

NUTRICIÓN

DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN GRUPOS VULNERABLES CON ALIMENTACIÓN OMNÍVORA

VITAMIN B12 DEFICIENCY IN VULNERABLE GROUPS WITH OMNIVOROUS DIET

Isabel Bianchi di Carcano¹, Marisa Armeno¹

¹ Médica Pediatra, especialista en Nutrición Infantil, Servicio de Nutrición Pediátrica, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Isabel Bianchi di Carcano

E-mail: bianchiisabel85@gmail.com

Presentado: 18/02/21. Aceptado: 16/05/21

RESUMEN

Introducción: la vitamina B12 cumple un rol esencial en el crecimiento y el neurodesarrollo. El déficit de vitamina B12 (B12) es un problema de salud pública en Argentina, con una alta prevalencia en población de riesgo, como las embarazadas y niños en situación social vulnerable, aunque mantengan una dieta omnívora.

Objetivos: actualizar la información disponible sobre la deficiencia de B12 en la población vulnerable con el fin de resaltar y actualizar la importancia del tema para realizar un diagnóstico temprano, un tratamiento oportuno y prevenir las complicaciones irreversibles.

Resultados: es importante que el pediatra conozca las diferentes formas de presentación del déficit de B12 y principalmente que se considere como diagnóstico diferencial ante niños con alteraciones neurológicas, aún en ausencia de anemia, para lograr intervenciones tempranas que disminuyan el impacto de la enfermedad. Varios investigadores concluyeron que un marcador aislado puede conducir a diagnósticos erróneos, por lo cual actualmente lo más recomendado es usar al menos dos. De los tratamientos evaluados, la mayoría acuerda en realizar entre siete a 10 días de tratamiento, con 1 mg de B12, ya sea intramuscular o vía oral, seguido de tres a 11 semanas de tratamiento semanal.

Conclusiones: es de vital importancia relevar datos actualizados de prevalencia de déficit en el país, como así también implementar intervenciones terapéuticas y de políticas públicas preventivas.

Palabras clave: vitamina B12; déficit de B12; síndrome de temblor infantil.

ABSTRACT

Introduction: vitamin B12 plays an essential role in growth and neurodevelopment. Vitamin B12 deficiency is a public health problem in Argentina, with a high prevalence in a high-risk population, such as pregnant women and children with a vulnerable social situation, although their omnivorous diet.

Objectives: to update the information available on vitamin B12 deficiency in vulnerable populations, in order to highlight the importance of the subject, to achieve an early diagnosis and timely treatment and thus prevent irreversible complications.

Results: it is important that the pediatrician knows the different types of vitamin B12 deficiency presentation and to consider it as a differential diagnosis in children with neurological symptoms, even in the absence of anemia, to achieve early interventions and diminish the burden of disease. Many researchers have concluded that an isolated marker can lead to misdiagnoses, so it is currently recommended to use at least two. Most of the treatments evaluated, agree on the administration of 1 mg of B12, for 7 to 10 days, either intramuscular or orally, followed by 3 to 11 weeks of a weekly dose.

Conclusions: it is important to update data on the prevalence of B12 deficiency in our country, as well as the implementation of therapeutic interventions and preventive public policies.

Key words: vitamin B12; B12 deficiency; infant tremor syndrome.

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 o cobalamina (B12) es una vitamina que pertenece al complejo B, con funciones esenciales en el crecimiento, la reproducción celular, la hematopoyesis y la síntesis de nucleótidos, proteínas y mielina¹.

La deficiencia de B12 es frecuente en la población general y puede generar complicaciones graves durante todas las etapas de la vida². La causa más común de su deficiencia es la ingesta insuficiente³.

En la última década el aumento progresivo de individuos que eligen dietas vegetarianas o veganas, deficitarias en esta vitamina, ha sido tema de preocupación en el ámbito de la salud, con recomendación a nivel mundial de suplementación con B12 cuando se eligen estos tipos de alimentación⁴. Sin embargo, el aumento de pacientes con déficit de B12 debido a ingesta insuficiente por cuestiones socioeconómicas ha tenido menor repercusión⁵.

En países en vías de desarrollo, como Argentina, aumentó en los últimos años el número de personas que vive bajo la línea de pobreza (23,4% en 2007 y 42% en 2020, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC) y, en consecuencia, disminuyó el consumo de alimentos de origen animal lo que ocasionó innumerables compromisos nutricionales como la obesidad, la desnutrición y los déficits vitamínicos, entre ellos, de la B12⁶.

La incorporación de la Ley 25.630 de fortificación de las harinas con ácido fólico en Argentina (año 2002) complicó aún más la situación de déficit de B12. En pacientes con déficit de B12 disminuye la metionina y con esta la S-adenosilmetionina (SAM), que es responsable del mantenimiento de la mielina. Para disminuir su utilización y preservar la mielina, se activa la trampa de folatos, que mantiene al ácido fólico inactivo y de esta forma se frena la síntesis proteica y de ADN. El aumento del consumo de ácido fólico, cofactor de la síntesis de ADN en los alimentos a base de harina fortificada, genera que las pequeñas cantidades disponibles de B12 se agoten rápidamente, la metionina restante sea derivada para la síntesis proteica y, de esta forma, comience a alterarse la síntesis de mielina que conduce al desarrollo de los síntomas neurológicos^{7,8}. Además, en varias oportunidades, la anemia macrocítica aparece de forma tardía, enmascarada por el aporte de ácido fólico y dificulta el diagnóstico⁹⁻¹¹.

