anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal con cobalamina sérica levemente reducida (110–148 pmol/l; 150–200 ng/l) no requieren más investigaciones, pero se les debe recomendar que revisen su ingesta dietética de alimentos ricos en cobalamina, y se pueden considerar suplementos de cobalamina (Grado 1B).

Embarazo. El embarazo provoca una disminución de la cobalamina sérica (Baker et al, 2002; Chery et al, 2002; Koebnick et al, 2002).

En un embarazo normal, los niveles totales de cobalamina sérica disminuyen un 30% en el tercer trimestre.

En un estudio longitudinal de mujeres embarazadas sanas, el marcador bioquímico MMA y tHcy mostraron un aumento moderado en el tercer trimestre, lo que indica una depleción intracelular funcional de cobalamina (Chery et al, 2002; Murphy et al, 2007), lo que sugiere que el embarazo en sí mismo puede causar un estrés en el estado de cobalamina de la madre. Sin embargo, se ha demostrado que el nivel de HoloTC permanece inalterado (Morkbak et al, 2007), lo que sugiere que esta es una mejor prueba para evaluar el estado de cobalamina en el embarazo que la cobalamina sérica.

En ausencia de síntomas (parestesias, neuropatía o

anemia macrocítica) los niveles séricos de cobalamina son imposibles interpretar.

Niveles séricos de cobalamina de 110 a 148 pmol/l (150 a 200 ng/l)

En el embarazo pueden ser fisiológicos y otros bioquímicos.

No se han probado las pruebas para determinar la deficiencia de tejido. Sin embargo,

En presencia de una fuerte sospecha clínica, se deben verificar los anticuerpos anti-factor intrínseco y tratarlos como si fueran perniciosos.

anemia si es positivo. Si se ha encontrado un resultado bajo de cobalamina

en presencia de anti-IFAB negativo, pero con fuerte clínica

Ante la sospecha de deficiencia, con el fin de limitar la investigación extensa

con la ansiedad resultante y tratar la posible deficiencia fetal, se sugieren tres inyecciones de hidroxocobalamina.

cubrir el embarazo, con niveles séricos de cobalamina siendo

Se revisó 2 meses después del parto para asegurar la resolución a niveles normales.

Recomendaciones

1 Los niveles séricos de cobalamina disminuyen durante el embarazo y son menos confiable para determinar la deficiencia subyacente (Grado 1A).

2 Durante el embarazo, en presencia de fuerte sospecha de deficiencia subyacente, un curso corto de investigación empírica Se debe administrar hidroxocobalamina y realizar más investigaciones después del parto (Grado 2C).

3 HoloTC puede ser más confiable que la cobalamina sérica en determinar la deficiencia en el embarazo y se recomienda como prueba de elección, si está disponible (Grado 1B).

Vegetarianos. Diversos estudios muestran que los vegetarianos, especialmente Los veganos tienen un nivel de cobalamina más bajo que los omnívoros (Stabler y Allen, 2004). Marcadores bioquímicos del nivel de cobalamina puede alcanzar niveles significativamente anormales, resultando particularmente en la hiperhomocisteinemia, que puede tener efectos cardiovasculares consecuencias para la salud, por lo que se ha sugerido que El estado de cobalamina debe controlarse en los vegetarianos (Ref-sum et al, 2001; Herrmann et al, 2003). Los veganos estrictos tienen mayor riesgo de deficiencia, especialmente durante el embarazo/ La lactancia materna y los suplementos orales durante este período son recomendado.

Recomendaciones

1 Se debe considerar el monitoreo del nivel de cobalamina en los vegetarianos, particularmente en los veganos estrictos, según la evaluación clínica (Grado 2C).

2 Se pueden realizar modificaciones dietéticas o suplementación oral. considerado según la situación clínica (Grado 2C), especialmente durante el embarazo y la lactancia.

Mala absorción debido a cirugía o enfermedad gastrointestinal.

1 Los pacientes que se han sometido a cirugía gástrica tienen una alta prevalencia de deficiencia de cobalamina (Sumner et al, 1996), y Más recientemente, los tratamientos para la obesidad incluyen la gastroenterología.

La cirugía de banda gástrica y bypass gástrico también ha provocado deficiencia de cobalamina (Ledoux et al, 2006; Vargas-Ruiz et al, 2008) Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de Se han publicado casos de deficiencias nutricionales (Ziegler et al., 2009), que incluyen el control de los niveles y la administración de suplementos profilácticos. El tratamiento oral puede no ser adecuado (Donadelli et al, 2012) y el cumplimiento de por vida puede ser Pobre (Edholm et al, 2012). No existen estudios prospectivos sobre la suplementación intramuscular con cobalamina en cirugía bariátrica.

2 La 'malabsorción de cobalamina ligada a los alimentos' se ha utilizado para definir un grupo de trastornos caracterizados por hipoclorhidria gástrica debido a atrofia gástrica relacionada con la edad o secundaria a fármacos como los inhibidores de la bomba de protones (Carmel, 1995; Bradford y Taylor, 1999; Lam y col., 2013).

a En tales condiciones, la cobalamina no puede separarse de la proteína alimentaria y, por lo tanto, no está disponible para El factor intrínseco, que se asocia con el 30-40% de casos de deficiencia subclínica de cobalamina (Carmel, 2012b) (véase más arriba).

b El grado de esta forma de malabsorción puede variar y la dosis de cobalamina oral necesaria para corregirla no puede ser prescriptivo. Estudios de búsqueda de dosis utilizando Se ha demostrado que 25–1000 lg de cianocobalamina oral tienen buenos resultados. respuesta en términos de cobalamina sérica utilizando niveles más bajos Dosis pero menor respuesta en términos de tHcy y MMA (Rajan et al, 2002; Seal et al, 2002; Eussen et al, 2005; Andrés et al, 2009). Un enfoque pragmático sugeriría comenzar con una dosis baja y aumentarla según sea necesario. Estudios futuros deberían ayudar a aclarar la Parámetros que se deben utilizar al evaluar terapia de reemplazo.

3 La enfermedad pancreática exocrina produce una falla en la liberación de cobalamina a partir de haptocorrina en el duodeno, lo que resulta en la deficiencia de cobalamina (Gueant et al, 1990). Esto es relativamente raro y no se pueden dar recomendaciones específicas.

Recomendaciones

1 Los pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica deben tener Se controla su estado de cobalamina y es probable que sea necesario Suplementación con cobalamina por una vía que depende de el tipo de cirugía (Grado 1B).

2 Pacientes con malabsorción de cobalamina unida a los alimentos pueden beneficiarse de un reemplazo oral de dosis baja (Grado 2C).

Infancia. Los síntomas típicos en la infancia son la incapacidad de Prosperidad, trastornos del movimiento, retraso del desarrollo y megaloblastosis. Pueden desarrollarse síntomas y signos neurológicos. sin anomalías hematológicas. Reconocimiento temprano y El tratamiento de la deficiencia de cobalamina es importante porque, A pesar del tratamiento, pueden quedar secuelas a largo plazo.

Pauta

la forma de bajo rendimiento intelectual (Graham et al, 1992; Bjorke-Monsen y Ueland, 2011).

Se considera que la deficiencia verdadera de cobalamina, con problemas clínicos significativos, es rara en los lactantes de los países desarrollados y existen datos limitados sobre su prevalencia. Se debe en gran medida a la deficiencia materna (Bjorke Monsen et al, 2001; Guez et al, 2012), en particular cuando las madres han seguido una dieta vegetariana estricta (Specker et al, 1990; Allen, 1994; Rasmussen et al, 2001). También se han notificado casos raros de anemia perniciosa materna oculta que causa deficiencia de cobalamina en la infancia (Banka et al, 2010).

El estado de la cobalamina sufre cambios durante la infancia y la niñez, y se cree que un perfil bioquímico de deficiencia de cobalamina es relativamente común en los lactantes amamantados (Bjorke-Monsen y Ueland, 2011). La lactancia materna se asocia con un bajo estado de cobalamina (Hay et al, 2008) en lactantes asintomáticos, en particular con lactancia materna exclusiva prolongada de 4 meses o más de duración, en madres que tienen niveles abundantes de cobalamina (Greibe et al, 2013).

Se cree que esto se debe a que los niveles de cobalamina en la leche materna disminuyen con el tiempo, pero se desconoce su importancia clínica. No se sabe si es necesario reemplazarla, y se espera que estudios futuros aclaren la cuestión.

Recientemente, un estudio en bebés con dificultades de alimentación o retraso en el desarrollo asociado con un estado deteriorado de cobalamina mostró beneficios del tratamiento (Torsvik et al, 2013) y esto también necesita mayor aclaración dado que son comunes diversos grados de dichos síntomas.

