



Revisión

Trastornos adquiridos y congénitos de la deficiencia de vitamina B12 en niños

Acquired and inherited disorders of vitamin B12 deficiency in children

Verónica Bindi

Médica de planta permanente, Servicio de Errores Congénitos, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Hernán Eiroa, Médico, Servicio de Errores Congénitos, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Lilian Díaz, Médica, Servicio de Errores Congénitos, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/171972Recepción: 8/11/2022 - Aprobación: 10/12/2022
Primera edición, www.siicsalud.com: 10/3/2023Enviar correspondencia a: Verónica Bindi, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
verogbindi@gmail.com

 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.
[www.dx.doi.org/10.21840/siic/171972](https://doi.org/10.21840/siic/171972)

Abstract

Vitamin B12 is an essential micronutrient for cell growth and the development of the central nervous system. Its deficiency can manifest clinically as megaloblastic anemia, peripheral neuropathy, myelopathy and neuropsychiatric disorders. Early detection and treatment are essential as it can cause irreversible neurological sequelae. Diagnosis is often challenging as it is based on clinical and biochemical features. Clinically, the symptoms are nonspecific and equivocal. Biochemically, there is no gold standard to detect Cobalamin deficiency. The available biomarkers do not have a defined cut-off value or are not sensitive or specific enough. This article exposes the different causes of vitamin B12 deficiency, analyzes the advantages and disadvantages of biochemical markers and, for the first time, proposes an algorithmic diagnosis using biomarkers and therapeutic tests. The ultimate goal is to alert pediatricians to the difficulties of diagnosing vitamin B12 deficiency and strategies are proposed to differentiate between acquired and congenital cobalamin conditions. Finally, the treatment according to the etiology is described in a practical manner, as well as the expected time for improvement of the biochemical parameters.

Keywords: vitamin B12, cobalamin, malnutrition, biomarkers, anemia

Resumen

La vitamina B12 es un micronutriente fundamental para el crecimiento celular y el desarrollo del sistema nervioso central. Su deficiencia puede manifestarse clínicamente como anemia megaloblástica, neuropatía periférica, mielopatía y trastornos neuropsiquiátricos. La detección y el tratamiento tempranos son esenciales, ya que esta deficiencia puede generar secuelas neurológicas irreversibles. El diagnóstico suele ser un desafío, ya que se basa en pilares clínicos y bioquímicos. Clínicamente, los síntomas son inespecíficos y equívocos. Bioquímicamente no existe un método de referencia (*gold standard*) para diagnosticar la deficiencia de cobalamina. Los biomarcadores existentes no presentan un valor de corte definido o no son lo suficientemente sensibles o específicos. Este trabajo expone las diferentes causas de deficiencia de vitamina B12, analiza las ventajas y desventajas de los marcadores bioquímicos y por primera vez se plantea un algoritmo diagnóstico mediante biomarcadores y pruebas terapéuticas. El objetivo último es alertar a los pediatras acerca de las dificultades que representa el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12, y se proponen estrategias para diferenciar cuadros adquiridos frente a congénitos de la deficiencia de cobalamina. Por último, se describe de manera práctica el tratamiento según la etiología, así como el tiempo esperado para la mejoría de los parámetros bioquímicos.

Palabras clave: vitamina B12, cobalamina, desnutrición, biomarcadores, anemia

Introducción

La vitamina B12 (cobalamina) es la vitamina del grupo B más compleja, y tiene un papel fundamental en el crecimiento, la reproducción, la síntesis de ADN, la metilación y el metabolismo mitocondrial.¹ La cobalamina no es producida naturalmente por los seres humanos, sino que es sintetizada por bacterias y algas e incorporada a través de la ingestión de productos animales como pescado, vísceras, carnes y lácteos.² La co-

balamina es crucial para la mielinización de la médula espinal y el cerebro, y para la producción de glóbulos rojos. Es requerida como cofactor de dos reacciones: la conversión del ácido metilmalónico en succinil-CoA por la metilmalonil-CoA mutasa mitocondrial, una reacción anaplerótica que proporciona sustratos para el ciclo de Krebs y la biosíntesis del hemo, y la conversión de homocisteína en metionina catalizada por la enzima metionina sintasa citosólica. Esta reacción regenera el

tetrahidrofolato a partir de metiltetrahidrofolato, que es fundamental para la biosíntesis *de novo* de ácidos nucleicos.^{1,3} La deficiencia de vitamina B12 es causada por ingesta inadecuada, malabsorción, inactivación química o alteración en el transporte o en el metabolismo intracelular. Una vez dilucidada la causa se podrá abordar el tratamiento apropiado evitando secuelas irreversibles. En muchas ocasiones, el perfil bioquímico y los datos clínicos no son suficientes para un diagnóstico preciso, por lo que se requieren pruebas terapéuticas, herramientas de biología molecular o ambas.³

