








VITAMINAS B1, B6, B12 Y NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

VITAMINS B1, B6, AND B12 AND PERIPHERAL NEUROPATHIES: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

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

Bajo el término neuropatía periférica se agrupan condiciones muy variadas y complejas que presentan dificultades para su abordaje diagnóstico y terapéutico. Uno de los factores que se encuentran en la base de esas entidades es el déficit de las vitaminas neurotróficas B1, B6 y B12. Dado los extremos oscuros o mal conocidos de este asunto y el empirismo con el que se han utilizado los recursos terapéuticos, se ha realizado una búsqueda exhaustiva de la literatura intentando ordenar y basar en evidencia científica las ideas y puntos conflictivos que han presidido la aproximación al tema por parte de los profesionales concernidos por él. Este estudio sirve de base a un intento de consenso de expertos que promueva una serie de recomendaciones que racionalicen y faciliten el manejo del tema en la práctica clínica.

Palabras clave: Deficiencia vitamina B1,B6,B12; Neuropatía periférica; Revisión sistemática. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

The term peripheral neuropathy includes very varied and complex conditions that present difficulties in their diagnostic and therapeutic approach. One of the factors underlying these entities is the deficiency of neurotrophic vitamins B1, B6 and B12. Given the uncertainty and poorly known extremes of this subject and the empirical approach when using the therapeutic resources, a systematic search of the literature has been carried out trying to organize and base on scientific evidence the ideas and conflicting points that have presided over the approach to the issue by the professionals concerned by it. This study serves as the basis for an attempt at expert consensus that promotes a series of recommendations that rationalize and facilitate the management of the issue in clinical practice.

Keywords: Peripheral neuropathies; B vitamin deficiency; Systematic review. (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(3):132-138.
[doi:10.25176/RFMH.v24i3.6686](https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i3.6686)

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

Bajo el epígrafe genérico “neuropatía periférica” (NP) se instala toda una serie de condiciones neurológicas complejas de lesión de los nervios periféricos, de causas y formas muy variadas, con manifestaciones motoras, sensitivas y autonómicas, siguiendo diferentes patrones en su presentación. Las NP están entre los problemas neurológicos más frecuentes. Su prevalencia en la población general se estima entre el 1% y el 13,5%, con las tasas más altas en la población mayor ⁽¹⁻³⁾.

La más frecuente es la diabética. Ocurre en el 50% de diabéticos en tanto que la diabetes se encuentra en la base del 18-49% de todos los casos de NP ⁽¹⁾. La prevalencia general de NP en adultos de 40 años o más fue del 28,4 % en personas con diabetes y del 11,8% en aquellos sin diabetes ⁽³⁾. Entre el 25% y el 62% de los pacientes con NP idiopática son prediabéticos. En sujetos prediabéticos, entre el 11% y el 25% presentan NP⁽⁴⁾. Sólo el 10-15% de los pacientes diabéticos con NP son sintomáticos⁽⁵⁾. La prevalencia de la NP dolorosa es tres veces y media mayor en la población con intolerancia oral a la glucosa que en población normal, siete veces más cuando existe una glucosa alterada en ayunas y multiplicada por 10 en los diabéticos, lo que habla claramente del impacto que tiene la desregulación metabólica sobre el sistema nervioso desde etapas muy tempranas ⁽⁴⁾. La polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal dolorosa crónica está presente en el 13-26% de pacientes diabéticos^(6,7).

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, lo que conlleva como consecuencia que hasta 40-70% de los pacientes con diabetes mellitus, tengan niveles disminuidos de vitamina B1 ⁽⁸⁾. En pacientes diabéticos sin NP el nivel de vitamina B12 está por debajo de la norma en el 17% de los mismos en tanto que esa cifra asciende al 64% entre pacientes con NP ⁽⁹⁾. El uso de metformina en pacientes diabéticos incrementa significativamente el riesgo de deficiencia vitamínica B12 ⁽⁹⁻¹⁴⁾. Entre un 2% y un 16% de NP son inflamatorias. Todavía resultan “idiopáticas” el 20-30% de NP⁽¹⁾. Un

tercio de las NP cursan con dolor neuropático ⁽¹⁵⁾. Los déficits nutricionales son una causa importante de NP, sobresaliendo las deficiencias de vitamina B12, tiamina, niacina, piridoxina y folatos. Todas estas condiciones están relacionadas con trastornos gastrointestinales malabsortivos y con la edad avanzada ⁽¹⁶⁾.

Hasta el 15% de las personas con 60 o más años presenta cierto déficit de vitamina B12, mayoritariamente secundaria a gastritis y trastornos asociados ⁽¹⁷⁾. En este sentido, otro grupo de riesgo lo constituyen los pacientes sometidos a cirugía bariátrica o gástrica que pueden desarrollar un déficit de vitamina B12 clínicamente significativo al no producir factor intrínseco (FI) suficiente. Entre el 10 y el 33% de estos pacientes presentan NP ⁽¹⁸⁾. Durante muchos años, las vitaminas B1, B6 y B12, se han prescrito empírica y ampliamente en la práctica clínica en el mundo en general, y en Latinoamérica (LA) en particular, para tratar los síntomas de la neuropatía periférica y restaurar la salud de los nervios. Hay trabajos que apuntan al posible efecto favorable de esas vitaminas sobre la sintomatología de la NP ⁽¹⁹⁻²²⁾, pero por el momento quedan muchos extremos en suspenso pendientes de ser aclarados.

Buscando esclarecer esos puntos oscuros se ha procedido a realizar una revisión sistemática del tema que es lo que se ha plasmado en este trabajo. Esa búsqueda bibliográfica va a servir de base para un consenso de expertos a realizar ulteriormente.

MÉTODOS

Dos expertos en búsquedas bibliográficas, llevaron a efecto una revisión sistemática de la literatura en la base de datos de PubMed, entre el año 2010 y el presente 2024, empleando los siguientes términos en inglés: (((((peripheral neuropathy) OR (diabetic neuropathy)) AND (vitamin b deficiency)) OR (vitamin b1 deficiency)) OR (vitamin b6 deficiency)) OR (vitamin b12 deficiency)) AND (("2010"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])), encontrando 7540 referencias, y en español utilizando (((neuropatía periférica) OR (neuropatía diabética)) AND (déficit vitamina b)) OR





(déficit vitamina b1)) OR (déficit vitamina b6)) OR (déficit vitamina b12), recogiendo 41 referencias más. Se efectuó una primera criba mediante la lectura y análisis del título y resumen de cada una de las referencias identificadas en la búsqueda. No hubo limitación en cuanto a tipo ni calidad de los trabajos. Se seleccionaron y revisaron 173 artículos, de los que 87 se consideraron relevantes para su estudio “in extenso” para esta revisión por dos expertos independientes (JC y PS). La concordancia interobservador fue de $\kappa = 0,90$. Las discrepancias fueron resueltas por el coordinador del consenso (MFF).

RESULTADOS

La vitamina B12 y la neuropatía diabética (ND) son con mucho las más citadas y estudiadas en este terreno, cada una en su categoría, y así va a verse a lo largo de esta exposición.

a) Déficit de vitaminas B1, B6, B12 y neuropatía periférica

La NP es frecuente en condiciones asociadas a la deficiencia de vitaminas B1, B6, B12, pero esa relación, poco discutible en lo que se refiere a la vitamina B12, no es concluyente en cuanto a B1 y B6, no disponiendo de un número suficiente de estudios en ese sentido⁽²²⁾. Los déficits de vitaminas B1 y B6 no siempre son

sintomáticos o fácilmente diagnosticables y el estado de la vitamina B12 es un buen indicador paralelo del de B1 y B6.

Niveles plasmáticos bajos de vitamina B12 y altos de ácido metilmalónico (MMA; metabolito asociado a la vitamina B12) y homocisteína (tHcy), pueden estar asociados a la NP por la desmielinización de los nervios periféricos⁽²³⁾, hipometilación, alteración del metabolismo de los fosfolípidos y efectos neurotóxicos de la homocisteína. Los pacientes con NP ostentan con mayor asiduidad concentraciones reducidas de vitamina B12 y elevadas de MMA y tHcy en comparación con los pacientes sin NP. Sin embargo, es incierto el papel causal de los niveles bajos de vitamina B12 o de los niveles elevados de MMA o tHcy en la NP, aunque hay estudios que sugieren esa relación, registrada significativamente después de 2011 pero no antes⁽²²⁾.

El déficit de vitamina B12 y el de vitamina B6 pueden favorecer la iniciación y desarrollo de la NP, por lo que en estos casos la administración de estas vitaminas B neurotróficas puede ser beneficiosa para la prevención y tratamiento de esa entidad. Hay determinados grupos en riesgo de sufrir déficits vitamínicos B, plasmados en la Tabla 1 según la vitamina deficitaria sea B1⁽²⁴⁾, B6^(25,26) o B12.

