

Cuándo sospechar y cómo manejar una deficiencia de vitamina B₁₂ en la infancia

M. C. García Jiménez

Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

La vitamina B₁₂ (cobalamina) es una vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento normal del cerebro, del sistema nervioso y para la formación de la sangre y de varias proteínas. Está implicada en el metabolismo celular, especialmente en la síntesis y regulación del ADN. Su deficiencia puede provocar un amplio espectro de manifestaciones hematológicas y neurológicas.

No se puede dejar de mencionar como una limitación fundamental para esta revisión la falta de consenso acerca de los rangos de valores considerados normales para las edades pediátricas.

¿QUÉ ES LA COBALAMINA?

El término cobalamina se refiere a una familia de compuestos con una estructura determinada. La vitamina B₁₂ es una cobalamina que resulta de la unión asimétrica de cuatro anillos pirrólicos, en torno a un átomo central de cobalto. En esta estructura, el cobalto se une a diferentes radicales originando los diversos derivados de la cobalamina (cianocobalamina, hidroxicobalamina, metilcobalamina y desoxiadenosicobalamina).

La hidroxicobalamina y la cianocobalamina (vitamina B₁₂) son formas no fisiológicas de la cobalamina; en el organismo se transforman de forma espontánea en metilcobalamina y

5'-desoxiadenosicobalamina, que son las formas fisiológicamente activas o coenzimas de la vitamina B₁₂. La cianocobalamina por exposición a la luz y a los agentes reductores pasa rápidamente a la forma de hidroxicobalamina.

La mayor parte de la vitamina B₁₂ de las células y el hígado se encuentra en las mitocondrias en forma de 5'-desoxiadenosicobalamina, mientras que la metilcobalamina es la principal forma de cobalamina en el plasma.

Estructuralmente hablando, la B₁₂ es la vitamina más compleja y puede ser producida industrialmente únicamente por fermentación bacteriana.

FUENTES DE VITAMINA B₁₂

Aunque la vitamina B₁₂ es sintetizada activamente por un gran número de bacterias intestinales que se hallan de modo habitual en el organismo humano, el aprovechamiento de esta es mínimo, ya que la síntesis ocurre en sitios muy distales del lugar de absorción fisiológica de la vitamina, lo que determina que prácticamente en su totalidad sea eliminada por las heces. Ni los hongos, ni las plantas, ni los animales pueden sintetizarla. Solo las bacterias y las arqueobacterias tienen las enzimas necesarias para su síntesis. La vitamina B₁₂ se encuentra naturalmente presente en una amplia variedad de alimentos de origen animal y en ciertos alimentos fortificados con vitamina B₁₂ (Tabla 1). Los alimentos de origen vegetal no contienen vitamina B₁₂, salvo que sean fortificados.

Cómo citar este artículo: García Jiménez MC. Cuándo sospechar y cómo manejar una deficiencia de vitamina B₁₂ en la infancia. Form Act Pediatr Aten Prim. 2018;11(4):225-30.

Tabla 1. Cantidad de vitamina B₁₂ contenida en distintos alimentos.

Alimento	Vitamina B ₁₂ (µg/100 g)
Almejas	100
Ostras	14
Caballa	10
Salmón	10
Sardinas	10
Mejillones	10
Atún	5
Merluza, pescadilla	1
Langostinos	1
Lenguado	1
Hígado de vaca, pato, oca, foie	90
Conejo	10
Ternera	4
Cordero	2
Pechuga de pollo	0,6
Queso suizo	4
Queso cottage	0,7
Yogur natural	1,3
Leche	0,6
Huevos (yema)	1,7
Cerveza	0,1

- Los alimentos más ricos en vitamina B₁₂ (>10 µg/100 g de peso húmedo) son las vísceras como el hígado (reserva natural), los riñones o el corazón de ovinos y bovinos y los bivalvos como las almejas y las ostras.
- Existen cantidades moderadas de vitamina B₁₂ (3 a 10 µg/100 g de peso húmedo) en la leche en polvo desnatada, así como en algunos pescados y mariscos (cangrejos, peces de roca, salmón y sardinas) y en la yema de huevo.
- En la carne y otros pescados y mariscos (langosta, lenguados, merluza, pez espada, atún) y quesos fermentados se encuentran cantidades discretas de cobalamina (1 a 3 µg/100 g de peso húmedo).
- Los productos lácteos líquidos y los quesos cremosos contienen menos de 1 µg/100 g de peso húmedo.

