

VITAMINAS B1, B6, B12 Y NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS. CONSENSO DE EXPERTOS.

VITAMINS B1, B6, AND B12 AND PERIPHERAL NEUROPATHIES: INTERNATIONAL EXPERT CONSENSUS

John Carlos M. Longa López ¹, José Luis Dinamarca-Montecinos ², Koni Mejía-Rojas ³, Astrid Cecilia Bernaola Cuadros ⁴,
Jessica Beatriz Ampuero Bárcena ⁵, Leonardo Palacios-Sánchez ⁶, Mariano Fernandez-Fairen ⁷

RESUMEN

Introducción: A partir de una revisión bibliográfica de la literatura se ha planeado y desarrollado un consenso de expertos internacionales sobre la utilización de las vitaminas B1, B6, B12 en sus déficits y en la neuropatía periférica que puede estar asociada a la misma, como tema que precisa de esa aproximación aclaratoria para optimizar su manejo. **Métodos:** Se plantearon varias cuestiones de discusión que se consideraron importantes y dignas de ser abordadas y aclaradas, conservando nueve de ellas para su discusión ulterior buscando el consenso en tres rondas consecutivas. **Resultados:** Se han propuesto 41 recomendaciones sobre el manejo de estas condiciones, con unanimidad por parte de los participantes en el consenso. **Conclusiones:** Con ellas se ha intentado aclarar puntos oscuros o controvertidos, facilitando la actitud del clínico ante ellos en la práctica médica actual.

Palabras clave: Deficiencia vitamina B1,B6,B12; Neuropatía periférica; Consenso de expertos.
(Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Based on a bibliographic review of the literature, a consensus of international experts has been carried out on the use of vitamins B1, B6, B12, in their deficiencies, and in the peripheral neuropathy that may be associated with them, to optimize the management of these conditions. **Methods:** Several questions considered important and worthy of being addressed and clarified were raised, retaining nine of them for further discussion to achieve consensus. **Results:** Forty one recommendations on the management of these conditions have been proposed, with unanimity of the participants in the consensus. **Conclusions:** This has been an attempt to clarify controversial points, assisting the clinician's attitude in current medical practice.

Keywords: Peripheral neuropathies; B vitamin deficiency; Expert consensus. (Source: MESH-NLM)

¹ Médico Endocrinólogo, Magister en Salud Pública y Gestión Hospitalaria, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB) Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

² Médico Geriatra, Doctor y Magister en Gerontología Social; Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso; Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

³ MD, Neuróloga en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrion, Callao, Perú. Directora médica, Centro Médico EDMECON Educación Médica Continua, Lima, Perú.

⁴ Médico Fisiatra (Perú). Presidenta de la Sociedad de Medicina de Rehabilitación del Perú y de la Asociación Médica Latinoamericana de Rehabilitación (AMLAR).

⁵ Médico especialista en Nutrición Clínica del Adulto (CONACEM). Magister en Nutrición Clínica del Adulto Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁶ MD. Especialista en Neurología y Docencia Universitaria. Profesor titular y emérito, Centro de Neurociencia "Neurovitae", Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

⁷ Mariano Fernandez-Fairen. MD. PhD, Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Universidad Internacional de Cataluña, Barcelona, España.

Citar como: Longa López JC, Dinamarca-Montecinos JL, Mejía-Rojas K, Bernaola Cuadros AC, Ampuero Bárcena JB, Palacios-Sánchez L, Fernandez-Fairen M. Vitaminas B1, B6, B12 y Neuropatías Periféricas. Consenso de expertos. Rev Fac Med Hum. 2024;24(1):101-114.
[doi.10.25176/RFMH.v24i1.6413](https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i1.6413)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

INTRODUCCIÓN

La neuropatía periférica (NP) es una de las manifestaciones de condiciones patológicas asociadas con déficit de las vitaminas B1, B6, B12 neurotróficas⁽¹⁾. Son neuroprotectoras previniendo, mitigando o retardando los procesos neurodegenerativos, empleándose ampliamente en todo el mundo. De cualquier manera, a menudo son percibidas por médicos y pacientes como suplementos alimenticios y no como fármacos como tal, lo que es simplemente una concepción errónea que no hace justicia a estas sustancias de vital importancia no sólo para el sistema nervioso periférico sino también para el sistema nervioso central y para otros sistemas y órganos.

Hay que resaltar que su uso, por más habitual que sea, no ha sido precedido ni seguido de su optimización y racionalización, siendo escasa y pobre la evidencia que hay respecto a ello. La complejidad del tema, lo impreciso y heterogéneo de la terminología utilizada y su falta de contextualización mediante análisis conceptuales rigurosos, imprescindibles para centrar, identificar y determinar de qué se está hablando, ha complicado el asunto. Últimamente se han publicado trabajos importantes en este terreno, incrementándose de modo notable su conocimiento teórico y práctico, constituyendo una base firme sobre la que continuar el trabajo. A la vista de esto, tras haber efectuado una revisión sistemática de la bibliografía existente para abarcar y actualizar la cuestión, se decidió llevar todo ese contenido a un consenso de expertos que permitiese elaborar y sentar una serie de recomendaciones aplicables a la práctica clínica, llevada a cabo hasta el momento de manera un tanto empírica.

MÉTODOS

Se ha optado por el consenso como forma de tratar el tema, dada la ventaja que supone aunar al bagaje general yacente en la literatura, no siempre abundante y de calidad, el conocimiento y experiencia personal de profesionales versados en la materia, en un proceso dinámico y vivo de discusión y búsqueda de acuerdo sobre determinados aspectos fundamentales del

mismo.

Comité de expertos

Está integrado por siete miembros, todos ellos expertos reconocidos en el tema. Todos han manejado regularmente a lo largo de su práctica médica la doble problemática del uso clínico de las vitaminas neurotróficas B1, B6, B12, y de la NP, teniendo en su haber un dilatado historial como clínicos, docentes e investigadores. Por especialidades se incluyen una diabetóloga, un endocrinólogo, una fisiatra, un geriatra, dos neurólogos y un ortopedista, procedentes de Chile, Colombia y Perú, ya que el trabajo se ha centrado en esos países.

Revisión sistemática de la literatura

Como base bibliográfica de este consenso se utilizó la revisión sistemática de la literatura realizada en un trabajo anterior⁽²⁾. En el estudio de la bibliografía para el consenso se priorizaron lógicamente los estudios cuanto mayor su calidad y nivel de evidencia mejor, estudios controlados aleatorizados (ECA), las revisiones sistemáticas de la literatura, con metaanálisis o sin él, y los consensos publicados^(1,3-9).

El campo de estudio es el individuo adulto, considerado como tal a partir de los 18 años de edad. Se pidió además a los componentes del consenso que aportaran todos aquellos otros estudios y referencias adicionales que pudieran tener como relevantes además de los mencionados. A lo largo de todo el proceso del consenso se ha añadido literatura secundaria de interés siempre que los delegados la han considerado valiosa. De esta manera se anexaron 12 artículos más que también fueron evaluados por dos revisores independientes (JC y PS), para calificar su calidad y su pertinencia de acuerdo con el propósito del consenso. El valor de los trabajos recogidos como sustento bibliográfico del consenso se les ha dado en función de su tipo y categoría, calidad y nivel de evidencia científica siguiendo un sistema basado en las directrices de la AHCP (Agency for Health Care Policy and Research) y del método Cochrane⁽¹⁰⁾. (Tabla 1)

Tabla 1. Niveles de evidencia (NE) y calidad de los trabajos empleados.

NE	Características
I (NIE)	Alta evidencia del aserto o hecho analizado, a partir de hallazgos consistentes en revisiones sistemáticas y metaanálisis (RSM) o estudios aleatorizados (ECA) de alta calidad, bien realizados, con poco riesgo de sesgos, con alta potencia estadística; hallazgos significativos consistentes ($\geq 75\%$) en al menos dos estudios de alta calidad.