Formas de presentación

Características hematológicas

La manifestación hematológica más frecuente es la anemia megaloblástica con macrocitosis, hipersegmentación de neutrófilos, leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia y la presencia de células precursoras megaloblásticas en la médula ósea, con disincronía nuclearcitoplasmática.^{4,5} A largo plazo genera fallo de medro y declinación cognitiva.⁶

Características neurológicas

La vitamina B12 es necesaria para la mielinización del sistema nervioso central y periférico, por lo que su deficiencia da origen a desmielinización de las columnas dorsal, lateral, cervical y torácica de la médula espinal, de los nervios craneales y periféricos y de la sustancia blanca cerebral.⁷ Las manifestaciones neurológicas pueden preceder a las hematológicas o aparecer en ausencia de ellas.^{7,8}

Biomarcadores del estado de vitamina B12

Pruebas de primera línea

Hemograma completo, con índices hematimétricos y frotis en sangre periférica. La presencia de anemia, particularmente si es macrocítica (volumen corpuscular medio 100 fl), aumenta la sospecha de deficiencia de cobalamina y requiere determinaciones de los niveles iniciales de vitamina B12 y folato.

Es importante tener en cuenta que el volumen corpuscular medio puede ser normal en presencia de microcitosis concomitante, como sucede en la deficiencia de hierro o en la talasemia.

Vitamina B12 sérica. Representa la vitamina B12 unida a sus proteínas transportadoras: haptocorrina (80%) y transcobalamina (20%). No hay valores universalmente establecidos de esta vitamina y no hay consenso respecto de los valores de normalidad en niños. Se considera deficiencia los valores séricos < 200 pg/ml junto a la presencia de signos y síntomas, así como índices hematológicos de deficiencia de vitamina B12 o valores de cobalamina sérica < 200 pg/ml en combinación con niveles elevados de homocisteína plasmática o ácido metilmalónico.⁹

Holotranscobalamina sérica (HoloTC). Representa la fracción de cobalamina unida a transcobalamina, que es la que toman las células, por lo que se la llama "vitamina B12 activa".

Presenta una vida media corta, de manera que ante un balance negativo de cobalamina es la primera en ser afectada; así, algunos trabajos señalan que sería un marcador temprano de deficiencia. La edad, el sexo, determinados genotipos y el método utilizado son las principales fuentes de variabilidad y deben ser considerados para establecer los intervalos de normalidad. Se consideran valores normales aquellos entre 40 y 200 pmol/l,

pero se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia. Es un buen marcador de deficiencia aguda, pero no es útil para valorar la respuesta al tratamiento.^{10,11}

Folato sérico. El metabolismo de la vitamina B12 y el del ácido fólico están íntimamente relacionados; al deficiencia de folato produce manifestaciones clínicas similares.¹ Para que el folato cumpla con su función debe actuar de manera sinérgica con la vitamina B12, ya que el folato no se puede reciclar en ausencia de cobalamina, de modo que se debe revisar su nivel y corregirlo, si fuese necesario.

Pruebas de segunda línea

Se utilizan el ácido metilmalónico y la homocisteína plasmática. Estos marcadores son funcionales, por lo que reflejan la cantidad de vitamina B12 intracelular disponible para las dos enzimas ya nombradas: metilmaloni-CoA mutasa y metionina sintasa.