En la práctica clínica no es habitual pensar en el déficit de B12 en aquellos pacientes con alimentación omnívora y es por ello que los diagnósticos se realizan de forma tardía y muchas veces con consecuencias irreversibles.

El objetivo de este trabajo es actualizar la información disponible sobre la deficiencia de vitamina B12 en población vulnerable con el fin de resaltar la importancia del tema para realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno.

Fuentes

La síntesis de cobalaminas sucede únicamente en algunas bacterias, en el intestino distal de los animales¹². Pero, al ser absorbidas en el íleon, casi el 100% de la vitamina es eliminada con la materia fecal. Los seres humanos y los animales omnívoros las reciben únicamente a través de la cadena alimentaria^{13,14}. Los rumiantes son los únicos animales que no necesitan ingerir B12 con la dieta, puesto que las bacterias que la producen se encuentran antes del punto de absorción de la misma¹².

Los alimentos ricos en B12 (>10 µg/100 g) son las vísceras, almejas y ostras. Los que tienen cantidades moderadas (3-10 µg/100 g) son la leche en polvo, pescados (salmón, sardina, trucha) y mariscos. En las carnes rojas y blancas, otros pescados como el atún, merluza y los quesos fermentados, existe discreta cantidad de B12 (1-3 µg/100 g). Por otra parte, los lácteos líquidos y quesos cremosos tienen menos de 1 µg/100 g¹⁷.

Su biodisponibilidad depende del nivel de ingesta y disminuye al aumentar la dosis. Las tasas de absorción aproximada para una ingesta de 1, 5, 10 y 20 µg son del 50, 20, 10 y 5% respectivamente². Además de la dosis, la fuente también determina la tasa de absorción.

Cuando se consume cordero, por ejemplo, el mismo contiene aproximadamente 2,6 µg cada 100 g y su absorción es del 60% aproximadamente, al igual que el pollo². La trucha, en cambio, contiene 4,9 µg cada 100 g y la tasa de absorción es del 42%. La leche de vaca contiene 0,4 µg cada 100 g, pero se ha determinado una absorción del 65%. La tasa de absorción de los huevos, con un contenido medio de B12 de 1,3 µg cada 100 g, es entre 9-24%¹⁴.

Con la información de ocho estudios sobre la biodisponibilidad de la vitamina, Ströhle et al. sostienen que, con una dieta occidental mixta donde se consumen en promedio 1,2 µg de B12 por comida, la biodisponibilidad sería del 37%, lo que aportaría 0,44 µg¹³.

Requerimientos

La Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), basada en las recomendaciones del *Institute of Medicine* de Estados Unidos, establece un requerimiento diario de B12 que ronda en los 2 µg, con variaciones según

edad y situación clínica, con un mínimo de 0,4 µg en los primeros 6 meses de vida y un máximo de 2,8 µg durante la lactancia (Anexo 1)^{2,15}. Estos requerimientos se basan en la cantidad de B12 necesaria para mantener los parámetros hematológicos y los valores séricos de B12 total dentro de límites normales, asumiendo una absorción de aproximadamente el 50%.

En 2019, en la revisión de las *D-A-CH-Reference Values*, se planteó como recomendación un aporte diario de B12 más elevado¹³. Esta discusión surgió de la premisa que el dosaje de B12 total y la alteración hematológica no son parámetros sensibles del déficit de B12 (hipótesis que se discute más adelante en la sección "Diagnóstico"), por lo que sus recomendaciones se basaron en estudios que utilizaron a la holotranscobalamina como método diagnóstico, siendo éste un marcador más sensible del déficit de B12^{16,17}. En base a estos estudios, es que las guías de Ströhle et al. sugirieron un aporte de B12 que ronda los 4,0 µg/día, con un mínimo de 0,5 µg/día para los menores de 4 meses y un máximo de 4,5 µg/día para las embarazadas y de 5,5 µg/día para las madres durante la lactancia¹³.

En la práctica clínica se utilizan ambas recomendaciones, sin embargo, la más difundida es la recomendación del *Institute of Medicine* de los Estados Unidos.

Función

La B12, como metilcobalamina, es cofactor de la metionina-sintetasa, que a nivel citosólico, convierte la homocisteína en metionina usando al N5-metiltetrahidrofolato (N5-metilTHF) como donante de grupos metilo¹.

La metionina es precursora de la SAM, molécula necesaria para el mantenimiento de la mielina. Es por ello que, ante el déficit de B12, se genera desmielinización y polineuropatía periférica. La SAM también está implicada en la formación de creatina, fuente de reserva energética muscular, y es la responsable de los movimientos mioclónicos que aparecen en pacientes con déficit de B12¹. Por otro lado, se genera hiperhomocisteinemia, que se ha relacionado con enfermedades degenerativas y neurotoxicidad^{1,18}. Ante el déficit de B12 se produce también una disminución del tetrahidrofolato, cofactor fundamental en la síntesis de ADN, con lo que aparece la anemia megaloblástica característica.

