



Nota Clínica

Encefalopatía grave y deficiencia de vitamina B12: reversibilidad tras la terapia nutricional *Severe encephalopathy and vitamin B12 deficiency: reversibility after nutritional therapy*

Javier Blasco-Alonso^{1,2}, Raquel Gil-Gómez³, Ana García Ruiz¹, Marta Cortés Hernández¹ y Guiomar Gutiérrez Schiaffino¹

¹UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ²Grupo IBIMA Multidisciplinar de Investigación Pediátrica. Universidad de Málaga. Málaga ³Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Resumen

Introducción: la vitamina cobalamina es esencial para el buen funcionamiento del SNC, la hematopoyesis y la síntesis de ADN. Su déficit es frecuentemente secundario a la anemia perniciosa o a las dietas vegetarianas estrictas.

Caso clínico: lactante varón de 18 meses con disminución del nivel de conciencia y trastorno del movimiento (temblor y movimientos coreiformes) de horas de duración. Como antecedentes, presenta retraso de la adquisición de los hitos motores (no bipedestación, lenguaje monosilábico) y pérdida progresiva de los mismos en las últimas semanas (sostén cefálico y sedestación). Alimentado mediante lactancia materna desde el nacimiento. La familia sigue una alimentación vegetariana. En las pruebas de neuroimagen, la TC y la RM craneales muestran atrofia supratentorial generalizada de ambas sustancias y de los ganglios basales. Se inicia tratamiento con vitamina B12 intramuscular, aumentando sus niveles. Posteriormente se procede a la diversificación alimentaria y la administración de cianocobalamina oral, con normalización clínica al cabo de 6 meses y radiológica al cabo de 7 meses.

Discusión: recalamos la importancia de la suplementación con B12 durante el embarazo y la lactancia tanto en la mujer como en el lactante..

Palabras clave:

Vitamina B12.
Encefalopatía.
Anemia. Dieta
vegana.

Abstract

Introduction: the vitamin cobalamin is essential for a proper functioning of the CNS, hematopoiesis, and DNA synthesis. Its deficiency is frequently secondary to pernicious anemia or strict vegetarian diets.

Case report: an 18-month-old male infant presented with a decreased level of consciousness and movement disorder (tremor and choreiform movements) of several hours' standing. He had a history of delayed acquisition of motor milestones (not standing, monosyllabic language), and progressive loss of these over the last few weeks (head support and sitting). He had been breastfed from birth. His family has a vegetarian diet. In neuroimages, cranial CT and MRI scans showed generalized supratentorial atrophy involving both matters and the basal ganglia. Treatment was started with intramuscular vitamin B12, which increased its levels. Subsequently, the patient was subjected to dietary diversification and oral cyanocobalamin, with clinical normalization after 6 months and radiological normalization after 7 months.

Discussion: we emphasize the importance of vitamin B12 supplementation during pregnancy and lactation in vegetarian mothers and their infants..

Keywords:

Vitamin B12.
Encephalopathy.
Anemia. Vegan diet.

Recibido: 08/08/2020 • Aceptado: 09/09/2020

Contribución de los autores: los autores son responsables de la investigación. Han participado en su concepción y diseño, análisis e interpretación de datos, escritura y corrección del manuscrito, y aprueban el texto final que se envía.

Conflicto de intereses: los autores no poseen acuerdo alguno con las compañías cuyos productos se citan en el manuscrito, y declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Blasco-Alonso J, Gil-Gómez R, García Ruiz A, Cortés Hernández M, Gutiérrez Schiaffino G. Encefalopatía grave y deficiencia de vitamina B12: reversibilidad tras la terapia nutricional. *Nutr Hosp* 2020;37(6):1285-1288

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03293>

Correspondencia:

Javier Blasco Alonso. Hospital Materno-Infantil.
Hospital Regional Universitario de Málaga. Avda. del
Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga

INTRODUCCIÓN

La anemia megaloblástica engloba un grupo heterogéneo de anemias caracterizadas por la presencia en la médula ósea de grandes precursores de glóbulos rojos llamados megaloblastos. Las principales fuentes dietéticas de cobalamina/vitamina B12 son las carnes, el pescado, los huevos y los productos lácteos. Las dietas veganas son bajas en vitamina B12. Sin embargo, no todos los veganos desarrollan evidencia clínica de deficiencia. La vitamina B12 se une primero, dentro del duodeno y el yeyuno, al factor intrínseco producido por las células parietales gástricas y luego se absorbe en el íleon terminal. El cuerpo almacena de 2 a 3 mg de vitamina B12 en el hígado (suficiente para 2 a 4 años) (1). Las mujeres embarazadas con anemia, incluso leve, tienen una mayor mortalidad perinatal y mortalidad neonatal temprana asociada en gran medida al parto prematuro y la restricción del crecimiento. Incluso cuando la anemia se observa en las primeras etapas del embarazo y se trata de inmediato, existe un mayor riesgo de parto prematuro. Los casos más graves de anemia ($Hb < 8$ g/dL) se asocian con mayores riesgos de parto prematuro y bajo peso al nacer (2). El parto en sí es un factor, ya que se descubrió que hasta el 20 % de las mujeres con valores normales de hemoglobina en el último trimestre del embarazo tenían anemia en su primera visita posparto.

El déficit materno de vitamina B12 (con su dos formas activas, adenosilcobalamina y cianocobalamina) es normalmente secundario a la anemia perniciosa o a dietas vegetarianas estrictas (1); cuando no existe otro aporte exógeno, esto condiciona la aparición de diversas manifestaciones clínicas, como anemia megaloblástica, manifestaciones neurológicas (3) que pueden ser similares a las observadas en algunas enfermedades metabólicas o degenerativas (retraso en la adquisición y pérdida de los hitos del desarrollo, hipotonía, trastornos del movimiento, convulsiones y atrofia cerebral), y alteración de los parámetros antropométricos (peso, talla y perímetro craneal en percentiles bajos) (4,5).

Dadas sus mayores necesidades, la intervención nutricional en las embarazadas vegetarianas y veganas, también incluso antes de que se produzca la concepción, tiene una connotación especial. Por sus repercusiones sobre el desarrollo psicomotor, debe garantizarse una ingesta suficiente de vitamina B12 y de ácidos grasos omega-3, generalmente con la ayuda de suplementos (6).

Durante la infancia temprana tiene lugar la etapa más importante de rápido desarrollo neurológico, por lo que los aportes deficitarios durante el embarazo y la lactancia pueden condicionar alteraciones del sistema nervioso que se traduzcan en secuelas irreversibles. Se debe insistir más en el riesgo de deficiencia de vitamina B12 en caso de dieta vegetariana, especialmente en la mujer embarazada y en el lactante, y en la necesidad de suplementación.

CASO CLÍNICO

Varón de 18 meses de edad que ingresa en la UCIP por presentar clínica de marcada disminución del nivel de conciencia, alteraciones de los movimientos y bicitopenia. Se encontraba afebril y sin vómitos.

Interrogando a los padres, se evidencia un retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo (no bipedestación, escaso balbuceo), así como una pérdida de los mismos, en las últimas semanas (sostén cefálico y sedestación).

Como antecedentes personales, la madre presentó un embarazo sin patologías y un parto eutócico en el domicilio, con edad gestacional y peso adecuados. El niño ha recibido lactancia materna exclusiva desde el nacimiento, sin inicio del Beikost, y no fue sometido al cribado endocrino-metabólico neonatal ni está vacunado, por decisión paterna. Como antecedentes familiares, la madre sigue una dieta vegetariana estricta desde hace más de 10 años, al igual que el resto de los miembros de la familia, todos ellos sanos. La madre tomaba un suplemento nutricional de naturopatía que no aportaba vitaminas del grupo B.