<p>II (NIIIE)</p>	<p>Evidencia moderada del aserto o hecho analizado, a partir de los hallazgos de revisiones sistemáticas (RS) o estudios controlados o de cohortes (EC), de calidad moderada, con riesgo de sesgos, limitaciones o baja potencia estadística; hallazgos significativos consistentes ($\geq 75\%$) en al menos un estudio de alta calidad y otros estudios de baja calidad.</p>
<p>III (NIIIE)</p>	<p>Baja evidencia; estudios observacionales descriptivos de nivel III, estudios transversales (ET), series o reporte de casos (SC), o revisión narrativa del tema (RN); hallazgos inconsistentes; baja evidencia del aserto o hecho analizado; hallazgos significativos en un estudio de alta calidad o hallazgos significativos consistentes ($\geq 75\%$) en estudios de baja calidad.</p>
<p>IV (NIVE)</p>	<p>Opinión o consenso de expertos (OC), guías de práctica clínica (GPC). Evidencia insuficiente o inexistente; hallazgos significativos en menos de 3 estudios de baja calidad o hallazgos significativos inconsistentes, inciertos o no concluyentes independientemente de la calidad de los estudios, o no hay estudios sobre el particular.</p>

Los números de referencia de los diferentes trabajos citados van a ir en el texto entre corchetes [], seguidos por las siglas correspondientes al tipo de trabajo y su nivel de evidencia entre paréntesis. Si hay varios trabajos referidos en el punto tratado, el nivel de evidencia global otorgado por esa conjunción irá después de enunciar los trabajos respectivos, tras un punto y coma. El grado de recomendación de hacer o de no hacer se ha estratificado como fuerte, moderado, débil o no recomendado (FR+, MR+, DR+, NR+, FR-, DR-, MR-, NR-)⁽¹¹⁾.

Este consenso ha recurrido, tanto en el planteamiento de las cuestiones como en las respuestas a éstas, a asertos y datos bien soportados por la razón y la evidencia científica, aplicables y actualizados según los cambios que se han ido produciendo con el paso del tiempo en dicha evidencia respecto a los temas tratados.

Cuestiones a tratar

A partir de la revisión de la literatura se propusieron 16 cuestiones que parecieron pertinentes e importantes en un principio. Se perfeccionaron a modo de orientación para garantizar la inclusión y discusión de las cuestiones más destacadas sobre el particular y, hasta ahora, no resueltas. Esas cuestiones se modificaron, combinaron y redujeron a 9 por el comité de expertos en una ronda plenaria en la que se alcanzó el consenso por unanimidad en este aspecto. Cada cuestión primaria (C) arrastra tras ella una serie de consideraciones, puntos o cuestiones específicas secundarias a consensuar

(Cn.1,2,3...), que han podido tratarse, modificarse, agregarse o eliminarse en cualquier etapa del proceso si el comité lo ha estimado necesario. En la confección de los cuestionarios se recurrió al sistema MonkeySurvey.

Método de consenso

Se siguió un método iterativo Delphi cuasi anónimo en tres rondas, total o parcialmente online. La primera ronda incluyó una selección múltiple, de cuestiones cualitativas abiertas y preguntas tipo “casilla de verificación”, utilizando respuestas dicotómicas y una escala Likert, con el fin de reunir información sobre la práctica clínica del panel de expertos y conformar a partir de ella una serie de propuestas de cara a los algoritmos y recomendaciones a incluir en el consenso. Este se consideró alcanzado cuando 4 o más miembros del panel ($\geq 57,1\%$) seleccionaron la misma opción o votaron “de acuerdo” respecto a un punto concreto, representando 4/7 un consenso débil (57,1%), 5/7 (71,4%) moderado, 6/7 (85,7%) fuerte y 7/7 la unanimidad (100%)⁽¹²⁾.

Los asertos que promovieron un consenso “fuerte” o “unanimidad” fueron mantenidos y utilizados como resoluciones o recomendaciones, siendo replanteados y discutidos en la siguiente ronda los que obtuvieron un consenso moderado o débil, o aquellos sobre los que no hubo consenso. En la segunda ronda se discutieron las cuestiones refinadas y consensuadas en la primera ronda y las recomendaciones derivadas de las discusiones. En la tercera ronda se concluyó el proceso de análisis y discusión de todos los puntos a consensuar

y cada conclusión fue votada por los miembros del panel según una escala dicotómica (sí o no, acuerdo o desacuerdo).

Edición del consenso

Como ya se ha dicho, la tarea de editar este trabajo ha sido importante en lo que se refiere a la terminología y taxonomía de las condiciones tratadas en él. Se ha extremado la minuciosidad y rigor que se han puesto en estos extremos ya que es fundamental la identificación exacta de qué se está hablando y qué se quiere decir con cada concepto y término empleado. Las locuciones empleadas fueron prioritariamente hispanas, acompañadas en determinados casos de sus equivalentes inglesas. Se han insertado en el texto palabras, siglas y acrónimos utilizados en la literatura anglosajona cuando su uso y difusión en esa lengua son consuetudinarios, facilitando así la comprensión universal.

Otra de las cosas estandarizadas han sido las unidades en las que se expresan los diferentes parámetros susceptibles de ser medidos, como niveles, puntos de corte y dosis. Se han reportado en el texto utilizando las más habituales en la práctica clínica y en la bibliografía, pero en algunos casos se ha optado por convertirlas y expresarlas además en otros valores que están también muy presentes en lo cotidiano de ese mundo. Los valores plasmáticos de la vitamina B1 se han expresado en $\mu\text{g/l}$ (microgramos por litro), ng/ml (nanogramos por mililitro) para la B6, y pg/ml (picogramos por mililitro) para la vitamina B12, o pmol/l tal como recomienda la Guía de la British Society for Haematology [13] (GPC, NIVE, DR+). La conversión de pg/ml a pmol/l es $1 \text{ pg/ml} = 0,7378 \text{ pmol/l}$ [14]. Las cifras de vitamina B12 se van a dar en las dos escalas ya que ambas son ampliamente utilizadas para referir las concentraciones de esa sustancia en las analíticas practicadas.

Una vez redactado el manuscrito, se remitió el borrador a todos los miembros del consenso para obtener sus últimos comentarios y su aquiescencia definitiva para su publicación.

RESULTADOS

Las cuestiones elaboradas y consensuadas a lo largo del proceso y todos los puntos generados a partir de ellas han sido respondidos, tal como se ha dicho, a partir del análisis exhaustivo de la literatura y la discusión abierta por los participantes en el consenso.

A continuación van a exponerse y analizarse dichas cuestiones una a una, los comentarios recogidos de las referencias fundamentales utilizadas para soportar el consenso o suscitados por los integrantes del consenso a lo largo del proceso y que han constituido la base de la argumentación de las cuestiones a consensuar, y de la respuesta a éstas como tomas de posición y propuestas exportables, los puntos consensuados y la fuerza del consenso en cada uno de ellos.

C1.- ¿El déficit de las vitaminas B1, B6, B12 causa neuropatía periférica?

C1.1: La NP es frecuente en condiciones asociadas al déficit de vitaminas B1, B6, B12. (Unanimidad).⁽¹⁾ (RSM, NIIIE).

C1.2: La asociación entre NP y déficit de las vitaminas B1 y B6 no es concluyente. (Unanimidad).⁽¹⁾ (RSM, NIVE).

C1.3: La NP se asocia con niveles bajos de vitamina B12 en plasma/suero. (Unanimidad).

La evidencia de esta asociación es fuerte y se atestigua en una RSM [1] y un ET⁽¹⁵⁾, midiendo la deficiencia sólo por la concentración de vitamina B12 (NIIIE; $p = 0,003$), o asociada su disminución a la elevación de los niveles sanguíneos de ácido metilmalónico (NIIIE; $p = 0,005$) o de homocisteína total (NIIIE; $p < 0,001$)⁽¹⁾.

C1.4: El déficit de vitamina B12 podría estar causalmente relacionada con la NP. (Unanimidad).

Los niveles bajos de vitamina B12 están asociados significativamente (OR [95% CI]: 1,51 [1,23-1,84]) con el desarrollo de NP [1] (RSM, NIIIE).

C2.- ¿Qué se considera déficit de vitaminas B1, B6, B12?

Algunas precisiones terminológicas a tener presentes: "Déficit": falta o escasez de algo que se juzga necesario (RAE).

"Deficiencia": se habla de deficiencia cuando falta significativamente una determinada sustancia o un conjunto de ellas.

"Carencia" o "cuadros carenciales": igual que deficiencia. "Insuficiencia": los niveles de la sustancia en cuestión no alcanzan los valores fisiológicos necesarios para cumplir debidamente con su función. Su gravedad lo será en relación con la magnitud del déficit. Evidentemente, "insuficiencia" tiene menor relevancia y gravedad que "deficiencia".



“Déficit funcional”: los niveles están dentro de la normalidad pero no son capaces de cumplir su cometido.

“Déficit relativo”: los niveles están dentro de la normalidad pero no bastan para cumplir con unas demandas aumentadas.

“Déficit subclínico”: déficit bioquímico sin traducción clínica (asintomático).

Muchas veces se consideran sinónimos pero queda claro que no lo son totalmente. El empleo inadecuado de los términos causa confusión.

C2.1: Hay que categorizar los niveles de B1, B6, B12 en normalidad, insuficiencia y deficiencia. (Unanimidad).