Tabla 1. Condiciones de riesgo de déficit de vitaminas B1, B6, B12.

B1. Déficit de tiamina
<p>•Pobre ingesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Dietas principalmente ricas en arroz pulido/granos procesados ii. Alcoholismo crónico iii. Nutrición parenteral sin adecuada suplementación de tiamina <p>Cirugía de bypass gástrico, gastrectomizados</p>
<p>•Pobre absorción:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Malnutrición ii. Cirugía bariátrica, gastrectomizados <p>Síndrome de malabsorción</p>

•Pérdidas incrementadas:

- i. Diarrea
- ii. Hiperemesis (gravídica o no gravídica)
- iii. Uso de diuréticos
- iv. Terapia de reemplazo renal

•Utilización incrementada:

- i. Embarazo
- ii. Lactancia
- iii. Hipertiroidismo
- iv. Síndrome de realimentación

B6. Déficit de piridoxina**•Ingesta reducida:**

- i. Severa malnutrición
- Absorción reducida:**
- i. Adultos mayores por encima de 60 años
 - ii. Enfermedad intestinal
 - iii. Cirugía bariátrica

•Depuración aumentada:

- i. Desórdenes hepáticos
- ii. Hepatitis
- iii. Medicaciones como anticonvulsivantes, isoniacida, hidralacina, levodopa, altretamina, barbitúricos, corticosteroides o penicilamina

•Degradación aumentada:

- i. Niveles de fosfatasa alcalina incrementados

•Anemia sideroblástica:

- i. Enzimas de la vía hematológica con baja afinidad por la piridoxina

•Formación de complejos:

- i. Isoniacida, ciertos hongos, déficit de antiquitina (α -aminoaldehído semialdehído deshidrogenasa)

•Bajos niveles maternos**B12. Déficit de cobalamina****•Alteraciones gástricas:**

- i. Auto-anticuerpos contra el factor intrínseco o las células parietales (ejemplo: anemia perniciosa)
- ii. Gastrectomía
- iii. Cirugía bariátrica
- iv. Gastritis atrófica metaplásica autoinmune



•Enfermedades del intestino delgado:

- i.Síndrome de malabsorción
- ii.Resección ileal o bypass
- iii.Enfermedad intestinal inflamatoria (ej. enfermedad de Crohn)
- iv.Enfermedad celiaca
- v.Disbiosis intestinal
- vi.Asa ciega
- vii.Dibothriocephalus latius (tenia del pescado)

•Pancreatitis

- i.Insuficiencia pancreática

•Agentes farmacológicos:

- i.Neomicina
- ii.Biguanidas (ej. metformina)
- iii.Inhibidores de bomba de protones (ej. omeprazol)
- iv.Antagonista de los receptores de histamina 2 antiH2 (ej. cimetidina)
- v.Óxido nitroso (N2O), usado para anestesia o recreacionalmente

•Enfermedades hereditarias:

- i. Déficit hereditario de transcobalamina II

En el adulto mayor por ejemplo, en el Framingham Study cohort⁽²⁷⁾, se reportó una prevalencia del déficit de B12 del 40,5% entre 65 y 99 años, en comparación con el 17,9% entre 22 y 63 años. A tener presente que existe una insuficiencia funcional de la cobalamina, frecuente en el anciano y de causa desconocida, con niveles plasmáticos normales de vitamina B12 pero elevados de MMA o tHcy⁽²⁸⁾.

La toma de fármacos como la metformina, los anticonvulsivantes, los antagonistas del calcio, los 5-amino-salicilatos y la quimioterapia hacen disminuir las tasas de estas vitaminas. Los medicamentos que disminuyen el ácido gástrico como por ejemplo los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los antiácidos (antiH2) o los bloqueadores de los receptores de histamina 2 pueden comportar una reducción de la absorción de vitamina B12 principalmente cuando se utilizan a largo plazo. El ácido gástrico está implicado en la disociación de la vitamina B12 de las proteínas de los alimentos, paso previo a la

unión al factor FI. Algunos autores recomiendan hacer seguimiento de las concentraciones de vitamina B12 en pacientes que reciben tratamientos prolongados con IBP o antiH2 pero hasta el momento no hay consenso sobre si debe hacerse o no. En caso de déficit de vitamina B12 en pacientes que toman IBP o antiH2 de forma crónica habrá que valorar si es procedente mantener el tratamiento con estos medicamentos.

La administración crónica o dosis altas de colchicina pueden alterar la absorción de la vitamina B12 y, por tanto, incrementar sus requerimientos. Este hecho parece debido a que esta sustancia actúa sobre los receptores del íleon terminal a los que se une el complejo vitamina B12-FI para absorberse. Se recomienda hacer un seguimiento de las concentraciones de vitamina B12 en pacientes en tratamiento a largo plazo con colchicina pero no hay consenso en la periodicidad. Veganos o vegetarianos estrictos son susceptibles de sufrir ese déficit necesitando recurrir a un suplemento vitamínico



utilizando la vía oral. Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica o gástrica están predispuestos a sufrir déficit de vitamina B12 al disminuir las células gástricas parietales y, por tanto, la producción de FI suficiente. En el inicio de la NP existe un escenario de neuropatía subclínica en el que todavía no hay síntomas ni signos clínicos (fases 0 y 1a) ⁽²⁹⁾. En la fase ulterior 1b ya se puede documentar el daño neuropático, todavía inicial, mediante pruebas neurofisiológicas o morfométricas, que permiten el diagnóstico temprano de las alteraciones de la fibra delgada, inclusive antes de que aparezca el dolor neuropático. Esto abre una ventana de posibilidad, necesitando disponer de intervenciones preventivas de los trastornos fisiopatológicos incipientes y aún reversibles del continuum de la NP antes de alcanzar un punto de no retorno ⁽³⁰⁾.

La detección de estas situaciones debe de ser pues lo más precoz posible, aún con todas las dificultades e inconvenientes como son la existencia de la fase inicial subclínica, y la escasa disponibilidad y factibilidad de las determinaciones analíticas precisas. En los casos en que la realización de las pruebas analíticas no es posible y en los que aparecen síntomas de NP con concentraciones normales de las vitaminas, el cribado de la NP debe de hacerse a partir de la clínica siendo válida la propuesta de Hin y cols. que define al paciente con NP como el que reúne más de dos síntomas de neuropatía y más de dos anomalías detectadas en el examen neurológico de los miembros inferiores, de entre los parámetros reseñados por esos autores en su estudio ⁽³¹⁾.

El tratamiento con vitamina B1 puede asociarse a una mejora significativa de los síntomas de la NP ⁽²²⁾, siendo los desequilibrios neurológicos por déficit de vitamina B6 habitualmente reversibles mediante una suplementación adecuada ⁽³²⁾. A pesar de que en el estudio de Stein y cols., la mejoría de los síntomas después de administrar B12 sola o una combinación de B1, B6, B12 no fue significativa ⁽²²⁾, múltiples estudios clínicos observacionales y experimentales han señalado que las vitaminas B neurotróficas pueden mejorar los síntomas de la NP ⁽³³⁻³⁹⁾. La evidencia más reciente es la otorgada por un estudio en el que pacientes con NP por diferentes razones recibieron

100 mg de mononitrato de tiamina oral, 100 mg de hidrocloreuro de piridoxina y 5000 µg de cianocobalamina una vez al día durante tres meses, mejorando el resultado principal (Puntaje Total de Síntomas, TSS), y los desenlaces secundarios como el alivio de las manifestaciones clínicas de dolor, ardor, parestesias, entumecimiento y cosquilleo, una mayor calidad de vida (QoI), y la seguridad evaluada por los efectos adversos.

