

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA, GENERALIDADES Y SU RELACIÓN CON EL DÉFICIT NEUROLÓGICO

MARÍA JOSÉ MARÍN CASTRO¹

Recibido para publicación: 01-10-2019 - Versión corregida: 28-05-2019 - Aprobado para publicación: 17-07-2019

Marín-Castro MJ. **Anemia Megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico.** *Arch Med (Manizales)* 2019; 19(2):420-8. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.19.2.2776.2019>

Resumen

Las anemias megaloblásticas agrupan una serie de desórdenes que se caracterizan por el cambio morfológico de los eritrocitos y su alteración en el desarrollo y maduración a nivel de la médula ósea. Las causas de anemia megaloblástica son numerosas, pero en la mayoría de los casos es debido a deficiencia de folatos y vitamina B12. Esta última, se ve involucrada en múltiples procesos fisiológicos y metabólicos incluyendo el desarrollo del sistema nervioso central, la síntesis de neurotransmisores y la integridad celular. El déficit o ausencia de dichos compuestos genera anemia megaloblástica, una condición que deforma las células sanguíneas y causa diversos síntomas tales como fatiga, debilidad, adelgazamiento y en la primera infancia puede generar deficiencias intelectuales y trastornos motores persistentes. Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo hacer una revisión de la deficiencia de la vitamina B12 y folatos en relación con sus complicaciones a nivel neurológico.

Palabras clave: *vitamina B 12, ácido fólico, manifestaciones neurológicas, anemia, discapacidad intelectual.*

Megaloblastic anemia, generalities and relationship with neurological deficit

Summary

Megaloblastic anemias group a series of disorders that are characterized by the morphological change of the erythrocytes and their alteration in the development and maturation at the level of the bone marrow. The causes of megaloblastic anemia are numerous, but in most cases it is due to a deficiency of folates and vitamin B12. This last has been involved in multiple physiological and metabolic processes including the development of the central nervous system, the synthesis of neurotransmitters and

cellular integrity. The deficit or absence of these compounds generates megaloblastic anemia, a condition that deforms blood cells and causes various symptoms such as fatigue, weakness, weight loss and in early childhood can generate intellectual deficiencies and persistent motor disorders. A bibliographic search was carried out in order to review the deficiency of vitamin B12 and folate in relation to its complications at the neurological level

Key words: *vitamin B 12, folic acid, neurological manifestations, anemia, intellectual disability.*

Introducción

Bajo el nombre de anemias megaloblásticas se agrupan una serie de desórdenes que se caracterizan por el cambio morfológico de los eritrocitos, en el cual durante su maduración adoptan una forma más alargada, con núcleos irregulares, aparentemente inmaduros y con cromatina granular; esto debido a mutaciones en la transcripción del ADN y alteraciones en el ciclo celular que impactan en el crecimiento normal de la célula y como consecuencia se generan células más grandes [1-5]. Además, se alteran todas las líneas hematopoyéticas incluyendo leucocitos y trombocitos. Las causas de anemia megaloblástica son numerosas, pero más del 90% de los casos es debido a deficiencia de folatos y vitamina B12 [3].

A lo largo de la historia se ha sabido que las deficiencias de folato y vitamina B12 pueden generar efectos adversos para la salud incluidas la anemia y las alteraciones neurológicas [3-8]. Además, estudios epidemiológicos demuestran el aumento en la incidencia de anemia en poblaciones subdesarrolladas convirtiendo así la deficiencia de folato y vitamina B12 en un gran problema de salud pública que aún no cuenta con cifras exactas que permitan analizar su incidencia mundial [9-15].

La anemia megaloblástica es consecuencia de los malos hábitos alimenticios y la desnutrición, la cual ha tomado más importancia en la actualidad ya que cada vez es más frecuente los hábitos alimenticios inadecuados, la malnutrición y la desnutrición [15,16]. Son múltiples las razones por las cuales una persona opta por

consumir alimentos deficientes en vitaminas y nutrientes, entre las cuales se encuentran el bajo desarrollo del país, la pobreza, ser vegetarianos o veganos [9,17].

