



## Revisión

# Déficit de cianocobalamina o vitamina B12: fisiopatología, clínica y tratamiento

Irene Paniagua Ortiz\*, Miriam Pamos García, José Antonio Pere Pedrol

Centro de Salud Ángela Uriarte. Madrid

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2022

Aceptado el 27 de diciembre de 2023

On-line el 26 de enero de 2023

#### Palabras clave:

Vitamina B12

Déficit

Vía oral

### R E S U M E N

La vitamina B12 es un nutriente esencial, cuyos requerimientos son de 2-2,5 mcg/día. Debe ser obtenida de una dieta saludable. Los síntomas de su déficit no suelen aparecer hasta pasados 3 a 5 años de establecerse.

Su mayor absorción está asociada al llamado *factor intrínseco* en el íleon distal, pero una pequeña proporción (1-2 %) es directamente por difusión pasiva, lo que resulta de gran interés para el tratamiento por vía oral.

En este trabajo se exponen las causas habituales de déficit (dieta, malabsorción, fármacos...), la clínica, el diagnóstico, las pruebas complementarias y su indicación.

El tratamiento de este déficit con frecuencia será de por vida. Por ello, se hace especial hincapié en elegir la vía oral, pues hay datos que indican igual eficacia que otras, menor precio y con menos efectos secundarios. La vía intramuscular se reserva para los casos graves de afectación neurológica, no respondedores a la vía oral, intolerancia a la misma o para pacientes con disfunción cognitiva.

© 2023 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

### Cyanocobalamin or vitamin B12 deficiency: pathophysiology, clinical and treatment

#### A B S T R A C T

Vitamin B12 is an essential nutrient, whose requirements are 2-2.5 mcg/day. It should be obtained from a healthy diet. The symptoms of its deficit do not generally appear until 3 to 4 years after it is established.

Its largest absorption is associated with the so-called intrinsic factor in the distal ileum, however a small proportion (1-2%) is directly by passive diffusion, which is of great interest for oral treatment.

The common cause of the deficit (diet, malabsorption, drugs, etc.) clinical, diagnosis, the complementary tests and their indication are presented in this work.

#### Keywords:

Vitamin B12

Deficit

Oral administration

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [irene.paniagua@salud.madrid.org](mailto:irene.paniagua@salud.madrid.org) (I. Paniagua Ortiz).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2023.062>

2254-5506 / © 2023 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Treatment of this deficit will frequently be lifelong. Thus, special emphasis is placed on its oral administration, since there are data that indicate the same efficacy as others, lower price and with fewer side effects. The intramuscular administration is reserved for serious cases of neurological involvement, non-responders to the oral route, its intolerance or patients with cognitive dysfunction.

© 2023 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.  
Published by Ergon Creación, S.A

La vitamina B12 (vitB12), o cianocobalamina, es un nutriente esencial para cumplir diversas funciones metabólicas y realizar la síntesis celular de ADN. Los requerimientos son de 2-2,5 µg/día; se obtienen de una dieta con alimentos de origen animal (carne roja, aves, huevos, leche...). Los almacenes tisulares contienen 3-10 mg, por lo que los síntomas de su déficit no se observan hasta pasados 3-5 años de establecerse<sup>1</sup>.

### Fisiopatología

La vitB12 obtenida de alimentos se separa de las proteínas animales por acción de la pepsina y el ácido clorhídrico gástrico; después se une a la haptocortina (proteína de origen salival), de la que se disocia en el duodeno por la acción de proteasas pancreáticas, y viaja hasta absorberse en el íleon distal unida al factor intrínseco (FI) (proteína sintetizada en las células parietales del fundus gástrico). El complejo formado por vitB12 y FI se une a receptores de las células ileales, es absorbido por endocitosis y pasa al torrente circulatorio unido a la transcobalamina-II. Después es transportado al hígado y al resto del organismo<sup>1,9</sup> (figura 1).