La mayor reducción media en el TSS (66%) se observó en el subgrupo de pacientes diabéticos, seguido del síndrome del túnel carpiano (64,7%), neuropatía con más de una causa (64,3%), otras causas de neuropatía (62,7%) y neuropatía idiopática (57,7%). El alivio medio en la escala analógica visual (VAS) del dolor, ardor, parestesias, entumecimiento y cosquilleo en el global de la población fue del 69,1%, 63,5%, 89,6% y 57,8%, respectivamente. El TSS había mejorado a los 8-14 días de iniciado el tratamiento e, igualmente, se apreció una reducción significativa de todos los parámetros en la VAS y un aumento considerable de las puntuaciones en cuanto a calidad de vida (componente físico y mental) a las 12 semanas ⁽³³⁾. En un estudio con grupo control aleatorizado (RCT) se ha demostrado también la mejora significativa de la ND en pacientes con déficit de vitamina B12 (< 400 pmol/l) tras la administración de 1000 µg/día de vitamina B12 durante 12 meses ⁽³⁴⁾. Tres revisiones sistemáticas de la literatura al respecto ^(35,36), una de ellas con metaanálisis de RCTs ⁽³⁷⁾, han presentado conclusiones favorables a la administración de vitamina B12 en ND con lo que se dispone de un nivel I de evidencia. La combinación de metilcobalamina, metilfolato y piridoxal fosfato alivió el dolor y mejoró la calidad de vida de pacientes diabéticos con NP a pesar de no corregir el dintel de sensibilidad vibratoria ⁽³⁸⁾. En pacientes con ND, el número necesario tratar (NNT) con un suplemento vitamínico B1, B6, B12 fue de 5,08 en cuanto a reducción del dolor ⁽³⁹⁾.

b) Determinación del déficit de vitaminas B1, B6, B12. El diagnóstico de estas condiciones consta de 3 pilares fundamentales: análisis de los factores de riesgo, cribado clínico de síntomas y signos, y tamizaje bioquímico de los niveles de las vitaminas objeto de este estudio. Sin embargo, este último no siempre es





determinante por sí sólo de la decisión de suplementar o no a un paciente. A todo ello hay que agregar el concepto de "déficit relativo" referido al contexto en el cual un paciente puede tener niveles de vitaminas B1, B6, B12 aparentemente normales o suficientes para satisfacer los requerimientos fisiológicos siempre que no esté sometido a situaciones de estrés físico y/o psíquico que aumenten las demandas, pudiendo producirse en esas circunstancias manifestaciones clínicas de déficit.

Evidentemente lo que hay que hacer en todos los casos es objetivar los niveles plasmáticos de vitamina B12 como indicador colateral posible del déficit de las vitaminas B1 y B6. Si se sospecha su déficit debe iniciarse el estudio y determinación específica de sus concentraciones y el manejo correspondiente de la situación concreta. La determinación analítica de los niveles de vitaminas B1, B6, B12 es clave para diagnosticar su déficit y monitorizar su evolución y su tratamiento. Hay que recalcar que los valores de esas determinaciones varían grandemente según el método analítico y el laboratorio utilizados, no disponiendo de puntos de corte estándar universalizables.

Los niveles plasmáticos por debajo de los cuales Vollbracht y cols. consideraron "deficiencia" de las vitaminas B1, B6, B12 son 35 µg/l para la vitamina B1, 4,1 µg/l para la B6 y 193 pg/ml (142 pmol/l) para valores séricos de vitamina B12⁽⁴⁰⁾. Clásicamente, se han estimado como niveles deficitarios de vitamina B12 entre 160 y 245 pg/ml (120 y 180 pmol/l), siendo el límite más comúnmente aceptado 200 pg/ml (148 pmol/l)^(41,42). Estableciendo el punto de corte que defina el déficit de vitamina B12 en 200 pg/ml (148 pmol/l), la prevalencia de niveles séricos bajos de B12 en población civil US no institucionalizada fue del 2,8 %. Si dicho punto se instala en 271 pg/ml (200 pmol/l) este porcentaje asciende al 10,5% y a 25,6% si el límite se eleva a 350 pg/ml (258 pmol/l)⁽⁴³⁾. La mayoría de los laboratorios dan como infranormales los valores séricos inferiores a 200 o 250 pg/ml (148 o 185 pmol/l). Siguiendo los criterios de la OMS, valores séricos de vitamina B12 ≤ 200 pg/ml (≤ 148 pmol/l) son compatibles con la deficiencia, entre 201 y 300 pg/ml (149-221 pmol/l) son valores límite, y se consideran

"suficientes" o "adecuados" por encima de 300 pg/ml (> 221 pmol/l)⁽⁴⁴⁾. El punto de corte tomado más frecuentemente como definitorio de la "normalidad" de la tasa de vitamina B12 es 350 pg/ml (260 pmol/l), hablándose de "déficit" por debajo de él y de "deficiencia" cuando es inferior a 200 pg/ml (148 pmol/l). Bajo dicho valor, más del 15% de los sujetos tenía concentraciones plasmáticas elevadas de MMA, lo que difiere significativamente con lo que ocurre en sujetos con una vitamina B12 por encima de 350 pg/ml (260 pmol/l)⁽²⁷⁾. La prevalencia del déficit de vitamina B12 tomando ese punto de corte (350 pg/ml o 260 pmol/l) es del 17,1%⁽²³⁾.

La vitamina B12 se almacena principalmente en el hígado. El contenido promedio de B12 en el tejido hepático es de aproximadamente 1,0 µg/g de tejido en adultos sanos^(45,46). La reserva hepática varía pues entre 1000 µg y 3000 µg, dependiendo del tamaño del hígado. La menor reserva compatible con la salud es 300 µg⁽⁴⁷⁾. Las pérdidas diarias de la reserva hepática de B12 son de 0,1 a 0,2%, con independencia de la magnitud de la reserva^(45,48-50). Una persona con reserva de B12 de 1200 µg y pérdida del 0,1%, excreta 1,2 µg de B12 al día. Al absorberse el 50% de la B12 dietaria, las cantidades necesarias al día para reponer las reservas son 2,4 µg de B12⁽⁵¹⁾.

Teniendo en cuenta que la reserva hepática de vitamina B12 se va reduciendo progresiva y constantemente, si la absorción/aporte/suplementación cesa totalmente la reserva será capaz de soportar la situación 3 años, disminuyendo los niveles plasmáticos en aproximadamente un tercio/año hasta llegar a 400 µg/ml al término del segundo año, próximos al límite de 300 µg de reserva hepática compatible con la salud⁽⁷⁰⁾. Esto es consistente con el plazo promedio de 3 años en el que se generan signos de deficiencia de B12 tras una gastrectomía total⁽⁵²⁾. Dinamarca-Montecinos y Vásquez-Leiva categorizaron los déficits de vitamina B12 a partir de los tercios del valor plasmático más alto considerado normal (1200 pg/ml o 885 pmol/l), proponiendo la siguiente gradación: ≤ 400 pg/ml (≤ 295 pmol/l) = subóptimo; entre 401 y 800 pg/ml (296-590 pmol/l) = en riesgo; y > 800 pg/ml (> 590 pmol/l) = óptimo. Así, 'subóptimo' sería una categoría que



engloba a pacientes con déficit de vitamina B12 según los puntos de corte de la OMS, así como a un grupo de pacientes no clasificados previamente (301-400 pg/ml o 222-295 pmol/l)⁽⁵³⁾. En tres años sin entradas habrá pues un agotamiento de la reserva hepática manteniendo niveles de vitamina B12 entre 350 y 450 pg/ml (258-332 pmol/l). Estudios histológicos y anatómo-patológicos han mostrado que es en esos niveles donde se halla el dintel del daño estructural de los nervios periféricos y de la sintomatología neurológica por ese daño. Aunque clásicamente se consideraba que la neuropatía asociada a déficit de vitamina B12 ocurría con tasas inferiores a 250 pg/ml (184 pmol/l), se ha señalado que el umbral para desarrollar alteraciones en la conducción nerviosa está en 450 pg/ml (332 pmol/l)^(23,54).

Los adultos con concentraciones entre 200 y 340 pg/ml (150-250 pmol/l) han agotado ya sus reservas de vitamina B12, con individuos en "deficiencia" y mayor riesgo de disfunción clínica y metabólica. Aproximadamente el 50% de la población con niveles de vitamina B12 por debajo de 100 pg/ml o 75 pmol/l (deficiencia grave) y entre el 40 y el 50% de la que se encuentra en un rango entre 100-200 pg/ml (75-150 pmol/l) tendrán síntomas diagnosticables clínicamente⁽⁵⁵⁾.

Con todo lo dicho hasta aquí podría considerarse la categorización como "normales" de los niveles de vitamina B12 por encima de 400 pg/ml (295 pmol/l) y "bajos", por debajo de esa cifra. Esta sería también la "normalidad" para Langan y Goodbred, que además etiquetan de "normal-bajo" los valores entre 150 y 399 pg/ml (111-294 pmol/l), y "bajo" cuando la tasa de vitamina B12 es menor de 150 mg/ml (111 pmol/l)⁽⁵⁶⁾. Dado que las concentraciones de vitamina B12 no reflejan fielmente las concentraciones intracelulares de esta vitamina, se piensa que los niveles plasmáticos de MMA o de tHcy son indicadores más exactos de ese estado⁽⁵⁷⁾. El nivel de MMA es el marcador más sensible de la situación de la vitamina B12, sugiriendo una cantidad mayor de 0,271 μmol/l la deficiencia de dicha vitamina⁽²³⁾. Si las concentraciones de MMA están en niveles normales es probable que el punto de corte adecuado para definir la insuficiencia de vitamina

B12 sea 340 pg/ml (250 pmol/l)⁽⁵⁵⁾. Los expertos han sugerido que si el nivel sérico de vitamina B12 de un paciente es inferior a 150 pg/ml (110 pmol/l), se deben controlar además los niveles de MMA para confirmar dicho déficit⁽⁵⁶⁾.