A nivel neurológico, esta enfermedad genera múltiples cambios que se producen consecuencia de alteración de la síntesis de mielina y comienzan a nivel de los cordones posteriores de la médula cervical baja y torácica alta para luego extenderse a lo largo de toda esta. Las manifestaciones a largo plazo son graves y comprometen la mayor parte del sistema nervioso central e incluso pueden ocasionar la muerte.

Este artículo se basa en un enfoque narrativo, en el cual hace énfasis en la relación que tiene la anemia megaloblástica y el déficit neurológico; se busca que el lector sepa diferenciar e identificar las diferentes manifestaciones que se presentan y sepa realizar un buen abordaje clínico teniendo en cuenta todos los diagnósticos diferenciales que incluyen déficits neurológicos y degeneración de cordones posteriores como ataxia de Friedreich, esclerosis múltiple, tabes dorsalis, deficiencia de cobre, radiculopatía carcinomatosa entre otros [18-21].

Epidemiología

La prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 varía entre 5 y 60%, pero en países industrializados es aproximadamente el 20%. En Colombia, se reporta un índice de 12% de desnutrición en mujeres embarazadas tanto adolescentes como adultas, (siendo más propensas a la pérdida de peso las adolescentes

y por tanto a adquirir anemia), en personas mayores sanas se estima un índice del 12%, pero en personas mayores enfermas la prevalencia es de 30 a 40% [9].

En niños menores de 5 años se reportan mayores tasas de desnutrición y anemia (13,2%), en adolescentes se reporta 10,6%. Con mayor prevalencia en varones y áreas con bajo desarrollo socioeconómico [9,17].

La incidencia de déficit neurológico y cognitivo asociado a la anemia megaloblástica es mayor en pacientes con enfermedad crónica, sin embargo, no hay datos epidemiológicos precisos para este.

Etiología

Son múltiples las causas de la anemia megaloblástica tanto a nivel gástrico como entérico y por tanto es importante conocer y entender con detalle el mecanismo de absorción de la vitamina B12 y las moléculas con las que interactúa para dicha absorción y así poder encontrar el defecto exacto y la causa de la deficiencia [5].

Vitamina B12

La deficiencia de Vitamina B12 causa la anemia megaloblástica, es sintetizada por el ser humano pero en mínimas cantidades, por tanto, es necesario consumirla en alimentos de origen animal. La deficiencia de esta no siempre es causada por carencia en la dieta, también es consecuencia de enfermedades que afecten su absorción y su transporte, como se puede observar en la Tabla 1 [5,15].

Fuentes dietéticas: un pequeño porcentaje de vitamina B12 es sintetizada activamente por bacterias que se encuentran en el tracto gastrointestinal, pero el aprovechamiento de esta es mínimo ya que su producción ocurre en el íleon distal, sitio donde no se absorbe y por tanto se elimina en las heces [22]. Por esto es necesario un aporte alimentario de vitamina B12 principalmente de proteína animal (pescado, res y cerdo), se debe consumir

aproximadamente de 2 µg y su reserva total es de 2-5 mg diarios [1].

Tabla 1: Causas de deficiencia de Vitamina B12. [5,15].

Deficiencia grave
Malabsorción grave, por defectos en el factor intrínseco.
Anemia perniciosa, gastritis autoinmune
Gastrectomía
Cirugías bariátricas
Alteraciones en la absorción, transporte o metabolismo de la vitamina B12
Uso de medicamentos que anulen secreciones gástricas
Consumo de metformina
Pancreatitis
Dieta vegetariana o vegana

Absorción: en el estómago la vitamina B12 se libera del alimento por medio de digestión péptica y de esta forma queda libre para su absorción [22]. Luego, la vitamina B12 se absorbe por medio de dos mecanismos; el primero, mecanismo pasivo, reabsorbe menos de 1% de la dosis oral y ocurre en la mucosa bucal, el duodeno y el íleon. El segundo, mecanismo activo, reabsorbe más del 90% de la dosis oral, se lleva a cabo en el íleon y depende del factor intrínseco gástrico, este secretado por las células parietales del estómago, se une a la Vitamina B12 y forman un complejo el cual es reconocido por receptores presentes en las células de la mucosa intestinal del íleon [24].