La B12, como 5-desoxiadenosilcobalamina, interviene en la isomerización del metilmalonil-CoA a succinil-CoA, al funcionar como coenzima de la

metilmalonil-CoA mutasa¹⁹. El déficit de B12 genera déficit energético al inhibir el ciclo de Krebs y acidosis metabólica por la elevación del ácido metilmalónico. La deficiencia de succinil-CoA produce aumento de la glicina y déficit de las proteínas como la hemoglobina, mioglobina y enzimas del citocromo. La síntesis deficiente de hemoglobina provoca anemia, con la consiguiente alteración en la oxigenación de los tejidos, y colabora con el retardo de crecimiento.

Deficiencia

Diagnóstico

En un principio el déficit de B12 se caracterizaba por la anemia megaloblástica, por lo cual el hemograma era el marcador. Con el tiempo se demostró que la clínica era variable y que los síntomas neurológicos aparecían sin anemia²⁴. Es por ello que actualmente se proponen otros marcadores ante la sospecha de déficit, como el dosaje de B12 total, de holotranscobalamina (o B12 activa), de ácido metilmalónico y de homocisteína²⁵.

El dosaje de B12 total suele ser el más utilizado. Presenta una sensibilidad del 65-95%. Refleja la B12 unida a la haptocorrina y transcobalamina. Este valor no es representativo de la reserva de B12, dado que aproximadamente el 60% del material unido a la haptocorrina corresponde a análogos inactivos de cobalamina¹². Además, su valor puede influenciarse por la concentración de sus dos proteínas transportadoras. Por ejemplo, se observan niveles elevados en las enfermedades hepáticas y mieloproliferativas, como la leucemia mieloide crónica²⁵. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define déficit de B12 con valores inferiores a 148 pmol/l (Anexo 2)¹². La SAP sugiere mantener valores mayores a 360 pmol/l¹⁵.

El dosaje de ácido metilmalónico tiene una sensibilidad del 96,4% en plasma y del 95,4% a nivel urinario, con un valor predictivo positivo del 96,2 y 96,9% respectivamente, por lo cual suele ser el más recomendado para diagnosticar déficit de B12^{26,27}. Se define déficit de B12 con valores mayores a 370 nmol/l. Sin embargo, está descrito que personas que presentan polimorfismos en la expresión de la enzima hidroxibutiril-CoA hidrolasa (HIBCH) podrían tener valores de ácido metilmalónico un 46% más elevados que la población general, aunque no está determinada su frecuencia en la población general²⁷. Su valor puede alterarse ante insuficiencia renal, hipovolemia y enfermedades neurodegenerativas.

El dosaje de homocisteína sérica tiene una sensibilidad del 88% y un valor predictivo positivo del

86%^{13,26}. Se define déficit de B12 con valores de homocisteína mayores o iguales a 6,5 $\mu\text{mol/l}$ ²⁸. Su valor se altera ante déficit de folato, B2, B6, insuficiencia renal, hipovolemia, hipotiroidismo, enfermedades neurodegenerativas, patologías malignas y algunos fármacos (metotrexato, teofilina, fenitoína). El método de recolección de la muestra sanguínea y la falta de rapidez en la separación del plasma también podrían afectar los niveles de homocisteína y aumentarlos hasta un 10%/hora²⁹.

Actualmente comenzó a implementarse el dosaje de holotranscobalamina. La misma representa la porción activa de la B12 y es un marcador más sensible de la vitamina disponible para la utilización celular. Una concentración de holotranscobalamina sérica entre 40 y 100 pmol/l podría ser el objetivo para definir B12 suficiente en adultos³⁰. La SAP recomienda valores mayores a 45 pmol/l ¹⁵.

Por otro lado, la espectrometría de masa realizada en el *screening* neonatal ampliado detecta la deficiencia de B12 a través del incremento de la propionilcarnitina (C3), que aumenta por el exceso de propionil Coa, secundario al déficit de B12³¹. Aunque, según la causa, la propionilcarnitina podría no estar elevada al momento del nacimiento, por lo cual su sensibilidad es baja³².

La mayoría de los estudios coincide en que para realizar un diagnóstico de déficit de B12 se requiere efectuar más de una determinación^{25,26,30,33,34}. Schedvin et al. recomendaron realizar como primera línea diagnóstica un dosaje de homocisteína y, ante valores alterados, efectuar una segunda prueba para diferenciar déficit de B12 y de ácido fólico³⁵. Herrmann y Obeid propusieron el dosaje de holotranscobalamina como primera línea diagnóstica, y a los pacientes con dosajes entre 23 y 75 $\mu\text{mol/l}$ realizarles dosaje de ácido metilmalónico para confirmar el diagnóstico. En este estudio se demostró que la holotranscobalamina presentaba mayor sensibilidad y lograba evidenciar el déficit de B12 de forma más temprana que el dosaje de B12 total³⁰.

Prevalencia

Según la OMS, en 2005, el déficit de B12, definido como dosaje de B12 menor a 148 pmol/l , era cercano al 50% en países como India, y entre el 5 y 30% en el resto del mundo¹. En población de riesgo, como las embarazadas y niños, la prevalencia de déficit de B12 es aún mayor²⁰. En una revisión que incluyó 11.381 embarazadas, se evidenció una prevalencia del 27,5% de deficiencia y un 60% de

insuficiencia. En esa misma revisión se evaluaron 22.331 niños, de los cuales el 12,5% presentaba deficiencia y el 29% insuficiencia para valores menores a 148 pmol/L y 220 pmol/L respectivamente¹².