El nivel total de homocisteína en sangre es otro marcador, menos específico que el MMA, que aumenta rápidamente a medida que disminuye el nivel de vitamina B12. Un nivel de homocisteína por encima de 15 μmol/l sugiere una deficiencia de B12⁽⁵⁸⁾. Se habla de ella como "metabólicamente significativa" cuando el nivel de vitamina B12 es < 200 pmol/l y la tHcy > 20 μmol/l⁽⁴¹⁾. En caso de encontrar niveles cercanos a la insuficiencia, pero "normales", el estudio debe ser seriado para determinar si los niveles son estables o si van en descenso, en cuyo caso deberá efectuar el estudio de la causa, el manejo y la suplementación correspondiente.

c) Indicación de las vitaminas B1, B6, B12

Es obvio que debe considerarse la administración de vitaminas B neurotróficas cuando existe un déficit demostrado de las mismas, no haciendo falta por el contrario administrarlas si el paciente se encuentra en la condición de "normalidad" ya expresada. El primer objetivo terapéutico ante ese déficit es lógicamente tratar esa situación, pero incluso no habiéndolo pueden existir otros fines terapéuticos dignos de ser tenidos en cuenta que aconsejen su administración.

A veces, aunque no exista todavía déficit propiamente dicho pero sí niveles plasmáticos en descenso por un aporte insuficiente y/o utilización progresiva de la reserva hepática pueden estar indicadas para evitar el desarrollo del déficit. No se debe adoptar la actitud de "niveles normales, paciente asintomático, no hacer nada hasta que bajen más y/o se vuelva sintomático". Evidentemente, en población de riesgo y/o NP es deseable contar con niveles plasmáticos robustos que denoten buenos niveles de reserva hepática capaces de obviar ese proceso. [] Cuando los niveles plasmáticos de B12 dependen exclusivamente del metabolismo celular por ausencia de absorción y utilización constante de la reserva hepática, niveles sobre 800 pg/ml^(15,21). (15 ET y 21 RN; NIIIC, NIVE) serían robustos y deseables ya que





suponen que no se ha consumido más que un tercio de la reserva hepática, con un margen de otro tercio que garantiza un metabolismo celular similar al existente cuando la absorción es normal⁽⁵³⁾, antes de comenzar a presentar síntomas⁽⁵⁴⁾, y llegar al nivel mínimo de reserva compatible con la salud⁽⁵³⁾.

Si los valores fueran cercanos a su límite inferior y por las razones que fuera no se pudiera confirmar ese déficit a ciencia cierta mediante otras determinaciones, en pacientes en grupos de riesgo podrían administrarse vitaminas neurotróficas, con seguimiento estrecho del caso. Esta indicación debe basarse en la etiología y dimensión del déficit y en los factores de riesgo del paciente en cuestión, por ejemplo si está predispuesto a sufrir ese déficit o una NP como los que padecen diabetes, enfermedad renal crónica o edad avanzada⁽⁵⁹⁾. La decisión es función de la pertenencia del paciente a un grupo de riesgo y la presencia de síntomas y/o signos compatibles con el déficit. Hay que considerar la suplementación de B1, B6, B12 en los pacientes con o sin manifestaciones clínicas, neurofisiológicas y/o morfométricas de NP con niveles bioquímicamente demostrados en el rango de déficit, y en los pacientes que pertenecen a un grupo de riesgo de déficit, con manifestaciones clínicas, neurofisiológicas y/o morfométricas de NP, aunque no se haya demostrado bioquímicamente el déficit. Dado lo sistémico y complejo de la afectación, es muy importante, además de la identificación de los factores de riesgo del déficit, la estratificación del riesgo global del paciente, incluyendo las comorbilidades pro-oxidativas, el riesgo cardiovascular, asociado a los niveles incrementados de homocisteína, la calidad de vida (dolor, calidad del sueño, etc.) y el nivel socioeconómico. Todo esto debe tenerse en cuenta a la hora de decidir suplementar o no a un paciente. Un consenso reciente ha determinado por unanimidad que debe considerarse la administración de las vitaminas neurotróficas en pacientes:

- mayores de 60 años
- diagnosticados de diabetes
- diagnosticados de HIV o TBC
- sometidos a ciertas medicaciones como por ejemplo metformina o isoniazidas

- con enfermedad crónica renal sometidos a diálisis
- con dietas restrictivas por su alto riesgo de sufrir NP⁽⁵⁹⁾.

En la mayoría de los individuos que siguen una dieta equilibrada no es necesario pensar en cuanto a prevenir un déficit de estas vitaminas. Si hay riesgo de éste por cualquier otra razón debe procurarse su prevención mediante suplementación oral. En el mismo sentido, la capacidad de almacenamiento de la vitamina B1 en los músculos esqueléticos, cerebro, corazón, hígado y riñones se limita a 30 mg. En sólo tres semanas de ingesta alimentaria insuficiente o debido a una demanda excesiva de la misma puede producirse un estado de déficit y ésta es la razón por la que puede requerirse una suplementación dietética de esta vitamina⁽⁶⁰⁾.

d) Diabetes, déficit de vitaminas B1, B6, B12 y neuropatía periférica

Como ya se ha dicho antes son condiciones que se solapan con frecuencia, de manera que en el caso de pacientes con prediabetes y diabetes se deben tener en cuenta 3 asuntos relevantes:

- Hacer el despistaje y diagnóstico de la neuropatía que no siempre es sintomática.
- Hacer el diagnóstico diferencial de la etiología de la NP que, aunque parezca paradójico, no siempre es la diabetes. En hasta un 10% de casos puede deberse a otras causas que hay que tener en cuenta⁽⁵⁵⁾, ya que de ser así el tratamiento mediante suplementación vitamínica fallaría.
- Determinar la causa del déficit de vitaminas B neurotróficas, posible o confirmada, a fin de establecer dosis y duración del tratamiento.

El control de la glucemia tiene una eficacia limitada en cuanto al desarrollo de la NP. Por tanto, se necesita una intervención eficaz que actúe causalmente o modificando la fisiopatología de la ND. La vitamina B12 quizás ha sido la más utilizada⁽⁶⁾, ya que su déficit es frecuente en pacientes con DM2 causando una serie de trastornos neurológicos que se asemejan, acompañan o aceleran la ND. Varios estudios han investigado el efecto de la suplementación con B12 en ND, algunos de ellos con efectos favorables.



El problema es que gran parte de esos trabajos tienen importantes sesgos. La mayoría se realizaron en pacientes con DM2 con control de la glucemia deficiente. En otros se administró no sólo vitamina B12 sino diferentes combinaciones de B12 con distintos suplementos o sustancias. Además, hay una gran variación en estos estudios en términos de niveles sanguíneos basales de vitamina B12 (200-600 pg/ml o 150-450 pmol/l), dosis (25 a 2000 µg), duración (12 a 24 semanas), forma molecular (ciano-, metil- o hidroxocobalamina), modo de administración (oral o parenteral), y elección de los participantes en el estudio (sin o con ND establecida, periférica o dolorosa).

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, siendo éste el considerado normal por muchas instancias. 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 con diabetes y proceder en consecuencia⁽⁶¹⁾. De acuerdo con el efecto general favorable de la administración de B12 sobre la ND⁽³⁴⁾, y dado que casi el 95% de los participantes tenían ese déficit "relativo" de B12, es razonable recomendar la suplementación con esta vitamina en todos los pacientes con ND y niveles de B12 por debajo de 542 pg/ml (400 pmol/l)⁽⁶¹⁾.