Se han descrito varios defectos hereditarios raros de la absorción y captación celular de la cobalamina (Whitehead, 2006) que dan lugar a una deficiencia de cobalamina, que puede presentarse a los 1-3 meses de edad o más tarde, a los 12-18 meses, cuando se agotan las reservas de cobalamina adquiridas en el útero (Linnell y Bhatt, 1995). Como el nivel sérico de cobalamina puede estar dentro de los límites de referencia en varios casos de este subgrupo, la clarificación adicional de la deficiencia intracelular de cobalamina debe basarse en pruebas bioquímicas de MMA, tHcy y otras. Además, la identificación de la anomalía subyacente requiere un cultivo de fibroblastos especializado y técnicas de biología molecular. El tratamiento de los errores innatos del metabolismo de la cobalamina se realiza con

cobalamina intramuscular, aunque la respuesta varía mucho en diferentes trastornos. En condiciones en las que la hiperhomocisteinemia es una característica, se puede agregar betaina a la suplementación con cobalamina. En condiciones con aciduria metilmalónica, la restricción de proteínas totales o valina, isoleucina, metionina y treonina, la suplementación con carnitina, lincomicina y metronidazol pueden ayudar a disminuir los niveles de metilmalonilCoA dentro de las células.

Curiosamente, los programas de detección neonatal han identificado recién nacidos asintomáticos con deficiencia bioquímica de cobalamina (Sarafoglou et al, 2011), principalmente debido a una deficiencia materna insospechada, pero también debido a trastornos hereditarios conocidos y recientemente descubiertos (Quadros et al, 2010).

Recomendaciones

- 1 Los niveles reducidos de cobalamina sérica en la infancia en presencia de características clínicas deben tratarse rápidamente para prevenir secuelas neurológicas a largo plazo (Grado 1A).
- 2 En presencia de sospecha clínica de deficiencia subyacente de cobalamina, incluso en presencia de niveles séricos normales de cobalamina, se recomiendan pruebas bioquímicas adicionales, incluidas MMA y tHcy (Grado 1B). El papel de HoloTC en este contexto no está definido.

Cualquier investigación más exhaustiva para definir posibles anomalías genéticas debe remitirse a un centro especializado.

No se puede hacer una recomendación específica sobre el tratamiento porque cada caso debe evaluarse individualmente.

Actualmente no se pueden hacer recomendaciones específicas en relación con el estado bioquímico bajo de cobalamina asociado a la lactancia materna en bebés asintomáticos.

Deficiencia de folato

Folato es el término que engloba todas las diferentes formas biológicamente activas de la vitamina y el ácido fólico es la forma sintética utilizada en suplementos, alimentos fortificados y para tratamientos.

Ambos tipos se absorben en la parte proximal del intestino delgado y casi la mitad del folato corporal se encuentra en el hígado. La biodisponibilidad del folato dietético está influenciada por muchos factores dentro del lumen intestinal. Los folatos naturales en los alimentos también son vulnerables a un grado variable de degradación por los procesos de cocción (McKillop et al, 2002). Estos factores no tienden a afectar al ácido fólico y existe un consenso general de que la biodisponibilidad de los folatos de los alimentos es, en promedio, alrededor de un 50% menor que la del ácido fólico (Gregory, 1995).

Una ingesta baja o una absorción deficiente de folato conduce a un nivel bajo de folato sérico, que a su vez conduce a niveles bajos de folato en los tejidos. Como el folato es necesario para la síntesis de ADN, los primeros signos de deficiencia se observan en células de rápida proliferación, como las de la médula ósea y el tracto gastrointestinal. Una deficiencia grave de folato puede causar pancitopenia y anemia megaloblástica.

Dado que el folato sérico refleja la ingesta dietética reciente, se han planteado inquietudes sobre cualquier análisis realizado después de cualquier ingesta oral de folato y, por lo tanto, enmascarar la deficiencia subyacente y dar un resultado "falso negativo". Además, se puede encontrar un "falso positivo" de folato sérico reducido en pacientes con anorexia, consumo agudo de alcohol, embarazo normal y pacientes en terapia anticonvulsiva (Beck, 1991). Es importante considerar el resultado del nivel de folato sérico dentro del contexto del cuadro clínico completo.

No existe una progresión claramente definida desde el inicio de un estado inadecuado de folato en los tejidos hasta el desarrollo de anemia megaloblástica. Se pueden observar evidencias bioquímicas y clínicas de deficiencia de folato en ausencia de síntomas clínicos. Con la creciente adopción de la fortificación de alimentos, la incidencia de la deficiencia de folato ha disminuido significativamente.

(Joelson et al, 2007), y la interpretación del estado de folato en los pacientes debe realizarse en relación con la presencia de factores de riesgo conocidos que causan deficiencia (Vinker et al, 2013).

Pruebas para diagnosticar la deficiencia de folato

Folato sérico. La concentración de folato sérico refleja el estado y la ingesta reciente de folato. La mayoría de los laboratorios clínicos miden actualmente el folato sérico mediante ensayos competitivos de proteína transportadora de folato (FBP) utilizando sistemas de detección de quimioluminiscencia o fluorescencia. A pesar de la considerable variación en el rendimiento entre ensayos, utilizando los métodos de referencia internacionales de cromatografía líquida de dilución de isótopos-espectrometría de masas en tándem (ID-LC-MS/MS), hubo una estrecha correlación de la media de consenso en las encuestas NEQAS del Reino Unido (Blackmore et al, 2011). Esto ofrece la posibilidad de armonizar los rangos de referencia para los ensayos de folato sérico.

No existe un consenso claro sobre el nivel de folato sérico que indica deficiencia. Tradicionalmente, los médicos han utilizado un nivel de folato sérico inferior a 7 nmol/l (3 lg/l) como guía porque el riesgo de anemia megaloblástica aumenta considerablemente por debajo de este nivel. Sin embargo, existe una "zona indeterminada" considerable [entre aproximadamente 7 y 10 nmol/l (3 y 45 lg/l)]. Por lo tanto, un nivel bajo de folato sérico debe considerarse como indicativo de deficiencia en lugar de como una prueba diagnóstica altamente sensible.

Folato en glóbulos rojos. El nivel de folato en los glóbulos rojos permite evaluar el estado del folato en los tejidos a lo largo de la vida de los glóbulos rojos y, por lo tanto, se considera un indicador del estado del folato a más largo plazo que el análisis de folato sérico.

Se ha considerado que un nivel de folato en glóbulos rojos inferior a 340 nmol/l (150 lg/l) es compatible con una deficiencia clínica de folato (Joelson et al, 2007) en ausencia de deficiencia de cobalamina.

Se ha debatido extensamente si el folato sérico o el folato de los glóbulos rojos es mejor para evaluar el estado del folato corporal. Una revisión de evaluación comparativa de patología concluyó que la medición del folato sérico proporciona información equivalente a la medición de los glóbulos rojos (Galloway y Rushworth, 2003). Sin embargo, se sugiere que en aproximadamente el 5% de los pacientes la medición del folato de los glóbulos rojos puede ser útil en pacientes con macrocitos que tienen un folato sérico normal.

Los análisis actuales de folato en glóbulos rojos se ven afectados por variables preanalíticas y analíticas, lo que los excluye como análisis robustos. Existe una falta de estandarización de los análisis comerciales actuales de folato en glóbulos rojos, que muestran una concordancia intermétodo muy pobre en las encuestas de folato en glóbulos rojos NEQAS del Reino Unido. Una revisión reciente también sugirió que la medición del folato sérico puede ser mejor que el folato en glóbulos rojos porque se ve afectado por menos variables preanalíticas y analíticas (Farrell et al, 2013).

Homocisteína (en relación con los trastornos del folato). La tHcy plasmática elevada es un indicador sensible del estado del folato y está fuertemente correlacionada con los niveles séricos de folato en el rango fisiológico bajo [es decir, niveles séricos de folato por debajo de aproximadamente 10 nmol/l].

(45 lg/l)]. La tHcy surge como un subproducto del metabolismo de la metionina y normalmente está presente en el plasma en concentraciones inferiores a 12 μmol/l, dependiendo de la edad, el sexo, la función renal, los factores genéticos y el estado nutricional de varias otras vitaminas. Por lo tanto, no es un marcador específico del estado de folato. Además, tiene requisitos estrictos en cuanto a muestreo y análisis técnico. Como resultado, no se utiliza para pruebas de rutina.

Recomendaciones

- 1 Un nivel de folato sérico <7 nmol/l (3 lg/l) es indicativo de deficiencia de folato (Grado 1B).
- 2 No es necesario realizar pruebas de rutina de folato en glóbulos rojos porque el folato sérico por sí solo es suficiente en la mayoría de los casos (Grado 1A).
- 3 En presencia de una fuerte sospecha clínica de deficiencia de folato, a pesar de un nivel sérico normal, se puede realizar un análisis de folato en glóbulos rojos, habiendo descartado la deficiencia de cobalamina (Grado 2B).