Siguiendo los criterios de la OMS expresados por diferentes autores [16], de Dinamarca-Montecinos y Vásquez-Leiva [17], de Langan y Goodbred [18], y de Leishear y cols. [15], se recomienda por consenso categorizar la situación de estas vitaminas en esos niveles (15, 16 y 17 ET y 18 RN; NIIIE).

C2.2: La determinación de B12 sérica es suficiente para diagnosticar la normalidad o el déficit. (Unanimidad).

Aunque el rigor del diagnóstico del déficit de vitamina B12 es mayor añadiendo la determinación de MMA a la de la vitamina misma [18, 19] (RN, NIVE), ésta sola es suficiente para ello [15] (ET, NIVE).

C2.3: Se propone como “normalidad” de la vitamina B12 niveles plasmáticos por encima de 400 pg/ml (> 295 pmol/l), “insuficiencia” entre 200 y 400 pg/ml (148-295 pmol/l) y “deficiencia” por debajo de 200 pg/ml (< 148 pmol/l). (Unanimidad).

Se considera “normalidad” niveles plasmáticos de vitamina B12 por encima de 400 pg/ml en al menos 2 mediciones separadas por 4 meses, con una curva estable o en ascenso (nunca en descenso), en población cuya dieta incluye alimentos ricos en vitamina B12 o suplementos en dosis adecuadas en forma periódica. Un nivel plasmático de 400 pg/ml de vitamina B12 está próximo al tercio de la reserva hepática dintel de la salud [20] (RSM, NIIIE) y de la alteración neuropática de los nervios periféricos [15,21] (15 ET y 21 RN; NIVE).

C2.4: Se considera “deficiencia” de vitamina B1 valores $\leq 35 \mu\text{g/l}$ de tiamina. (Unanimidad).

C2.5: Se considera “deficiencia” de vitamina B6 valores $\leq 4,1 \text{ ng/l}$ de piridoxal 5-fosfato. (Unanimidad). [22] (ET, NIVE).

C3.- ¿Cuándo está recomendado el cribado del déficit de vitaminas B1, B6, B12?

La medición del nivel plasmático de estas vitaminas podría ser recomendable en Salud Pública como marcador del riesgo de déficit de éstas en la población general, teniendo en cuenta por el lado positivo que esos estados no son siempre sintomáticos ni fácilmente diagnosticables por otros medios, y debiendo considerar el factor costo-beneficio de ello. Teniendo además presente que la determinación analítica de los niveles de esas vitaminas es poco utilizada en LA por la escasa disponibilidad, asequibilidad y fiabilidad de las pruebas analíticas, cabría recomendar la universalización, estandarización y control de calidad de éstas.

De cualquier manera, en la práctica clínica, no se recomienda la determinación sistemática de vitamina B12 en personas asintomáticas, aunque 50% de pacientes con NP lo son, con un hemograma normal, sin factores de riesgo de déficit o que reciban suplementos orales de vitamina B12 o folato, excepto si se sospecha el abandono de esa suplementación.

C3.1: Se sugiere como recomendación la medición del nivel plasmático de vitamina B12 para la población en riesgo de déficit, ante la sospecha de riesgos y/o con síntomas relacionados. (Unanimidad).

El cribado del déficit de vitamina B12 está fuertemente recomendado (FR+) en pacientes con riesgo de déficit de esa vitamina. La prevalencia del déficit es del 40,5% entre 65 y 99 años, en comparación con el 17,9% entre 22 y 63 años [23]. En pacientes diabéticos la prevalencia para valores por debajo de 150 pg/ml ha sido hasta del 33% [24]. Trastornos nutricionales exógenos como dietas veganas o vegetarianas estrictas, o endógenos como la cirugía bariátrica, o la toma de fármacos como la metformina [25,26] (25 ECA y 26 EC; NIIIE), los anticonvulsivantes, los antagonistas del calcio, los 5-amino-salicilatos, los inhibidores de la bomba de protones [27] (EC, NIIIE), la colchicina y la quimioterapia ameritan del control de las tasas de vitamina B12.

Se recomienda hacer determinaciones de cobalamina sérica en presencia de síntomas neurológicos como dolor, parestesias, entumecimiento, déficit de coordinación motriz, problemas de memoria o cognitivos, cambios de personalidad, glucemias altas y trastornos tróficos periféricos distales, independientemente del resultado del hemograma.

C3.2: Hay que tener en cuenta cuatro escenarios posibles: casos de déficit vitamínico con/sin síntomas y casos con valores analíticos normales con/sin síntomas. (Unanimidad).

La combinación de la eventualidad de síntomas clínico y de la determinación analítica de los niveles de estas vitaminas permite establecer las líneas de conducta diagnóstica y terapéutica. En casos sintomáticos con valores analíticos deficitarios el control analítico permite monitorizar la efectividad del tratamiento. Si el déficit es analíticamente patente pero no hay síntomas hay que controlar si los niveles son estables o si van en descenso, en cuyo caso deberá efectuarse el estudio de la causa, el manejo y la suplementación correspondiente. Pueden aparecer síntomas con concentraciones normales de estas vitaminas. En esta situación el cribado debe hacerse a partir de la clínica abriéndose una ventana de posibilidad de intervenciones preventivas de los trastornos fisiopatológicos que pueden estar iniciándose.

Cuando las concentraciones de las vitaminas están en niveles normales y no hay clínica no procede el seguimiento activo del sujeto salvo en aquellos sujetos y situaciones que presenten un riesgo flagrante.

C3.3: El cribado del déficit de vitaminas B1, B6, B12 está recomendado principalmente en pacientes > 60 años, diabéticos, sobre todo si tratados con metformina, postcirugía bariátrica y/o con fracturas por fragilidad. (Unanimidad).

A la edad de 60 años, hasta el 15% de las personas tienen cierto déficit de vitamina B12, mayoritariamente secundaria a gastritis y trastornos asociados [28]. Los pacientes diabéticos, especialmente los mayores de 60 años, pueden presentar signos de disfunción neurológica incluso si los niveles de B12 están por encima de 150 pmol/l. Según esto, los niveles de B12 entre 200-542 pg/ml (150-400 pmol/l) deben considerarse como un déficit "relativo" de B12 en personas mayores con diabetes y proceder en consecuencia [29]. Los diabéticos tratados con

metformina exhiben niveles de vitamina B12 por debajo de 200 pg/ml (150 pmol/l) y entre 200-300 pg/ml (150-400 pmol/l) en el 24,5% y 34,5% respectivamente de los casos, porcentaje significativamente mayor que entre los no usuarios de metformina (17,3% y 22,6%, respectivamente; $p < 0,001$) [26] (EC, NIIIE). Los pacientes diabéticos con factores específicos de riesgo de sufrir déficit de vitamina B12 deben ser cribados analíticamente anualmente para despistar ese déficit [30] (RN, NIVE).

Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tienen alto riesgo de sufrir deficiencias de vitaminas B [30] (RN, NIVE). Previamente a la cirugía y a pesar de su obesidad, en 12-25% de los pacientes hay un déficit de vitamina B12, en 20% de folato y en 1-8% de tiamina [31,32] (RN, NIVE). Tras aquella, y dependiendo en gran medida de la técnica utilizada, la deficiencia de vitamina B12 llega a encontrarse en el 30% de los pacientes [29], con una NP en el 10-33% de casos [32].

Valores bajos de vitamina B12 se asocian a la elevación de la tHcy con disminución de la masa ósea y aumento de la fragilidad ósea. Los adultos mayores con este tipo de fracturas deben ser considerados como grupo de riesgo de déficit de vitamina B12 y por tanto es recomendable medir el nivel plasmático de esta vitamina en estos pacientes. En una serie de fracturados de cadera ≥ 65 años, 90% de estos mostraban niveles de B12 subóptimos o en riesgo [17] (ET, NIVE).

C3.4: Una vez sospechado el riesgo y/o el déficit, el despistaje debe hacerse lo más precozmente posible. (Unanimidad).

La detección de estas situaciones debe de ser pues lo más precoz posible, para poner en marcha intervenciones preventivas de las alteraciones incipientes y aún reversibles de los nervios periféricos antes de alcanzar un punto de no retorno en el continuum de la NP [33].

C3.5: Pueden precisarse determinaciones analíticas complementarias. (Unanimidad).

A tener presente que existe una insuficiencia funcional de la cobalamina, frecuente en el anciano y de causa desconocida, con niveles normales de B12 pero elevados de MMA o tHcy [23].