Transporte: la vitamina B12 se absorbe por medio de dos proteínas a las que se une firmemente, la primera, haptocorrina conocida como TC I (perteneciente a las haptocorinas fijadoras de cobalamina) y se encuentra en la leche, jugos gástricos, saliva y demás líquidos. La segunda, Proteína TC II, sintetizada en hígado, íleon, macrófagos y demás células [24].

Otra causa de la anemia megaloblástica es la deficiencia de folato, presente en todos los alimentos, pero principalmente en hígado, vegetales verdes y granos. Su deficiencia también puede ser consecuencia de alteraciones en su absorción y transporte.

Folato

El ácido fólico es precursor de varias proteínas estructurales y de la hemoglobina, su concentración normal en el organismo es de 10 mg y se encuentra en mayor proporción almacenado en el hígado.

Absorción: se da en la parte alta del intestino delgado en forma de monoglutamatos y poliglutamatos de folato. El folato debe ser convertido en 5-MetilTHF antes de entrar a la circulación portal.

Transporte: la mayor parte se transporta de forma libre y solo una tercera parte se une a la albúmina [23,24].

Aspectos genéticos

La anemia megaloblástica se ve relacionada con alteraciones en diversos genes entre los cuales se encuentra el gen MTHFD1, el cual codifica una enzima relacionada con el metabolismo del folato y sus derivados [22]. En múltiples casos también se ha visto implicado el gen ABCD4 que codifica una importante proteína transmembrana en lisosomas cuya función es transportar la cobalamina e impedir su acumulación dentro del lisosoma [25,26,27].

Presentación clínica

En la mayoría de los casos los pacientes son asintomáticos ya que el lento progreso de la enfermedad da tiempo para que se efectúen compensaciones a nivel cardiopulmonar y en el interior del eritrocito. Sin embargo, en los casos más graves se hacen evidentes los síntomas de la anemia, tales como adelgazamiento, pérdida de peso, vómito, diarrea frecuente y estreñimiento; todo esto causado por el bajo hematocrito [4]. El déficit de folato o Vitamina B12 puede cursar con glositis, ictericia (por hiperbilirrubinemia indirecta), fiebre y otros síntomas digestivos.

A nivel neurológico se pueden generar defectos en el metabolismo de la mielina que afecta

tanto al encéfalo como a la médula espinal lo que conlleva a la pérdida sustancial de la memoria, alteraciones en el comportamiento, intencionalidad de los movimientos, percepción consciente del cuerpo y vibración [28]. De manera secundaria genera trastornos emocionales como la depresión, angustia y estrés. Después del Sistema Nervioso Central (SNC), se afectan los epitelios del sistema digestivo (boca, intestino delgado), sistema urinario y respiratorio.

En el 10% de los casos se presentan hiperpigmentación de la piel y pueden estar asociados al vitíligo autoinmune [4,31].

En mujeres en gestación provoca abortos, defectos del tubo neural, enfermedades cardiovasculares y alteración en la formación de células epiteliales [24,30].