La tHcy plasmática se puede medir para confirmar una deficiencia sospechada de folato solo en circunstancias especiales; un nivel superior a 15 μmol/l podría ser indicativo de deficiencia de folato, pero debe evaluarse en relación con los rangos de referencia locales (Grado 2B).

Enfoque clínico para la investigación y el tratamiento de los trastornos asociados al folato

Generalmente hay una disminución del folato sérico dentro de varias semanas de privación de folato, pero no está claro qué tan bajo debe ser el folato sérico para causar efectos biológicos y hematológicos secundarios.

Condiciones que imitan la deficiencia de cobalamina. En la práctica, los casos de deficiencia clínica aislada de folato son extremadamente raros en el mundo desarrollado y el diagnóstico de deficiencia de folato debe realizarse considerando una circunstancia que conduzca a una escasez o malabsorción de múltiples nutrientes. Además, las funciones metabólicas del folato y la cobalamina están estrechamente relacionadas, y la deficiencia de cualquiera de las dos vitaminas puede dar lugar a las mismas manifestaciones clínicas. Además, un folato sérico bajo puede estar asociado con un nivel bajo de cobalamina sérica, en cuyo caso el tratamiento se inicia con terapia de cobalamina antes de agregar terapia de folato. Además, el folato sérico parece ser el marcador preferido para el estado de folato en la deficiencia de cobalamina porque el folato en los glóbulos rojos puede ser menor en presencia de deficiencia de cobalamina (Klee, 2000).

Anemia por deficiencia de folato. La anemia por deficiencia de folato se observa hoy en día con mayor frecuencia en casos de mala alimentación, alcoholismo grave y ciertas enfermedades gastrointestinales (Allen, 2008). Puede ser una característica de presentación de la enfermedad celíaca.

- 1 Deficiencia dietética: Es probable que el estado de folato sea más deficiente en dietas que dependen de alimentos no fortificados con ácido fólico y

Pauta

Consumir cantidades bajas de legumbres y verduras de hoja verde. Si la ingesta habitual de folato en la dieta es baja (<100 µg/día), una suplementación con 400 µg/día de ácido fólico es suficiente para mantener el nivel de folato incluso durante el embarazo (Institute of Medicine, 2000).

La leche de cabra tiene una concentración de folato mucho menor que la leche de vaca (Gregory, 1975), y los bebés alimentados exclusivamente con esta leche pueden sufrir deficiencia, a menos que se utilice leche de cabra comercial fortificada con ácido fólico.

2 Alcoholismo: El riesgo de desarrollar deficiencia aumenta cuando se consumen más de 80 g de etanol al día (Gloria et al, 1997), y la presencia de enfermedad hepática agrava la situación (Savage y Lindenbaum, 1986). También contribuyen a ello la mala alimentación (Eichner y Hillman, 1971) y el aumento de la excreción urinaria (Russell et al, 1983).

3 Embarazo: El embarazo y la lactancia están asociados con mayores requerimientos de folato, y la administración preferencial de folato al feto puede resultar en una deficiencia materna grave en presencia de un estado normal de folato en el bebé (O'Connor et al, 1997). La multiparidad y la hiperémesis gravídica aumentan el riesgo de desarrollar deficiencia en la madre.

Como se aconseja a las mujeres tomar suplementos de folato en el período previo a la concepción y al comienzo del embarazo, no es necesario medir el folato sérico durante el embarazo, salvo en caso de mala alimentación, sospecha de malabsorción, hiperémesis o desarrollo de anemia macrocítica.

4 Aumento de los requerimientos: Los requerimientos de folato aumentan en caso de destrucción periférica de glóbulos rojos o hematopoyesis anormal, que se manifiesta por un aumento de los requerimientos de glóbulos rojos o trombocitopenia, por ejemplo, enfermedad de células falciformes (Liu, 1975; Kennedy et al, 2001) y anemias hemolíticas.

Las enfermedades exfoliativas de la piel también aumentan los requerimientos de folato (Gisondi y otros, 2007).

5 Hemodiálisis: Dado que los niveles de folato sérico se reducen en el período inmediatamente posterior a la diálisis, el folato en glóbulos rojos puede ser el análisis preferible poco después de la diálisis (Heinz et al, 2008). Sin embargo, para la evaluación previa a la diálisis, el análisis de folato sérico puede ser preferible (De Vecchi et al, 2000).

Otros trastornos asociados al folato. Se observa un bajo nivel de folato en sangre después del uso crónico de algunos medicamentos (Reynolds, 1967; Neubauer, 1970; Lindenbaum, 1983; Mountfield, 1985; Linnebank et al, 2011; Wilson et al, 2011), en particular anticonvulsivos (Eren et al, 2010; Linnebank et al, 2011) y en individuos homocigotos para un polimorfismo funcional bien descrito en el gen MTHFR (HGNC:7436) que codifica la enzima metabolizadora del folato 5,10-metil-enetetrahidrofolato reductasa. La variante 677 C>T conduce a una forma enzimática más lábil que se asocia con un menor

El estado de folato se ha relacionado con un mayor riesgo de varias enfermedades crónicas y defectos del tubo neural (Brouns et al, 2008). Sin embargo, no existen recomendaciones específicas para el tratamiento de los niveles bajos de folato en individuos homocigotos para este polimorfismo, es decir, todos los pacientes con niveles bajos de folato reciben el mismo tratamiento independientemente de su genotipo.

La evaluación del estado del folato con respecto al riesgo de defectos del tubo neural y riesgo cardiovascular y cerebrovascular está fuera del alcance de estas directrices.

Recomendaciones

1 El estado del folato generalmente se verifica en situaciones clínicas similares a las de la deficiencia de cobalamina (Grado 1A). Se recomienda consultar el BNF y el Resumen de las Características del Producto para aclarar cualquier sospecha de niveles bajos de folato sérico asociado con medicamentos recetados.

Tratamiento de la deficiencia de folato

La dosis de ácido fólico necesaria para el tratamiento depende de la causa de la deficiencia. Un metaanálisis demostró que normalmente se requieren dosis diarias de 0,8 mg o más de ácido fólico para lograr la reducción máxima de las concentraciones plasmáticas de homocisteína producida por la suplementación con ácido fólico (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005).

Las dosis de 0,2 y 0,4 mg se asocian con el 60% y el 90%, respectivamente, de este efecto máximo (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Sin embargo, más recientemente, se ha demostrado que una dosis de 0,2 mg/día durante al menos 6 meses tiene efectos óptimos (Tighe et al, 2011).

La BNF ha descrito el tratamiento de la deficiencia de folato de la siguiente manera (<http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP5867-drugs-used-in-megaloblastic-anaemias.htm>):

Anemia megaloblástica por deficiencia de folato (debida a insuficiencia dietética, embarazo o antiepilépticos): se toman 5 mg de ácido fólico diariamente durante 4 meses, excepto en el embarazo donde se continúa hasta el término, y en estados de malabsorción se sugiere hasta 15 mg diariamente durante 4 meses.

Estados hemolíticos crónicos y diálisis renal: la dosis profiláctica sugerida es de 5 mg diarios a semanales, dependiendo de la dieta y la tasa de hemólisis.

Embarazo: la dosis profiláctica sugerida es de 200 a 500 µg diarios.

Recomendación

1 El tratamiento de los trastornos del folato debe seguir el esquema reglado en el BNF (Grado 1A).

Recomendaciones para futuras investigaciones

- 1 Estudios de rango de referencia bien diseñados para cobalamina, folato, homocisteína, ácido metilmalónico y holotranscobalamina en poblaciones objetivo, abordando variables como la dieta, el género, el embarazo, la ingesta de vitaminas, etc.
 - 2 Estudios prospectivos a largo plazo sobre la historia natural de la deficiencia subclínica de cobalamina o niveles bajos de cobalamina sérica de importancia desconocida, con o sin terapia con dosis bajas de cobalamina.
 - 3 Investigación sobre el descubrimiento de pruebas más sensibles y específicas. Es necesario.
- La investigación sobre formas de evaluar el reemplazo adecuado sería beneficiosa para titular el tratamiento con eficacia clínica.

Recomendaciones para la auditoría

- 1 Rendimiento de laboratorio del ensayo de cobalamina sérica en relación con el NEQAS del Reino Unido.
- 2 Motivo clínico de la solicitud de cobalamina sérica según se especifica en los formularios de solicitud.
- 3 Concentración de hemoglobina y VCM, si están disponibles, tomados al mismo tiempo que la cobalamina sérica en el nivel de deficiencia y un 25 % por debajo de los niveles de corte del rango de referencia del laboratorio local.
- 4 Auditoría clínica que investiga estados de deficiencia en relación con los rangos de referencia locales.