Una proporción menor de 1-2 % se absorbe a través de difusión pasiva. Esto tiene gran interés fisiológico y también, como veremos, de cara al tratamiento, ya que es independiente de las distintas vías y factores requeridos: no depende del FI, de la integridad del íleon distal, de la existencia de alteraciones gástricas o de malabsorción selectiva de cobalamina<sup>1,9</sup>.

Entre las diversas causas que pueden llevar a su déficit destacan:

- Bajo aporte exógeno en la dieta, como ocurre en los vegetarianos estrictos.
- Efectos de mala digestión, como gastritis atrófica (sea o no por *Helicobacter pylori*), aclorhidria, gastrectomía. Malabsorción, como en la anemia perniciosa, las enfermedades de íleon (enfermedad de Crohn, enteritis regional, celiacía...) o tras resecciones del mismo.
- Consumo de medicamentos que interaccionan en su absorción: los inhibidores de la bomba de protones suprimen la secreción de ácido clorhídrico gástrico y la producción de FI, lo que disminuye su absorción; por otro lado, la metformina interfiere su absorción como consecuencia de la reducción del calcio libre intestinal, necesario para la captación del complejo vitB12-FI en el íleon; otros fármacos

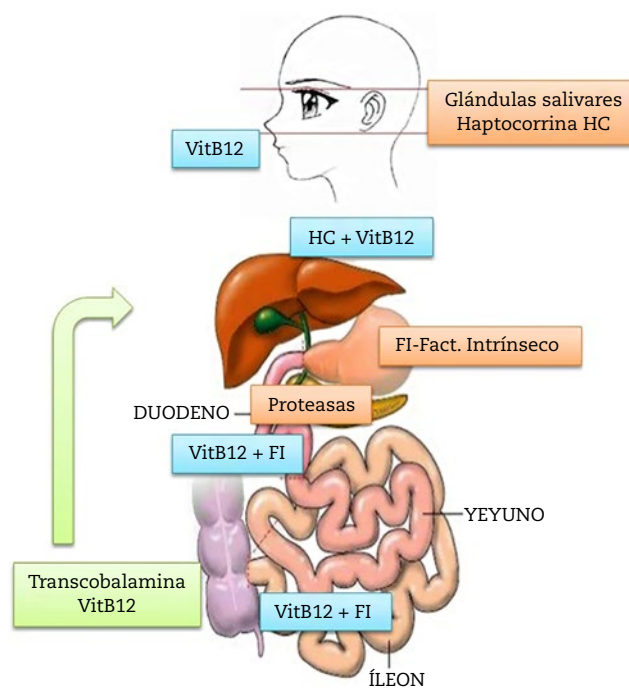


Figura 1 – Fisiología y absorción de la vitamina B12.

con efecto similar son los anti-H2, la colchicina, los aminosalicilatos, la colestiramina, la neomicina...<sup>1,8</sup>.

### Clínica

Es habitual encontrar clínica secundaria a la anemia, como debilidad, taquicardia, fatiga, palidez cutánea, mareo; también, alteraciones digestivas, glositis atrófica de Hunter, anorexia...

También hay que destacar las alteraciones neurológicas derivadas del déficit de mielina, que provoca afectación de los cordones laterales y posteriores de la médula espinal y, en consecuencia, alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva. De forma más temprana se pueden presentar parestesias, debilidad, ataxia y mala coordinación; también alteración de

los reflejos osteotendinosos, signos de afectación piramidal, irritabilidad, olvidos, demencia e incluso psicosis franca<sup>6,8</sup>.

## ¿Cuándo determinar los niveles séricos de vitB12?

En 2015 se publicó un documento del grupo de trabajo dependiente del Plan Director de Laboratorios de Osakidetza<sup>2</sup>, cuyas recomendaciones son:

- Solicitar vitB12 sérica y folato en caso de:
  - Anemia macrocítica o macrocitosis aislada: valorar si coexisten ferropenia o talasemia, pues la macrocitosis puede quedar enmascarada.
  - Pancitopenia.
  - Glositis o úlceras orales en población de riesgo de padecer déficit vitamínico.
- Solicitar vitB12 sérica sin incluir folato en caso de:
  - Presencia de síntomas neurológicos inexplicados, como parestesias, entumecimiento, déficit de coordinación motriz, problemas de memoria o cognitivos y cambios de personalidad, independientemente de los resultados del hemograma.