Déficits neurológicos

Las neuronas son reconocidas como los elementos principales del SNC y de ellas depende el buen funcionamiento de este debido a que poseen una importante propiedad: la excitabilidad eléctrica. Sin embargo, las neuronas requieren la actividad de las células de la glía para poder realizar sus funciones, pues son estas últimas las encargadas de producir la mielina. La vitamina B12 es importante para la producción de energía intracelular y la generación de aminoácidos como la metionina los cuales son importantes para la producción de mielina [29,30]. La mielina es un componente celular de los oligodendrocitos y células de Schwann en el sistema nervioso central y periférico respectivamente; la mielina forma vainas que recubren los axones de las neuronas protegiéndolos contra daños mecánicos y asegurando su conducción eléctrica además de aumentar la velocidad de ésta. Se trata entonces de un sistema de bicapas fosfolipídicas formadas por esfingolípidos, glicerofosfolípidos y colesterol los cuales cumplen un papel como aislantes. Sin embargo, la mielina del SNC es diferente a la del sistema nervioso periférico,

pues esta última contiene mayor cantidad de esfingomielina y menos colesterol, por el contrario, la mielina del SNC contiene mayor cantidad glucoesfingolípidos. El aumento de la velocidad en la conducción de impulsos eléctricos se atribuye a que la mielina no cubre totalmente el axón, sino que deja espacios libres, los cuales constituyen los nodos de Ranvier. Estos nodos permiten que el impulso eléctrico “salte” de un nodo al siguiente y así sucesivamente, favoreciendo la velocidad de conducción.

El principal defecto se encuentra en el déficit de la enzima metionina sintasa, la cual requiere de la cobalamina para poder producir la metionina y diversos compuestos importantes para el proceso de mielinización y funcionamiento celular, como la S adenosilmetionina. Como consecuencia de este déficit enzimático se detiene la producción de mielina y además se acumulan sustancias en la sangre las cuales permiten el diagnóstico de la enfermedad mediante hemograma [31].

El proceso de mielinización es necesario para la comunicación celular y por consiguiente es de vital importancia para la respuesta motora, para las vías sensoriales y de la memoria. Así, el déficit de cobalamina puede acompañarse con parestias o plejias en algunos casos, además de parestias o pérdida total de la sensibilidad y con ciertos tipos de amnesia. El déficit de cobalamina en niños es principalmente consecuencia de déficits maternos. La ausencia de la vitamina B12 en la gestación o durante la lactancia ponen al lactante en riesgo de adquirir retrasos en la maduración del SNC [13,20,21,47].

La anatomía del encéfalo se ve afectada directamente debido al defecto celular de producir energía y por tanto el daño del encéfalo repercute en algunas o todas las funciones que este realiza [32]. La corteza cerebral es dividida en áreas según la función que realizan. Entre las funciones principales se encuentran:

- Programación y conducta.
- Secuenciación de las acciones.
- Interpretación auditiva.
- Propiocepción.
- Interpretación visual.
- Interpretación de estímulos sensitivos [46].

Cabe resaltar que no todas las funciones corticales se ven afectadas en caso de adquirir una anemia megaloblástica grave, algunas se conservan mientras otras se deterioran. Generalmente como consecuencia del daño cortical se produce retraso mental, incapacidad motriz, alteraciones de sensibilidad y trastornos emocionales [34].

Se presenta déficit intelectual acompañado de dificultades en la atención y del aprendizaje debido a la baja velocidad de conducción nerviosa, consecuencia de la desmielinización de los axones del sistema visual, auditivo y áreas temporales que interfiere con la buena recepción e interpretación de los estímulos visuales y auditivos y además con los procesos de memoria y otras funciones mentales superiores [1].

Las primeras manifestaciones frecuentemente son parestias y alteraciones vibratorias ya que se ve afectado el cordón blanco posterior de la médula espinal, encargado de transmitir los estímulos de propiocepción consciente, tacto discriminativo y vibración [31,35]. Posteriormente, en un nivel de severidad mucho mayor se generan los déficits motores que son causa de procesos desmielinizantes o son consecuencia del daño cortical como se mencionó anteriormente [33].

Las manifestaciones clínicas se resumen en la Tabla 2.