Referencias

- Adams, JF, Clark, JS, Irlanda, JT, Kesson, CM & Watson, WS (1983) Malabsorción de vitamina B12 y secreción de factor intrínseco durante la terapia con biguanida. *Diabetologia*, 24, 16–18.
- Allen, LH (1994) Metabolismo y estado de la vitamina B12 durante el embarazo, la lactancia y la infancia. *Avances en Medicina y Biología Experimental*, 352, 173–186.
- Allen, LH (2008) Causas de la deficiencia de vitamina B12 y folato. *Boletín de Alimentos y Nutrición*, 29, S20–S34; discusión S35–27.
- Andres, E., Dali-Youcef, N., Vogel, T., Serraj, K. y Zimmer, J. (2009) Tratamiento oral con cobalamina (vitamina B (12)). Una actualización. *Revista Internacional de Hematología de Laboratorio*, 31, 1–8.
- Annibale, B., Lahner, E. y Fave, GD (2011) Diagnóstico y tratamiento de la anemia perniciosa. *Informes actuales de gastroenterología*, 13, 518–524.
- van Asselt, DZ, Pasman, JW, van Lier, HJ, Vingerhoets, DM, Poels, PJ, Kuin, Y., Blom, HJ y Hoefnagels, WH (2001) La suplementación con cobalamina mejora la función cognitiva y cerebral en personas mayores, cobalamina -personas deficientes. *Revistas de Gerontología. Serie A, Ciencias Biológicas Enc. y Ciencias Médicas*, 56, M775–M779.
- Baker, H., DeAngelis, B., Holland, B., Gittens-Wil-Liams, L. y Barrett, T. Jr (2002) Perfil de vitaminas de 563 grávidas durante los trimestres del embarazo.

- Revista del Colegio Americano de Nutrición*, 21, 33–37.
- Banka, S., Roberts, R., Plews, D. y Newman, W. G. (2010) Diagnóstico temprano y tratamiento de la deficiencia de cobalamina en la infancia debido a anemia perniciosa materna oculta. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 32, 319–322.
- Banka, S., Ryan, K., Thomson, W. y Newman, WG (2011) Anemia perniciosa: perspectivas genéticas. *Autoimmunity Reviews*, 10, 455–459.
- Bauman, WA, Shaw, S., Jayatilake, E., Spungen, AM y Herbert, V. (2000) El aumento de la ingesta de calcio revierte la malabsorción de vitamina B12 inducida por metformina. *Diabetes Care*, 23, 1227– 1231.
- Beck, WS (1991) Diagnóstico de anemia megaloblástica. *Revista Anual de Medicina*, 42, 311–322.
- Bell, DS (2010) Deficiencia de vitamina B12 inducida por metformina que se presenta como una neuropatía periférica. *Revista Médica del Sur*, 103, 265–267.
- Bizzaro, N. & Antico, A. (2014) Diagnóstico y clasificación de la anemia perniciosa. *Reseñas de autoinmunidad*, 13, 565–568.
- Bjorke-Monsen, AL, Ueland, PM, Vollset, SE, Guttormsen, AB, Markestad, T., Solheim, E. y Refsum, H. (2001) Determinantes del estado de cobalamina en recién nacidos. *Pediatría*, 108, 624–630.
- Bjorke-Monsen, AL y Ueland, PM (2011) Estado de cobalamina en niños. *Journal of Inher-ited Metabolic Disease*, 34, 111–119.

- Blackmore, S., Pfeiffer, CM, Lee, A., Fazili, Z. y Hamilton, MS (2011) Evaluación del folato sérico mediante el método de referencia de dilución de isótopos-LC-MS/MS. *Precisión de los ensayos y media de consenso de las pruebas de competencia. Química clínica*, 57, 986–994.
- Bradford, GS y Taylor, CT (1999) Omeprazol y deficiencia de vitamina B12. *Anales de farmacoterapia*, 33, 641–643.
- Brady, J., Wilson, L., McGregor, L., Valente, E. y Orming, L. (2008) Active B12: un ensayo rápido y automatizado para holotranscobalamina en el analizador Ab-bott AxSYM. *Química clínica*, 54, 567–573.
- Comité Británico de Normas en Hematología (1994) Pautas para la investigación y el diagnóstico de deficiencias de cobalamina y folato. *Hematología clínica y de laboratorio*, 16, 101–115.
- Brouns, R., Ursem, N., Lindemans, J., Hop, W., Pluijm, S., Steegers, E. y Steegers-Theunissen, R. (2008) Polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo del folato y la cobalamina y las asociaciones con defectos congénitos complejos. *Diagnóstico prenatal*, 28, 485–493.
- Carmel, R. (1988) Tratamiento de la anemia perniciosa grave: sin asociación con muerte súbita. *Revista estadounidense de nutrición clínica*, 48, 1443–1444.
- Carmel, R. (1992) Reevaluación de las prevalencias relativas de anticuerpos contra células parietales gástricas y factor intrínseco en pacientes con

5 Establecimiento de puntos de corte clínicos para deficiencia con ensayo de holotranscobalamina.

Descargo de responsabilidad

Aunque se cree que los consejos y la información de estas directrices son verdaderos y precisos en el momento de su publicación, ni los autores, ni la Sociedad Británica de Hematología ni los editores aceptan ninguna responsabilidad legal por el contenido de estas directrices. El Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH) revisará estas directrices en períodos adecuados para garantizar que se mantengan actualizadas. Consulte el sitio web www.bcsghguidelines.com para obtener actualizaciones. El sitio web también mostrará la fecha de la última revisión de las directrices.

Expresiones de gratitud

Todos los autores contribuyeron a la redacción de estas directrices.

Fuente de financiación

Ninguno.

Incompatibilidad

AM ha recibido financiación de Axis Shield Diagnostics para estudiar la utilidad clínica de la holotranscobalamina.