Ácido metilmalónico. Es el sustrato de la metilmaloni-CoA mutasa, dependiente de 5'-desoxiadenosilcobalamina, pero independiente del folato, por lo tanto, es el único biomarcador que se eleva frente a alteraciones de la vitamina B12, pero no del folato. También se puede elevar falsamente en determinadas enfermedades (insuficiencia renal, diabetes, afecciones hepáticas) y en casos de hemoconcentración, lo que reduce su especificidad. Es posible su cuantificación tanto en plasma o suero como en orina. Su elevado costo es el principal inconveniente para su uso generalizado. Es altamente sensible por sí mismo (86%), y en combinación con la homocisteína tiene una especificidad mayor del 99%. Es el marcador más sensible de depleción intracelular de cobalamina funcionalmente relevante.¹⁰ Sus concentraciones aumentan cuando la vitamina B12 cae por debajo de 389 pg/ml.¹²

Homocisteína plasmática. De los cuatro biomarcadores es el más susceptible a influencias preanalíticas; en su metabolismo intervienen las vitaminas B12, B6, B2 y el ácido fólico, por lo que es susceptible a cambios en estos metabolitos y, por tanto, es poco específica del déficit de cobalamina. Dada esta susceptibilidad a influencias preanalíticas, se recomienda una centrifugación inmediata para que los eritrocitos no eliminen homocisteína al plasma aumentando falsamente sus niveles. La combinación con ácido metilmalónico aumenta su especificidad.¹³

Propionilcarnitina. Se utiliza en los programas de pesquisa de recién nacidos como un marcador de aciduria metilmalónica y acidemia propiónica, por lo que es un biomarcador altamente sensible pero poco específico para distinguir la causa, ya que se encuentra elevado en condiciones adquiridas y genéticas.¹⁴

Trastornos adquiridos y congénitos

Deficiencia adquirida de cobalamina

La ingesta inadecuada es la causa principal de niveles bajos de cobalamina en la población y la principal causa en los países subdesarrollados.¹⁰ En la mayoría de los lactantes la clínica aparece entre los 4 y los 10 meses de vida, con falta de crecimiento, apatía, anorexia, anemia megaloblástica, hipotonía y retraso en el desarrollo.⁶ En la Argentina, según la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de 2007, el 4.7% de los niños presentaba ingesta de vitamina B12 por debajo del requerimiento. El porcentaje de mujeres con ingesta menor que el requerimiento

fue del 25.8%.¹⁵ Esto denota la importancia de pesquisar la deficiencia materna, en cuyo caso hay que tratar esta en primer lugar, sin necesidad de continuar el estudio de un lactante (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de deficiencia adquirida de cobalamina.

Cuadro	Características
Anemia perniciosa	Cuadro autoinmune que genera anticuerpos contra el factor intrínseco (FI).
Gastrectomía parcial o completa	Por deficiencia de FI.
Gastritis atrófica crónica	Vitamina B12 no se libera de la matriz alimentaria por insuficiente actividad ácida y pepsina baja.
Medicamentos	Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor 2 de histamina, antiácidos y metformina.
Enfermedad pancreática o pancreatomectomía	Vitamina B12 no se libera de la haptocorrina por actividad insuficiente de las enzimas pancreáticas.
Resección ileal, infestaciones parasitarias y sobrecrecimiento bacteriano	Alteración de la absorción del complejo vitamina B12-factor intrínseco.
Dieta vegetariana o vegana, alcoholismo	Reducción del consumo de cobalamina.

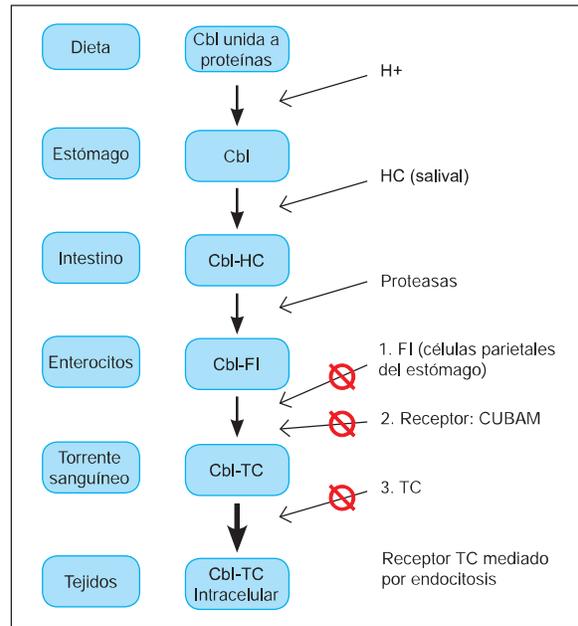


Figura 1. Resumen esquemático de la absorción, el transporte y la captación celular de cobalamina.

Cbl, cobalamina; Cbl-HC, complejo cobalamina-haptocorrina; Cbl-FI, complejo de factor intrínseco de cobalamina; Cbl-TC, complejo transcobalamina-cobalamina; CUBAM, receptores ileales compuestos por cubilina y proteínas no amnióticas; HC, haptocorrina; TC, transcobalamina.