Si resulta posible, se recomienda realizar el dosaje de vitamina B12 y ácido fólico en los pacientes en riesgo. Si



el nivel de vitamina B12 está próximo a su valor normal inferior cabe hacer también una determinación de MMA. Si el ácido fólico está cerca de su valor normal inferior se puede solicitar la homocisteína sérica y así identificar déficits específicos, cosa clínicamente muy difícil, y proporcionar las recomendaciones concretas apropiadas.

Los pacientes con niveles de cobalamina persistentemente subóptimos deben someterse a pruebas para detectar títulos de anticuerpos antifactor intrínseco [13,14,34] (13 GPC, 14 y 34 RN; NIIIE).

C4.- ¿En qué pacientes debe considerarse la prescripción de vitaminas B1, B6, B12?

C4.1: Debe considerarse la administración de vitaminas B neurotróficas cuando existe un déficit demostrado de las mismas. (Unanimidad).

Es obvio que debe considerarse la administración de vitaminas B neurotróficas cuando existe un déficit demostrado de las mismas, en un intento de corregir o compensar ese déficit [13,35] (13 GPC, NIVE, FR+ y 35 RN, NIVE). Los niveles bajos de vitamina B12 están asociados significativamente con el desarrollo de NP [1] (RSM, NIIIE), y, por tanto, debe intentarse su normalización. La administración de vitamina B12 es eficaz en corregir bioquímica, hematológica y clínicamente el déficit a corto plazo [36-42] (36 y 37 ECA, 38 RS, 39 SC, 40 ET, 41 y 42 GPC; NIE).

C4.2: Debe considerarse la administración de vitaminas neurotróficas en pacientes sin manifestaciones clínicas, y/o neurofisiológicas, y/o morfométricas de NP, cuando existen niveles bioquímicamente demostrados en el rango de déficit. (Unanimidad).

En pacientes con déficit subclínico de vitamina B12 bioquímicamente demostrado en dos analíticas consecutivas se puede administrar empíricamente tratamiento con 50 µg diarios de cianocobalamina oral durante 4 semanas [13] (GPC, NIVE, MR+).

C4.3: Debe procederse a la suplementación con estas vitaminas en pacientes que pertenezcan a grupos de riesgo de déficit, con manifestaciones clínicas y/o neurofisiológicas y/o morfométricas de NP, aunque no se haya podido demostrar bioquímicamente el déficit. (Unanimidad).

En un consenso celebrado recientemente se ha

recomendado fuertemente la administración de vitaminas neurotróficas B1, B6, B12 en pacientes sintomáticos, con factores de riesgo que los predispongan a sufrir déficit de esas vitaminas, aunque no se haya demostrado dicho déficit [8] (C, NIVE).

C4.4: En población de riesgo de sufrir un déficit de vitaminas B1, B6, B12 y/o NP es deseable contar con niveles plasmáticos robustos que denoten buenos niveles de reserva hepática capaces de obviar ese déficit. (Unanimidad).

Niveles sobre 800 pg/ml serían robustos y deseables [17] (EC, NIIIE), ya que suponen que no se ha consumido más que un tercio de la reserva hepática, con un margen de otro tercio que garantizaría, a pesar de la ausencia de absorción, un metabolismo celular similar al existente cuando la absorción es normal [17], antes de comenzar la situación a ser sintomática [28], y antes de llegar al nivel mínimo de reserva compatible con la salud [17].

C4.5: En pacientes en grupos de riesgo, si los niveles de B1, B6, B12 se encontrasen próximos a su límite inferior y no se pudiera confirmar el déficit mediante otras determinaciones, podrían administrarse esas vitaminas haciendo seguimiento estrecho del caso. (Unanimidad).

A veces, aunque no exista todavía déficit propiamente dicho de esas vitaminas pero sí niveles plasmáticos en descenso por un aporte insuficiente y/o reducción progresiva de la reserva hepática, pueden estar indicadas para evitar el desarrollo de déficit.

C4.6: Hay que considerar holísticamente al paciente complementando la administración de las vitaminas B1, B6, B12 con otras intervenciones tan importantes como el tratamiento rehabilitador de la NP. (Unanimidad).

La asociación del ejercicio físico con el tratamiento farmacológico ha demostrado ser un excelente coadyuvante mejorando significativamente la situación local y general de pacientes con NP [43-46] (43 y 44 ECA, 45 y 46 RS; NIIIE).

C5.- ¿Puede la administración de vitaminas B1, B6, B12 beneficiar al paciente con déficit de vitaminas B1, B6, B12 y-o con NP?

C5.1: La administración de vitaminas B1, B6, B12 puede beneficiar al paciente con déficit de vitaminas B1, B6, B12 y-o con NP. (Unanimidad).

El tratamiento con vitamina B1 se asoció con una mejora significativa en los síntomas de la NP [1] (RSM, NIIIE).

Los desequilibrios neurológicos causados por déficit de vitamina B6 son habitualmente reversibles con una suplementación adecuada [1,47] (1 RSM, 47 RS; NIIIE). En cuanto a la vitamina B12 hay una amplia bibliografía que soporta esta afirmación con un alto nivel de evidencia [7,36-42,48,49] (49 RSM, 36 y 37 ECA, 7 y 38 RS, 39 SC, 40 y 48 ET, 41 y 42 GPC; NIE), y fuerte recomendación de la administración de la vitamina B12 en estos pacientes.

C5.2: La evidencia muestra que la combinación de las tres vitaminas B neurotróficas es terapéuticamente efectiva. (Unanimidad).

Hay evidencia de suficiente calidad que sustenta este aserto [48,50-52] (50 ECA, 47 y 51 RS, 52 SC y 48 ET; NIE).

C5.3: La administración de vitaminas B1, B6, B12 beneficia de manera significativa la NP en pacientes diabéticos. (Unanimidad).

Buen número de los estudios citados previamente en cuanto a la eficacia de la administración de esas vitaminas en NP han sido realizados en pacientes diabéticos [7,37,42,48-51] (49 RSM, 37 y 50 ECA, 7 y 51 RS, 48 ET, 42 GPC; NIE).

C6.- ¿Qué hacer en los siguientes grupos de riesgo: personas con diabetes, personas con prediabetes o adultos mayores, en relación con el déficit de vitaminas B1, B6, B12?

Estos pacientes están incluidos por derecho propio en los grupos de riesgo mencionados anteriormente. Lo primero que hay que hacer en todos ellos es, tal como se ha dicho, objetivar los niveles de vitamina B12 para confirmar o descartar su déficit y como indicador colateral posible del déficit de las vitaminas B1 y B6. Si se sospecha dicho déficit debe iniciarse el estudio y la determinación específica de los niveles de éstas y el manejo correspondiente de la situación concreta.

C6.1: A la vista del efecto favorable de la administración de vitamina B12 y del alto índice de déficit relativo de la misma en pacientes diabéticos es razonable recomendar la suplementación con vitamina B12 en todos los pacientes con neuropatía diabética y niveles de B12 por debajo de 542 pg/ml (400 pmol/l). (Unanimidad).

Este punto de consenso se alcanzó sabiendo que hay estudios que demuestran que los pacientes con

diabetes mellitus tipo 1 o 2, tienen hasta un 75% de disminución de los niveles de tiamina plasmática [53] (SC, NIIIC, NIVE), lo que conlleva como consecuencia que hasta 40-70% de los pacientes con diabetes mellitus y que en pacientes diabéticos con NP el nivel de vitamina B12 está por debajo de la norma en el 64% de ellos [54] (ET, NIVE), considerando, tal como se ha dicho en el punto 3 de la cuestión 1, que ese déficit predispone a sufrir NP, tomando 400 pg/ml (295 pmol/l) como punto de corte de la "normalidad" en adultos para esa vitamina (C2 PC3) y el efecto favorable de su suplementación en la neuropatía periférica diabética (NPD) tal como se ha visto en C5.3.

C6.2: Hay que vigilar de cerca a los pacientes diabéticos y prediabéticos que reciben metformina. (Unanimidad).

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomienda vigilar de cerca a los pacientes que reciben metformina para evitar el déficit de vitamina B12, en especial por el alto riesgo que tienen los diabéticos de sufrir dicho déficit y NP, independientemente de que tomen o no metformina [55] (C, NIVE). Los pacientes de 50 o más años, tratados con metformina durante un mínimo de 18 meses, tienen entre dos y tres veces más riesgo de desarrollar una NP [56] (EC, NIIIE). Se sabe bien la interrelación entre la administración de metformina y el déficit de vitamina B12 [4,57-63] (4, 57 y 58 RSM, 61,63 EC, 59,60,62 ET; NIE)

C6.3: Se sugiere utilizar el índice de uso de la metformina (MUI) como herramienta para evaluar el riesgo de déficit de vitamina B12. (Unanimidad).