Pauta

- Anemia perniciosa: influencia de la edad del paciente y raza. *Inmunología clínica y experimental*, 89, 74–77.
- Carmel, R. (1995) Malabsorción de cobalamina en los alimentos. *Baillieres Clinical Haematology*, 8, 639–655.
- Carmel, R. (2011) Biomarcadores del estado de la cobalamina (vitamina B-12) en el contexto epidemiológico: una visión general crítica del contexto, las aplicaciones y características de rendimiento de la cobalamina, el ácido metilmalónico y la holotranscobalamina II. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94, 348S–358S.
- Carmel, R. (2012a) Holotranscobalamina: no está lista para el horario de máxima audiencia. *Química Clínica*, 58, 643–645; Respuesta del autor 645–646.
- Carmel, R. (2012b) Deficiencia subclínica de cobalamina. *Eficiencia. Opinión actual en gastroenterología*, 28, 151–158.
- Carmel, R. y Agrawal, YP (2012) Fracasos de Ensayos de cobalamina en anemia perniciosa. *Nuevo Revista de Medicina de Inglaterra*, 367, 385–386.
- Carmel, R. y Sarrai, M. (2006) Diagnóstico y Manejo de la deficiencia clínica y subclínica de cobalamina: avances y controversias. *Current Hematology Reports*, 5, 23–33.
- Carmel, R., Green, R., Jacobsen, D. W. y Qian, GD (1996a) Segmentación nuclear de neutrófilos En la deficiencia leve de cobalamina: relación con las pruebas metabólicas del estado de la cobalamina y las observaciones sobre las diferencias étnicas en la segmentación de los neutrófilos. *American Journal of Clinical Pathology*, 106, 57–63.
- Carmel, R., Howard, JM, Green, R., Jacobsen, DW y Azen, C. (1996b) Reemplazo hormonal Terapia y estado de la cobalamina en mujeres de edad avanzada. *Revista estadounidense de nutrición clínica*, 64, 856–859.
- Chanarin, I. (1972) La anemia perniciosa como enfermedad auto-Enfermedad inmunológica. *British Journal of Haematology*, 23, 101–107.
- Chery, C., Barbe, F., Lequere, C., Abdelmoutaleb, I., Gerard, P., Barbarino, P., Boutroy, JL y Gueant, JL (2002) La hiperhomocisteinemia es relacionado con una disminución del nivel sanguíneo de vitamina B12 en el segundo y tercer trimestre de normalidad Embarazo. *Química Clínica y Laboratorio Medicina*, 40, 1105–1108.
- Davidson, RJ, Atrah, HI y Sewell, HF (1989) Estudio longitudinal de los anticuerpos gástricos circulantes en la anemia perniciosa. *Revista de Medicina Clínica Patología*, 42, 1092–1095.
- De Block, CE, De Leeuw, IH y Van Gaal, LF (2008) Gastritis autoinmune en diabetes tipo 1: Una revisión orientada clínicamente. *Revista de Medicina Clínica Endocrinología y Metabolismo*, 93, 363–371.
- De Vecchi, AF, Bamonti-Catena, F., Finazzi, S., Campolo, J., Taioli, E., Novembrino, C., Col-ucci, P., Accinni, R., De Franceschi, M., Fasa-MA y Maiolo, (2000) No, EN Homocisteína, vitamina B12 y suero y Folato eritrocítico en pacientes con diálisis peritoneal y hemodiálisis. *Peritoneal Dialysis International*, 20, 169–173.
- Devalia, V. (2006) Diagnóstico de la deficiencia de vitamina B-12 en base al análisis de B-12 sérica. *BMJ*, 333, 385–386.
- Dittmar, M. y Kahaly, GJ (2003) Poliglandular síndromes autoinmunes: inmunogenética y Seguimiento a largo plazo. *Revista de endocrinología clínica y metabolismo*, 88, 2983–2992.
- Donadelli, SP, Junqueira-Franco, MV, de Mattos Donadelli, CA, Salgado, W. Jr, Ceneviva, R., Marchini, JS, Dos Santos, JE y Nonino, CB (2012) Suplementación diaria de vitaminas y Hipovitaminosis después de la cirugía de obesidad. *Nutrición*, 28, 391–396.
- Dupre, A., Albarel, N., Bonafe, JL, Christol, B. y Lassere, J. (1979) Acné inducido por vitamina B-12. *Cutis*, 24, 210–211.
- Edholm, D., Svensson, F., Naslund, I., Karlsson, FA, Rask, E. y Sundborn, M. (2012) A largo plazo Resultados 11 años después del bypass gástrico primario en 384 pacientes. *Cirugía para la obesidad y enfermedades relacionadas*, 9, 708–713.
- Eichner, ER y Hillman, RS (1971) La evolución ción de la anemia en pacientes alcohólicos. *American Revista de Medicina*, 50, 218–232.
- Eren, E., Yegin, A., Yilmaz, N. y Herken, H. (2010) Niveles séricos totales de homocisteína, folato y vitamina B12 y su correlación con los anti-Dosis de fármacos psicóticos en pacientes varones adultos con esquizofrenia crónica. *Laboratorio Clínico*, 56, 513–518.
- Eussen, SJ, de Groot, LC, Clarke, R., Schneede, J., Ueland, PM, Hoefnagels, WH y van Staveren, WA (2005) Suplementación oral de cianocobalamina en personas mayores con vitamina B12 Deficiencia de vitamina D: un ensayo de búsqueda de dosis. *Archivos de Medicina Interna*, 165, 1167–1172.
- Farrell, C. J., Kirsch, SH y Herrmann, M. (2013) Glóbulo rojo o folato sérico: qué hacer en la clínica ¿Práctica? *Química Clínica y Medicina de Laboratorio*, 51, 555–569.
- Fedosov, SN (2012) Fisiología y molecular Aspectos del transporte de cobalamina. *SubCellular Biochemistry*, 56, 347–367.
- Galloway, M. y Hamilton, M. (2007) Macrocito-sis: dificultades en las pruebas y resumen de la orientación. *Revista de Medicina Jurídica y Social*, 355, 884–886.
- Galloway, M. y Rushworth, L. (2003) Glóbulo rojo o ¿Folatos séricos? Resultados del estudio de patología nacional Análisis comparativo de la Alianza Ogy. *Revista de Patología Clínica*, 56, 924–926.
- Gisoni, P., Fantuzzi, F., Malerba, M. y Girolomoni, G. (2007) Ácido fólico en medicina general y dermatología. *Revista de dermatología Tratamiento*, 18, 138–146.
- Gloria, L., Cravo, M., Camilo, ME, Resende, M., Cardoso, JN, Oliveira, AG, Leitao, CN y Mira, FC (1997) Deficiencias nutricionales en Alcohólicos crónicos: relación con la ingesta dietética y Consumo de alcohol. *American Journal of Gastroenterology*, 92, 485–489.
- Graham, SM, Arvela, OM y Wise, GA (1992) Consecuencias neurológicas a largo plazo de la deficiencia nutricional de vitamina B12 en lactantes. *Revista de Pediatría*, 121, 710–714.
- Grant, JA, Biloiseau, PA, Guernsey, BG y Gardner, FH (1982) Hipersensibilidad no sospechada al alcohol bencílico. *New England Journal of Medicine Medicina*, 306, 108.
- Gregory, ME (1975) Reseñas del progreso de Ciencia de los productos lácteos. Vitaminas hidrosolubles en la leche y productos lácteos. *Revista de investigación láctea*, 42, 197–216.
- Gregory, JF (1995) La biodisponibilidad del folato. En: *Folato en la salud y la enfermedad* (ed. por LB Bailey), págs. 195–223. Marcel Dekker, Nueva York, NADA 1995.
- Greibe, E., Andreasen, BH, Lildballe, DL, Mork-bak, AL, Hvas, AM y Nexø, E. (2011) Captación de cobalamina y marcadores del estado de la cobalamina: un estudio longitudinal de mujeres embarazadas sanas. *Química Clínica y Medicina de Laboratorio*, 49, 1877–1882.
- Greibe, E., Lildballe, DL, Strem, S., Vestergaard, P., Rejnmark, L., Mosekilde, L. y Nexø, E. (2013) Cobalamina y haptocorrina en Leche humana y variables relacionadas con la cobalamina Madre e hijo: un estudio longitudinal de 9 meses. *Revista estadounidense de nutrición clínica*, 98, 389–395.
- Gueant, JL, Champigneulle, B., Gaucher, P. y Nicolas, JP (1990) Malabsorción de vitamina B12 en la insuficiencia pancreática del adulto y del niño. *Páncreas*, 5, 559–567.
- Guez, S., Chiarelli, G., Menni, F., Salera, S., Principi, N. & Esposito, S. (2012) Vitamina severa Deficiencia de vitamina B12 en un niño de 5 años alimentado exclusivamente con leche materna *Bebé italiano de un mes nacido de una madre recibir suplementos multivitaminicos durante Embarazo. BMC Pediatrics*, 12, 85.
- Hamilton, MS, Blackmore, S. y Lee, A. (2006) Posible causa de resultados falsos normales en los análisis de vitamina B-12. *BMJ*, 333, 654–655.
- Hamilton, MS, Lee, A., Blakemore, S., Bonser, J. & Valente, E. (2010) Capacidad del ensayo de holotranscobalamina (B12 activa) para detectar una deficiencia grave de cobalamina evidenciada por un alto contenido de metilmalónico ácido en presencia de factor intrínseco de alto título anticuerpos y resultados falsos normales de B12. *Revista de Hematología*, 149, 54.
- Hay, G., Johnston, C., Whitelaw, A., Trygg, K. y Refsum, H. (2008) Estado del folato y la cobalamina en relación con la lactancia materna y el destete en Bebés sanos. *Revista Americana de Salud Clínica Nutrición*, 88, 105–114.
- Heaton, EB, Savage, DG, Brust, JC, Garrett, TJ & Lindenbaum, J. (1991) Aspectos neurológicos de la deficiencia de cobalamina. *Medicina (Baltimore)*, 70, 229–245.
- Heil, SG, de Jonge, R., de Rotte, MC, van Wijnen, M., Heiner-Fokkema, RM, Kobold, AC, Pekelharing, JM, Adriaansen, HJ, Sanders, E., Trienekens, PH, Rammelo, T. y Lindemans, J. (2012) Detección de vitamina B12 metabólica Deficiencia de holotranscobalamina en pacientes Sospecha de deficiencia de vitamina B12: un estudio multicéntrico. *Annals of Clinical Biochemistry*, 49, 184–189.
- Heinz, J., Domrose, U., Westphal, S., Luley, C., Neumann, KH y Dierkes, J. (2008) Derrumbe de vitaminas hidrosolubles y de homocisteína Durante la hemodiálisis: efecto del alto flujo y Membranas de dializador de bajo flujo. *Nephrology (Carlton, Vic)*, 13, 384–389.