La absorción de la cobalamina de la dieta involucra la unión a una glucoproteína llamada haptocorrina salival. En el intestino, esta haptocorrina es degradada por proteasas, lo que permite que se una al factor intrínseco producido por las células parietales del estómago. El complejo factor intrínseco-cobalamina utiliza un receptor específico denominado "CUBAM" para ingresar al enterocito en el íleon distal. De esta manera, la cobalamina ingresa a la circulación portal unida a transcobalamina, y es la porción fisiológicamente relevante de cobalamina unida a proteínas. Se han descrito mutaciones en varias proteínas que afectan los pasos mencionados. Están esquematizados los bloques clínicamente relevantes: 1: deficiencia de factor intrínseco 2: síndrome de Imerslund-Gräsbeck; 3: deficiencia de transcobalamina.

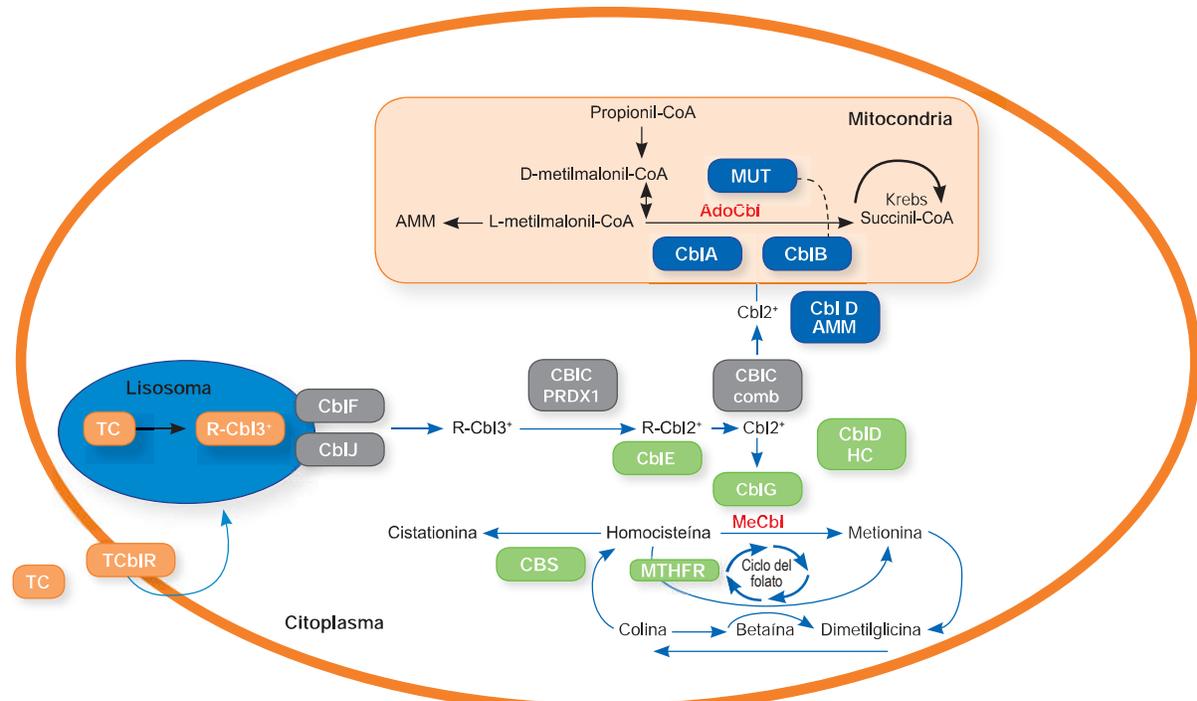


Figura 2. Representación esquemática de defectos de la utilización intracelular de cobalamina.

TC, transcobalamina; TCblR, receptor de TC (CD320). En gris: trastornos intracelulares combinados de aciduria metilmalónica e hiperhomocisteinemia (déficit de adenosilcobalamina y metilcobalamina). En azul: trastornos relacionados con adenosilcobalamina (aciduria metilmalónica aislada). En verde: trastornos relacionados con 5-metilcobalamina (hiperhomocisteinemia aislada).