El daño a nivel del cordón blanco posterior es muy frecuente en este tipo de pacientes, se encuentran lesiones desmielinizantes multifocales en los cordones laterales y posteriores de la médula espinal y en casos crónicos pueden

Tabla 2. Funciones nerviosas afectadas en la anemia megaloblástica. [36]

Región o lugar afectado	Funciones afectadas
Cordones posteriores	Sensibilidad profunda, propiocepción inconsciente, disminución de reflejos osteotendinosos.
Fascículos corticoespinales	Tono muscular (espasticidad), aumento de reflejos osteotendinosos, reflejos primitivos (Babinski presente).
Fascículo espinotalámico (raro)	Sensibilidad superficial (temperatura y dolor).
Nervios periféricos	Sensibilidad superficial

ser lesiones escleróticas. Las fibras nerviosas aferentes y eferentes de estas áreas se ven afectadas también y estos cambios en su integridad son los responsables de producir las manifestaciones clínicas ya mencionadas, entre las cuales resaltan las parestesias en los pies, en las manos (menos frecuente), dificultades con la marcha y el equilibrio y por último la alteración de la propiocepción [37].

Las sensaciones de dolor y temperatura permanecen intactas en la fase inicial debido a la preservación de los tractos espinotalámicos. Pero luego aparecen los primeros signos de compromiso de la columna posterior y lateral de la medula espinal, los cuales se identifican porque hay pérdida de la propiocepción y parestesia del segundo dedo del pie. En etapas más avanzadas hay disfunción del tracto corticoespinal bilateral y esto da como resultado espasticidad, aumento de reflejos osteotendinosos y signo de Babinski [37].

Diagnóstico

Se basa en el análisis y la observación de los síntomas anteriormente mencionados en conjunto con los resultados arrojados en el hemograma, un hallazgo fácilmente identificable es la presencia de un aumento en el volumen corpuscular medio (VCM), el cual indica el tamaño de la célula. Sin embargo, idealmente lo primero que debe ser medido son los niveles plasmáticos y séricos de vitamina B12 y folato, este último altamente relacionado con la anemia megaloblástica [10,38]. La deficiencia de vitamina B12 es considerada cuando los niveles están por debajo de 200 pg/ml [4,39]. Los

niveles de Ácido Metilmalónico (AMM) también deben tenerse en cuenta, pues el aumento de este indica una deficiencia de vitamina B12 ya que, sin ésta, reacciones que requieren cobalamina como cofactor no se realizan y generan acumulación de metabolitos entre los cuales se encuentra el AMM. Los niveles de bilirrubina indirecta y enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH) también pueden estar aumentados debido a la hemólisis [5].

Prevención

Se recomienda administrar suplementos farmacológicos de ácido fólico en pacientes en estado de gestación, ancianos, niños o cualquier otra persona que pueda tener riesgos de adquirir una anemia megaloblástica por déficit de folatos [40]. Igualmente se debe realizar un plan dietético que incluya espinaca, lechuga, guisantes, naranja, aguacate, almendras, cereales y vísceras animales. Es preferible el consumo de alimentos frescos ya que el folato y demás vitaminas se inactivan con el calor de la cocción, la luz ultravioleta y otras radiaciones.

Tratamiento

El manejo de la anemia megaloblástica se realiza con una terapia de cobalamina, esta debe administrarse constantemente al paciente [40]. En caso de ser suspendida, los síntomas neurológicos y motrices pueden reaparecer y así retrasar el proceso de recuperación [41]. Otras isoformas como la cianocobalamina y la hidroxicobalamina son usadas en los Estados Unidos y en Europa respectivamente, se administran de forma intramuscular [35]. Las dosis

altas, que llegan hasta 1000 µg constituyen un tratamiento efectivo y normalizan los niveles séricos de cobalamina [43,44]. Otra alternativa de tratamiento es por vía oral y parenteral, las cuales tienen el mismo efecto que la intramuscular, pero en un periodo de tiempo más corto. La terapia por vía parenteral e intramuscular es recomendada únicamente para pacientes con imposibilidad de recibir alimentos o medicamentos vía oral o para aquellos que adquieren enfermedad diarreica o que cursan con emesis frecuente [45].