Por otro lado, se dan recomendaciones respecto a no solicitar la determinación de niveles séricos de vitB12 en caso de:

- Personas asintomáticas con hemograma normal.
- Personas sin factores de riesgo de déficit.
- Personas que están recibiendo suplementos de vitB12 o folato, salvo sospecha de abandono del tratamiento<sup>2</sup>.

En general no existen criterios de cribado poblacional. Algunos autores proponen analizar la concentración de vitB12 cada 5 años en todos los pacientes adultos hasta los 50 años de edad, y anualmente en mayores de 65 años.

## Diagnóstico

Como datos que habitualmente confirman la sospecha se han definido:

- Frotis sanguíneo con aumento del volumen corpuscular medio o hipersegmentación de los neutrófilos.
- Bajo nivel de reticulocitos.
- Leucopenia y trombopenia leves.
- Bioquímica:
  - Hierro, bilirrubina y lactodeshidrogenasa elevadas.
  - vitB12 baja (con o sin ácido fólico disminuido).
- Test de Schilling, anticuerpos anti-células parietales y anti-factor intrínseco.

La deficiencia se manifiesta cuando los niveles de vitB12 se encuentran por debajo de 300 pg/ml, situación que puede tardar varios años en aparecer. Los intervalos de referencia varían entre laboratorios, pero en general se consideran (tabla 1)<sup>3</sup>:

- Niveles inferiores a 150 pmol/l (200 pg/ml) son compatibles con deficiencia,

**Tabla 1 – Causas de falso diagnóstico.**

Falsos positivos	Falsos negativos
Déficit de folato	Hepatopatía activa
Embarazo	Enfermedad autoinmune
Mieloma múltiple	Linfoma
Consumo excesivo de vitamina C	Síndromes mieloproliferativos

- Niveles de 151-299 pmol/l (200-400 pg/ml) se consideran valores límite. En este caso la deficiencia es posible, pero habrá que recurrir a pruebas adicionales más sensibles (la determinación de ácido metilmalónico y la de homocisteína: ambos deben estar elevados en caso de déficit de vitB12) o realizar tratamiento empírico con vitB12 y valorar el ascenso de los niveles de reticulocitos al cabo de una semana.
- Niveles superiores a 300 pmol/l (400 pg/ml) se consideran normales<sup>6,1</sup>.  
En determinadas situaciones se producen datos de falsos positivos, con niveles bajos de vitB12, sin que realmente el paciente tenga deficiencia; en otras, falsos negativos, como las que se describen en la figura 2<sup>1</sup>.

## Tratamiento

La administración de vitB12 para corregir o prevenir la deficiencia suele ser de por vida. Existen distintas vías de tratamiento:

### Intramuscular

Es la más conocida y la habitual. Se pauta secuencialmente:

- Durante 1 semana 1.000 µg al día.
- Durante 4-8 semanas 1.000 µg a la semana.
- De por vida: 1.000 µg mensuales.

Es la vía de elección en pacientes con evidente y grave afectación neurológica secundaria al déficit. También resulta de utilidad en pacientes que no responden a la terapia por vía oral, con intolerancia a la vía oral, con vómitos o diarrea, o con disfunción cognitiva o pérdida de memoria (no es que sea de elección, sino por la probabilidad de incumplimiento terapéutico en estos casos)<sup>4</sup>.

### Oral

Es menos utilizada y conocida. Se basa en la posibilidad de absorción pasiva intestinal, independiente de factores o alteraciones funcionales del aparato digestivo. Al administrar suplementos orales a dosis de 1.000 µg al día se pueden alcanzar los niveles séricos adecuados<sup>1,4</sup>.