La captación celular de vitamina B12 involucra al receptor de TC presente en todos los tipos de células. La cobalamina es un cofactor esencial para dos enzimas, la metionina sintasa (CblG) y la metilmaloni-CoA mutasa (MUT). La conversión de la vitamina a sus coenzimas, metilcobalamina (MeCbl) y adenosilcobalamina (AdoCbl) requiere una serie de modificaciones bioquímicas que se han clasificado como Cbl A-G, J, X basados en el fenotipo bioquímico y en el análisis de células somáticas por análisis de complementación. Estos incluyen dos proteínas lisosomales: CblJ y F (LMBD1 y ABCD4), las chaperonas citoplasmáticas, aciduria metilmalónica y homocistinuria tipo C y D (CblC y CblD combinada, MMAHC y MMADHC), la enzima mitocondrial metilmaloni-CoA (MUT), así como dos proteínas mitocondriales (CblA y CblB) involucradas en la transferencia y el mantenimiento del grupo adenosilo a adenosilcobalamina, cuyas mutaciones resultan en aciduria metilmalónica tipo CblA y CblB (MMAA y MMAB), respectivamente, y las dos enzimas involucradas en la vía de metilcobalamina: metionina sintasa reductasa (CblE) y metionina sintasa (CblG).

Diagnóstico diferencial

Defectos congénitos frente a condiciones adquiridas

Los síntomas hematológicos y neurológicos no son útiles para distinguir las condiciones congénitas de las adquiridas. Ambas pueden manifestarse clínicamente durante el primer año de vida con síntomas de letargo, fallo de medro, hipotonía y vómitos recurrentes.¹

Para poder distinguir ambas situaciones es fundamental recabar datos relacionados con riesgo de deficiencia (lactantes amantados de madres deficientes, antecedentes alimentarios, enfermedades crónicas, medicamentos) que orienten hacia la falta de provisión de vitamina B12. En caso de que esto sea descartado y la determinación de vitamina B12 sea baja, se debe contemplar la posibilidad de que se trate de defectos de absorción o transporte de la cobalamina.

En el caso de los defectos de la utilización intracelular de cobalamina, las determinaciones de vitamina B12 son normales, ya que este biomarcador no refleja su estado intracelular. Como excepción, existen defectos de metabolismo intracelular que pueden cursar con bajos niveles de vitamina B12: cobalamina F y J; en estos pacientes persiste eliminación de ácido metilmalónico luego de administrar vitamina B12 y presentarán daño neurológico a pesar del tratamiento.

En los defectos intracelulares, los niveles de ácido metilmalónico son considerablemente más altos que los que se ven en pacientes con deficiencia adquirida de cobalamina.¹⁴ Otra distinción bioquímica son los valores de homocisteína; en las condiciones adquiridas, el déficit de absorción y las deficiencias combinadas de adenosil y metilcobalamina, la homocisteína está elevada; en cambio, existen formas de aciduria metilmalónica aislada que no elevan la homocis-