En general la cobalamina no se destruye por la cocción, pero en condiciones alcalinas y en presencia de vitamina C puede perderse cierta cantidad de vitamina cuando esta se realiza a altas temperaturas. Asimismo, el procesamiento de la leche puede provocar pérdidas considerables de cobalamina (el 7% por pasteurización de 2 a 3 segundos y hasta el 30% por hervir de 2 a 5 minutos), lo que hace que la leche resulte insuficiente

como fuente única de vitamina B₁₂. Además, el 30 % de la vitamina B₁₂ de los alimentos puede ser análogo de la cobalamina más que la vitamina nutricionalmente activa o cobalamina unida a cobalofilinas (proteínas R), lo que puede limitar su biodisponibilidad (huevos y leche).

VITAMINA B₁₂ EN LECHE MATERNA

Los niveles de vitamina B₁₂ en la leche materna están altamente correlacionados con los niveles de B₁₂ en el suero materno. Aunque los niveles maternos de vitamina B₁₂ tienden a aumentar después del parto, el aumento depende de las reservas antes del embarazo, la ingesta de B₁₂ (dieta y suplementos) y la depleción de las reservas durante el embarazo. Las concentraciones reportadas de B₁₂ en la leche humana varían sustancialmente entre 150 a 700 pmol por litro. Los niveles en la leche humana caen progresivamente durante el periodo de lactancia. La ingesta estimada de B₁₂ del lactante amamantado es máxima a las 12 semanas y se reduce en un 50% en la semana 24. La mayoría de las fórmulas infantiles preparadas comercialmente están enriquecidas con B₁₂ hasta concentraciones de 800-1200 pmol por litro.

INGESTAS RECOMENDADAS DE VITAMINA B₁₂

Los requerimientos mínimos diarios de vitamina B₁₂ oscilan alrededor de los 2 µg, aunque depende de la edad (Tabla 2), cantidad completamente cubierta por una alimentación mixta normal que contenga entre 5 y 30 µg de cobalamina, de los que se absorben de 1 a 5 µg. En el hombre, las reservas totales de cobalaminas (2-5 mg, aproximadamente 1 mg en el hígado) son mucho mayores que los requerimientos diarios. Se plantea que las reservas corporales son suficientes para cubrir los requerimientos diarios por un periodo de 3 a 4 años después que se ha instaurado un régimen de baja ingesta o malabsorción de vitamina B₁₂. La cantidad de vitamina B₁₂ que necesita por día depende de su edad. En el recién nacido, las reservas de vitamina B₁₂ provienen únicamente de la placenta.

CUADRO CLÍNICO

La deficiencia de vitamina B₁₂ produce, entre otras, alteraciones hematológicas, neurológicas y psiquiátricas.

Tabla 2. Cantidades diarias recomendadas de vitamina B₁₂ (µg).

Edad	Cantidad recomendada (µg)
Recién nacido-6 meses	0,4
7-12 meses	0,5
1-3 años	0,9
4-8 años	1,2
9-13 años	1,8
14-18 años	2,4
Adultos	2,4
Mujeres embarazadas	2,6
Mujeres lactantes	2,8

Alteraciones hematológicas

A nivel sanguíneo aparece anemia macrocítica con índice reticulocitario disminuido, acompañado de neutropenia e hipersegmentación nuclear de los neutrófilos y menos frecuentemente de trombocitopenia. Además, puede presentarse leucopenia y es característica la existencia de más del 5% de los neutrófilos con un índice de lobulación mayor a igual que 5 (hipersegmentación), lo que constituye un signo temprano de megaloblastosis cuando la causa es nutricional. Cuando la anemia megaloblástica coexiste con anemia microcítica, la morfología puede ser normocítica o incluso microcítica. Aun cuando la megaloblastosis esté enmascarada por la microcitosis grave, se encontrarán rasgos característicos del proceso megaloblástico, como son neutrófilos hipersegmentados en sangre.

Alteraciones neurológicas

Los signos neurológicos pueden ser los únicos presentes. Los síntomas más comunes observados durante la infancia son irritabilidad, letargia, retraso psicomotor, episodios paroxísticos, temblor, mioclonías, hipotonía y convulsiones. Puede aparecer también pérdida de apetito, rechazo a la alimentación sólida, palidez y fallo de medro. Los lactantes afectados pueden presentar un desarrollo normal los primeros 4-6 meses.