En cuanto a la administración de metformina y el déficit de vitamina B12 se sabe bien de su interrelación^(11-14,62,63), pero sigue siendo controvertido si los diabéticos tratados con ese fármaco deben recibir o no preventivamente un complemento de vitamina B12. 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 que tomen o no metformina⁽⁶⁴⁾. Se han observado niveles de vitamina B12 < 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 usuarios de metformina, porcentaje significativamente mayor que entre los no usuarios de metformina (17,3% y 22,6%, respectivamente; $p < 0,001$). En general, el nivel de vitamina B12 fue < 300 pg/ml (400 pmol/l) en el 52,2%

de los pacientes⁽⁶⁵⁾. Es útil emplear el índice de uso de la metformina (Metformin Usage Index, MUI), definido como el producto de la dosis de metformina administrada en mg y la duración del tratamiento en años dividido por 1000, como herramienta para evaluar el riesgo de déficit de vitamina B12. Hubo una asociación significativa entre MUI > 5 y alto riesgo de déficit de vitamina B12 ($p < 0,01$). El mayor riesgo se observó entre los pacientes con MUI > 15 [odds ratio (OR) 6,74, IC 95 % 4,39-10,4] seguido de los pacientes con MUI > 10 (OR 5,12, IC 95 % 3,12-8,38). Un MUI > 5 sugiere pues un alto riesgo de déficit de vitamina B12⁽⁶⁵⁾. 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⁽⁶⁶⁾.

e) Manejo de las vitaminas B1, B6, B12 en sus déficits y la neuropatía periférica

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 sin esperar a la aparición de síntomas. El "silencio clínico" o fase sin síntomas ni signos, es un problema capital en este asunto. Por ejemplo, 50% de los pacientes con ND no tienen síntomas, existiendo guías de práctica clínica, que recomiendan la llamada "terapia patogénica" orientada a corregir los mecanismos de la condición antes de que produzcan síntomas de los pacientes⁽⁶⁷⁾. Este porcentaje tan alto de "silencio clínico" abre dos lagunas importantes en el abordaje de la ND: el sub-diagnóstico y el sub-tratamiento tempranos.

El inicio de la neuropatía es frecuentemente insidioso y progresa lentamente en el curso de los años. Los síntomas tardan meses en aparecer y desarrollarse, y puede pasar un tiempo considerable hasta el diagnóstico de la neuropatía, retrasándose el inicio del tratamiento y perdiendo la oportunidad de evitar o enlentecer su progresión. Lo conveniente es comenzar el tratamiento al principio de la neuropatía o, si es posible, incluso antes de que sea sintomática de los pacientes⁽¹⁹⁾. Hasta el 50% de las polineuropatías sensitivo-motoras crónicas cursan silenciosamente y sólo el 20% de las ND cursan con dolor, debiendo ser diagnosticadas y tratadas lo antes posible, antes de que su evolución aboque a fases más avanzadas y a





trastornos graves definitivos^(68,69). Por más que se haya considerado que la NP asociada a déficit de vitamina B12 ocurre cuando la tasa de ésta es inferior a 250 pg/ml (184 pmol/l), el umbral para desarrollar alteraciones en la conducción nerviosa está en 450 pg/ml (332 pmol/l), siendo necesaria la administración de la vitamina en momentos muy anteriores a esos 250 pg/ml (184 pmol/l)⁽⁵⁴⁾. Mientras más precoz sea la intervención mayores beneficios podrán obtenerse para los pacientes.

Una vez decidida, depende de la magnitud y tipo de déficit, de la intensidad de los síntomas, y de la posibilidad de reversibilidad del cuadro y de la respuesta al manejo que se implemente. Según todo esto, las dosis y duración del tratamiento deben ser suficientes para optimizar y mantener los niveles plasmáticos y la reserva hepática en lo posible. Debe 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 2,4 µg de vitamina B12 al día. Dado el porcentaje absorbido de la vitamina B12 administrada por vía oral, la dosis diaria ha de estar sobre los 500-1000 µg/día (0,5-1 miligramos/día) hasta que mejoren los síntomas, durante 2-3 meses de forma general, pero dependiendo de la causa subyacente del déficit y de lo que dure la enfermedad o condición de base. Si ésta es permanente, ese régimen debe mantenerse. Si afecta la vía de absorción ha de utilizarse la vía intramuscular (IM), garantizando 2,4 µg diarios de vitamina B12 en tanto dure la enfermedad o condición de origen.

Una inyección de 10.000 µg cada 4 meses debe ser suficiente para mantener niveles plasmáticos sobre 400 pg/ml (295 pmol/l). Si esta situación es persistente, esa suplementación deberá prolongarse en el tiempo⁽¹⁹⁾. Hay que tener en cuenta los requerimientos diarios específicos de cada paciente, pensando que dependiendo de los síntomas y del tipo de patología asociada pueden tener requerimientos mayores. La ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina B1 para la población sana es de 1,2 mg al día para los hombres y 1,1 mg al día para las mujeres que no estén embarazadas. En LA llegan a recomendarse dosis de vitamina B1 por vía oral hasta 600 veces más altas que la

IDR para tratar estados de insuficiencia⁽¹⁹⁾. Respecto a la vitamina B6, la IDR es de 1,3 mg al día para los hombres y las mujeres de 19 a 50 años, pero los adultos mayores de esa edad necesitan 1,7 mg al día. La vitamina B6 normalmente es bien tolerada en dosis de hasta 200 mg al día en adultos. Se receta comúnmente en LA con fines terapéuticos en dosis orales 50-60 veces más altas que la IDR⁽¹⁹⁾.

La IDR de la vitamina B12 es de 2,4 µg. Se estima que la pérdida corporal diaria es de 2 a 5 µg. Esta "pérdida" resulta de la diferencia con respecto al total de la vitamina B12 ingerida, e incluye la pérdida enterohepática de lo absorbido, y lo no absorbido por saturación de los receptores ileales. Esa saturación se alcanza con 2000 µg de vitamina B12⁽¹⁹⁾.

F) Vía

La vitamina B12 puede administrarse por vía oral o IM. Es evidente que la vía puede afectar la absorción y la biodisponibilidad de las vitaminas, pero la elección de la misma depende en gran medida de las consideraciones específicas de cada paciente. La elección de una u otra vía debe hacerse teniendo en cuenta las características propias del paciente (edad avanzada, personas con problemas de deglución, etc.), su adherencia al tratamiento y sus preferencias, y el coste. En la práctica clínica, el tratamiento con vitamina B12, a menudo comienza con inyecciones IM, 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⁽¹⁹⁾. Para la suplementación parenteral de la vitamina B12 se recomiendan 1000 µg (1 mg) de cobalamina en días alternos durante dos semanas, seguida de inyecciones de 1000 µg de cobalamina IM cada tres meses para aquellos sin compromiso neurológico.

Caso de existir compromiso neurológico, se administra la misma dosis hasta que se observe una mejora sintomática, seguida de inyecciones IM cada dos meses. En casos de daño neurológico irreversible debe administrarse de por vida. Lógicamente, para el tratamiento a largo plazo es preferible la administración oral, pero, no obstante, determinados grupos de riesgo pueden requerir inyecciones, como por ejemplo si existe una absorción disminuida.



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.

Precisamente, en relación con esto, un metaanálisis evaluó en 2018 la eficacia de la vitamina B12 por vía oral versus la vía IM para el tratamiento del déficit de esta vitamina, no hallando diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces evaluados (niveles de vitamina B12 sérica, niveles de hemoglobina, homocisteína total y MMA sérico)⁽⁷⁰⁾. En general hay consenso respecto a que las vitaminas B1, B6, B12 deben darse en inyectable IM en pacientes con NP que presenten un déficit específico de dichas vitaminas, trastornos del tracto gastrointestinal, y aquellos con condiciones agudas o graves⁽⁵⁹⁾.

La vía IM ha sido tradicionalmente la forma más utilizada para superar cualquier déficit de FI y porque se consideraba que la biodisponibilidad oral era escasa. Sin embargo, la vía oral tiene ventajas como el mayor respeto de la autonomía y mayor satisfacción del paciente, menores costos de tratamiento y menos riesgos en pacientes que reciben anticoagulantes. Por otro lado, los estudios que han investigado su efectividad han indicado que la administración oral tiene efectos iguales a la IM en cuanto a compensar y mejorar las manifestaciones bioquímicas y clínicas del déficit⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. La absorción oral de vitamina B12 en dosis altas es igual de efectiva que la inyección IM^(70,75). Una dosis oral diaria de metilcobalamina de 1000 µg

normalizó los niveles séricos de vitamina B12, pudiendo por tanto recomendar proceder así en pacientes con déficits absolutos o relativos de dicha vitamina⁽³⁴⁾. Actualmente hay pues evidencia de que tanto la vía IM como la oral, cuando no hay trastornos de absorción, a dosis altas, son igualmente efectivas en ese cometido.

Hay que señalar que la estabilidad de las vitaminas B neurotróficas en presentaciones inyectables varía dependiendo de la formulación específica y de las condiciones de almacenamiento. Dado que hay preparados que incluyen las tres vitaminas y que cuando la B12 se mezcla con B1 y B6 en inyectable se desnaturaliza, hay que disponer de sistemas que garanticen la separación de las mismas. Con las presentaciones orales no hay ese problema. Cuando se administra por vía oral como componente dietario, la vitamina B12 se absorbe en el íleo y necesita el FI y el calcio para atravesar la mucosa intestinal. Los receptores ileales se saturan con contenidos entre 1,5 a 2,5 µg en la comida, por lo que una absorción mayor a esa cantidad está limitada fisiológicamente⁽⁵⁰⁾. Un segundo mecanismo de absorción relevante para las dosis terapéuticas altas es la difusión pasiva, que representa del 1 al 2% de la absorción total.