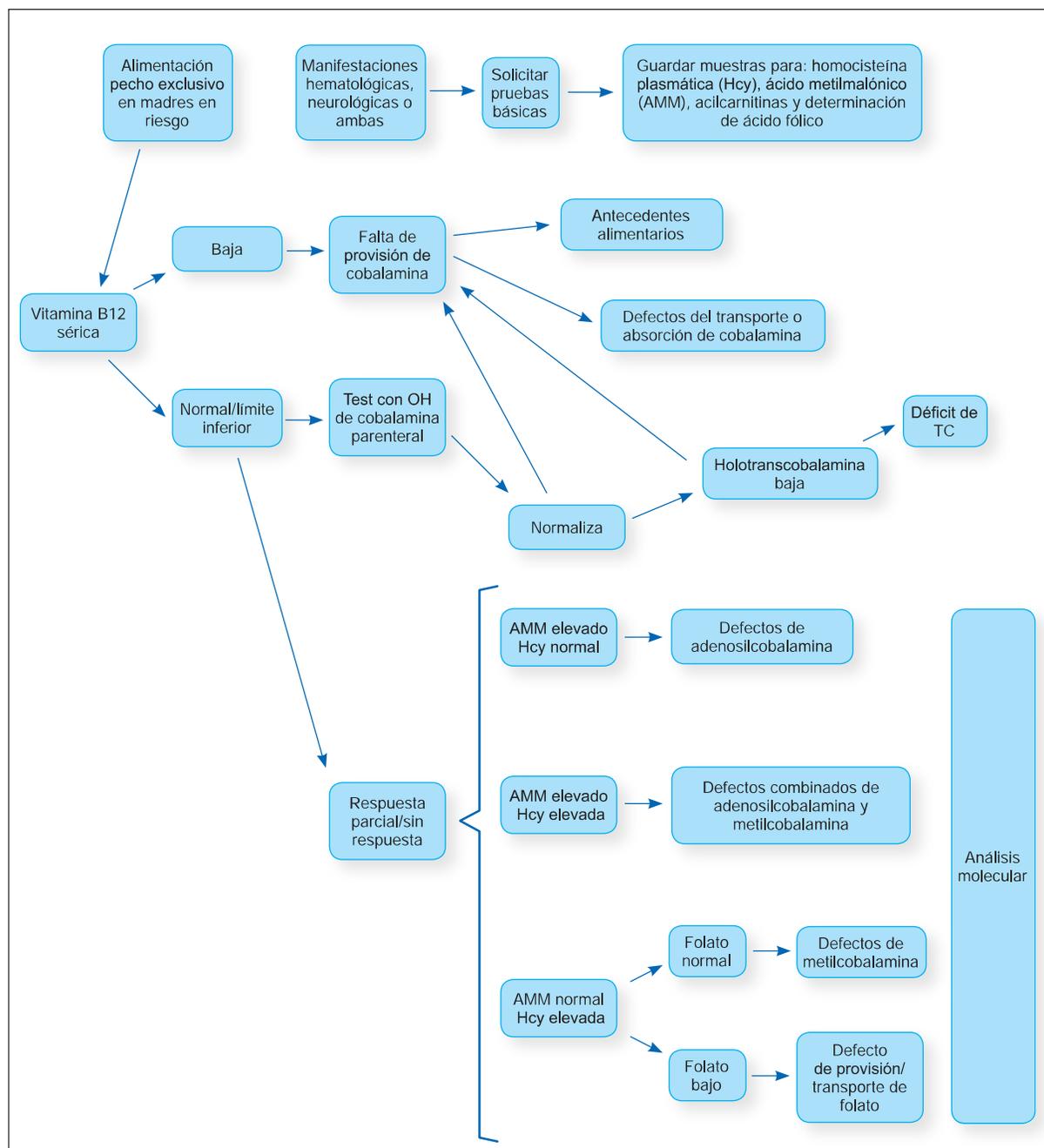


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en pacientes con deficiencia de vitamina B12.

teína ya que no está afectada la vía de la metilcobalamina, pero sí la de la adenosilcobalamina (Figura 3). Además, los pacientes con defectos de cobalamina C, A, B y mutasa son susceptibles a crisis acidóticas metabólicas en respuesta a una enfermedad infecciosa o a un cambio en la dieta, que puede poner en peligro la vida.² En muchas ocasiones, a pesar de contar con los datos clínicos y bioquímicos, no es posible hacer la distinción entre estos trastornos, por lo que es prioritario comenzar el tratamiento cuanto antes. En estos casos, la respuesta a la administración de hidroxocobalamina puede guiar hacia el diagnóstico.¹⁴

Algoritmo diagnóstico

La sospecha de deficiencia de cobalamina puede estar sustentada por manifestaciones hematológicas, neurológicas o ambas. La causa de la deficiencia puede surgir a partir de que los niños son alimentados de forma exclusiva con pecho materno y la madre presenta factores de riesgo para deficiencia de cobalamina. Si la madre presenta deficiencia, se debe iniciar el tratamiento en ambos sin necesidad de continuar con estudios. En el caso de síntomas compatibles con deficiencia de vitamina B12 es factible iniciar el tratamiento con dosis altas a la espera los resultados de pruebas más específicas.

Toma de la muestra en caso de sospecha

Ante la sospecha de déficit de vitamina B12 debe solicitarse hemograma con frotis, reticulocitos, lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina solo en mayores de 1 año, vitamina B12 sérica y holoTC. En lactantes se solicitará hemograma, y a la madre, vitamina B12 total y activa. Las muestras que se deben conservar aguardando los resultados son: homocisteína plasmática, ácido metilmalónico, acilcarnitinas y ácido fólico. El procesamiento de estas determinaciones está supeditado al resultado de la cobalamina.