A nivel nacional, en 2005, se realizó la primera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 1)⁶. Según los resultados, se estimó que el 4,7% de los menores de 23 meses y el 3,4% de los niños entre 2 y 5 años tenían una ingesta de B12 por debajo del requerimiento diario. En el grupo de mujeres de 10 a 49 años se observó que el 3,4% presentaba dosaje de B12 inferiores a 150 pmol/l y el 11,9% inferiores a 200 pmol/l . En el grupo de embarazadas, el 18,2% presentaba déficit y el 30,9% insuficiencia. Los datos de nuestro país evidencian una alta prevalencia de déficit de B12 en la población general, a pesar de presentar una dieta omnívora, especialmente en los grupos de riesgo, como los niños y las embarazadas, con una fuerte asociación con la pobreza⁶. No hay estudios transversales realizados posteriores al ENNyS 1, donde se haya medido el déficit de B12 en Argentina, sin embargo, no existen indicios socioeconómicos que evidencien que esta situación haya mejorado.

Causas y factores de riesgo

En los países desarrollados, los pacientes con más riesgo de presentar déficit de B12 son los adultos mayores de 65 años con una prevalencia de entre el 10-15%, y de hasta 23-35% en los mayores de 80 años debido a alteraciones en la absorción. Los veganos/vegetarianos, los pacientes con anemia perniciosa, con cirugías gástricas o resecciones intestinales son otros de los grupos de riesgo. Sin embargo, en los países subdesarrollados el déficit de B12 se debe en mayor medida al difícil acceso a los alimentos de origen animal sumado a las infecciones gastrointestinales^{11,21}.

Otras de las causas descritas son la insuficiencia pancreática, enfermedades malabsortivas, con afectación de la mucosa ileal, como la celiaquía, los errores congénitos del metabolismo y fármacos como la colestiramina, metformia y los inhibidores de la bomba de protones^{1,22}.

Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de déficit por el aumento de los requerimientos secundarios al crecimiento acelerado, así como también las embarazadas. Los niños nacidos de madres que tenían depósitos de B12 normales, nacen con aproximadamente 25 μg de B12 como reserva corporal. Los mismos son suficientes para que el neonato

mantenga valores normales hasta los 3-6 meses de vida. Es por ello que la lactancia materna exclusiva prolongada es otro factor de riesgo¹⁹.

En Argentina la causa más común de déficit de B12 en niños es el aporte insuficiente, ya sea por dieta deficiente o por ser hijos de madres con déficit de B12²³.

Síntomas y complicaciones

El déficit de B12 tiene una presentación clásica con anemia megaloblástica y compromiso neurológico³⁶. En los últimos años, el espectro de síntomas se ha ampliado y se agregaron: falla del crecimiento, apatía, anorexia, disfunción gastrointestinal con vómitos o rechazo de los alimentos sólidos, dificultades en la succión, glositis, malabsorción, infertilidad e hiperpigmentación cutánea⁹. Se ha descrito un síndrome, conocido como "síndrome de temblores infantiles" (*infant tremor syndrome*), caracterizado por movimientos atípicos, palidez, hiperpigmentación de la piel, regresión de pautas madurativas e hipotonía en niños de entre 6 y 18 meses, sin bajo peso. Los movimientos suelen ser una combinación de temblores gruesos y mioclonías que característicamente desaparecen con el sueño y suelen tener electroencefalograma normal³⁷. Dentro de las posibles causas de este síndrome, la más validada hasta el momento es el déficit de B12³⁸⁻⁴².

Con respecto al compromiso hematológico, además de la anemia macrocítica, puede observarse aplasia medular y pancitopenia⁴³; menos frecuentemente se han descrito casos de pseudo microangiopatía trombótica, con síntomas similares al síndrome urémico hemolítico⁴⁴.

Los síntomas neurológicos son secundarios a desmielinización, con polineuropatía axonal degenerativa⁹. Se ha descrito hipotonía, hiperreflexia, parálisis, mioclonías, movimientos coreoatetósicos, alteraciones de la marcha y del equilibrio⁴⁵. También se observó irritabilidad, trastornos psiquiátricos, pérdida de la visión y alteraciones del neurodesarrollo⁴⁶. Existen además reportes que asocian al déficit de B12 como una causa de epilepsia^{9,47}.

Asimismo se relacionó el déficit de B12 con abortos espontáneos⁴⁸, nacimientos pretérmino, bajo peso al nacer⁴⁹ y retardo en el crecimiento intrauterino⁴⁸⁻⁵⁰. Hay estudios que muestran que los recién nacidos de madres con déficit de B12 tienen un riesgo cinco veces mayor de presentar defectos en el cierre del tubo neural^{31,51}.

Por otro lado, la B12 es importante en la síntesis de catecolaminas. Su deficiencia produce disfunción

autonómica y afecta la regulación simpática de la presión arterial. En base a esto, es que se sugirió que el déficit de B12 se relaciona con algunos tipos de síncope y al síndrome de taquicardia ortostática postural⁵².