Hay una asociación significativa entre un MUI > 5 y un alto riesgo de déficit de vitamina B12 ($p < 0,01$). El mayor riesgo se observó entre los pacientes con un MUI > 15 (OR) 6,74, IC 95 % 4,39-10,4) seguido de los pacientes con un MUI > 10 (OR) 5,12, IC 95 % 3,12-8,38). Un MUI > 5 sugiere pues un alto riesgo de déficit de vitamina B12 [63] (EC, NIVE).

C6.4: En adultos mayores de 60 años deben mantenerse niveles de vitamina B12 por encima de 400 pg/ml (295 pmol/l). (Unanimidad).

Es la cifra propuesta como "normalidad" en C3.3. Hay una fuerte recomendación de suplementar la vitamina en situaciones de déficit demostrado (C4.1).

C7.- ¿Cuándo debe iniciarse la administración de vitaminas B1, B6, B12?



C7.1: Una vez identificado el déficit de vitaminas B1, B6, B12 hay que iniciar precozmente su tratamiento para intentar detener o al menos retrasar la evolución del proceso, sin esperar a la aparición de síntomas. (Unanimidad).

Una vez identificado el déficit de vitamina B hay que pasar a su tratamiento que es el primer paso en la prevención de la NP. No debe esperarse a la aparición de síntomas. El "silencio clínico" o fase sin síntomas ni signos, es un problema capital en este asunto. Es imprescindible acortar ese periodo tanto como se pueda.

El inicio de la neuropatía es frecuentemente insidioso y progresa muy lentamente en el curso de los años. Los síntomas tardan meses en aparecer y desarrollarse, y puede pasar un tiempo considerable hasta su diagnóstico, retrasando esto el inicio del tratamiento y perdiendo la oportunidad de evitar o dilatar su progresión. Lo conveniente es que el tratamiento se inicie al principio de la neuropatía o, si es posible, incluso antes de que aparezcan los síntomas [64] (C, NIVE). Hasta el 50% de las polineuropatías sensitivo-motoras crónicas cursan silenciosamente y sólo el 20% de las NPD lo hacen con dolor, debiendo ser diagnosticadas y tratadas lo antes posible en dicha fase asintomática, antes de que su evolución aboque a fases más avanzadas y a trastornos graves definitivos [65,66] (65 RN y 66 C; NIVE). La intervención en esas primeras fases es el gesto más importante en cuanto a la NP ya que una vez en marcha el proceso degenerativo tiende a ser irreversible, siendo pues fundamentales todas las medidas que puedan paliar o retrasar esa situación [20] (RS, NIIIE). Por lo tanto, cuanto más precoz sea la intervención mayores beneficios podrán obtener los pacientes [14].

C7.2: Buscando reducir el riesgo de neuropatía, se debe administrar vitamina B12 si sus niveles están por debajo de 450 pg/ml (332 pmol/l). (Unanimidad).

El umbral para desarrollar alteraciones en la conducción nerviosa está en 450 pg/ml (332 pmol/l) [15,21] (15 ET y 21 RN; NIVE), siendo necesaria la administración de la vitamina en momentos muy anteriores a esa cifra.

C8.- ¿Qué vía, dosis (rango/frecuencia) y duración del tratamiento con vitaminas B1, B6, B12 emplear?

C8.1: Dependerán de los requerimientos, magnitud

y tipo de déficit del paciente, de la intensidad de los síntomas, de la posibilidad de reversibilidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento. (Unanimidad).

Las dosis y duración del tratamiento deberán ser suficientes para optimizar y mantener los niveles plasmáticos y las reservas de esas vitaminas en lo posible. En principio, hay que considerar los requerimientos diarios estándar del paciente, pensando que aquellos con déficit sintomático y dependiendo del tipo de patología pueden tener requerimientos mayores.

Deberá definirse si la condición asociada al déficit y/o a la NP es transitoria o permanente, y si afecta la vía de absorción o no. Si no la afecta puede emplearse la suplementación oral, en dosis suficiente para garantizar la absorción de 1,2 mg diarios de vitamina B1, 1,3 mg de vitamina B6 por debajo de los 50 años y 1,7 mg/día en mayores de esa edad, y 2,4 µg de vitamina B12 al día [67] (C, NIVE).

C8.2: El tratamiento de un déficit leve-moderado de vitamina B12 ("insuficiencia", 200-400 pg/ml o 148-295 pmol/l) puede iniciarse por vía oral con 500 a 1000 µg al día, valorando la respuesta a los dos meses y debiendo cambiar a vía IM y-o valorar otras posibles causas del déficit si las concentraciones no aumentan de forma significativa. (Unanimidad).

Para garantizar la absorción de 2,4 µg de vitamina B12 al día, y dado el porcentaje absorbido de la vitamina B12 administrada por vía oral, la dosis por día debe estar sobre los 500-1000 µg/día (0,5-1 mg/día). Una dosis diaria de sólo 250 µg de cianocobalamina no es suficiente para normalizar los niveles de B12 en un año [37] (ECA, NIIIE).

A la vista de ello y después de haber analizado y discutido la gran variedad de propuestas que hay en la literatura, a la luz de la experiencia de los miembros del comité, se llegó por unanimidad a aceptar como recomendación válida para esta condición la alcanzada en la reunión de México City en 2019 [64] (C, NIVE).

Si en dos meses no mejoran el déficit con esta pauta y los niveles de vitamina B12 siguen siendo subóptimos, cabrá pensar que la causa pueda ser un trastorno de absorción, debiendo en este caso recurrirse a la vía IM para la administración de la vitamina [34] (RN, NIVE). En presencia de anticuerpos antifactor intrínseco el

tratamiento deberá ser el de la anemia perniciosa [34] (RN, NIVE).

C8.3: En déficits graves (“deficiencia”, < 200 pg/ml o < 148 pmol/l), o grupos específicos de pacientes, la dosis inicial recomendada es 1000 µg IM una vez al día durante una semana y posteriormente 1000 µg/semana durante 4-8 semanas hasta corregir el déficit. Una vez compensado éste, se puede valorar la utilización de la vía oral para el tratamiento de mantenimiento. (Unanimidad).

Este aserto se ha basado en el tratamiento de una condición específica, la anemia perniciosa, que se caracteriza por alteración grave de la circulación enterohepática de B12 por ausencia de factor intrínseco. Existen muchas otras condiciones en las que la deficiencia llega a ser grave, pero se recupera rápidamente al suplementar por vía oral, o con menor cantidad de inyecciones con mayores dosis. En general, en lo tocante a la suplementación parenteral de la vitamina B12 en pacientes con compromiso neurológico se recomiendan 1000 µg (1 mg) de cobalamina IM en días alternos hasta observar la mejora de los síntomas, seguidos de inyecciones IM de 1000 µg de cobalamina cada dos meses.

C8.4: Las vitaminas B1, B6, B12 deben darse por vía IM en pacientes que tienen alterada, o con sospecha de alteración, la vía oral, y en aquellos que requieran aumentar rápidamente los niveles plasmáticos. (Unanimidad).

Es obvio que si hay trastornos de absorción de estas vitaminas, la vía de elección será otra que la oral. Las deficiencias de factor intrínseco entran también en esta indicación. En estos pacientes en los que se requiere aumentar los niveles de las vitaminas de manera segura y rápida, obviando los problemas de absorción y biodisponibilidad, la vía IM es la habitual [13,68] (GPC, NIVE). En la práctica clínica, el tratamiento con vitamina B12, se inicia a menudo con inyecciones una o dos veces a la semana durante 3 semanas y, cuando el paciente muestra mejoría, se da un tratamiento de mantenimiento por vía oral [64] (C, NIVE).

Si la corrección de la situación es urgente, la vía parenteral es la norma, en particular en cuatro escenarios:

- Anemia sintomática o grave (Hb < 8 g/dl)
- Contextos con síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos en los que un retraso en la

corrección del déficit podría dejar secuelas permanentes.

- Dudas en relación con el cumplimiento del tratamiento.

- Cuando existe fallo de absorción por anemia perniciosa o asa ciega intestinal, entidades nosológicas en las cuales se teme no alcanzar por vía oral concentraciones óptimas de absorción. Sin embargo, existe literatura que reporta la eficacia del uso de cianocobalamina por vía oral en cuadros de anemia perniciosa con un resultado similar al de la vía parenteral [20] (RS, NIIIE).

C8.5: En caso de NP, dar de inicio entre 1000 y 2000 µg al día de vitamina B12 por vía oral o 1000 µg al día por vía intramuscular/subcutánea durante 7 días, seguidos de 7 dosis más, en días alternos durante 2-3 semanas, y luego, cuando el paciente muestre mejoría, tratamiento de mantenimiento por vía oral. (Unanimidad).