- Herrmann, W. y Obeid, R. (2012) Cobalamina deficiencia. *Bioquímica subcelular*, 301–322.
- Herrmann, W., Schorr, H., Obeid, R. y Geisel, J. (2003) Estado de la vitamina B-12, en particular las concentraciones de holo-transcobalamina II y ácido metilmalónico, y la hiperhomocisteinemia en vegetarianos. *Revista estadounidense de nutrición clínica*, 78, 131–136.
- Heyworth-Smith, D. y Hogan, PG (2002) Alergia a la hidroxocobalamina, con tolerancia a la cianocobalamina. *Medical Journal of Australia*, 177, 162–163.
- Colaboración entre investigadores en ensayos para reducir la homocisteína (2005) Efectos dosis-dependientes del ácido fólico sobre Concentraciones sanguíneas de homocisteína: un metaanálisis de los ensayos aleatorizados. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 806–812.
- Hovding, G. (1968) Reacción anafiláctica después Inyección de vitamina B12. *British Medical Journal*, 3, 102.
- Hvas, AM y Nexø, E. (2006) Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina B12: una actualización. *Haematologica*, 91, 1506–1512.
- Hvas, AM, Morkbak, AL, Hardlie, TF y Nexø, E. (2011) La prueba de absorción de vitamina B12, Cobasorb, identifica a pacientes que no requieren terapia con inyecciones de vitamina B12. *Scandinavian Journal de Investigación Clínica y de Laboratorio*, 71, 432–438.
- Instituto de Medicina (2000) Referencia dietética Ingestas: Tiamina, Riboflavina, Niacina, Vitamina B6, folato, vitamina B12, ácido pantoténico, biotina y colina. National Academy Press, Washington, D.C.
- de Jager, J., Kooy, A., Leher, P., Wulfele, MG, van der Kolk, J., Bets, D., Verburg, J., Donker, AJ & Stehouwer, CD (2010) Tratamiento a largo plazo con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 Diabetes y riesgo de deficiencia de vitamina B-12: ensayo controlado con placebo aleatorizado. *BMJ*, 340, C.2181.
- de Jager, CA, Oulhaj, A., Jacoby, R., Refsum, H. & Smith, AD (2012) Cognitivo y Resultados clínicos del tratamiento con vitamina B para reducir la homocisteína en el deterioro cognitivo leve: un ensayo controlado aleatorizado. *Revista Internacional de Psiquiatría Geriátrica*, 27, 592–600.
- James, J. y Warin, RP (1971) Sensibilidad al cianocobalamina e hidroxocobalamina. *Británica Revista Médica*, 2, 262.
- Joelson, DW, Fiebig, EW y Wu, AH (2007) Disminución de la necesidad de mediciones de folato Entre las poblaciones indigentes en el período post fólico La era de la suplementación con ácido. *Archivos de patología y Medicina de Laboratorio*, 131, 477–480.
- Karnad, AB y Krozser-Hamati, A. (1992) Anemia perniciosa. Identificación temprana para prevenirla secuelas permanentes. *Medicina de Postgrado*, 91, 231–234, 237.
- Kennedy, TS, Fung, EB, Kawchak, DA, Zemel, Licenciatura en Ciencias, Ohene-Frempong, K. y Stallings, VA (2001) Folato en glóbulos rojos y vitamina sérica Estado de B12 en niños con enfermedad de células falciformes. *Revista de Hematología/Oncología Pediátrica*, 23, 165–169.
- Khan, S., Del-Duca, C., Fenton, E., Holding, S., Hirst, J., Dore, PC y Sewell, WA (2009) Valor limitado de las pruebas de anticuerpos contra el factor intrínseco con anticuerpos contra células parietales gástricas negativos en anemia perniciosa. *Revista de Medicina Clínica Patología*, 62, 439–441.
- Klee, GG (2000) Evaluación de cobalamina y folato: Medición de ácido metilmalónico y homocisteína frente a vitamina B(12) y folato. *Química*, 46, 1277–1283.
- Koebnick, C., Heins, UA, Dagnelie, PC, Wickra-masinghe, SN, Ratnayaka, ID, Hothorn, T., Pfahlberg, AB, Hoffmann, I., Lindemans, J. y Leitzmann, C. (2002) Concentraciones longitudinales de vitamina B(12) y proteínas que se unen a la vitamina B(12) durante el embarazo sin complicaciones. *Química Clínica*, 48, 928–933.
- Lacut, K., Oger, E., Abalain, JH, Moineau, MP & Mottier, D. (2004) Efectos del 17 beta-estradiol oral y transdérmico combinado con progesterona sobre el metabolismo de la homocisteína en Mujeres posmenopáusicas: un ensayo aleatorizado controlado con placebo. *Aterosclerosis*, 174, 173–180.
- Lam, JR, Schneider, JL, Zhao, W. y Corley, DA (2013) Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor de histamina 2 y vitamina B12 deficiencia. *JAMA*, 310, 2435–2442.
- Ledoux, S., Msika, S., Moussa, F., Larger, E., Bou-dou, P., Salomon, L., Roy, C. y Clerici, C. (2006) Comparación de las consecuencias nutricionales de la terapia convencional de la obesidad, ajustable Banda gástrica y bypass gástrico. *Obesity Surgery*, 16, 1041–1049.
- Leung, S., Mattman, A., Snyder, F., Kassam, R., Meneilly, G. y Nexø, E. (2010) Metformina induce reducciones en los niveles plasmáticos de cobalamina y de cobalamina unida a ha-ptocorrina en pacientes diabéticos de edad avanzada. *Clinical Biochemistry*, 43, 759–760.
- Lindenbaum, J. (1983) Medicamentos y vitamina B12 y Metabolismo del folato. *Conceptos actuales en nutrición*. 12, 73–87.
- Lindenbaum, J., Healton, EB, Savage, DG, Brust, JC, Garrett, TJ, Podell, ER, Marcell, PD, Stabler, SP y Allen, RH (1988) Trastornos neuropsiquiátricos causados por deficiencia de cobalamina en ausencia de anemia o macrocitosis. *Nuevo Revista de Medicina de Inglaterra*, 318, 1720–1728.
- Linnebank, M., Moskau, S., Semmler, A., Widman, G., Stoffel-Wagner, B., Weller, M. y Elger, CE (2011) Los fármacos antiepilépticos interactúan con el folato y niveles séricos de vitamina B12. *Anales de Neurología*, 69, 352–359.
- Linnell, JC y Bhatt, HR (1995) Errores heredados del metabolismo de la cobalamina y su manejo. *Baillieres Clinical Haematology*, 8, 567–601.
- Liu, YK (1975) Deficiencia de ácido fólico en la anemia falciforme anemia. *Revista Escandinava de Hematología*, 14, 71–79.
- Lussana, F., Zighetti, ML, Bucciarelli, P., Cugno, M. & Cattaneo, M. (2003) Niveles sanguíneos de homocisteína, folato, vitamina B6 y B12 en mujeres
- Uso de anticonceptivos orales en comparación con no usuarios. *Thrombosis Research*, 112, 37–41.
- Mahood, JM (1977) Anemia perniciosa con neuromiopatía y niveles séricos normales de vitamina B12. *Revista Lanceta*, 2, 977.
- Mazokopakis, EE y Starakis, IK (2012) Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de deficiencia de vitamina B12 (Cbl) inducida por metformina. *Investigación y práctica clínica en diabetes*, 97, 359–367.
- McKillop, DJ, Pentieva, K., Daly, D., McPartlin, JM, Hughes, J., Strain, JJ, Scott, JM y McNulty, H. (2002) El efecto de diferentes cociones Métodos para la retención de folato en diversos alimentos que se encuentran entre los principales contribuyentes a Ingesta de folato en la dieta del Reino Unido. *British Journal of Nutrición*, 88, 681–688.
- Miller, JW, Garrod, MG, Rockwood, AL, Kushnir, MM, Allen, LH, Haan, MN y Green, R. (2006) Medición de la vitamina total B12 y holotranscobalamina, solos y en combinación, en la detección de vitamina B12 metabólica deficiencia. *Química Clínica*, 52, 278–285.
- Morkbak, AL, Hvas, AM, Milman, N. y Nexø, E. (2007) La holotranscobalamina permanece inalterada Durante el embarazo. Cambios longitudinales de las cobalaminas y sus proteínas de unión durante Embarazo y parto. *Haematologica*, 92, 1711–1712.
- Mountfield, JA (1985) Efectos del uso de anticonceptivos orales en los niveles de vitamina B(12) y folato. *Médico de familia*, 31, 1523–1526.
- Murphy, MM, Molloy, AM, Ueland, PM, Fernández-Ballart, JD, Schneede, J., Arija, V. y Scott, JM (2007) Estudio longitudinal de la Efecto del embarazo sobre el estado de cobalamina materna y fetal en mujeres sanas y sus hijos. *Journal of Nutrition*, 137, 1863–1867.
- Neubauer, C. (1970) Deterioro mental en la epilepsia debido a deficiencia de folato. *British Medical Revista*, 2, 759–761.
- Nexø, E. & Hoffmann-Lucke, E. (2011) Holotran-scobalamina, un marcador del estado de la vitamina B-12: Aspectos analíticos y utilidad clínica. *Americano Revista de nutrición clínica*, 94, 359S–365S.
- Nilsson, K., Gustafson, L. y Hultberg, B. (2001) Mejora de las funciones cognitivas tras la suplementación con cobalamina/folato en pacientes de edad avanzada con demencia y niveles elevados de homocisteína plasmática. *Revista Internacional de Psiquiatría Geriátrica*, 16, 609–614.
- Obeid, R., Jung, J., Falk, J., Herrmann, W., Geisel, J., Friesenhahn-Ochs, B., Lammert, F., Fassbender, K. y Kostopoulos, P. (2013) Vitamina sérica La vitamina B12 no refleja el estado de la vitamina B12 en los pacientes con diabetes tipo 2. *Biochimie*, 95, 1056–1061.
- O'Connor, DL, Green, T. y Picciano, MF (1997) Estado materno de folato y lactancia. *Revista de biología y neoplasia de las glándulas mamarias*, 2, 279–289.
- Ottesen, M., Feldt-Rasmussen, U., Andersen, J., Hip-pe, E. y Schouboe, A. (1995) Función tiroidea y autoinmunidad en anemia perniciosa antes y durante el tratamiento con cianocobalamina. *Revista de Investigación endocrinológica*, 18, 91–97.