También se ha investigado el rol de la hiperhomocisteinemia secundaria al déficit de B12 en la salud cardiovascular. En un ensayo clínico en Nigeria se observó que el espesor de la íntima carotídea aumentaba 0,01 mm por cada 1 punto que aumentaba la homocisteína en pacientes con déficit de B12⁵³.

Menos conocidas son las manifestaciones dermatológicas del déficit de B12, aunque suelen ser un signo frecuente⁵⁴. La hiperpigmentación en el dorso de manos y pies, con mayor intensidad en las uniones interfalángicas, "hiperpigmentación de los nudillos", es la más reportada⁵⁵.

Tratamiento

Existen dos preparados sintéticos de la B12: la cianocobalamina y la hidroxicobalamina. La cianocobalamina es la más utilizada por ser más estable. Sin embargo, requiere su transformación a hidroxicobalamina para ser biológicamente activa y es por esto que, en pacientes con errores congénitos del metabolismo de la B12, en los que pueda existir algún defecto en esta conversión, la hidroxicobalamina es la elección¹⁴.

La cianocobalamina puede administrarse por vía oral, intramuscular o subcutánea profunda. Varios estudios demostraron que tanto la vía oral como la intramuscular tienen igual efectividad en pacientes sin malabsorción^{28,56-59}. Además, se detectó que ante dosis suprafisiológicas, 1.000 µg, se logra una absorción eficiente, aún en ausencia de factor intrínseco o cuadros malabsortivos leves. En 2011, se postuló el uso del test CobaSorb para determinar qué pacientes responderían al tratamiento vía oral y cuáles requerirían intramuscular⁶⁰.

No se recomienda la administración por vía intravenosa porque existe riesgo de reacciones anafilácticas, aunque en casos excepcionales podría prescribirse. Es recomendable administrar una dosis de prueba intradérmica previa a la administración endovenosa para evaluar tolerancia⁶¹.

En los pacientes que presenten anemia, debe controlarse el valor de potasio sérico durante las primeras 48 h del tratamiento, dado que en casos excepcionales puede producirse una hipopotasemia severa⁶².

De una dosis de 3, 10, 40 y 1000 µg de B12 que se administren de forma intramuscular, se almacenarán en el organismo un 100, 97, 93 y 15% respectivamente. Si se administraran mensualmente

1.000 µg de forma intramuscular, los 150 µg retenidos permanecerían un mes en el organismo. A diferencia de esto, se ha demostrado que de una toma de 10, 50, 500 y 1.000 µg vía oral se absorben entre el 16, 3, 2 y 1,3%⁶³.

Hay varios esquemas de tratamiento⁶³. La SAP¹⁵ propone una dosis según edad y una duración según el valor de B12 total (Anexo 3).

En el trabajo realizado por Nucifora et al., se recomienda utilizar la vía oral para la deficiencia nutricional con dosis de 1.000 µg/día. En pacientes con compromiso neurológico o malabsorción, se sugiere la vía intramuscular con dosis 30-50 µg/día por dos a tres semanas, con una dosis posterior de 100 µg de forma mensual⁶².

En pacientes con déficit de B12 por deficiencia materna se realizará tratamiento hasta la recuperación clínica con control de los niveles de B12. En los trastornos adquiridos, la duración del tratamiento guardará relación con la evolución de la enfermedad de base.

Por otro lado, en las guías de la Sociedad Española de Pediatría se recomienda administrar 1.000 µg/día durante siete días, seguidos de 1.000 µg semana durante un mes^{64,65}.

De los tratamientos evaluados, la mayoría acuerda en realizar entre siete a 10 días de tratamiento a altas dosis, 1 mg de B12, ya sea intramuscular o vía oral, seguido de tres a 11 semanas de tratamiento semanal y podría requerir continuar con una dosis mensual. De esta forma se rellenarían los depósitos hepáticos en las dos primeras fases del tratamiento (diario y semanal) y se evitaría una nueva depleción con el tratamiento de mantenimiento (mensual).

Una vez iniciado el tratamiento, los reticulocitos suelen aumentar al quinto día y la anemia suele resolverse entre la cuarta y sexta semana. Con respecto a los síntomas neurológicos, las primeras respuestas se constatan a las 48 h, pero la recuperación total puede llevar semanas o meses según la severidad del compromiso, y algunas manifestaciones pueden dejar secuelas irreversibles⁶².

La cianocobalamina suele ser bien tolerada, pero hay reportes de pacientes que presentaron parestesias en la primera semana del tratamiento o movimientos paroxísticos, principalmente temblores⁴². La duración y la severidad de la clínica neurológica previa al tratamiento suele ser predictora de dichos síntomas. Existen publicaciones que relacionan estos movimientos con un desequilibrio metabólico transitorio repentino en la vía cobalamina-ácido fólico

ante el aumento de cobalamina³⁹. Otros explican que podría deberse a la hiperglicinemia que actúa sobre los receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) a nivel central o a la supersensibilidad a la denervación y un desequilibrio de la actividad excitadora-inhibidora⁶⁶. Dichos movimientos desaparecen espontáneamente en tres a seis semanas, pero algunos pacientes necesitaron clonazepam para el manejo clínico de los mismos⁶⁷. Además, existen reportes de temblores que se relacionaron con los excipientes presentes en las ampollas para administración parenteral como el alcohol bencílico, que puede ocasionar reacciones alérgicas en pacientes susceptibles⁶⁴.