En la exploración física se observa un peso de 8,17 kg (p 99, 8,81 DE), una talla de 46 cm (< p 1, -13,45 DE), un PC de 46 cm (p 15, -1,04 DE), con referencia a lo publicado por la OMS en 2006-2007. El niño presentaba marcada palidez e hiperpigmentación de extremidades inferiores junto a un soplo sistólico III/IV. Obnubilado, responde a estímulos pero con tendencia al sueño, temblor de reposo y movimientos coreiformes de predominio en miembros superiores. Comprende y responde cuando el padre le da instrucciones por medio de gestos, señas y muecas. Refieren que no compartía objetos, juegos ni juguetes con otros niños, ni empezaba a comer ni a beber solo aunque derramara, y que sí reaccionaba a los estados de ánimo y sentimientos de los demás.

A su ingreso se le realizan diversas pruebas complementarias. Se lleva a cabo una punción lumbar que no encuentra alteraciones en el LCR. No se detectan drogas de abuso en orina y los niveles de amonio se encuentran en el rango normal. En la analítica sanguínea destacan: bicitopenia, bilirrubina total de 3,72 mg/dl, hierro de 250 µg/dl, ferritina de 56 ng/ml, ácido fólico normal, vitamina B12 de 46 pg/ml ($vn > 200$) y homocisteína de 125 mmol/L ($vn < 10$). En la orina se detecta una elevación del ácido metilalónico (154 mmol/L). La espectrometría de masas en tándem fue compatible con un déficit de vitamina B12. Los anticuerpos anti-células parietales fueron negativos.

Se realizaron pruebas de imagen. Tanto en la TAC como en la RM se apreciaba una atrofia córtico-subcortical generalizada (Fig. 1). El EEG realizado evidenció un sufrimiento cerebral difuso. Por su parte, la madre fue diagnosticada de anemia perniciosa no conocida hasta ese momento, situación que se suma a la dieta vegetariana.

Tras el diagnóstico de encefalopatía por déficit de vitamina B12 se comienza un tratamiento con vitamina B12 intramuscular (1000 microgramos diarios durante 5 días), normalizándose en varios días los valores y continuando luego con aportes orales de vitamina B12 durante 6 meses (3 días en semana inicialmente y luego un día en semana). Presentó una notable mejoría en la RM pasados 6 meses (Fig. 2) y consiguió adquirir la marcha autónoma a los 24 meses de edad. Continúa en la actualidad en tratamiento, acude a rehabilitación y sigue una dieta variada. Es de destacar que en los primeros días de tratamiento se evidenció un empeoramiento neurológico con aumento de los movimientos coreicos pero con normalidad de los parámetros hematológicos; dicho fenómeno está descrito en la literatura y mejoró con la continuación del tratamiento.

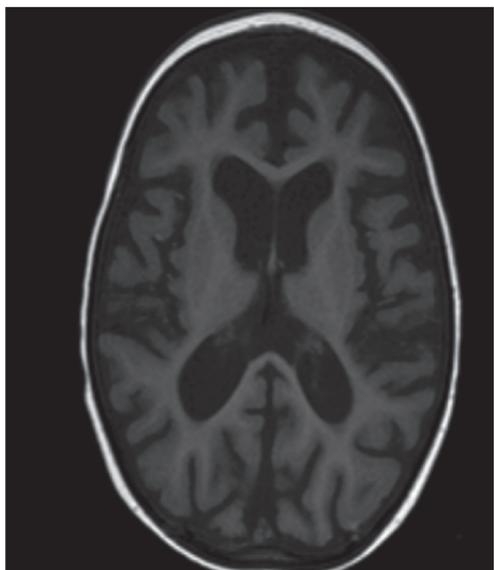


Figura 1.
RM craneal inicial al ingreso. Datos evidentes de atrofia cerebral.

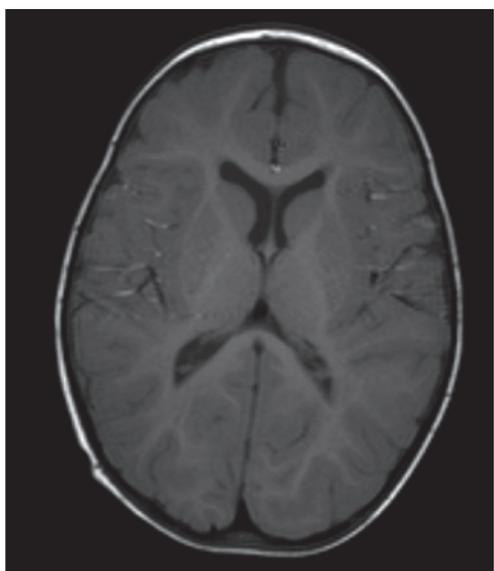


Figura 2.
RM craneal tras 6 meses de tratamiento nutricional con aportes extra de vitamina B12.

