



Introducción

El reconocimiento y tratamiento del déficit de vitamina B₁₂ es fundamental, dado que es causa de patología neurológica potencialmente reversible. La vitamina B₁₂ es sintetizada por microorganismos y se detectan trazas principalmente en alimentos de origen animal. La absorción en el tracto gastrointestinal depende del factor intrínseco (FI), sintetizado por las células parietales gástricas, así como de los receptores cubam del íleon distal. La causa más común de déficit grave de vitamina B₁₂ es la menor producción de FI secundaria a daño autoinmune (gastritis atrófica).

Fisiopatología del Déficit De Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ es cofactor de 2 enzimas:

- Metionina sintetasa
- L-metilmalonil-coenzima A mutasa

La interacción entre la vitamina B₁₂ y el folato es responsable de la anemia megaloblástica, que se asocia con el déficit de cualquiera de estas vitaminas. Por otra parte, la vitamina B₁₂ es necesaria para el desarrollo y mielinización inicial del sistema nervioso central (SNC), así como para su normal funcionamiento.

Etiologías
<i>Malabsorción severa</i>
Anemia perniciosa (gastritis atrófica)
Gastrectomía total o parcial
<i>Bypass gástrico y otras cirugías bariátricas</i>
Resección de íleon o cirugías reconstructivas (ileocistoplastía)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de malabsorción de origen genético
<i>Malabsorción leve</i>
Malabsorción de vitamina B ₁₂ unida a proteínas
Gastritis atrófica leve
Metformina
Uso de drogas que bloquean el ácido gástrico
<i>Deficiencia dietaria</i>
Dieta vegana o vegetariana
Dieta pobre en carne
<i>Anestesia con óxido nítrico en anemia perniciosa oculta.</i>

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	11/11	26/11



De todas las etiologías mencionadas, la más frecuente es la anemia perniciosa, una gastritis autoinmune con respuesta inmunológica dirigida contra la ATPasa protón-potasio que lleva a la destrucción de las células parietales y a la pérdida de FI. La gastritis autoinmune puede causar aclorhidria y malabsorción de hierro y vitamina B₁₂. Su prevalencia varía de 50 a 4000 casos cada 100 mil personas y afecta a todos los grupos etarios, con un rango medio de 70 a 80 años. Las formas leves de gastritis atrófica con hipoclorhidria e incapacidad para liberar la vitamina B₁₂ unida a proteínas de la dieta afectan a más del 20% de los adultos mayores.

Clínica

El déficit de vitamina B₁₂ puede ocasionar desmielinización de las columnas dorsal y lateral de la médula espinal cervical y torácica, de nervios craneales y periféricos y de la sustancia blanca cerebral (degeneración combinada subaguda).

La desmielinización cerebral puede ocasionar cuadros de:

- Trastorno del estado de conciencia
- Deterioro cognitivo
- Alteraciones conductuales: depresión, manía, irritabilidad, paranoia, labilidad emocional.

El compromiso medular puede resultar en:

- Parestesias
- Pérdida de la propiocepción: vibración, posición, marcha atáxica, signo de Romberg presente.
- Debilidad en miembros, hiperreflexia, espasticidad.
- Signo de L'Hermitte
- Nivel sensorial correspondiente al dermatoma afectado

La afección del sistema nervioso autónomo se caracteriza por:

- Hipotensión postural
- Incontinencia
- Disfunción eréctil

Finalmente, la desmielinización del sistema nervioso periférico produce:

- Pérdida de la sensibilidad cutánea
- Hiporreflexia
- Debilidad simétrica
- Parestesias



Evaluación Diagnóstica

Anamnesis y Examen Físico

Los síntomas neurológicos más frecuentes son parestesias (o adormecimiento) simétricos y trastornos de la marcha. El examen físico puede evidenciar palidez, cambios en la pigmentación de la piel, ictericia o alteraciones neurológicas como hipopalestesia, hipoestesia superficial, trastornos de la propiocepción, ataxia y debilidad.

Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) de Columna

Las IRM de columna cervical y dorsal para evaluar la presencia de compromiso medular no son necesarias en pacientes con diagnóstico corroborado de déficit de vitamina B₁₂. Sin embargo, ante la presencia de signos y síntomas compatibles con mielopatía no reconocida inicialmente como secundaria a anemia perniciosa, las IRM pueden mostrar hiperintensidad en T₂ en forma de “V” invertida en la médula espinal cervical y dorsal.

Medición de Vitamina B₁₂

Es la primera prueba que se realiza para confirmar el déficit de vitamina B₁₂. Si bien niveles extremadamente bajos (< 100 pg/ml) suelen asociarse con deficiencia clínica, hallar estos valores no es frecuente. Cuando se usa el límite inferior del intervalo considerado normal por el laboratorio como valor de corte para establecer el déficit, son comunes los falsos negativos y positivos (en hasta el 50% de los casos).