El mantenimiento del tratamiento depende de la severidad de la anemia, pudiéndose extender hasta 4 o 6 meses y en otros casos ser indefinido. La respuesta al tratamiento se evidencia antes de que finaliza la primera semana, disminuye gradualmente el VCM, aumentan los niveles de hemoglobina, se normalizan las concentraciones de las células de la línea blanca y a medida que avanza el tratamiento el conteo de eritrocitos alcanza los valores normales. El VCM se normaliza durante las primeras semanas y se mantiene estable durante todo el tratamiento, sin embargo, los síntomas neurológicos pueden o no mostrar un avance en tan corto tiempo, requieren de un periodo de tratamiento más largo y constante, que normalice todos los procesos fisiológicos y metabólicos que se vieron afectados [42–47].

Conclusiones

Es importante valorar el impacto que tienen alteraciones hematológicas sobre la función nerviosa, en este estudio se relaciona solo la anemia megaloblástica con el déficit neurológico, respecto a esto se realizaron múltiples estudios en personas de edad avanzada, los cuales concluyen que quienes presentaban deficiencias de vitamina B12 en su sangre tenían habilidades cognitivas menores y resultaron tener menos volumen cerebral total. Un equipo británico realizó estudios que apoyan estos hallazgos [47].

El diagnóstico diferencial de procesos asociados a déficit neurológico y a la degeneración de los cordones posteriores medulares es de vital importancia para realizar un enfoque correcto y un tratamiento adecuado.

Cuando exista deficiencia de ácido fólico es importante descartar el déficit de vitamina B12 antes de comenzar el tratamiento con ácido fólico, ya que si el déficit de folato es aislado las manifestaciones neurológicas pueden ser más graves.

Perspectivas futuras

Con este estudio se amplía un tema que, aunque es común, a veces pasa por alto y no se tiene en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de muchas enfermedades. Se busca que el clínico realice una buena interpretación e interiorización de los conceptos mencionados y realice un mejor enfoque clínico a todas aquellas personas que debuten con alteraciones neurológicas y tengan factores de riesgo para presentar enfermedades hematológicas. Así, se evitan hospitalizaciones prolongadas, tratamientos y diagnósticos inadecuados. De esta manera se contribuye a mejorar la situación económica de los centros de servicio y hacemos que esta enfermedad no sea un agravante para la salud pública.

Según datos epidemiológicos y estadísticos reportados, se espera un aumento en la incidencia de trastornos neurológicos tanto como los hematológicos en los próximos años, por lo cual es importante el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas, pero más importante aún el desarrollo de modelos de promoción y prevención por parte de los grupos de salud pública y de esta manera impactar en el desarrollo y evolución de la enfermedad evitando que avance hasta las últimas fases y desarrolle complicaciones que pongan en peligro la vida y la integridad de las personas.