DISCUSIÓN

La dieta vegetariana está siendo adoptada por un porcentaje creciente de la población, por lo que debemos considerarla como una alternativa nutricional que los pediatras deben conocer a fin de minimizar los posibles riesgos derivados de este tipo de alimentación (1). En sus variedades ovo y lactovegetariana, las

consecuencias pueden ser menores si se lleva a cabo una combinación adecuada de alimentos. Mayor es el problema con las dietas vegetarianas estrictas, sobre todo en las madres durante el periodo de embarazo o de lactancia, puesto que el feto o el lactante se encuentran en un momento de rápido crecimiento y desarrollo físico y psicomotor.

El déficit de vitamina B12 es raro en los niños, pero se trata de una causa evitable de retraso y deterioro neurológico importante en aquellos que lo padecen. Además de la estrictamente carencial, ya comentada, existen otras etiologías menos probables, como alteraciones en la producción de factor intrínseco, defectos de la absorción, situaciones de requisitos aumentados, competencia o uso inadecuado.

El ser humano es incapaz de sintetizar vitamina B12 y, por tanto, debe obtenerla a partir de la dieta (1), especialmente de productos de origen animal, carne, pescado, huevos o leche. Una vez absorbida, debe pasar a sus dos formas activas, la adenosilcobalamina y la metilcobalamina. Ambas son cofactores de importantes reacciones enzimáticas y de su acción deficitaria se deriva la acumulación de homocisteína y ácido metilmalónico, siendo por tanto la determinación de niveles elevados de estos compuestos crucial para el diagnóstico.

Los requisitos estimados de vitamina B12 de un niño se sitúan entre 0,06 y 0,10 mcg/día y los niveles de reserva normales son aproximadamente de 20 a 25 mcg. De este modo, los niños normales tienen suficientes reservas de esta vitamina para al menos 6-8 meses, a pesar de seguir una dieta inadecuada o de presentar un déficit de su absorción. Por otro lado, los niveles de un niño nacido de una madre deficiente en vitamina B12 serán mucho más bajos, de entre 2 y 5 microgramos; esto, sumado a una lactancia materna también pobre en vitamina B12, producirá la carencia.

El déficit de vitamina B12 afecta principalmente al sistema nervioso central (SNC) y a los tejidos con las actividades de recambio celular más exigentes, como en el caso de la hematopoyesis o del epitelio del tracto digestivo. Las manifestaciones del SNC normalmente aparecen entre los 2 y 12 meses de edad e incluyen el rechazo de la alimentación, una hiperpigmentación sobre todo de palmas y plantas, hipotonía, la pérdida de los hitos del desarrollo ya adquiridos, movimientos distónicos, mioclonías, temblores y letargia, todos ellos presentes en nuestro paciente, llegándose en algunos casos al coma.

Para el diagnóstico se debe realizar un estudio analítico completo de las anemias, que incluya la determinación de los niveles de vitamina B12, ácido fólico y homocisteína, así como la cuantificación del ácido metilmalónico en la orina. Unos niveles bajos de vitamina B12 acompañados de valores altos de homocisteína y metilmalónico confirmarán la sospecha diagnóstica (valores diagnósticos: vitamina B12 < 211 pg/ml y/o homocisteína > 10 μmol/l y/o ácido metilmalónico en orina > 11 mmol/l) (7). Para conocer el grado de afectación neurológica (4,5,8) se deben llevar a cabo tanto pruebas de imagen (RM o TC) como una valoración con EEG.