Es fundamental guardar estas muestras antes de iniciar el tratamiento con vitamina B12 ya que este modifica los valores y puede entorpecer el proceso diagnóstico. Si la determinación de vitamina B12 es baja, se planteará como etiología la falta de provisión de cobalamina, ya sea por carencia en la dieta o, con menos frecuencia, por defectos en la absorción. Si la determinación de holoTC muestra valores disminuidos y la determinación de vitamina es normal, se planteará como etiología la falta de provisión, pero también disfunción de la transcobalamina. Si la determinación de vitamina B12 se encuentra dentro del rango de referencia, deben procesarse las muestras guardadas para homocisteína plasmática, ácido metilmalónico, acilcarnitinas y ácido fólico. Si el perfil resulta en un aumento de ácido metilmalónico y homocisteína, podríamos estar en presencia de un defecto combinado de adenosilcobalamina y metilcobalamina. Si hay antecedentes de acidosis metabólica con brecha aniónica (*gap*) elevada, hiperlactacidemia e hiperamonemia asociada con homocisteína normal, aciduria metilmalónica y propionilcarnitina muy elevada, debe sospecharse que está comprometida la vía de la adenosilcobalamina (Figura 2). Si no hay presencia de ácido metilmalónico y la homocisteína se encuentra elevada, será relevante evaluar el nivel de folato; si este es normal, podría tratarse de un defecto de metilcobalamina. Si los niveles de ácido fólico están disminuidos, podría tratarse de un defecto de provisión o de transporte de folato.

Prueba de respuesta a hidroxocobalamina

La prueba de hidroxocobalamina es útil en caso de valores de vitamina B12 normales o en el límite inferior y en

presencia de sintomatología compatible. Sirve como guía para diferenciar la etiología, pero también para definir qué pacientes podrían beneficiarse con hidroxocobalamina.¹⁴ La prueba de respuesta a la hidroxocobalamina se basa en la administración de 1 mg de esta sustancia por vía intramuscular, durante tres días consecutivos. Después de la inyección de cobalamina se procede a la recolección de orina o plasma luego de diez días. Las muestras de orina o plasma deben analizarse en el mismo laboratorio. Una disminución de la media de las concentraciones de ácido metilmalónico en orina o plasma de más del 50% debe ser considerada como respuesta positiva.¹⁴ Pueden diferenciarse dos resultados posibles: respuesta positiva o parcial/ausencia de respuesta según la normalización del ácido metilmalónico y la homocisteína. Si hay desaparición de ácido metilmalónico y se normaliza la homocisteína, podría tratarse de una falta de provisión de cobalamina. En caso de respuesta parcial o falta de respuesta, se plantea que se podría estar frente a un defecto intracelular de cobalamina, aunque existen algunos defectos con respuesta positiva como excepción (cobalamina A, MUT-).²

Tratamiento

Para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 se utilizan dos preparados farmacológicos: cianocobalamina e hidroxocobalamina. La elección del preparado farmacológico, la vía y el tiempo de administración estarán supeditados a la causa subyacente de la deficiencia. Si se detecta la falta de provisión de cobalamina y no hay presencia de síntomas hematológicos o neurológicos, puede ser válida la introducción de alimentos de origen animal en la dieta, sumado a la suplementación de la madre en niños alimentados a pecho, y la administración por vía oral de suplementos de cianocobalamina.¹⁷ En el caso de deficiencia carencial, la cobalamina se puede administrar de manera intramuscular mediante inyecciones de cianocobalamina o hidroxocobalamina, en dosis que van desde 250 hasta 1000 µg de tres a siete veces por semana durante 1 a 2 semanas, luego una vez por semana durante un mes o hasta que el hemograma sea normal. Las dosis de mantenimiento cada dos a tres meses son necesarias si la condición subyacente no se corrige.^{17,18} El tratamiento de los defectos de absorción y transporte consiste en la administración parenteral de cobalamina en dosis variables, sin que exista consenso en cuanto a intervalos y dosis.¹⁶

En términos generales, la hidroxocobalamina es la vitamina metabólicamente activa que se utiliza de manera electiva en los defectos intracelulares de vitamina B12. El tratamiento de estos defectos se basa en su administración en dosis variables.¹⁴⁻¹⁶ La respuesta es efectiva en la mayoría de los pacientes tipo cobalamina A y MUT-, poniéndose de manifiesto un descenso pronunciado del ácido metilmalónico, pero su relevancia clínica está en discusión. El tratamiento de las formas combinadas incluye, además, betaína, L-carnitina y ácido fólico.²

Otra indicación absoluta de este preparado son los casos de compromiso neurológico grave por la deficiencia, más allá de la causa subyacente, para evitar las secuelas permanentes. Los efectos adversos incluyen prurito, exantema, fiebre, náuseas, mareos y, excepcionalmente, anafilaxia por hipersensibilidad al cobalto.^{17,18}

Conclusiones

El diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 es un desafío, ya que los parámetros clínicos y bioquímicos que

la definen presentan límites poco claros. Tanto las manifestaciones hematológicas como neurológicas de la deficiencia de cobalamina pueden ser sutiles y, por lo tanto, difíciles de reconocer.