Suplementación

En la población general, la recomendación es el consumo de alimentos que contengan 1 µg, tres veces al día¹².

Para los pacientes que siguen dietas veganas y vegetarianas se ha evaluado la suplementación con algas (Nori o Spirulina), productos de soja fermentados como el tempeh y el miso, y probióticos, pero se ha concluido que no son adecuados⁶⁸⁻⁷¹. En este tipo de dietas se recomienda la suplementación con B12, con dosis entre 5 y 50 µg/día según edad¹⁵.

Otra población con riesgo de déficit de B12 la constituyen las mujeres embarazadas, ya que se ha demostrado que la concentración de la B12 presenta una disminución fisiológica del 70-75% alrededor de la semana 20 de embarazo. Teniendo en cuenta este fenómeno es que se estableció que las embarazadas que comienzan su embarazo con un dosaje de B12 total menor a 250 pmol/l, presentan mayor riesgo de déficit⁶⁹ y algunos autores recomiendan buscar valores mayores a 300 pmol/l al comienzo del embarazo para evitar la insuficiencia e indicar suplementación a las mujeres que presenten valores límites⁷².

Países con alta prevalencia de desnutrición infantil y déficit de B12 optaron por la fortificación de los alimentos con micronutrientes en polvo, como Colombia, basados en las recomendaciones de la OMS^{33,73,74}. Otros estudios propusieron la fortificación de la harina con B12⁷⁵⁻⁷⁷.

CONCLUSIONES

El déficit de B12 es un problema de salud pública en Argentina, con una alta prevalencia en la población de riesgo, como las embarazadas y niños en situación social vulnerable, aunque mantengan una dieta omnívora. Existe amplia evidencia de que

la B12 cumple un rol esencial en el crecimiento y el neurodesarrollo, y que las consecuencias de su déficit son devastadoras.

Es de vital importancia que el pediatra conozca las diferentes formas de presentación del déficit de vitamina B12 y principalmente que se considere como diagnóstico diferencial ante niños con alteraciones neurológicas, aún en ausencia de anemia para, de esta forma, lograr intervenciones tempranas que eviten o disminuyan el impacto de la enfermedad.

Si bien la prevalencia de déficit de B12 en Argentina es menor que la descrita en otros trabajos con poblaciones similares, la situación económica, social y por ende también nutricional, ha sufrido grandes cambios en los últimos años, por lo cual podría estimarse un mayor impacto de la enfermedad. Es de vital importancia, entonces, relevar datos actualizados de prevalencia de déficit en el país, como así también implementar intervenciones terapéuticas y de políticas públicas preventivas.

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3:17040. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17054. PMID: 28660890.
- Institute of Medicine (US). Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes and its panel on folate, other B vitamins, and choline. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. PMID: 23193625.
- Technical Consultation WHO. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29:238-244.
- Cofnas N. Is vegetarianism healthy for children? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59:2052-2060.
- Taskesen M, Yaramis A, Pirincioglu AG, Ekici F. Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional Vitamin B12 deficiency in 15 hypotonic infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16:266-270.
- Pablo D. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. Argentina, Ministerio de Salud. Disponible en: <https://cesni-biblioteca.org/ennys2/>.
- Paul L, Selhub J. Interaction between excess folate and low vitamin B12 status. *Mol Aspects Med* 2017; 53.
- Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. *Lancet* 1981; 318:337-340.
- Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat* 2019; 58:295-302.
- Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138:10-17.
- Abdollahi Z, et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in women of childbearing age: baseline data of folic acid wheat flour fortification in Iran. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:143-150.
- Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B12. *Adv Food Nutr Res* 2018; 83:215-279.
- Ströhle A, et al. The Revised D-A-CH-Reference values for the intake of vitamin B12: prevention of deficiency and beyond. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63.
- Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B12 metabolism: eight complementation groups. Eight genes. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12:1-20.
- Rodríguez-Arranz C. Dietas vegetarianas en la infancia. *Pediatr Trika* 2002; 22:38-43.
- Bor MV, et al. Daily intake of 4 to 7 µg dietary vitamin B-12 is associated with steady concentrations of vitamin B-12-related biomarkers in a healthy young population. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:571-577.
- Pentieva K, et al. An intervention trial to determine the response of vitamin B12 biomarkers to chronic supplementation with low dose vitamin B12 after folate repletion. *Proc Nutr Soc* 2012; 71:2012.
- Sukumar N, et al. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016; 103:1232-1251.
- Bicakci Z. Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis. *Med. (United States)* 2015; 94:e584.
- Smith AD. Maternal and infant vitamin B12 status and development. *Pediatr Res* 2018; 84:591-592.
- García-Casal MN, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:1064-1070.
- Lúquez-Mindiola A, Marulanda-Fernández H, Rodríguez-Arciniegas D, Otero-Regino W. Déficit de vitamina B12 asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones TT. *Rev Colomb Gastroenterol* 2017; 32:197-201.
- Leal M, Rodríguez E, Suárez M. Deficiencia de micronutrientes en Argentina. *Pubmed* 2017; 32:6-9.
- Lindenbaum J, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. 1988. *Nutrition* 1995; 11.
- Hannibal L, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci* 2016; 3.
- Kalay Z, et al. Reliable and powerful laboratory markers of cobalamin deficiency in the newborn: Plasma and urinary methylmalonic acid. *J Matern Neonatal Med* 2016; 29:60-63.
- Molloy AM, et al. A common polymorphism in HIBCH influences methylmalonic acid concentrations in blood independently of cobalamin. *Am J Hum Genet* 2016; 98:869-882.
- Sezer RG, Akoglu HA, Bozaykut A, Özdemir GN. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology* 2018; 23:653-657.
- Refsum H, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004; 50:1769-1784.
- Herrmann W, Obeid R. Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:231-237.
- Scolamiero E, et al. Maternal vitamin B12 deficiency detected in expanded newborn screening. *Clin Biochem* 2014; 47:312-317.