Se acepta que la absorción de B12 por adultos sanos con función gástrica normal es del 50%⁽⁷⁶⁾. Cabe señalar que hay presentaciones de comprimidos dispersables con una biodisponibilidad mejorada. También se han utilizado otras vías de administración de estas vitaminas. La vía sublingual puede evitar el complejo proceso de absorción de la vitamina B12 llegando directamente al torrente sanguíneo a través de las venas sublinguales⁽⁷⁷⁾. Por su relativa facilidad y naturaleza indolora de administración, hay que tenerla en cuenta especialmente para la población pediátrica donde se encuentre disponible. Aunque los estudios que han ensayado esta vía reportan resultados prometedores, es importante señalar que casi todos ellos sólo incluyen pacientes con déficits leves y subclínicos de vitamina B12, durante períodos cortos de tiempo, administrándose la vitamina sublingual en condiciones de "laboratorio", sin omisión de dosis. Es difícil pues la extrapolación al "mundo real" en el que el cumplimiento del paciente suele no ser tan bueno. Al igual que la vía sublingual, la vía intranasal también





también puede evitar el complejo proceso de absorción de vitamina B12 y llegar directamente al torrente sanguíneo⁽⁷⁷⁾. Por su facilidad de administración posee las mismas ventajas para los pacientes que la terapia sublingual y se ha demostrado que es preferida a la vía IM en las latitudes donde se encuentra disponible. Sin embargo, la evidencia de la eficacia de esta vía en comparación con rutas de tratamiento más clásicas sigue siendo limitada.

Ocasionalmente la vitamina B12 se utiliza subcutánea, especialmente en pacientes con errores congénitos del metabolismo de la cobalamina que necesitan altas dosis farmacológicas para mantener los procesos bioquímicos y metabólicos dentro de la normalidad. Los estudios de eficacia de la vía subcutánea son limitados.

G) Dosis

El efecto de las vitaminas B neurotróficas es dosis dependiente. Para conseguir una concentración efectiva mínima y alcanzar una respuesta terapéutica rápida es necesaria una dosis alta de inicio, en tanto que la dosis de mantenimiento asegura esa concentración a medio y largo plazo. En pacientes por encima de 70 años con un déficit leve de vitamina B12 (135-405 pg/ml o 100-300 pmol/l), la absorción de la vitamina B12 es dosis dependiente y sus niveles séricos se incrementan más con una dosis de 1000 µg que con 200 µg, con un aumento del 167% en 16 semanas⁽⁷⁸⁾. En cuanto a las vitaminas B1 y B6, la mejoría de los síntomas en pacientes con ND sintomática es mayor administrando 25 mg de B1 y 50 mg de B6 que 1 mg de vitamina B1 y 1

mg de B6, siendo el porcentaje de pacientes mejorados también mayor.

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. Debe hacerse un seguimiento de la respuesta a los dos meses y en caso de que las concentraciones no aumenten de forma significativa es recomendable cambiar a vía IM y valorar las posibles causas del déficit. El déficit grave, o “deficiencia” (< 200 pg/ml o < 148 pmol/l), o grupos específicos de pacientes como personas mayores, pacientes hospitalizados, diabéticos con síntomas neurológicos y NP diabética, pueden tratarse con dosis más altas, aplicaciones más frecuentes o ambas medidas. La dosis inicial recomendada en estos casos son 1000 µg 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.

Los pacientes con una absorción significativamente reducida pueden recibir inicialmente dosis de hasta 10 mg o 25 mg una o dos veces a la semana durante tres semanas, dependiendo de la condición en la que se encuentre el paciente, para asegurar el refuerzo. Si es necesario, pueden administrarse 25 mg una vez al mes a largo plazo.

En la Tabla 2 se referencian las dosis aconsejables para una serie de condiciones diferentes.

Tabla 2. Dosis de vitamina B12 en diferentes condiciones.

Condición	Dosis	Vía
Malabsorción grave		
Anemia perniciosa (gastritis autoinmune)	1000 µg/día durante 1 sem.	IM
Gastrectomía total o parcial	luego 1/sem. durante 4-8 sem.	
Bypass gástrico u otra cirugía bariátrica	luego 1/mes de	IM
Resección ileal o cirugía reconstructiva (derivación ileal o ileocistoplastia)	por vida u	IM
Enfermedad intestinal inflamatoria, sprue tropical	1000-2000 µg	
Síndrome de Imerslund-Gränsbeck y otros síndromes	de por vida	oral

Malabsorción leve		
Malabsorción de vitamina B12 unida a proteínas	500-1000 µg/día	oral
Gastritis atrófica leve	o 1000 µg/día o días alternos durante 1 sem.	IM
Uso de metformina	luego 1 vez/sem.	
Uso de fármacos inhibidores del ácido gástrico	durante 4-8 sem. luego 1 vez mes de por vida	
Déficit dietético		
Dieta vegana o vegetariana estricta	50-150 µg/día o dos veces/sem.	oral
Dieta pobre en carnes o lácteos	suplementos con > 2 µg de vit. B12 o alimentos reforzados vit. B12	oral
Madres con déficit de vitamina B12.	suplementación 1-2 µg/día	oral
Malabsorción grave		
Anemia perniciosa (gastritis autoinmune)	1000 µg/día durante 1 sem.	IM
Gastrectomía total o parcial		
Bypass gástrico u otra cirugía bariátrica	luego 1/sem.	
Resección ileal o cirugía reconstructiva (derivación ileal o ileocistoplastia)	durante 4-8 sem. luego 1/mes de por vida u	
Enfermedad intestinal inflamatoria, sprue tropical	1000-2000 µg de por vida	
Síndrome de Imerslund-Gränsbeck y otros síndromes		
Malabsorción leve		
Malabsorción de vitamina B12 unida a proteínas	500-1000 µg/día	
Gastritis atrófica leve	o 1000 µg/día o días alternos durante 1 sem.	
Uso de metformina	luego 1 vez/sem.	
Uso de fármacos inhibidores del ácido gástrico	durante 4-8 sem. luego 1 vez mes de por vida	
Déficit dietético		
Dieta vegana o vegetariana estricta	50-150 µg/día o dos veces/sem.	oral
Dieta pobre en carnes o lácteos	suplementos con > 2 µg de vit. B12 o alimentos reforzados vit. B12	oral
Madres con déficit de vitamina B12	suplementación 1-2 µg/día	oral



No se requieren ajustes de las dosis de vitamina B12 en pacientes con insuficiencia renal o hepática⁽⁷⁹⁾. En cambio el requerimiento medio estimado (EAR)⁽⁵⁵⁾ en las embarazadas debe aumentarse 0,2 µg/día para cubrir las demandas del feto. Los criterios clave para ajustar las dosis de vitaminas B neurotróficas, tanto de carga como de mantenimiento, son la mejora de los síntomas y el perfil de seguridad⁽⁵¹⁾. El trabajo de Hakim y cols⁽³³⁾ da una idea del lapso de tiempo a considerar para evaluar la respuesta terapéutica a esas vitaminas, lo que también depende del indicador a valorar, de la etiología y de la gravedad de la neuropatía y de las características idiosincrásicas de cada paciente.

Especificando más, la dosificación de las vitaminas B neurotróficas está en relación con el tipo de vitamina en cuestión y la causa subyacente que origina el déficit vitamínico, que determinará, según su reversibilidad o no, la duración del tratamiento. Cuando estas vitaminas se administran de manera combinada existe la tendencia a establecer la dosis en función de la cobalamina, pero no se debe olvidar que las otras dos vitaminas neurotróficas tienen también perfiles de prescripción particulares.

En 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), o 1000 µg al día por vía IM/subcutánea durante 7 días, seguidos de 7 dosis más, en días alternos durante 2-3 semanas y, cuando el paciente muestra mejoría, tratamiento de mantenimiento por vía oral. Cuando los pacientes tienen síntomas moderados o graves, o neuralgia persistente, se prescriben normalmente dosis altas de hasta 10-25 mg. En NP cuando las vitaminas neurotróficas se dan en altas dosis durante 4 semanas son más eficaces que a dosis más bajas, reduciendo el dolor y otros problemas clínicos⁽⁸⁰⁾. De cualquier forma, hasta el momento no hay datos que demuestren que la suplementación vitamínica reduzca la neuropatía en ausencia de déficit franco⁽⁵⁴⁾.