En los casos de deficiencia adquirida, aunque el tratamiento se haya efectivizado y los cambios morfológicos en el sistema nervioso detectables por resonancia magnética desaparezcan, las consecuencias a largo plazo del deterioro neurológico pueden persistir después de que la deficiencia ha sido tratada.¹⁸ Por lo tanto, consideramos de vital importancia el monitoreo de los niveles de cobalamina para el adecuado neurodesarrollo, y señalamos que hasta incluso una deficiencia moderada puede resultar perjudicial para los niños.

El diagnóstico bioquímico de la deficiencia es complejo y existe controversia sobre cuál es el método más sensible y específico. La medición de vitamina B12 tiene falsos positivos, además de no estar claro si el valor de corte de

200 pg/ml es correcto para diagnosticar deficiencia.¹² Por eso, es fundamental, en presencia de valores limítrofes, solicitar otros biomarcadores para aumentar su especificidad.⁹ Estas dificultades ilustran aún más la necesidad de establecer intervalos de referencia en los niños.²¹ A pesar de que los niveles bajos de vitamina B12 se consideran diagnósticos, hay una escasa correlación entre estos niveles y los síntomas.

Por lo tanto, el diagnóstico de deficiencia va a estar sustentado en tres pilares fundamentales: las manifestaciones clínicas, los valores de los biomarcadores y la respuesta de los síntomas clínicos después de la institución de vitamina parenteral. Los defectos congénitos intracelulares presentan compromiso del sistema nervioso central en grado variable, así como respuestas bioquímicas diversas. Es fundamental el diagnóstico diferencial entre estas entidades para evaluar el tratamiento, definir el pronóstico y dar asesoramiento genético adecuado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller J, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim* 3:17040, 2017.
- Watkins D, Rosenblatt DS. Lessons in biology from patients with inborn errors of vitamin B 12 metabolism. *Biochimie* 95(5):1019-1022, 2013.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 368(2):149-160, 2013.
- Andrés E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol* 28(1):50-56, 2006.
- Green R. Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 129(19):2603-2612, 2017.
- Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 66(5):250-255, 2008.
- Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Med (United States)* 70(4):229-245, 1991.
- Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 318(26):1720-1728, 1988.
- Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert S, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B 12 deficiency. *Front Mol Biosci* 3:27, 2016.
- Allen LH, Miller JW, De Groot L, Rosenberg I, Smith A, Refsum H, Raiten D. Biomarkers of nutrition for development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr* 148(suppl_4):1995S-2027S, 2018.
- Carmel R. Measuring and interpreting holo-transcobalamin (holotranscobalamin II) (Editorial). *Clin Chem* 48(3):407-409, 2002.
- Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 89(2):693S-696S, 2009.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 166(4):496-513, 2014.
- Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inher Metab Dis* 31(3):350-360, 2008.
- Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2007. Ministerio de Salud, Argentina; 2007.
- Watkins D, Rosenblatt DS. Vitamin B 12: Disorders of absorption and metabolism. En: *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons; 2017.
- Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 138(1):10-17, 2001.
- Bjørke-Monsen AL, Ueland M. Cobalamin status in children. *J Inher Metab Dis* 34(1):111-119, 2011.
- Yavuz H. Vitamin B12 deficiency, seizure, involuntary movements. *Seizure* 17(8):748-749, 2008.
- Benbir G, Uysal S, Saltik S, Aktuglu Zeybek C, Aydin A, Dervent A, Yalcinkaya C. Seizures during treatment of Vitamin B12 deficiency. *Seizure* 16(1):69-73, 2007.
- Heiner-Fokkema MR, Riphagen IJ, Wiersema NS, Van Zanden JJ, Kootstra-Ros JE, Pinxterhuis TH, et al. Age dependency of plasma vitamin B12 status markers in Dutch children and adolescents. *Pediatr Res* 90(5):1058-1064, 2021.