MARCADORES BIOLÓGICOS DE DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂

La infancia y adolescencia son épocas de rápido crecimiento, durante las cuales la demanda de B₁₂ es elevada y su estatus sufre cambios importantes. A pesar de sus limitaciones, los biomarcadores disponibles para valorar el estatus de vitamina B₁₂ son: B₁₂ sérica total, holotranscobalamina, ácido metilmalónico en plasma u orina (AMM) y homocisteína plasmática total (tHcy).

Un perfil bioquímico con niveles bajos de B₁₂ en plasma y niveles elevados de homocisteína y AMM es indicativo de deficiencia de B₁₂.

Los niveles de cobalamina, el AMM y la tHcy, presentan cambios durante la edad pediátrica, especialmente en el primer año de vida. No existe consenso sobre los límites normales de los valores de vitamina B₁₂ en la infancia. Durante las primeras 6 semanas de vida hay una considerable disminución de los niveles de cobalamina, que se acompaña de un marcado incremento en sus marcadores funcionales AMM y tHcy. En lactantes de 6 semanas a 6 meses, las concentraciones de AMM y tHcy son más altas que en otros grupos de edad y están fuertemente correlacionadas con la cobalamina y no con los folatos. En niños mayores, ambos marcadores muestran relación con la cobalamina y con los folatos.

- **Vitamina B₁₂ sérica.** Es la prueba diagnóstica rutinaria estándar utilizada para el diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂. Sus inconvenientes son que los intervalos de referencia para los valores normales son método-dependientes y por ello no hay valores universales establecidos; el rango de normalidad es muy amplio y no hay consenso respecto a los valores de normalidad en niños; y los niveles de B₁₂ sérica no reflejan su estatus intracelular. Niveles superiores a 400 pg/ml se consideran suficientes, por debajo debe de investigarse si existe deficiencia y para ello se recomienda determinar homocisteína plasmática total y el ácido metilmalónico.
- **Holotranscobalamina (vitamina B₁₂ unida a transcobalamina).** Es la fracción activa de la vitamina B₁₂. Es liberada desde los enterocitos a la sangre portal y al plasma para su depósito y utilización en los tejidos respectivamente. Debido a su corta vida media y a su capacidad de penetrar en las células, la holotranscobalamina es en teoría un marcador más sensible de la deficiencia de B₁₂, pero de momento no es una prueba que se realice de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios.
- **Homocisteína total (tHcy):** los niveles de tHcy varían en la población según diversos factores condicionantes como edad y sexo entre otros. Su elevación es marcador de deficiencia de vitamina B₁₂. Durante los 2 primeros años de vida, la homocisteína en plasma es un marcador fiable del estado de la vitamina B₁₂, mientras que en niños mayores y adultos reflejan principalmente el estado de folato. Un nivel de homocisteína en plasma de ≥6,5 µmol por litro se ha sugerido como un nivel de corte para definir la deficiencia de B₁₂ en lactantes.

- **Ácido metilmalónico en plasma u orina (AMM).** Su elevación es el marcador más específico y sensible de deficiencia de vitamina B₁₂. En lactantes amamantados los niveles de AMM en plasma u orina están inversamente relacionados con los niveles de B₁₂. Los principales inconvenientes son la disponibilidad de su realización y el coste. Una ventaja es que el analito está muy bien estandarizado.

¿CUÁNDO SE RECOMIENDA SOLICITAR DETERMINACIÓN DE VITAMINA B₁₂?

Se recomienda realizar estudio en los siguientes casos:

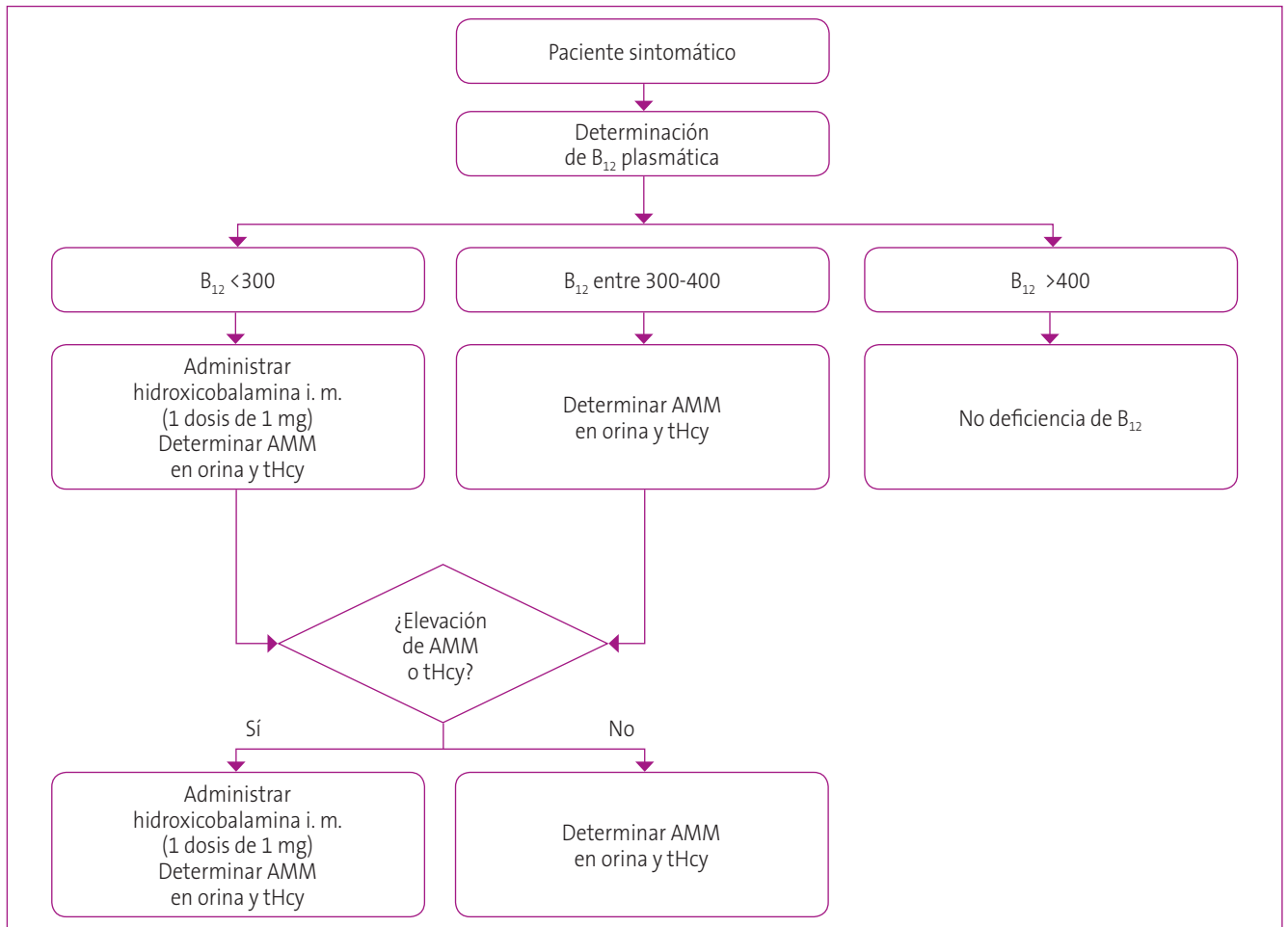
- Hijos de madres con niveles séricos bajos de B₁₂.
- Lactantes con lactancia materna prolongada y baja ingesta de alimentos de origen animal tras el destete.
- Recién nacidos o lactantes alimentados exclusivamente al pecho hijos de madres con alguno de los siguientes factores de riesgo: dieta vegetariana, resección de intestino delgado o estómago, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H₂ de la histamina o biguanidas (metformina), enfermedades autoinmunes como Graves, tiroiditis, vitíligo.
- Anemia macrocítica o macrocitosis aislada. Si coexisten ferropenia o talasemia la macrocitosis puede quedar enmascarada.
- Pancitopenia.
- Glositis o úlceras orales de forma recurrente.
- Lactantes con dificultades de alimentación, síntomas neurológicos (episodios paroxísticos, apneas, convulsiones), temblor, mioclonías y retraso del desarrollo motor.

TRATAMIENTO

Se recoge en la **Figura 1**:

- Los niveles reducidos de cobalamina sérica en la infancia en presencia de características clínicas se deben tratar de inmediato para prevenir secuelas neurológicas a largo plazo.