Pauta

- Perros, P., Singh, RK, Ludlam, CA y Frier, BM (2000) Prevalencia de anemia perniciosa en Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune. *Medicina diabética*, 17, 749–751.
- Quadros, EV (2010) Avances en la comprensión de la asimilación y el metabolismo de la cobalamina. *Revista británica de hematología*, 148, 195–204.
- Quadros, EV, Lai, SC, Nakayama, Y., Sequeira, JM, Hannibal, L., Wang, S., Jacobsen, D.W., Fedosov, S., Wright, E., Gallagher, RC, Anastasio, N., Watkins, D. y Rosenblatt, DS (2010) La prueba positiva para ácido metilmalónico en recién nacidos identifica la primera mutación en TCBI/CD320, el gen para la captación celular de vitamina B unida a transcobalamina (12). *Human Mutation*, 31, 924–929.
- Rajan, S., Wallace, JI, Brodtkin, KI, Beresford, SA, Allen, RH y Stabler, SP (2002) Respuesta de ácido metilmalónico elevado a tres dosis Niveles de cobalamina oral en adultos mayores. *Revista de la Sociedad Americana de Geriátrica*, 50, 1789–1795.
- Rasmussen, SA, Fernhoff, PM y Scanlon, KS (2001) Deficiencia de vitamina B12 en niños y adolescentes. *Revista de Pediatría*, 138, 10–17.
- Refsum, H., Yajnik, CS, Gadkari, M., Schneede, J., Vollset, SE, Orning, L., Guttormsen, AB, Joglekar, A., Sayyad, MG, Ulvik, A. y Ueland, PM (2001) La hiperhomocisteinemia y los niveles elevados de ácido metilmalónico indican una alta prevalencia de deficiencia de cobalamina en indios asiáticos. *Revista estadounidense de nutrición clínica*, 74, 233–241.
- Refsum, H., Johnston, C., Guttormsen, AB y Nexø, E. (2006) Holotranscobalamina y total Transcobalamina en plasma humano: determinación, determinantes y valores de referencia en adultos sanos. *Química Clínica*, 52, 129–137.
- Reynolds, EH (1967) Psicosis similares a la esquizofrenia de la epilepsia y alteraciones del folato y Metabolismo de la vitamina B12 inducido por fármacos anticonvulsivos. *British Journal of Psychiatry*, 113, 911–919.
- Riedel, B., Bjorke Monsen, AL, Ueland, PM y Schneede, J. (2005) Efectos de los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal en los marcadores del estado de la cobalamina. *Química Clínica*, 51, 778–781.
- Russell, RM, Rosenberg, IH, Wilson, PD, Iber, Florida, Oaks, EB, Giovetti, AC, Otradovec, CL, Karwoski, PA & Press, AW (1983) Aumento Excreción urinaria y tiempo de recambio prolongado de ácido fólico durante la ingestión de etanol. *Americano Revista de Nutrición Clínica*, 38, 64–70.
- Sarafoglou, K., Rodgers, J., Hietala, A., Matern, D. & Bentler, K. (2011) Ampliación del cribado neonatal para la detección de la deficiencia de vitamina B12. Revista de Medicina de la Universidad de California, 305, 1199–1200.
- Savage, D. y Lindenbaum, J. (1986) Anemia en Alcohólicos. *Medicina (Baltimore)*, 65, 322–338.
- Schrenpf, W., Eulitz, M., Neumeister, V., Siegert, G., Koch, R., Reichmann, H. y Storch, A. (2011) Utilidad de la medición de la vitamina B12 y su fracción activa, holotranscobalamina, en neurología- Síndromes de deficiencia de vitamina B12 en niños. *Revista de Neurología*, 258, 393–401.
- Seal, EC, Metz, J., Flicker, L. y Melny, J. (2002) Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Estudio de la suplementación oral con vitamina B12 en Pacientes mayores con síntomas subnormales o limitados Concentraciones séricas de vitamina B12. *Revista de la Sociedad Americana de Geriátrica*, 50, 146–151.
- Smith, AD y Refsum, H. (2009) Vitamina B-12 y cognición en los ancianos. *Revista Americana de Nutrición clínica*, 89, 707S–711S.
- Smith, AD, Smith, SM, de Jager, CA, Whitbread, P., Johnston, C., Agacinski, G., Oulhaj, A., Bradley, KM, Jacoby, R. y Refsum, H. (2010) Reducción de homocisteína mediante vitaminas B Disminuye la tasa de atrofia cerebral acelerada en Deterioro cognitivo leve: un ensayo controlado aleatorizado. *PLoS ONE*, 5, e12244.
- Snow, CF (1999) Diagnóstico de laboratorio de la vitamina Deficiencia de vitamina B12 y folato: una guía para el médico de atención primaria. *Archives of Internal Medicine*, 159, 1289–1298.
- Sobczynska-Malefora, A., Gorska, R., Pelisser, M., Ruwona, P., Witclow, B. y Harrington, DJ (2014) Una auditoría de la holotranscobalamina Ensayos de vitamina B12 (activa) y ácido metilmalónico para la evaluación del estado de vitamina B12: aplicación en una población mixta de pacientes. *Bioquímica*, 47, 82–86.
- Solomon, LR (2005) Trastornos sensibles a la cobalamina en el ámbito de la atención ambulatoria: falta de fiabilidad de pruebas de cobalamina, ácido metilmalónico y homocisteína. *Blood*, 105, 978–985.
- Solomon, LR (2011) La diabetes como causa de deficiencia de cobalamina funcional clínicamente significativa. *Atención de la diabetes*, 34, 1077–1080.
- Specker, BL, Negro, A., Allen, L. y Morrow, F. (1990) Vitamina B-12: bajas concentraciones en la leche están relacionadas con bajas concentraciones séricas en mujeres vegetarianas y con aciduria metilmalónica en sus bebés. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52, 1073–1076.
- Stabler, SP (2013) Práctica clínica. Vitamina B12 deficiencia. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*, 368, 149–160.
- Stabler, SP y Allen, RH (2004) Vitamina B12 La deficiencia de hierro es un problema mundial. *Annual Revista de Nutrición*, 24, 299–326.
- Sumner, AE, Chin, MM, Abraham, JL, Berry, GT, Gracely, EJ, Allen, RH y Stabler, SP (1996) Ácido metilmalónico elevado y total Los niveles de homocisteína muestran una alta prevalencia de Deficiencia de vitamina B12 después de la cirugía gástrica. *Anales de Medicina Interna*, 124, 469–476.
- Sutterlin, MW, Bussen, SS, Rieger, L., Dietl, J. y Steck, T. (2003) Folato sérico y vitamina B12 niveles de eritromicina en mujeres que usan anticonceptivos orales modernos que contienen 20 microgramos de etinilestradiol. *Revista Europea de Obstetricia, Ginecología, y Biología Reproductiva*, 107, 57–61.
- Thorpe, S. J., Heath, A., Blackmore, S., Lee, A., Hamilton, M., O'Broin, S., Nelson, BC y Pfeiffer, C. (2007) Estándar internacional para suero Vitamina B(12) y folato sérico: internacional Estudio colaborativo para evaluar un lote de liofilizados Suero analizado para el contenido de vitamina B(12) y folato. *Química clínica y medicina de laboratorio*, 45, 380–386.
- Tighe, P., Ward, M., McNulty, H., Finnegan, O., Dunne, A., Strain, J., Molloy, AM, Duffy, M., Pentieva, K. y Scott, JM (2011) Un estudio de búsqueda de dosis Ensayo sobre el efecto de la intervención a largo plazo con ácido fólico: implicaciones para la fortificación de alimentos Política. *Revista Estadounidense de Nutrición Clínica*, 93, 11–18.
- Ting, RZ, Szeto, CC, Chan, MH, Ma, KK y Chow, KM (2006) Factores de riesgo de la vitamina B (12) deficiencia en pacientes que reciben metformina. *Archivos de Medicina Interna*, 166, 1975–1979.
- Toh, BH, van Driel, IR y Gleeson, PA (1997) Anemia perniciosa. *New England Journal of Medicine*, 337, 1441–1448.
- Tomkin, GH, Hadden, DR, Weaver, JA y Montgomery, DA (1971) Estado de la vitamina B12 Pacientes en terapia a largo plazo con metformina. *British Medical Journal*, 2, 685–687.
- Torsvik, I., Ueland, PM, Markestad, T. y Bjorke-Monsen, AL (2013) La suplementación con cobalamina mejora el desarrollo motor y Regurgitaciones en lactantes: resultados de un estudio de intervención aleatorizado. *American Journal of Nutrición Clínica*, 98, 1233–1240.
- Ungar, B., Whittingham, S. y Francis, CM (1967) Anemia perniciosa: incidencia y significado de anticuerpos circulantes contra el factor intrínseco y a las células parietales. *Anales de Medicina de Australasia*, 16, 226–229.
- Valente, E., Scott, J. M., Ueland, P. M., Cunningham, C., Casey, M. y Molloy, A. M. (2011) Precisión diagnóstica de la holotranscobalamina, ácido metilmalónico, cobalamina sérica y Otros indicadores del estado de la vitamina B(1)(2) en los tejidos en los ancianos. *Química Clínica*, 57, 856–863.
- Vargas-Ruiz, AG, Hernandez-Rivera, G. & Herre-ra, MF (2008) Prevalencia de hierro, folato y Anemia por deficiencia de vitamina B12 después de una cirugía laparoscópica Bypass gástrico Roux-en-Y. *Cirugía de la obesidad*, 18 años. 288–293.
- Vidal-Alaball, J., Butler, CC, Cannings-John, R., Goringe, A., Hood, K., McCaddon, A., McDo-well, I. y Papaioannou, A. (2005) Vitamina oral B12 versus vitamina B12 intramuscular para vitamina Deficiencia mínima de vitamina B12. *Revisión sistemática de la base de datos Cochrane*, CD004655.
- Vinker, S., Krantman, E., Shani, M. y Nakar, S. (2013) Baja utilidad clínica de las determinaciones de folato en el ámbito de la atención primaria. *Revista de atención médica gestionada*, 19, e100–e105.
- Vlasveld, LT (2003) Niveles bajos de cobalamina (vitamina Niveles de vitamina B12 en el mieloma múltiple: una retrospectiva Estudio. *Revista Médica Holandesa*, 61, 249–252.
- Wertalik, LF, Metz, EN, LoBuglio, AF y Bal-cerzak, SP (1972) Disminución de los niveles séricos de vitamina B 12 con el uso de anticonceptivos orales. *JAMA*, 221, 1371–1374.
- Westerman, DA, Evans, D. y Metz, J. (1999) Hipersegmentación de neutrófilos en la deficiencia de hierro anemia: un estudio de casos y controles. *British Journal of Hematología*, 107, 512–515.