Los pacientes con NP, sobre todo si es debida a trastornos metabólicos, al empleo de ciertos fármacos o drogas, o a carencias nutricionales, deben de ser tratados mediante altas dosis de carga de vitaminas neurotróficas B1, B6, B12 al iniciar la intervención farmacológica, para pasar luego a dosis más bajas de mantenimiento, una vez aliviados los síntomas de la neuropatía [8] (C, NIVE). Las vitaminas B neurotróficas cuando se dan en dosis altas durante 4 semanas son más eficaces que a dosis más bajas, reduciendo el dolor y otros problemas clínicos [3]. En caso de NP, en términos generales, si el nivel de vitamina B12 es inferior a 450 pg/ml (332 pmol/l) se puede iniciar la suplementación con vitamina B12 oral (2000 µg/día).

C8.6: Aun teniendo NP, en caso de contar con niveles plasmáticos robustos de vitamina B12, no hace falta manejarla con ésta ya que, claramente, la causa de la NP debe de ser otra que no el déficit de dicha vitamina. (Unanimidad).

Ya se ha expresado que para los participantes en este consenso niveles de vitamina B12 sobre 800 pg/ml se consideran “robustos” y deseables por los motivos apuntados en C4.4. Esos niveles están lejos de los 450 pg/ml que inician el proceso de la neuropatía [15,21] (15 ET y 21 RN; NIVE).

C8.7: En NP se recomienda la terapia de mantenimiento para evitar recidivas pudiendo requerirla a largo plazo en caso de tener niveles de

**deficiencia, insuficiencia o de riesgo, y si la causa del déficit es permanente. (Unanimidad).**

Incluso en pacientes que experimentan alivio de los síntomas después de algunas semanas de tratamiento, es conveniente la terapia de mantenimiento para evitar recidivas, pudiendo requerir tratamiento a largo plazo [64] (C, NIVE). La dosis de mantenimiento asegura la concentración de las vitaminas correspondientes a medio y largo plazo.

C8.8: El tratamiento a largo plazo debe vigilarse siempre para estar seguros de su eficacia y de su inocuidad. (Unanimidad).

Las personas con déficits vitamínicos B1, B6, B12 deben someterse a comprobaciones regulares para evaluar la eficacia del tratamiento y ajustar las dosis según sea necesario [64] (C, NIVC, NIVE).

C8.9: La mejora de síntomas y el perfil de seguridad a largo plazo son criterios clave para ajustar la dosis y la vía de administración de vitaminas B neurotróficas, tanto de la dosis de carga como de la de mantenimiento. (Unanimidad).

Los criterios clave para ajustar la dosis de vitaminas B neurotróficas, tanto de la dosis de carga como de la de mantenimiento, son la mejora de los síntomas y el perfil de seguridad a largo plazo [8] (C, NIVE). No es necesario ajustar la dosis de vitamina B1 en la insuficiencia renal o hepática [69], ni se requieren ajustes de las dosis de vitamina B12 en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El requerimiento medio estimado (EAR) [70] en las embarazadas debe aumentarse 0,2 µg/día para cubrir las demandas del feto.

C8.10: En dosis altas, la eficacia de la vía oral, si está indemne, es similar a la de la vía IM en para la administración de vitamina B12. (Unanimidad).

Esto está ampliamente referido en la literatura [13,20,38,39,71,72] (71 y 72 RCT, 20 RSM, 38 RS, 39 SC, 13 GPC; NIE), con un alto grado de evidencia.

C8.11: Las vías sublingual, intranasal o subcutánea pueden tener algunas ventajas pero faltan estudios para obtener mejor evidencia de ello. (Unanimidad).

Pueden suponer ventajas en cuanto a la inmediatez del torrente sanguíneo a la vía de administración, su comodidad y su aparente inocuidad, pero falta respaldo bibliográfico respecto a su eficacia y los estudios son limitados [68].

C9.- ¿Puede cambiar la estabilidad de las vitaminas B1, B6, B12 en las presentaciones inyectables?

Conociendo bien la susceptibilidad que tienen las vitaminas B en su forma inyectable para degradarse en su vida en almacenamiento o en servicio, especialmente si se mezcla la vitamina B12 con la B1 y la B6 [73], se han enunciado las tres recomendaciones siguientes:

C9.1: La vitamina B12 es susceptible a la degradación fotolítica, hidrolítica, oxidativa y térmica. (Unanimidad).**C9.2: Cuando la vitamina B12 se mezcla con B1 y B6 en inyectable se desnaturaliza. (Unanimidad).****C9.3: En presentaciones inyectables hay que implementar medidas como tecnologías galénicas de doble cámara que garanticen la separación de la vitamina B12 de las otras dos vitaminas B1 y B6. (Unanimidad).****DISCUSIÓN**

Dado que la eficacia de los medios disponibles para el manejo de los déficits de vitaminas B1, B6, B12 y de la NP es limitada, la optimización del armamento utilizado sigue siendo un área de importante necesidad médica no cubierta. En este sentido se ha buscado obtener un consenso en varios puntos capitales del tema reuniendo una serie de expertos internacionales latinoamericanos para una actualización global sin perder de vista las particularidades regionales que pueden llegar a condicionar situaciones y actuaciones en el campo tratado. Eso no quita que el contenido del consenso no pueda ser perfectamente aplicable en otras latitudes. Hasta el momento, falta acuerdo en cuanto al papel de las vitaminas B neurotróficas en el mundo de las NP, la categorización de sus déficits, los puntos de corte que definen dichas categorías, cómo hay que diagnosticar y vigilar esos estados, qué pacientes son tributarios de suplementación y tratamiento, y cuándo y a qué dosis, duración, forma molecular y forma de administración hay que darlas.

Recientemente se han realizado y publicado otros consensos [8,9] u opinión de expertos [67], sobre las vitaminas neurotróficas B y las neuropatías periféricas que sustentan puntos de vista y recomendaciones parecidas a las aquí vertidas. El trabajo de Pinzon y cols. [8] reunió 8 expertos de Hong Kong, India, Indonesia,

Malasia, Filipinas, Sudáfrica, Tailandia y los Emiratos árabes. Plantean 7 recomendaciones básicas sobre puntos y criterios generales, sin concretar las indicaciones ni la forma de actuar en condiciones de NP. Por su parte Ziegler y cols. [9], desarrollan un consenso sobre polineuropatía diabética, entre 15 expertos representando la Unión Europea, el Reino Unido, la Europa del Este, Rusia, Oriente Medio, Asia y Estados Unidos. En ambos trabajos queda excluida Latinoamérica. El cuestionario de este último trabajo es muy completo (179 cuestiones) pero resulta un tanto farragoso. Los argumentos sobre los que se basan las 60 recomendaciones que extraen, cinco destinadas al diagnóstico y tratamiento de la ND en tiempos de COVID, son expuesto colateralmente y no suficientemente explicitados. Por último, el trabajo de Calderón y cols. [67], aunque es sumamente útil y aporta datos y razones oportunos, no es un verdadero consenso en su desarrollo. De cualquier manera, no se aprecian incongruencias ni diferencias flagrantes entre esos estudios y el consenso actual.

Como limitaciones hay que señalar la falta parcial o total de evidencia científica en muchos de los puntos de este tema, tanto por los pocos o ningún estudio realizado sobre el particular concreto como por la carencia de resultados generalizables a partir de estudios de alta calidad. Otra limitación la supone también la gran

heterogeneidad exhibida en los resultados de ciertas revisiones sistemáticas. A eso hay que agregar aspectos estadísticos que tienen que ver con la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas disponibles para la demostración analítica de los déficits, con puntos de corte referenciales no consensuados universalmente, y escenarios clínico-bioquímicos cuya interpretación y vinculación con desenlaces neurológicos, cardiovasculares, renales, etc., entre otros, son el objeto de construcción de la evidencia que debe sustentar el tema y que subyace bajo términos confusos que hay que definir y explicar a fondo. Por último, dada la amplitud del tema, han quedado puntos por discutir fuera del alcance establecido para el consenso.

CONCLUSIÓN

Se han trabajado 9 cuestiones que se juzgaron fundamentales al plantear el inicio del proceso de consenso. En esas nueve instancias se han discutido y desarrollado una serie de cuestiones que se consideraron dignas de ser analizadas, plasmándose así en la expresión del consenso un total de 41 de esos puntos y las respectivas recomendaciones detalladas para el cribado, diagnóstico y manejo de las situaciones deficitarias de las vitaminas B, B6, B12 en relación con la NP en la práctica clínica.