Literatura citada

1. Venkatramanan S, Armata IE, Strupp BJ, Finkelstein JL. **Vitamin B-12 and Cognition in Children.** *Adv* 2016; 7(5):879-88. DOI:10.3945/an.115.012021
2. Kocaoglu C, Akin F, Caksen H, Böke SB, Arslan S, Aygün S. **Cerebral atrophy in a vitamin B12-deficient infant of a vegetarian mother.** *J Health Popul Nutr* 2014; 32(2):367-71.
3. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, Fulla Y, Dulac O, Chéron G. **Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment.** *Pediatr Emerg Care* 2008; 24(8):538-41. DOI: 10.1097/PEC.0b013e318180ff32
4. Green R, Datta-Mitra A. **Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes.** *Med Clin North Am* 2017; 101(2):297-317. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.013
5. Green R. **Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist.** *Blood* 2017; 129(19):2603-11. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186
6. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. **Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia.** *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD004514.
7. Kvestad I, Hysing M, Shrestha M, Ulak M, Thorne-Lyman AL, Henjum S, et al. **Vitamin B-12 status in infancy is positively associated with development and cognitive functioning 5 y later in Nepalese children.** *Am J Clin Nutr* 2017; 105(5):1122-31. DOI: 10.3945/ajcn.116.144931
8. de Benoist B. **Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies.** *Food Nutr Bull* 2008; 29(2 Suppl):S238-44.
9. Sarmiento OL, Parra DC, González SA, González-Casanova I, Forero AY, Garcia J. **The dual burden of malnutrition in Colombia.** *Am J Clin Nutr* 2014; 100(6):1628S-35S. DOI: 10.3945/ajcn.114.083816
10. Stabler SP, Allen RH. **Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem.** *Annu Rev Nutr* 2004; 24:299-326. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440
11. Bahadir A, Reis PG, Erduran E. **Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency.** *J Paediatr Child Health* 2014; 50(9):721-5. DOI: 10.1111/jpc.12652
12. Al Khatib L, Obeid O, Sibai AM, Batal M, Adra N, Hwalla N. **Folate deficiency is associated with nutritional anaemia in Lebanese women of child-bearing age.** *Public Health Nutr* 2006; 9(7):921-7.
13. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, Deprem C, Gunes G, Genc MF, et al. **The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey.** *BMC Public Health* 2010; 10:329. DOI: 10.1186/1471-2458-10-329
14. McLean E, de Benoist B, Allen LH. **Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide.** *Food Nutr Bull.* 2008; 29(2 Suppl):S38-51. DOI: 10.1177/15648265080292S107
15. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Lobelo F. **Vitamin B12 concentration and its association with sociodemographic factors in Colombian children: Findings from the 2010 National Nutrition Survey.** *Nutrition* 2016; 32(2):255-9. DOI: 10.1016/j.nut.2015.08.019
16. Grossman A, Yousem D. **Enfermedades no degenerativas de la columna vertebral.** *Neuroradiología* 2007; 17:804-805.
17. Demir N, Koc A, Üstyoğ L, Peker E, Abuhandan M. **Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment.** *J Paediatr Child Health* 2013; 49(10):820-4. DOI: 10.1111/jpc.12292
18. Kumar N, Gross J, Ahlskog E. **Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration.** *Neurology* 2004; 63:33-39. DOI: 10.1212/01.wnl.0000132644.52613.fa
19. Allen LH. **Causes of vitamin B12 and folate deficiency.** *Food Nutr Bull* 2008; 29(2 Suppl):S20-34; discussion S35-7. DOI: 10.1177/15648265080292S105
20. Dominguez LJ, Barbagallo M. **Nutritional prevention of cognitive decline and dementia.** *Acta Biomed* 2018; 89(2):276-290. DOI: 10.23750/abm.v89i2.7401
21. Black MM. **Micronutrient deficiencies and cognitive functioning.** *J Nutr* 2003; 133(11 Suppl 2):3927S-3931S. DOI: 10.1093/jn/133.11.3927S
22. Hoffbrand AV. **Anemias Megaloblásticas.** En: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamenson J, Loscalzo J. **Principios de Medicina Interna de Harrison. 19 ed.** Nueva York: McGrawHill; 2015.
23. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, Uauy R. **[Folate, vitamin B12 and human health].** *Rev Med Chil* 2012; 140(11):1464-75. DOI: 10.4067/S0034-98872012001100014
24. Burda P, Kuster A, Hjalmarson O, Suormala T, Bürer C, Lutz S, et al. **Characterization and review of MTHFD1 deficiency: four new patients, cellular delineation and response to folic and folinic acid treatment.** *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(5):863-72. DOI: 10.1007/s10545-015-9810-3
25. Coelho D, Kim JC, Mioussé IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, et al. **Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism.** *Nat Genet* 2012; 44(10):1152-5. DOI: 10.1038/ng.2386