32. Honzik T, et al. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency. What have we learned? *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14:488-495.
33. Campos O. Guía Práctica. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas* 2011; 2:31.
34. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:1215-1225.
35. Schedvin G, Jones I, Hultdin J, Nilsson TKA. A laboratory algorithm with homocysteine as the primary parameter reduces the cost of investigation of folate and cobalamin deficiency. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1065-1068.
36. Michael-Whitehead V. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006; 134:125-136.
37. Özdemir Ö, Baytan B, Gunes AM, Okan M. Involuntary movements during vitamin B12 treatment. *J Child Neurol* 2010; 25:227-230.
38. Suresh E, Srinivasan R, Valan AS, Klinton JS, Padmapriyadarsini C. Impact of house-hold food insecurity on nutritional status of HIV-infected children attending an ART centre in Tamil Nadu. *Indian Pediatr* 2015; 52:250-252.
39. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Child Neurol* 2015; 30:1831-1837.
40. Sharawat IK, Kasinathan A, Sankhyan N. Infantile tremor syndrome: response to B12 therapy. *J Pediatr* 2018; 196:323-323.e1.
41. Ramakumar L, Pandove SP. Infantile tremor syndrome. *Indian J Pediatr* 1975; 42: 215-225.
42. Nutr EJ. Infantile tremor syndrome after peroral and intramuscular vitamin B12 therapy: two cases infantiles tremor-syndrom nach peroraler und intramuskulärer vitamin B12. *Therapie: Zwei Fälle Introduction* 2006.
43. Pozzato G. Anemia. *Hematol Probl Crit* 2015; III 3-20. DOI: 10.1007/978-88-470-5301-4_2.
44. Ledesma P, Giménez V, Martínez M, Alba L, Costa A. Pseudo-microangiopatía trombótica relacionada a deficiencia de vitamina B12. Síndrome de Moschowitz: Reporte de un caso. *Hematología* 2014; 12:169-173.
45. Jain R, Singh A, Mittal M, Talukdar B. Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. *J Child Neurol* 2015; 30:641-643.
46. Duong MC, Mora-Plazas M, Marín C, Villamor E. Vitamin B12 deficiency in children is associated with grade repetition and school absenteeism, independent of folate, iron, zinc, or vitamin A status biomarkers. *J Nutr* 2015; 145:1541-1548.
47. Incecik F, Hergüner MO, Altunbasak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Turk J Pediatr* 2010; 52:17-21.
48. Duggan C, et al. Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B-12 status. *J Nutr* 2014; 144:758-764.
49. Rogne T, et al. Associations of maternal vitamin B12 concentration in pregnancy with the risks of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Am J Epidemiol* 2017; 185:212-223.
50. Jiang HL, Cao LQ, Chen HY. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genet Mol Res* 2016; 15.
51. Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT. Low maternal vitamin B12 is a risk factor for neural tube defects: A meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* 2012; 25:389-394.
52. Beitzke M, Pfister P, Fortin J, Skrabal F. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci Basic Clin* 2002; 97:45-54.
53. Celik SFF, Celik E. Subclinical atherosclerosis and impaired cardiac autonomic control in pediatric patients with vitamin B12 deficiency. *Niger J Clin Pract* 2018; 21: 1012-1016.
54. Kaur S, Goraya JS. Dermatologic findings of vitamin B12 deficiency in infants. *Pediatr Dermatol* 2018; 35:796-799.
55. Demir N, et al. Dermatological findings of vitamin B12 deficiency and resolving time of these symptoms. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33:70-73.
56. Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health* 2014; 50:721-725.
57. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64.
58. Wang HLT. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency (Review). *Cochrane database Syst Rev* 2018; 3(3):CD004655. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub3. www.cochranelibrary.com.
59. Sezer RG, Bozaykut A, Akoglu HA, Özdemir GN. The efficacy of oral vitamin B12 replacement for nutritional vitamin B12 deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40: e69-e72.
60. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexø E. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71:432-438.
61. Aemps. Prospecto Optovite B12 1.000 microgramos solución inyectable. 2009; 1-7. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/48877/P_48877.html.
62. Nucifora EM, Basack N. Macrocytosis: causas, diagnóstico diferencial y tratamiento en pediatría y en el adulto. *Hematología* 2015; 19:222-238.
63. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112:2214-2221.
64. AEP, A. E. de P. Uso clínico de la cianocobalamina. *Pediamécum* 1-3 (2016). Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cianocobalamina>.
65. Hernández M, Plasencia D, Martín I. *Temas de Nutrición* 2012. <https://www.paho.org/cub/dmdocuments/dietoterapia.pdf>
66. de Souza A, Moloi MW. Involuntary movements due to vitamin B12 deficiency. *Neurol* 2014; Res 36:1121-1128.
67. Carman KB, Belgemen T, Yis U. Involuntary movements misdiagnosed as seizure during vitamin B12 treatment. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29:1223-1224.
68. McEvoy CT, Temple N, Woodside JV. Vegetarian diets, low-meat diets and health: A review. *Public Health Nutr* 2012; 15:2287-2294.
69. Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, Bito T. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *J Agric Food Chem* 2013; 61:6769-6775.
70. Zeuschner CL, et al. Vitamin B12 and vegetarian diets. *Med J Aust* 2013; 199:S27-S32.