Contribuciones de autoría: MFF: concepción y diseño del artículo; recogida de materiales; análisis e Interpretación de datos; escribiendo el artículo. Todos los autores han contribuido al planteamiento y desarrollo del trabajo, aporte del material de estudio, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Este trabajo ha sido económicamente sustentado por P&G. El patrocinador no tuvo ningún papel en el desarrollo del contenido de este manuscrito.

Recibido: 29 de Febrero, 2024.

Aprobado: 27 de Marzo, 2024.

Correspondencia: Mariano Fernandez-Fairen.

Dirección: Calle Sauce 1, 6ºD, Madrid 28016.

Teléfono: +34 669306210

Correo electrónico: mferfai@gmail.com



REFERENCIAS

1. Stein J, Geisel J, Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Jun;28(6):2054-2064. doi: [10.1111/ene.14786](https://doi.org/10.1111/ene.14786).
2. Longa López JC, Dinamarca-Montecinos JL, Mejía-Rojas K, Bernaola Cuadros AC, Ampuero Bárcena JB, Palacio-Sánchez L, Fernández-Fairen M. Vitaminas B1, B6, B12 y Neuropatías Periféricas. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Fac Med Hum*. 2024; en prensa.
3. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Bautista-Velez GG, Villaruz-Sulit MV, Tan JJ, Co HU, Bautista MR, Roxas AA. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art.No.: CD004573. doi: [10.1002/14651858.CD004573.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004573.pub3).
4. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-327. doi: [10.1016/j.diabet.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008).
5. Julian T, Syyed R, Glascow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Jul 25;12(8):2221. doi: [10.3390/nu12082221](https://doi.org/10.3390/nu12082221).
6. Liew J, Barlow A, Lim L-L, Suastika K, Yasahardya Y, Chan SP, Soh A, Li LS, Tan AT; 2244-PUB: Role of B Vitamins (B1, B6, B12) in Managing Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN): A Systematic Review. *Diabetes* June 2019;68(Suppl. 1):244-PUB. <https://doi.org/10.2337/db19-244-PUB>.
7. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan*. 2005 Jun;14(2):48-54. PMID: [16008162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16008162/).
8. Pinzon RT, Schellack N, Matawaran BJ, Tsang MW, Deerochanawong C, Hiew FL, Nafach J, Khadlikar S. Clinical Recommendations for the use of Neurotrophic B vitamins (B1, B6, B12) for the Management for Peripheral Neuropathy: Consensus from a Multidisciplinary Expert Panel. *J Assoc Physicians India*. 2023;71(7):93-98. doi: [10.59556/japi.71.0290](https://doi.org/10.59556/japi.71.0290).
9. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Nguyen KT, Stirban AO, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Boulton AJ. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109063. doi: [10.1016/j.diabres.2021.109063](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063).
10. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A, Koes B, Laerum E, Malmivaara A; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2(Suppl 2):S169-91. doi: [10.1007/s00586-006-1071-2](https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2).
11. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014 Febrero;92(2):82-88. doi: [10.1016/j.ciresp.2013.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002).
12. Cats-Baril W, Gehrke T, Huff K, Kendoff D, Maltenfort M, Parvizi J. International consensus on periprosthetic joint infection: description of the consensus process. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Dec;471(12):4065-75. doi: [10.1007/s11999-013-3329-4](https://doi.org/10.1007/s11999-013-3329-4).
13. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):496-513. doi: [10.1111/bjh.12959](https://doi.org/10.1111/bjh.12959).
14. Carmel R. Cobalamin (vitamin B12). In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:369-389.
15. Leishear K, Boudreau RM, Studenski SA, Ferrucci L, Rosano C, de Rekeneire N, Houston DK, Kritchevsky SB, Schwartz AV, Vinik AI, Hogervorst E, Yaffe K, Harris TB, Newman AB, Strotmeyer ES; Health, Aging and Body Composition Study. Relationship between vitamin B12 and sensory and motor peripheral nerve function in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jun;60(6):1057-63. doi: [10.1111/j.1532-5415.2012.03998.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03998.x).
16. Vargas-Uricochea H, Nogueira JP, Pinzón-Fernández MV, Agredo-Delgado V, Vargas-Sierra HD. Population Status of Vitamin B12 Values in the General Population and in Individuals with Type 2 Diabetes, in Southwestern Colombia. *Nutrients*. 2023; 15(10):2357. <https://doi.org/10.3390/nu15102357>.
17. Dinamarca-Montecinos JL, Vásquez-Leiva A. Are older adults with hip fractures a specific risk group for vitamin B12 deficiency? *JCSM Clinical Reports* 2022;7:44-52. doi: [10.1002/crt2.48](https://doi.org/10.1002/crt2.48).
18. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Sep 15;96(6):384-389. PMID: [28925645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925645/).
19. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Jacobsen DW, Blom HJ. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016 Jun 27;3:27. doi: [10.3389/fmolb.2016.00027](https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027).
20. 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 Mar 15;3(3):CD004655. doi: [10.1002/14651858.CD004655.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3).
21. Vinik A. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1455-1464. doi: [10.1056/NEJMcip1503948](https://doi.org/10.1056/NEJMcip1503948).
22. Vollbracht C, Gündling PW, Kraft K, Friesecke I. Blood concentrations of vitamins B1, B6, B12, C and D and folate in palliative care patients: Results of a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2019 Dec;47(12):6192-6205. doi: [10.1177/0300060519875370](https://doi.org/10.1177/0300060519875370).
23. Solomon LR. Functional cobalamin (vitamin B12) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Jun;69(6):687-92. doi: [10.1038/ejcn.2014.272](https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.272).
24. Qureshi SA, Ainsworth A, Winocour PH. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: is it necessary? *Practical Diabetes* 2011;28(7): 302-304. doi: [10.1002/pdi.1619](https://doi.org/10.1002/pdi.1619).
25. de Jager J, Kooy A, Leher P, Wulfel MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2181. doi: [10.1136/bmj.c2181](https://doi.org/10.1136/bmj.c2181).
26. Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, Gopaladatta KS, Nishchitha K. Metformin Usage Index and assessment of vitamin B12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2020 Sep;57(9):1073-1080. doi: [10.1007/s00592-020-01526-4](https://doi.org/10.1007/s00592-020-01526-4).
27. Mumtaz H, Ghafoor B, Saghir H, Tariq M, Dahar K, Ali SH, Waheed ST, Syed AA. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Sep 26;82:104762. doi: [10.1016/j.jamsu.2022.104762](https://doi.org/10.1016/j.jamsu.2022.104762).
28. McCaddon A. Vitamin B12 in neurology and ageing: clinical and genetic aspects. *Biochimie* 2013;95: 1066-1076. doi: [10.1016/j.biochi.2012.11.017](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.11.017).
29. Vinik AI, Strotmeyer ES. Diabetic Neuropathy. In *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*. Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B, eds; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2012; pp. 751-767. ISBN 978-1-119-95293-0.
30. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord*. 2013 May 7;12(1):17. doi: [10.1186/2251-6581-12-17](https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-17).
31. Al Mansoori A, Shakoob H, Ali HI, Feehan J, Al Dhaheer AS, Cheikh Ismail L, Bosevski M, Apostolopoulos V, Stojanovska L. The Effects of Bariatric Surgery on Vitamin B Status and Mental Health. *Nutrients*. 2021 Apr 20;13(4):1383. doi: [10.3390/nu13041383](https://doi.org/10.3390/nu13041383).
32. Riccò M, Rapacchi C, Romboli A, Vezzosi L, Rubichi F, Petracca GL, Ferrari S, Valente M, Tartamella F, Marchesi F. Peripheral neuropathies after bariatric surgery. Preliminary results from a single-centre prospective study in Northern Italy. *Acta Biomed*. 2019 Sep 6;90(3):259-265. doi: [10.23750/abm.v90i3.7601](https://doi.org/10.23750/abm.v90i3.7601).
33. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226-1140. doi: [10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2).
34. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015 Apr;15(2):145-50. doi: [10.7861/clinmedicine.15-2-145](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145).
35. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. [Updated 2022 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>.
36. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzilko K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. 2011 Mar;33(3):358-371.e2. doi: [10.1016/j.clinthera.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003).
37. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, Tesfaye S, Kantartzis K. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Jan 27;13(2):395. doi: [10.3390/nu13020395](https://doi.org/10.3390/nu13020395).
38. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, McDowell I, Goringe A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 2006 Jun;23(3):279-85. doi: [10.1093/fampra/cml008](https://doi.org/10.1093/fampra/cml008).
39. Andrés E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisi F, Demangeat C, Goichot B, Schlienger JL. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med*. 2001 Aug;111(2):126-9. doi: [10.1016/s0002-9343\(01\)00792-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00792-6).
40. Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, Schneede J, Ueland PM, Nexø E, Scott J, Molloy A, Donaghy M, Frost C, Evans JG. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing*. 2006 Jul;35(4):416-22. doi: [10.1093/ageing/af033](https://doi.org/10.1093/ageing/af033).
41. NICE. Guideline Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. July 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/Gid-NG10176/documents/draft-guideline>.
42. Sathienluckana T, Palapinyo S, Yotsombut K, Wanohayaroj E, Sithinamsuwan P, Suksomboon N. Expert consensus guidelines for community pharmacists in the management of diabetic peripheral neuropathy with a combination of neurotropic B vitamins. *J Pharm Policy Pract*. 2024 Feb 7;17(1):2306866. doi: [10.1080/20523211.2024.2306866](https://doi.org/10.1080/20523211.2024.2306866).