Dadas las limitaciones de la prueba, no es recomendable el uso del límite inferior propuesto por el laboratorio para confirmar el diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂ en pacientes con clínica compatible. Se debe reconocer también que se pueden hallar valores bajos de vitamina B₁₂ en sujetos sin otra evidencia clínica o metabólica de déficit.

Medición de Ácido Metilmalónico y Homocisteína

Los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína están marcadamente elevados en la mayoría (> 98%) de los pacientes con déficit clínico de vitamina B₁₂, incluyendo aquellos que tienen sólo síntomas neurológicos. Los niveles disminuyen inmediatamente luego del tratamiento y pueden utilizarse para documentar un adecuado reemplazo de vitamina B₁₂.

Por otra parte, la concentración de estos metabolitos es normal en hasta el 50% de los casos en los cuales el dosaje de vitamina B₁₂ es bajo. En pacientes que no muestran respuesta hematológica o neurológica a la terapia de reemplazo, indican la presencia de un falso positivo.



Un nivel elevado de ácido metilmalónico es altamente específico para el diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂ y siempre disminuye luego del tratamiento. En la insuficiencia renal, se pueden observar incrementos leves (300 a 700 nmol/l). Sin embargo, en el déficit de vitamina B₁₂ prácticamente todos los pacientes tienen niveles mayores a 500 nmol/l, mientras que el 86% de los enfermos presentan concentraciones mayores a 1000 nmol/l.

El nivel de homocisteína es menos específico, ya que también puede aumentar en el déficit de folato, en la homocisteinuria clásica y en la insuficiencia renal.

Pruebas para Determinar la Causa del Déficit de Vitamina B₁₂

Si el paciente consume la suficiente cantidad de vitamina B₁₂ y tiene déficit clínicamente confirmado, la causa debe ser malabsorción. Un test positivo para anticuerpos anti-FI o anti-célula parietal hace diagnóstico de anemia perniciosa. En estos casos, es razonable descartar también la enfermedad tiroidea autoinmune. Algunos expertos recomiendan realizar una endoscopia para confirmar la gastritis y descartar carcinoma gástrico y otras neoplasias.

Tratamiento

El requerimiento diario de vitamina B₁₂ es de 2.4 µg; generalmente es cubierto por la dieta en personas que consumen carne y productos lácteos. La mayoría de los pacientes con déficit de vitamina B₁₂ tienen malabsorción y requerirán reemplazo en altas dosis por vía oral o parenteral. Un adecuado suplemento lleva a la resolución de la anemia megaloblástica con desaparición o mejoría de los síntomas neurológicos.

Los pacientes con déficit severo deben recibir **inyecciones de 1000 µg de vitamina B₁₂** varias veces por semana durante 1 ó 2 semanas y luego semanalmente hasta que haya mejoría clara, seguido de inyecciones mensuales. Los síntomas neurológicos pueden empeorar transitoriamente, para luego disminuir durante semanas o meses. La duración y gravedad del cuadro neurológico previas al tratamiento influyen sobre el grado de recuperación. El tratamiento de la anemia perniciosa es de por vida y su discontinuación luego de la mejoría sintomática se asocia con recurrencia de los síntomas neurológicos en un período promedio de 6 meses. La anemia megaloblástica recurre en años.

En relación con **el tratamiento por vía oral** en altas dosis, varios estudios han comparado el uso de vitamina B₁₂ en dosis de 1000 a 2000 µg diarios, obteniendo respuesta clínica similar al tratamiento parenteral.



Conclusiones y Recomendaciones

Dado que los niveles de vitamina B₁₂ pueden estar por encima del límite inferior normal establecido por el laboratorio incluso en pacientes con déficit clínico, se recomienda medir ácido metilmalónico, homocisteína o ambos para documentar el déficit de vitamina B₁₂ antes de iniciar tratamiento. Los niveles elevados confirman el diagnóstico.

En ausencia de restricciones dietarias o causa conocida de malabsorción, la evaluación debe estar dirigida a descartar anemia perniciosa (anticuerpos anti-FI).

Tanto la vitamina B₁₂ parenteral (8 a 10 inyecciones de carga de 1000 µg cada una, seguidas de inyecciones mensuales de 1000 µg) como la administración de altas dosis por vía oral (1000 a 2000 µg diarios) son tratamientos efectivos. El tratamiento de reemplazo produce mejoría de la anemia en 2 meses y de los síntomas neurológicos en 6 meses aproximadamente.

Bibliografía

1. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-160.
2. Cyran E. Vitamin B12 deficiency: recognition and Management. Primary care Case Reviews 2002; 5(2): 53-60.
3. Briani C, Dalla Torre C, Citton V et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. Nutrients 2013; 5: 4521-4539.