Como diagnóstico diferencial (9), inicialmente, dada la forma de presentación clínica habitual, deben descartarse las infecciones y las lesiones ocupantes de espacio que afecten al SNC. Así mismo,

se debe investigar la presencia de ciertos errores innatos del metabolismo que tienen un debut clínico similar, como la acidemia glutárica de tipo I, sobre todo en aquellos lactantes pequeños que no se hayan sometido al cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem.

Dada la gravedad de los síntomas, así como su potencial reversibilidad, hace fundamental iniciar un tratamiento de forma precoz, para intentar minimizar y, en la medida que sea posible revertir los daños producidos. Para el tratamiento existen dos preparados farmacológicos: cianocobalamina y adenosilcobalamina, que se administran fundamentalmente por vía intramuscular, siendo también posible la vía oral. Aunque pueden usarse distintas pautas de tratamiento, una de las más empleadas es la siguiente: 1000 µg intramusculares diarios la primera semana, seguidos de 1000 µg intramusculares semanales durante un mes y 1000 µg intramusculares mensuales indefinidamente. Nosotros usamos una primera dosificación parenteral para pasar posteriormente a la suplementación por vía oral, que fue bien tolerada por el paciente y obtuvo buenos resultados clínicos y analíticos.

Debemos considerar que, tras el inicio del tratamiento, se puede producir un aumento de los movimientos anormales, sobre todo en los 10-30 días siguientes. En cuanto al pronóstico, este se relaciona con la precocidad del inicio del tratamiento. Algunos autores hablan de que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento tras los 10 meses de edad, como ocurre en nuestro paciente, puede influir de forma muy negativa en el pronóstico.

La publicación reciente de tablas de intercambios, con el contenido en macro y micronutrientes de las raciones de alimentos de consumo habitual, puede ayudar a las familias en la elaboración de dietas vegetarianas bien planificadas. Además, todos los vegetarianos y veganos deben consumir regularmente fuentes fiables de vitamina B12, ya sea en forma de alimentos enriquecidos o de suplementos, y en muchas ocasiones de vitamina D. Los suplementos de vitamina B12 recomendados para las mujeres

embarazadas y lactantes son de 50 µg diarios, y para los lactantes y niños pequeños (hasta 3 años) de 5 µg diarios (6).

Creemos que es importante recalcar, a tenor de este caso clínico, la relevancia que tienen el conocimiento y la preocupación del pediatra con respecto a este tipo de alimentación con el fin de poder brindar a los padres y pacientes la mejor información posible, siendo la suplementación de vitamina B12 durante el embarazo y la lactancia, cuando sea necesaria, una buena opción para evitar el daño neurológico en los hijos alimentados mediante la lactancia materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hariz A, Bhattacharya PT. Megaloblastic Anemia. [Actualizado 16 agosto 2020]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
2. Morrison JC, Parrish MR. Anemia Associated with Pregnancy. *Glob libr women's med*; 2016. DOI: 10.3843/GLOWM.10164
3. Naik S, Mahalle N, Bhide V. Identification of vitamin B12 deficiency in vegetarian Indians. *Br J Nutr* 2018;119(6):629-35.
4. Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy. *J Child Neurol* 2016;31(5):565-8.
5. Incenik F, Hergüner MÖ, Altunbasak S, Leblebisatan G. Neurological findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Turk J Pediatr* 2010;52:17-21.
6. Redecilla Ferreiro S, Moráis López A, Moreno Villares JM; en representación del Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la AEP. Recomendaciones del Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría sobre las dietas vegetarianas [Position paper on vegetarian diets in infants and children. Committee on Nutrition and Breastfeeding of the Spanish Paediatric Association]. *An Pediatr (Barc)* 2020;92(5):306.e1-e6.
7. Lee SM, Oh J, Chun MR, Lee SY. Methylmalonic Acid and Homocysteine as Indicators of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Gastric Cancer after Gastrectomy. *Nutrients* 2019;11(2):450.
8. Kumar N. *Nutrients and Neurology*. Continuum (Minneapolis) 2017;23(3):822-61.
9. Sun A, Chang JY, Wang YP, Cheng SJ, Chen HM, Chiang CP. Do all the patients with vitamin B12 deficiency have pernicious anemia? *J Oral Pathol Med* 2016;45(1):23-7.