La evidencia ha sugerido que la combinación de B1, B6 y B12 es terapéuticamente efectiva sobre todo en dosis altas⁽³³⁾. El sinergismo farmacológico y los efectos terapéuticos del uso de esas vitaminas en el sistema nervioso periférico son facilitados y potenciados por las

funciones intrínsecas de cada vitamina con un mecanismo de acción principal y otros complementarios. La administración combinada de estas vitaminas goza pues de esas ventajas y justifica la disponibilidad de presentaciones con esa asociación y la amplia difusión y empleo de las mismas.

H) Duración

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. En lo que respecta a la NP, es una entidad crónica que requiere manejo y tratamiento a largo plazo⁽⁵⁹⁾. La administración diaria por vía oral de una tableta dispersable de 1000 µg de metilcobalamina durante 1 año produjo mejoras significativas en cuanto al dolor, parámetros neurofisiológicos y QoL, con un aumento sustancial de los niveles de vitamina B12⁽³⁴⁾.

El largo plazo no es necesario en ciertas instancias agudas tales como las inducidas por fármacos o drogas, o neuropatías inflamatorias. Los síntomas vistos con taxanos, antimicobacterianos, inmunosupresores y azoles son a menudo reversibles y se resuelven completamente reduciendo dosis o cesando la administración de estos fármacos. Los pacientes con condiciones en remisión o controlados, es decir aquellos en los que la causa, como la diabetes o el déficit de vitaminas B neurotróficas, está siendo convenientemente tratada pueden no requerir más atenciones.

I) Control del tratamiento

Las personas con déficits de vitamina B12 deben someterse a comprobaciones regulares para evaluar la eficacia del tratamiento y ajustar las dosis según sea necesario. El tratamiento a largo plazo debe vigilarse siempre para estar seguros de su eficacia y de su inocuidad⁽¹⁹⁾.

En cuanto al riesgo de toxicidad de las vitaminas neurotróficas del complejo B solo la vitamina B6 lo presenta⁽⁸¹⁾. El tratamiento prolongado con dosis altas de vitamina B6 puede provocar efectos adversos, como reacciones dermatológicas, vómitos, o el síndrome de "boca ardiente"⁽⁸²⁾. En casos poco frecuentes, la



sobredosificación extrema de vitamina B6 durante meses, excediendo en promedio los 500 mg diarios durante más de 6 meses o dosis de más de 2000 mg al día en menos de 2 meses, puede provocar neuropatías sensitivo-motoras que por lo general son reversibles tras la interrupción del tratamiento^(81,83). Este efecto secundario se relata en múltiples instancias, pero muy pocas veces se observa en la práctica diaria.

En lo que se refiere a la vitamina B12, cuando su tasa circulante excede su capacidad de unión con las proteínas de transporte, como por ejemplo tras administrarla por inyección, el exceso se excreta en la orina⁽⁸⁴⁾. Hay estudios que han sugerido la asociación entre los niveles séricos de vitamina B12 y el riesgo de mortalidad, desalentando el uso de suplementos de B12. De todas formas, los estudios de salud pública de la población general norteamericana (NHANES) brindan la seguridad de que los niveles altos de B12 no son per se causa de ese riesgo⁽⁸⁵⁾.

DISCUSIÓN

La información y el conocimiento son claves de éxito y eso es lo que se pretende transmitir con este trabajo. El término “neuropatía periférica” ha sido amplia y generalmente empleado para referirse a una abigarrada categoría de condiciones que comprometen estructural y/o funcionalmente a los nervios periféricos, y que se expresan por una colección de síntomas y signos que equivalen a su diagnóstico. Se citan más de 100 causas diferentes de neuropatías periféricas⁽¹⁾, y entre ellas son comunes la diabetes, el consumo de alcohol, las deficiencias nutricionales, los síndromes malabsortivos, la cirugía bariátrica, los tratamientos oncológicos, el HIV, la lepra, etc. Hasta en 20%-30% de casos no se identifica la causa y se habla de neuropatía idiopática⁽¹⁾.

La prevalencia de la NP está en el 2,4% de la población general, aumentando con la edad hasta el 8%⁽⁸⁶⁾. En Colombia, la prevalencia oscilaba entre 4,8% y 8,5% según zonas del país^(87,88). En población norteamericana la prevalencia de NP era del 10,4% entre 40 y 69 años, y 26,8% en esa población con edad ≥ 70 años⁽³⁾. En diabéticos, esa cifra asciende hasta el 28%⁽⁸⁹⁾, pensando que el 50% de diabéticos la desarrollarán en los siguientes 25 años⁽⁹⁰⁾.

En DM2 la prevalencia es del 31,5% (95% CI 24,4–38,6%) vs 17,5% en DM1 (95% CI 4,8–30,2%)⁽⁹¹⁾. En Latinoamérica, los estudios efectuados muestran una prevalencia estimada de neuropatía diabética periférica del 46,5%⁽⁹²⁾, y concretamente 44,2% en Lima (Perú)⁽⁹³⁾. Pero como contrapartida a la importancia del problema, tal como señalan Calderón-Ospina y cols. en un trabajo recientísimo⁽²⁰⁾, la literatura referida al reconocimiento y manejo de estos cuadros clínicos es escasa en Latinoamérica. Ante esto, que una de las causas de NP puede ser un estado carencial de vitaminas B1, B6, B12, que, por tanto, la administración y suplementación de las mismas parece una aproximación lógica al manejo del problema, y que al día de hoy eso se hace frecuentemente de una manera irregular y anárquica, hay que reseñar la aparición actual de varios estudios^(20,22,59,67,80,94,95), que pretenden racionalizar la utilización clínica de estos recursos.

Dado que la eficacia de los tratamientos disponibles para la NP es limitada, la optimización del armamento terapéutico para combatirla sigue siendo un área de importante necesidad médica no cubierta. La evidencia de las intervenciones en la NP, derivada de las revisiones sistemáticas de la literatura y de la experiencia de expertos en las que se basan las recomendaciones, a menudo no es concluyente. Los conocimientos deben armonizarse y renovarse constantemente para fomentar tratamientos adecuados y eficaces en la práctica diaria. Esta revisión bibliográfica ha permitido poner de relieve los puntos oscuros, muchos en discusión, y las debilidades, paradojas y contradicciones del tema, obteniendo una base de conocimiento sobre la que intentar elaborar un consenso racional y basado en la evidencia que brinda la literatura actualmente. Todos los extremos vertidos en este estudio van a ser analizados y discutidos ampliamente por los autores en un intento de conseguir un consenso sobre cómo hacer con las vitaminas B1, B6, B12 en las situaciones de déficit de las mismas y en las NP, que dará pie a una publicación ulterior.

CONCLUSIÓN

Este trabajo ha pretendido definir y poner en claro toda una serie de aspectos confusos y en discusión en el campo de la aplicación de las vitaminas B1, B6, B12 en





las neuropatías periféricas. Se han definido las situaciones, se han concretado sus límites, se han precisado las posibles indicaciones para el empleo de dichas sustancias y en qué forma y tiempo hacerlo,

preparando el terreno para la discusión de esos extremos y enunciado de recomendaciones pertinentes.

Contribuciones de autoría: Dr. M. Fernandez-Fairen: concepción y diseño del artículo; recolección material; análisis e interpretación de datos; redacción del artículo. Todos los autores han contribuido en el planteamiento y desarrollo del trabajo, aporte del material de estudio, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final.

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

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

Recibido: 29 de Febrero, 2024.

Aprobado: 10 de Julio, 2024.

Correspondencia: Mariano Fernandez-Fairen.

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

Celular: +34 669306210

Correo electrónico: mferfai@gmail.com

REFERENCIAS

- Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol.* 2016 Jan;31(1):5-20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
- Doughty CT, Seyedsadjadi R. Approach to Peripheral Neuropathy for the Primary Care Clinician. *Am J Med.* 2018 Sep;131(9):1010-1016. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.042.
- Hicks CV, Wang F, Windham BG, Matsushita K, Selvin E. Prevalence of peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity in middle-aged and older adults in two US cohorts. *Scientific Reports* 2021 Sept;11(1):19159. doi: 10.1038/s41598-021-98565-w.
- 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.
- Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc.* 2015 Jul;90(7):940-951. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.004.
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009 Mar;10(2):393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x.
- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:3-22. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1.
- Thornalley PJ, Babaei-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.
- 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.
- Beulens JW, Hart HE, Kuijjs R, Kooijman-Buiting AM, Rutten GE. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol.* 2015 Feb;52(1):47-53. doi: 10.1007/s00592-014-0597-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020 Dec 15;102(12):732-739. PMID: 33320513.
- Imbach-Salamanca AJ, Chito-Castro KL, Orozco-Burbano JD, Zamora-Bastidas TO. Neuropatías periféricas, un enfoque multidimensional y práctico de una compleja condición. *Rev CES Med.* 2022;36(1):46-58. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6250>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Julian T, Syeed R, Glasgow N, Angelopoulos 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. PMID: 32722436; PMCID: PMC7468922.
- 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.