26. Watkins D, Rosenblatt DS. **Lessons in biology from patients with inherited disorders of vitamin B12 and folate metabolism.** *Biochimie* 2016; 126:3-5. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.05.001
27. De Paz R, Hernández-Navarro F. **[Management, prevention and control of megaloblastic anemia, secondary to folic acid deficiency].** *Nutr Hosp* 2006; 21(1):113-9.
28. Tayem L, Litaïem N, Jones M, Zeglaoui F. **Reversible Facial Hyperpigmentation Associated With Vitamin B12 Deficiency.** *Nutr Clin Pract* 2017; 32(2):275-76. DOI: 10.1177/0884533616670380
29. Rodríguez De Santiago E, Ferre Aracil C, García García De Paredes A, Moreira Vicente VF. **Anemia perniciosa, del pasado al presente.** *Revista Clínica Española* 2015; 215(5): 276-84. DOI: 10.1016/j.rce.2014.12.013
30. Dror DK, Allen LH. **Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms.** *Nutr Rev* 2008; 66(5):250-5. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x
31. Black MM. **Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children.** *Food Nutr Bull* 2008; 29(2Suppl):S126-31. DOI: 10.1177/15648265080292S117
32. Rosenqvist J, Lahti-Nuutila P, Laasonen M, Korkman M. **Preschoolers' recognition of emotional expressions: relationships with other neurocognitive capacities.** *Child Neuropsychol* 2014; 20(3):281-302. DOI: 10.1080/09297049.2013.778235
33. Brooks BL, Sherman EMS, Strauss E. **NEPSY-II: a developmental neuropsychological assessment, second edition.** *Child Neuropsychol* 2009; 16:80-101.
34. Rojas Hernandez CM, Oo TH. **Advances in mechanisms, diagnosis, and treatment of pernicious anemia.** *Discov Med* 2015; 19(104):159-68.
35. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. **Localization in clinical neurology. 6th ed.** Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 657 p.
36. Stabler SP. **Clinical practice. Vitamin B12 deficiency.** *N Engl J Med* 2013; 368(2):149-60. DOI: 10.1056/NEJMcp1113996
37. González-Tarrío L, Fontana M, Romero J. **Degeneración combinada subaguda medular, una complicación infrecuente de un problema frecuente en la práctica clínica: el déficit de vitamina B 12.** *Med Fam SEMERGEN* DOI: 10.1016/S1138-3593(08)72352-9
38. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. **Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points.** *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(8):1215-25. DOI: 10.1515/cclm-2014-0818
39. Abyad A. **Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement.** *J Nutr Health Aging* 2002; 6(4):254-60.
40. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. **Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children.** *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(12):0-0. DOI: 10.1002/pbc.26698
41. de Paz R, Hernández-Navarro F. **[Management, prevention and control of megaloblastic anemia, secondary to folic acid deficiency].** *Nutr Hosp*. 2006; 21(1):113-9.
42. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, del Cura-González I, Martín-Fernández J, et al. **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; 12:394. DOI: 10.1186/1471-2458-12-394
43. Takasaki Y, Moriuchi Y, Tsushima H, Ikeda E, Koura S, Taguchi J, Fukushima T, Tomonaga M, Ikeda S. **[Effectiveness of oral vitamin B12 therapy for pernicious anemia and vitamin B12 deficiency anemia].** *Rinsho Ketsueki* 2002; 43(3):165-9.
44. Andrés E, Fothergill H, Mecili M. **Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy.** *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(2):249-56. DOI: 10.1517/14656560903456053
45. Cabrales Paffen A. **Neuropsychology and the localization of superior brain functions in fMRI with task studies.** *Acta Neurol Colomb* 2015; 31(2):92-100.
46. Martínez Gómez A. **Comunicación entre células gliales y neuronas II. Células gliales que forman mielina.** *Revista de Medicina e Investigación* 2014; 2(2):85-93. DOI: 10.1016/S2214-3106(15)30003-0
47. Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, Decarli C, Evans DA, Morris MC. **Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: a cross-sectional examination.** *Neurology* 2011; 77(13):1276-82. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182315a33