- En presencia de sospecha clínica de deficiencia subyacente de cobalamina, incluso en presencia de niveles séricos normales de cobalamina, se recomiendan pruebas bioquímicas adicionales, incluyendo AMM y tHcy.
- No se puede hacer una recomendación específica con respecto al tratamiento, porque cada caso debe ser juzgado individualmente.
- No se pueden hacer recomendaciones específicas en relación con niveles bajos de cobalamina en lactantes asintomáticos alimentados con lactancia materna.
- No hay una única pauta de tratamiento establecida. Las guías para el diagnóstico y tratamiento de los defectos de la cobalamina y el folato de la British Committee for Standards in Haematology establecen dos pautas posibles:
 - Hidroxicobalamina intramuscular: 1 mg a días alternos durante 2 semanas, seguido por una dosis al mes durante 3 meses.
 - En caso de anemia perniciosa, esta pauta debe de continuarse durante toda la vida.
 - Si la deficiencia de B₁₂ es debida a otra causa, el tratamiento debe de continuarse hasta que se mejoren los índices hematológicos.
 - En caso de sintomatología neurológica, se administra la misma dosis hasta que se observa una mejoría sintomática adicional, seguida de una administración cada dos meses.
 - Cianocobalamina a dosis elevadas (1000-2000 µg), por vía oral y administrada por las mañanas con el estómago vacío: 1 µg/día durante una semana; después 1 µg a días alternos durante 2 semanas, después 1 µg 2 días a la semana durante 2 semanas y después 1 µg una vez por semana
 - El tratamiento inicial con cobalamina oral puede no ser adecuado en la anemia perniciosa, pero puede considerarse en el mantenimiento o la corrección de niveles subóptimos en pacientes asintomáticos.
 - Puede utilizarse como alternativa a la vía intramuscular en niños con deficiencia de vitamina B₁₂ de origen nutricional.



AMM: ácido metilmalónico en plasma u orina; tHcy: homocisteína plasmática total.

Figura 1. Tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- La deficiencia de vitamina B₁₂ es una causa rara pero tratable de alteraciones neurológicas, anemia y fallo de medro en niños. Por ello, ante un estancamiento del desarrollo pondoestatural y psicomotor en un lactante, se debe de buscar una deficiencia de vitamina B₁₂, incluso en ausencia de anemia o macrocitosis.
- Reconocer los síntomas neurológicos asociados permite un diagnóstico precoz y tratamiento efectivo. El diagnóstico precoz de la deficiencia de B₁₂ es importante porque existe un tratamiento efectivo. El retraso en el tratamiento puede producir secuelas neurológicas irreversibles.
- Desde el punto de vista bioquímico, pueden aparecer anemia megaloblástica (más tardía), homocisteína elevada y aciduria metilmalónica.
- En el caso de existir anemia, la ferropenia concomitante puede enmascarar la megaloblastosis.
- Las madres vegetarianas o no vegetarianas, pero con dieta no rica en alimentos con contenido elevado de vitamina B₁₂, deben de ser advertidas de los daños graves y no siempre reversibles causados por esta deficiencia en los niños alimentados exclusivamente al pecho.
- Se debe prevenir su deficiencia en madres gestantes y lactantes, incrementándose la dosis de vitamina B₁₂ durante la gestación.
- Aconsejamos la inclusión de la determinación de la vitamina B₁₂ en los protocolos de estudio de retraso psicomotor, hipotonía, apneas, episodios paroxísticos y episodios amenazantes de la vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:721-5.
- Bjorke A., Refsum H, Markestad T, Ueland P. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to a 19 years. *Clin Chem*. 2003;49:2067-75.
- Gatica-Domínguez G, Rothenberg SJ, Torres-Sánchez L, Schnaas ML, Schmidt RJ, López-Carrillo L. Child dietary intake of folate and vitamin B12 and their neurodevelopment at 24 and 30 months of age. *Salud Publica Mex*. 2018;60:388-94.
- Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, *et al*. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27. *Erratum en*: *Front Mol Biosci*. 2017;4:53.
- Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2017;96:384-9.
- Pérez V, Hertrampf E, Olivares M. Folato y vitamina B12 en Pediatría: mirada actual. *Rev Ped Elec*. 2005;2.
- Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, *et al*. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040.
- Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, Özdemir GN. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology*. 2018;23:653-7.
- Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015;15:145-50.
- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999;159:1289-98.
- 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:e26698.
- Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem*. 1997;43:690-1.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Molloy on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166:496-513.
- Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different neurologic aspects of nutritional B12 deficiency in infancy. *J Child Neurol*. 2016; 31:565-8.