La reposición por vía oral<sup>7</sup>:

- Al menos es igual de eficaz que la vía intramuscular.
- Es más barata.
- Tiene menor incidencia de efectos secundarios, ya que evita las complicaciones propias de la inyección y también menores contraindicaciones relativas (anticoagulación).

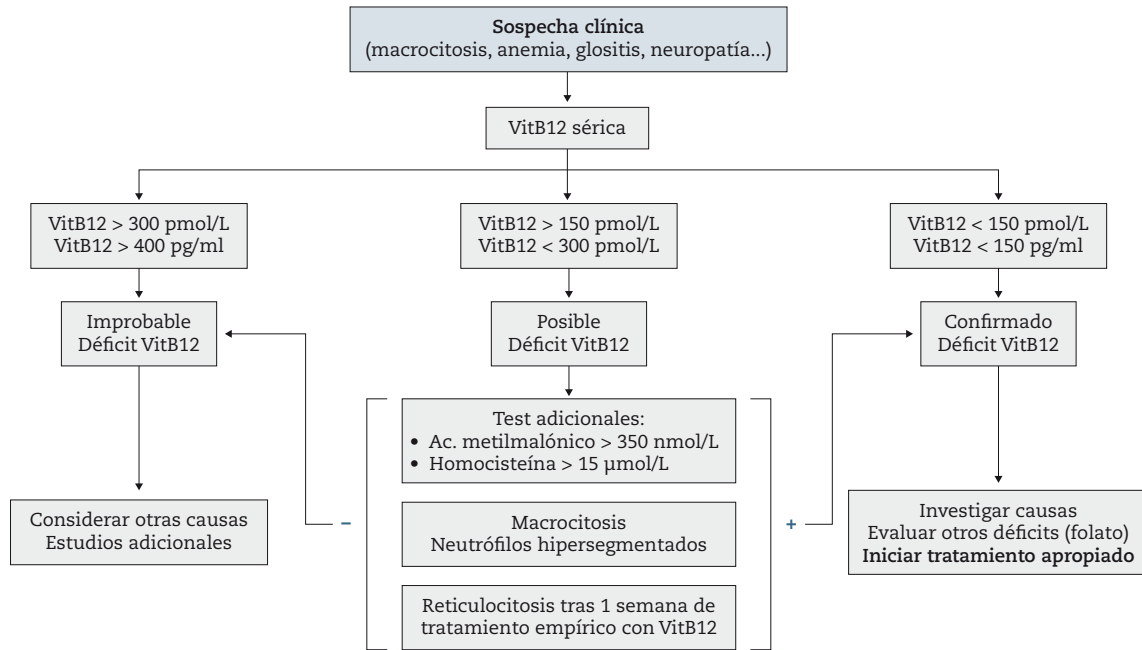


Figura 2 – Datos de laboratorio y diagnóstico de déficit de vitamina B12.

- Genera menor número de consultas y de atención en los domicilios.

### Estudios comparativos

Se han realizado estudios que han comparado la vía intramuscular con la oral al cabo de 8, 26 y 52 semanas.

Se observó que la administración oral no fue menos efectiva al cabo de 8 semanas, con una pauta de administración oral de 1.000 µg/día.

Las diferencias se encontraron en la semana 52, cuando se estableció la pauta a 1.000 µg/semana. Para obviar esta diferencia se aumentó la dosis de mantenimiento de la vía oral a 2 mg. La incidencia de efectos adversos fue muy baja y similar en ambas vías de administración<sup>5</sup>.

### Controles analíticos

Una vez iniciado el tratamiento con vitB12 se recomienda la realización de hemogramas mensuales hasta la normalización de los valores séricos y posteriormente anuales.

Se recomienda vigilar los niveles de electrolitos durante las primeras semanas del tratamiento, debido a que puede aparecer hipopotasemia.

En general no se recomienda una posterior vigilancia de los niveles séricos de vitB12, a no ser que reaparezca anemia o se sospeche incumplimiento del tratamiento.