71. Dhonukshe-Rutten RAM, et al. Effect of supplementation with cobalamin carried either by a milk product or a capsule in mildly cobalamin-deficient elderly Dutch persons. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:568-574.
72. Molloy AM. Should vitamin B12 status be considered in assessing risk of neural tube defects? *Ann N Acad Sci* 2018; 1414:109-125.
73. Vist GE, Suchdev PS, De-Regil LM, Walleser S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst. Rev* 2011. DOI:10.1002/14651858.cd008959.
74. MSP & OMS. Manual de Sistema de Aseguramiento de Calidad, Monitoreo y Distribución de Alimentos Fortificados y Suplementos Nutricionales. Ginebra, OMS 2011; 1-35. Disponible en: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentos/Direcciones/dnn/archivos>.
75. Allen LH, Rosenberg IH, Oakley GP, Omenn GS. Considering the case for vitamin B12 fortification of flour. *Food Nutr Bull* 2010; 31:36-46.
76. Winkels RM, Brouwer IA, Clarke R, Katan MB, Verhoeve P. Bread cofortified with folic acid and vitamin B-12 improves the folate and vitamin B12 status of healthy older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:348-355.
77. Serdula M, et al. Flour fortification with iron, folic acid, vitamin B12, vitamin A, and zinc: proceedings of the second technical workshop on wheat flour fortification. *Food Nutr Bull* 2010; 31.

Anexo 1: Requerimiento diario de B12 para niños

Edad	Institute of Medicine	D-A-CH-Reference Values
0-6 meses	0,4 µg/día	0,5 µg/día
6-12 meses	0,5 µg/día	1,4 µg/día
1-3 años	0,9 µg/día	1,5 µg/día
4-7 años	1,2 µg/día	2 µg/día
7-10	1,2 µg/día	2,5 µg/día
9-13 años	1,8 µg/día	3,5 µg/día
14-18 años	2,4 µg/día	4 µg/día
Adultos	2,4 µg/día	4 µg/día
Embarazadas	2,6 µg/día	4,5 µg/día
Lactancia	2,8 µg/día	5,5 µg/día

Tabla adaptada de: Rodríguez-Arranz C. *Dietas vegetarianas en la infancia. Pediatría* 2002; 22:38-43.

Anexo 2: Valores normales de los distintos marcadores en edad pediátrica, según edad

	4 días	6 semanas a 6 meses	1 a 10 años	10,5 a 15 años	15,5 a 19 años
B12 total sérico pg/ml media rango	- 425 322-634	- 294 199-393	- 746 618-925	- 590 399-716	- 500 398-612
Folato sérico ng/ml media rango	- 11,9 9-16	- 13,9 9,3-19,1	- 6,5 5,2-9,3	- 5,2 3,9-6,6	- 4,2 3,3-5,5
AMM plasma, umol/L media rango	- 0,29 0,24-0,39	- 0,78 0,36-1,51	- 0,13 0,11-0,17	- 0,17 0,13-0,22	- 0,14 0,12-0,18
Homocisteína, umol/L media rango	- 6,22 5,0-7,48	- 7,47 6,1-9,22	- 5,24 4,68-5,97	- 6,52 5,7-7,75	- 7,75 6,61-9,12

Nota: para convertir de pg/ml a pmol/L, multiplicar por 0,7378. *Rev Ped Elec* 2005; vol 2. AMM: ácido metilmalónico.

Anexo 3: Tabla comparativa de los diferentes tratamientos

Sociedad Argentina de Pediatría	Nucifora et al. ⁶²	Sociedad Española de Pediatría
- Embarazadas y lactancia 1.000 µg/día - 6 meses a 3 años, 250 µg/d o 3 de 10 µg - 4 a 6 años, 500 µg 4 por semana - 7 a 10 años, 500 µg 6 por semana - Mayores de 11 años, 1.000 µg/día	VO para deficiencia nutricional IM para compromiso neurológico o malabsorción VO: 1.000 µg/día IM: 30-50 µg/día por 2 a 3 semanas, luego 100 µg/mes Con riesgo de hipokalemia: 0,2 µg/kg/día SC, 2 días	Administrar 1.000 µg/día durante 7 días al inicio, seguidos de 1.000 µg semana, durante un mes. Evaluar continuidad según resultados de laboratorio
Con B12 total al inicio: - 75 pmol/l por 4 meses - 75 y 150 pmol/l por 3 meses - 150 y 220 pmol/l por 2 meses - 220 y 300 pmol/l por 1 mes	La duración depende de la causa. Ante deficiencia materna, se realizará tratamiento hasta la recuperación de laboratorio y clínica	