Whitehead, VM (2006) Adquirido y heredado
Trastornos de la cobalamina y el folato en niños.

Dren. Revista Británica de Hematología, 134,
125–136.

Wile, DJ y Toth, C. (2010) Asociación de

metformina, niveles elevados de homocisteína y ácido
metilmalónico y empeoramiento clínico
Neuropatía periférica diabética. Atención de la diabetes,
33, 156–161.

Wilson, SM, Bivins, BN, Russell, KA y Bailey,

LB (2011) Uso de anticonceptivos orales: impacto en
estado de folato, vitamina B(6) y vitamina B(1)(2).
Reseñas de nutrición, 69, 572–583.

Wulffele, MG, Kooy, A., Leher, P., Bets, D.,

Ogterop, JC, Borger van der Burg, B., Donker,
AJ & Stehouwer, CD (2003) Efectos del tratamiento a corto
plazo con metformina sobre la concentración sérica
Concentraciones de homocisteína, folato y vitamina

B12 en la diabetes mellitus tipo 2: un estudio aleatorizado
ensayo controlado con placebo. Revista de Medicina Interna
icine, 254, 455–463.

Ziegler, O., Sirveaux, MA, Brunaud, L., Reibel, N.

& Quilliot, D. (2009) Seguimiento médico después
Cirugía bariátrica: cuestiones nutricionales y farmacológicas.
Recomendaciones generales para la prevención
y tratamiento de deficiencias nutricionales. Diabetes-
Tes & Metabolismo, 35, 544–557.

Apéndice I

Fuerza de recomendación y calidad de evidencia

Fuerza de las recomendaciones

Fuerte (grado 1): Las recomendaciones fuertes (grado 1) son
se realiza cuando existe confianza en que los beneficios se obtienen o no

No compensan los daños y las cargas. Recomendaciones de grado 1

Puede aplicarse de manera uniforme a la mayoría de los pacientes. Considérese como
"recomendado".

Débil (grado 2): Donde la magnitud del beneficio o no es

Menos seguro es que se haga una recomendación de grado 2 más débil.

Las recomendaciones de grado 2 requieren una aplicación juiciosa.

Pacientes individuales. Considérelo como una "sugerencia".

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se clasifica como alta (A), moderada (B)
o bajo (C). Para poner esto en contexto, es útil considerar la
incertidumbre del conocimiento y si se podrían realizar más investigaciones
cambiar lo que sabemos o nuestra certeza.

(A) Alta. Es muy poco probable que más investigaciones cambien la
confianza en la estimación del efecto. La evidencia actual derivada
de ensayos clínicos aleatorios sin limitaciones importantes.

(B) Moderado. Es posible que investigaciones futuras tengan un impacto
importante en la confianza en la estimación del efecto y
cambiar la estimación. La evidencia actual derivada de ensayos clínicos
aleatorizados con limitaciones importantes (por ejemplo, resultados inconsistentes,
imprecisión: intervalos de confianza amplios o
Defectos metodológicos, por ejemplo, falta de cegamiento, grandes pérdidas
seguimiento, incumplimiento del análisis por intención de tratar), o
evidencia muy sólida de estudios observacionales o series de casos
(por ejemplo, estimaciones grandes o muy grandes y consistentes de la
magnitud del efecto de un tratamiento o demostración de una dosis–
gradiente de respuesta).

(C) Bajo. Es probable que futuras investigaciones tengan un impacto importante.
tiene un impacto en la confianza en la estimación del efecto y es probable que
cambiar la estimación. La evidencia actual de la observación
estudios, series de casos o simplemente opinión.

Apéndice II

Problemas asociados con la cobalamina sérica

ensayos

En el caso de las pruebas de cobalamina hay tres peligros:

1 La definición de un estado patológico no es clara, ya que los individuos...

Los individuos identificados con niveles bajos o 'deficientes' incluyen tres

Categorías:

- a Individuos con estado de enfermedad clínica, p. ej., megaloblastosis
anémica o neuropatía.
- b Individuos sin síntomas pero con evidencia de
trastorno metabólico, es decir, deficiencia subclínica identificada por
cambios metabólicos pero sin características clínicas.
- c Individuos con niveles inferiores a dos desviaciones estándar
de la media de la población estudiada pero sin anomalías clínicas o
metabólicas identificables

2 El punto de corte de diagnóstico puede elegirse para identificar únicamente

1(a) o incluir 1(a) y 1(b). El punto de corte de

148 pmol/l (200 ng/l) da como resultado que el 95 % de la categoría 1(a) sea
identificado, es decir, 95% de sensibilidad, sin embargo el 50% de los individuos
Los resultados por debajo de este punto de corte no tendrán secuelas clínicas
identificables de deficiencia de cobalamina, es decir, una especificidad del
50%. La elección de un punto de corte inferior, por ejemplo 110 pmol/l
(150 ng/l) reducirá la sensibilidad de la prueba a aproximadamente el 75%,
pero mejorará la especificidad al reducir la
falsos positivos y potenciar los verdaderos positivos. La elección
El punto de corte se puede explorar mediante el uso de curvas características
operadas por receptor, en estudios donde se utiliza un estándar de oro.
La prueba se puede utilizar para identificar pacientes deficientes; sin embargo, no
Existe una prueba estándar de oro totalmente adecuada.

3 La definición de un rango de referencia es la media de un número suficientemente

grande de individuos en una población de estudio,
más o menos dos desviaciones estándar y puede ser fácilmente
Se determinó tomando la base de datos completa de cobalamina.
resultados y tomando el percentil 25 y 975 como inferiores
y puntos de corte superiores. La distribución no es normal.
distribuida, a menos que se transforme en logaritmo. Algunas distribuciones
de cobalamina son bimodales, lo que sugiere una interferencia con la
ensayo a niveles altos o suplementación vitamínica.
La gama de resultados de cobalamina en la propia población estudiada es
Afectada por la edad, la etnia y las diferencias dietéticas, p. ej., baja
niveles en vegetarianos y veganos, embarazo, la píldora anticonceptiva y la
terapia con medicamentos, por ejemplo, metformina, o en la supresión de ácido
gástrico a largo plazo mediante inhibidores de la bomba de protones.