23. 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):1057-1063. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03998.x.
24. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-Syndrome: Under-Recognized and Under-Treated. *J. Psychosom. Res.* 2012;53:507-516. doi: 10.1016/j.psym.2012.04.008.
25. Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, Boyer M, Buhas D, Clayton PT, Das A, Dekker H, Evangelidou A, Feillet F, Footitt EJ, Gospe SM Jr, Hartmann H, Kara M, Kristensen E, Lee J, Lijie R, Longo N, Lunsing RJ, Mills P, Papadopoulou MT, Pearl PL, Piazzon F, Plecko B, Saini AG, Santra S, Sjarif DR, Stockler-Ipsiroglu S, Striano P, Van Hove JLK, Verhoeven-Duif NM, Wijburg FA, Zuberi SM, van Karnebeek CDM. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacid semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):178-192. doi: 10.1002/jimd.12332.
26. Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr*. 2008 May;87(5):1446-1454. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1446.
27. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(1):2.
28. 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.
29. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):620-628. doi: 10.1002/dmrr.1226.
30. 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.
31. 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):416-422. doi: 10.1093/ageing/af103.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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>.
36. 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.
37. Karedath J, Batool S, Arshad A, Khalique 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.
38. 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):141-149. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.022.
39. 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
40. 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.
41. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexø E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, Johnston C, Ueland PM, Refsum H, Sherliker P, Birks J, Whitlock G, Breeze E, Scott JM. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing*. 2004 Jan;33(1):34-41. doi: 10.1093/ageing/afg109.
42. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC): National Academies Press; 2000.
43. Bailey RL, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD, Sempos CT, Yetley EA. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *Am J Clin Nutr*. 2011 Aug;94(2):552-61. doi: 10.3945/ajcn.111.015222.
44. Vargas-Uricoechea 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>.
45. Kato N, Narita Y, Kamohara S. Liver vitamin B 12 levels in chronic liver diseases. *J Vitaminol (Kyoto)*. 1959 Jun 10;5:134-40. doi: 10.5925/jnsv.1954.5.134. PMID: 14404737.
46. Ståhlberg KG, Radner S, Nórdén A. Liver B12 in subjects with and without vitamin B12 deficiency. A quantitative and qualitative study. *Scand J Haematol*. 1967;4(4):312-30. doi: 10.1111/j.1600-0609.1967.tb01632.x. PMID: 6078062.
47. Bozian RC, Ferguson JL, Heyssel RM, Meneely GR, Darby WJ. Evidence concerning the human requirement for vitamin B12. Use of the whole body counter for determination of absorption of vitamin B12. *Am J Clin Nutr*. 1963 Feb;12:117-29. doi: 10.1093/ajcn/12.2.117. PMID: 14014759.
48. Amin S, Spinks T, Ranicar A, Short MD, Hoffbrand AV. Long-term clearance of [57Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1980 Jan;58(1):101-3. doi: 10.1042/cs0580101. PMID: 6766367.
49. Boddy K, Adams JF. The long-term relationship between serum vitamin B12 and total body vitamin B12. *Am J Clin Nutr*. 1972 Apr;25(4):395-400. doi: 10.1093/ajcn/25.4.395. PMID: 4622019.
50. Reizenstein P, Ek G, Matthews CM. Vitamin B-12 kinetics in man. Implications on total-body-B-12-determinations, human requirements, and normal and pathological cellular B12 uptake. *Phys Med Biol*. 1966 Apr;11(2):295-306. doi: 10.1088/0031-9155/11/2/309. PMID: 5954616.
51. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. PMID: 23193625.
52. Chanarin I. 1990. The Megaloblastic Anaemias, 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific.
53. 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.
54. Vinik A. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016; 374:1455-1464. doi: 10.1056/NEJMcp1503948.
55. 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.
56. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Sep 15;96(6):384-389. PMID: 28925645.
57. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekeroetter 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. Erratum in: *Front Mol Biosci*. 2017 Aug 08;4:53. PMID: 27446930; PMCID: PMC4921487.
58. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexø E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17054. PMID: 28660890.
59. Pinzon RT, Schellack N, Matawaran BJ, Tsang MW, Deerochanawong C, Hiew FL, Nafach J, Khadihar 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: 10.59555/japi.71.0290.
60. Hernando-Requejo V. Neurological pathology associated with vitamin B group deficiency: thiamine, folate and cobalamin. *Nutr Hosp* 2018; 35: 54-59. doi: 10.20960/nh.2289.
61. Vinik AI, Strotmeyer ES. Diabetic Neuropathy. In *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*. Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B, eds; JohnWiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2012; pp. 751-767. ISBN 978-1-119-95293-0.
62. 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.





63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Serra MC, Kancherla 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.
67. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurielva 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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. PMID: 29543316; PMCID: PMC6494183.
71. Andrés E, Henoun Loukili N, Noel E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G, Caro-Sampara F, Icklé JF. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 µg/d in the treatment of pernicious anemia: An open-label, prospective study in Ten Patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66:13-22. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.02.001.
72. Binsky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, Naamany E, Gafter-Gvili A, Koren G, Shiber S. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug Deliv Transl Res*. 2019 Jun;9(3):625-630. doi: 10.1007/s13346-018-00613-
73. Parry-Strong A, Langdana F, Haeusler S, Weatherall M, Krebs J. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. *N Z Med J*. 2016 Jun 10;129(1436):67-75. PMID: 27355231.
74. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, del Cura-González I, Martín-Fernández J, Escortell-Mayor E, Rodríguez-Salvanés F, García-Solano M, González-González R, Martín-de la Sierra-San Agustín MÁ, Olmedo-Lucérón 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, Asúnolo-del Barco A; 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.
75. Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD004655.
76. Scott JM. Bioavailability of vitamin B12. *Eur J Clin Nutr*. 1997 Jan;51 Suppl 1:S49-53. PMID: 9023481.
77. 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.
78. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1167-72. doi: 10.1001/archinte.165.10.1167.
79. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:891-914. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0.
80. 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.
81. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 2013 May;31(2):477-489. doi: 10.1016/j.ncl.2013.02.002.
82. Dieb W, Moreau N, Rochefort J, Bouche Y. Role of vitamin B6 in idiopathic burning mouth syndrome: some clinical observations. *Med Buccale Chir Buccale* 2017;23:77-83. doi: 10.1051/mcbcc/2016038.
83. Hadtstein F, Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity. *Adv Nutr*. 2021 Oct 1;12(5):1911-1929. doi: 10.1093/advances/nmab033.
84. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010 Mar;2(3):299-316. doi: 10.3390/nu2030299.
85. Wolfenbuttel BHR, Heiner-Fokkema MR, Green R, Gans ROB. Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC Med*. 2020 Oct 9;18(1):307. doi: 10.1186/s12916-020-01771-y.
86. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002 Feb 23;324(7335):466-9. doi: 10.1136/bmj.324.7335.466.
87. Díaz-Cabezas R, Ruano-Restrepo MI, Chacón-Cardona JA, Vera-González A. Perfil neuroepidemiológico en la zona centro del departamento de Caldas (Colombia), años 2004-2005. *Rev Neurol*. 2006;646-652.
88. Pradilla AG, Vesga A. BE, León-Sarmiento FE. Estudio neuroepidemiológico nacional (Epinuro) colombiano. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14(2):104-111. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892003000700005>.
89. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
90. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 Aug 27;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
91. Sun J, Wang Y, Zhang X, Zhu S, He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2020 Oct;14(5):435-444. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.12.005>.
92. Yovera-Aldana M, Velásquez-Rimachi V, Huerta-Rosario A, More-Yupanqui MD, Osorio-Flores M, Espinoza R, Gil-Olivares F, Quispe-Nolazco C, Quea-Vélez F, Morán-Mariños C, Pinedo-Torres I, Alva-Díaz C, Pacheco-Barrios K. Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 May 13;16(5):e0251642. doi: 10.1371/journal.pone.0251642.
93. Oliveros-Lijap L, Ávila-Espinoza P, Ulloa V, Bernabe-Ortiz A. Calidad de vida en pacientes con neuropatía diabética periférica: estudio transversal en Lima, Perú. *Acta Med Peru*. 2018;35(3):160-167. ISSN 1728-5917.
94. Prado F. Neuropatía periférica y vitaminas del complejo B: revisión y algoritmo terapéutico. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2023;10:128-143. doi: 10.24875/RME.23000012.
95. Sathienluckana T, Palapinyo S, Yotsombut K, Wanothayaroj 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;17(1):2306866. doi: 10.1080/20523211.2024.2306866.