43. Gu Y, Dennis SM. Are falls prevention programs effective at reducing the risk factors for falls in people with type-2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy: A systematic review with narrative synthesis. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb;31(2):504-516. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.004).
44. Orlando G, Balducci S, Boulton AJM, Degens H, Reeves ND. Neuromuscular dysfunction and exercise training in people with diabetic peripheral neuropathy: A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109183. doi: [10.1016/j.diabres.2021.109183](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109183).
45. Dixit S, Maiya AG, Shastry BA. Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, parallel group randomized controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2014 May-Jun;28(3):332-9. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2013.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.12.006).
46. Seyedizadeh SH, Cheragh-Birjandi S, Hamed Nia MR. The Effects of Combined Exercise Training (Resistance-Aerobic) on Serum Kinesin and Physical Function in Type 2 Diabetes Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy (Randomized Controlled Trials). *J Diabetes Res*. 2020 Mar 6;2020:6978128. doi: [10.1155/2020/6978128](https://doi.org/10.1155/2020/6978128).
47. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26:5-13. doi: [10.1111/cns.13207](https://doi.org/10.1111/cns.13207).
48. Jaya MK, Dwicandra NM. Effectivity analysis of neuroprotector (vitamin B complex and mecobalamin) as neuropathic pain supportive therapy in elderly with type 2 diabetes mellitus. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10:320-323. doi: [10.22159/ajpcr.2017.v10i12.21845](https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i12.21845).
49. Karedath J, Batool S, Arshad A, Khaliq S, Raja S, Lal B, Anirudh Chunchu V, Hirani S. The Impact of Vitamin B12 Supplementation on Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022 Nov 22;14(11):e31783. doi: [10.7759/cureus.31783](https://doi.org/10.7759/cureus.31783).
50. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, Daoud Y, DeSouza C, Ovalle F, Denham DS, Bottiglieri T, Sheehan P, Rosenstock J. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med*. 2013 Feb;126(2):141-9. doi: [10.1016/j.amjmed.2012.06.022](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.022).
51. Liew J, Barlow A, Lim L-L, Suastika K, Yasahardja Y, Chan SP, Soh A, Li LS, Tan AT; 2244-PUB: Role of B Vitamins (B1, B6, B12) in Managing Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN): A Systematic Review. *Diabetes* 1 June 2019; 68 (Supplement_1): 2244-PUB. <https://doi.org/10.2337/db19-2244-PUB>.
52. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective noninterventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci*. 2018; 9:32-40. doi: [10.3126/ajms.v9i1.18510](https://doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510).
53. Thornalley PJ, Babaee-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, Ahmed A, Rayman G, Bodmer CW. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007 Oct;50(10):2164-70. doi: [10.1007/s00125-007-0771-4](https://doi.org/10.1007/s00125-007-0771-4).
54. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect*. 2019 Oct 1;8(10):1324-1329. doi: [10.1530/EC-19-0382](https://doi.org/10.1530/EC-19-0382).
55. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43:57-513. doi: [10.2337/dc20-S001](https://doi.org/10.2337/dc20-S001).
56. Serra MC, Kancharla V, Khakharia A, Allen LL, Phillips LS, Rhee MK, Wilson PWF, Vaughan CP. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec;170:108486. doi: [10.1016/j.diabres.2020.108486](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108486).
57. Kakarlapudi Y, Kondabolu SK, Tehseen Z, Khemani V, J SK, Nousherwani MD, Saleem F, Abdelhameed AN. Effect of Metformin on Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Factors Associated With It: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Dec 7;14(12):e32277. doi: [10.7759/cureus.32277](https://doi.org/10.7759/cureus.32277).
58. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015 Feb;10(1):93-102. doi: [10.1007/s11739-014-1157-5](https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5).
59. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):327-333. doi: [10.2337/dc11-1582](https://doi.org/10.2337/dc11-1582).
60. Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, González-Velázquez C, Salcido-Montenegro A, Elizondo-Plazas A, González-González JG. Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency: Untangling the Association. *Am J Med Sci*. 2017 Aug;354(2):165-171. doi: [10.1016/j.amjms.2017.04.010](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.04.010).
61. Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. Vitamin B12 deficiency associated with high doses of metformin in older people diabetic. *Nutr Hosp*. 2014;29:1394-1400.
62. Ts R, Ranganathan RS, Solai Raja M, Srivastav PSS. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Metformin Therapy. *Cureus*. 2023 Apr 12;15(4):e37466. doi: [10.7759/cureus.37466](https://doi.org/10.7759/cureus.37466).
63. Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, Gopaldatta KS, Nishchitha K. Metformin Usage Index and assessment of vitamin B12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2020 Sep;57(9):1073-1080. doi: [10.1007/s00592-020-01526-4](https://doi.org/10.1007/s00592-020-01526-4).
64. Calderón-Ospina CA, Franco-González H, Leal-Martínez F, Orozco-Vázquez H, Plascencia-Pérez S, Sánchez-Mijangos J. Uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en enfermedades del sistema nervioso periférico en México y América Central. *Med Int Mex*. 2022;38:887-902. doi: [10.24245/mim.v38i4.5133](https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5133).
65. Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Vicente Jiménez S, Fernández de Valderrama Martínez I. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología*. 2017;69(3):174-181.
66. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-62. doi: [10.2337/diacare.28.4.956](https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.956).
67. Calderón-Ospina CA, Palacios-Sánchez L, Nava-Mesa MO, Huertas-Quintero JA. Vitaminas B neurotrópicas y neuropatía periférica: estado del arte y acuerdo de expertos. *Acta Neurol Colomb*. 2023;39(4):1201. doi: [10.22379/anc.v39i4.1201](https://doi.org/10.22379/anc.v39i4.1201).
68. Elangovan R, Baruteau J. Inherited and acquired vitamin B12 deficiencies: Which administration route to choose for supplementation? *Front Pharmacol*. 2022 Sep 29;13:972468. doi: [10.3389/fphar.2022.972468](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.972468).
69. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr*. 2018 Dec 1;148(suppl_4):1995S-2027S. doi: [10.1093/jn/nxy201](https://doi.org/10.1093/jn/nxy201).
70. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:891-914. doi: [10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0).
71. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, del Cura-González I, Martín-Fernán dez J, Escortell-Mayor E, Rodríguez-Salvanés F, García-Solano M, González-González R, Martín-de la Sierra-San Agustín MÁ, Olmedo-Lucerón C, Sevillano Palmero ML, Mateo-Ruiz C, Medina-Bustillo B, Valdivia-Pérez A, García-de Blas-González F, Mariño-Suárez JE, Rodríguez-Barrientos R, Ariza-Cardiel G, Cabello-Ballesteros LM, Polentinos-Castro E, Rico-Blázquez M, Rodríguez-Monje MT, Soto-Díaz S, Martín-Iglesias S, Rodríguez-González R, Bretón-Lesmes I, Vicente-Herrero M, Sánchez-Díaz J, Gómez-Gascón T, Drake-Canela M, Asúnsolo-del Barco Á; OB12 Group. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB12). *BMC Public Health*. 2012 May 31;12:394. doi: [10.1186/1471-2458-12-394](https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-394).
72. Schijns W, Homan J, van der Meer L, Janssen IM, van Laarhoven CJ, Berends FJ, Aerts EO. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018 Jul 1;108(1):6-12. doi: [10.1093/ajcn/ngy072](https://doi.org/10.1093/ajcn/ngy072).
73. Ahmad I, Hussain W. Stability of cyanocobalamin in parenteral preparations. *Pak J Pharm Sci*. 1993 Jan;6(1):53-9. PMID: [16414727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16414727/).