Al cabo de 6-10 días del inicio de la terapia con vitB12 se produce un característico aumento de los niveles de reticulocitos, indicador de la efectividad del tratamiento. La normalización de las cifras de hemoglobina y de volumen corpuscular medio generalmente se logra al cabo de 6-8 semanas. La res-

puesta neurológica es menos predecible: puede demorarse de 1 semana a 3 meses.

Si la concentración de hemoglobina no se normaliza después de 2 meses de tratamiento por vía oral, deben descartarse ferropenia asociada, falta de adhesión al tratamiento, hipotiroidismo asociado o enfermedad inflamatoria intestinal crónica subyacente. Una vez descartado todo lo anterior, se aconseja cambiar a tratamiento por vía intramuscular.

Los pacientes con deficiencia simultánea de vitB12 y ácido fólico deben ser tratados primero con vitB12 para evitar el riesgo de degeneración medular combinada subaguda, que afecta a los cordones laterales y posteriores.

La duración del tratamiento depende de si la causa que provocó el déficit persiste. Así, el tratamiento en caso de anemia perniciosa o tras *bypass* gástrico es permanente. Si se puede tratar o eliminar la causa del déficit (interacción con medicamentos, causas reversible de malabsorción, ingestión insuficiente), la suplementación finalizará cuando el déficit se haya corregido<sup>5</sup>.

### Presentaciones

En la [tabla 2](#) se recogen las presentaciones disponibles que contienen vitB12 como único componente o en asociación<sup>2</sup>.

Es de gran interés conocer que existe la posibilidad de prescribir en fórmula magistral para el tratamiento por vía oral.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Tabla 2 – Presentaciones comercializadas de vitamina B12.**

Vitamina	Medicamento		Contenido VitB12
VitB12	Cromatonbic® B12 1000 µg Inyectable	8 ampollas 1 ml	1.000 µg
	Megamilbedoce® Inyectable	10 ampollas 2 ml	5.000 µg
	Optovite B12® 1000 µg Inyectable	5 ampollas 2 ml	1.000 µg
	Vitamina B12 Farmasierra®	28 cápsulas duras	1.000 µg
Vit B1-B6-B12	Antineurina® Inyectable	10 ampollas 2 ml	5.000 µg
	Benexol B1-B6-B12®	30 comprimidos	1.000 µg
	Bester Complex®	30 cápsulas	1.500 µg
	Hidroxil B1-B6-B12®	30 comprimidos	500 µg
	Multithon®	28 cápsulas	2.500 µg
	Nervobion® 5000 Inyectable	6/10 ampollas 3 ml	5.000 µg
	Nervobion®	30 cápsulas	1.000 µg
	Trofalgón®	20 cápsulas	1.000 µg

## BIBLIOGRAFÍA

- Mariño Suárez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Primaria*. 2003; 32(6): 382-7.
- Tratamiento de las anemias por déficit de Hierro y de vitamina B12. *iNFAC. Farmakoterapia Informazioa Osakidetza*. 2018; 26(4).
- Marchi G, Busti F, Zidanes AL, Vianello A, Girelli D. Cobalamin deficiency in the elderly. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020; 12(1): e2020043. doi: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2020.043>
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate. *Br J Haematol*. 2014; 166: 496-513.
- Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayo E, Cura-Gonzalez I, Martín-Fernández J, Riesgo-fuertes R Garrido-elustondo S, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open*. 2020; 10: e033687. doi:10.1136/bmjopen-2019-033687.
- Means Jr RT, Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *UpToDate*. 2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency/print/2/>.
- Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3: CD004655.
- Krezelewski D, Catt L. Prescribing Interface Advisor In consultation with Dr Moorby – Haematologist Sherwood Forest Hospital. Vitamin B12 treatment guideline. (Nottinghamshire Area Prescribing Committee) NHS; November 2018 Review November 2021.
- Means Jr RT, Fairfield, KM. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies. *UpToDate*. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies>.