

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Es realmente útil el cribado neonatal del déficit de vitamina B12?

Suárez Cabezas S¹, Pérez Moneo B²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Sara Suárez Cabezas: sara.scabezas@gmail.com

Palabras clave en español: deficiencia de vitamina B12; tamizaje neonatal; trastornos del neurodesarrollo.

Palabras clave en inglés: vitamin B12 deficiency; neonatal screening; neurodevelopmental disorders.

Fecha de recepción: 21 de mayo de 2025 • **Fecha de aceptación:** 30 de mayo de 2025

Fecha de publicación del artículo: 11 de junio de 2025

Evid Pediatr. 2025;21:21.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Suárez Cabezas S, Pérez Moneo B. ¿Es realmente útil el cribado neonatal del déficit de vitamina B12? Evid Pediatr. 2025;21:21.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2025;21:21>.

©2005-25 • ISSN: 1885-7388

Este es un artículo Open Access bajo la licencia

CC BY-NC-ND (Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas): <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

¿Es realmente útil el cribado neonatal del déficit de vitamina B12?

Suárez Cabezas S¹, Pérez Moneo B²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Sara Suárez Cabezas: sara.scabezas@gmail.com

Artículo original: Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, et al. Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening. Pediatrics. 2024 Aug 1;154(2):e2023064809.

Resumen

Conclusiones de los autores: el cribado neonatal para el déficit de vitamina B12 reduce 4 veces el riesgo de desarrollar síntomas en el primer año de vida en comparación con poblaciones no sometidas a cribado.

Comentario de los revisores: actualmente, no hay suficiente evidencia para recomendar el cribado neonatal universal del déficit de vitamina B12. Aunque la detección temprana es clave para prevenir secuelas permanentes, faltan datos precisos sobre la tasa de falsos positivos y negativos. Dado que el tratamiento es altamente eficaz, el despistaje precoz ante la mínima sospecha clínica podría ser una alternativa suficiente. Además, dado que el déficit de vitamina B12 puede causar síntomas y complicaciones desde el embarazo, el cribado prenatal podría ser una estrategia más adecuada.

Palabras clave: deficiencia de vitamina B12; tamizaje neonatal; trastornos del neurodesarrollo.

Is newborn screening for Vitamin B12 deficiency really useful?

Authors' conclusions: neonatal screening for vitamin B12 deficiency reduces the risk of developing symptoms in the first year of life by a factor of 4 compared to unscreened populations.

Reviewers' commentary: currently, there is insufficient evidence to recommend universal neonatal screening for vitamin B12 deficiency. While early detection is crucial to preventing permanent sequelae, precise data on false-positive and false-negative rates are lacking. Given the high efficacy of treatment, early case detection based on clinical suspicion may be a sufficient alternative. Furthermore, since vitamin B12 deficiency can cause symptoms and complications as early as pregnancy, prenatal screening could be a more appropriate strategy.

Key words: vitamin B12 deficiency; neonatal screening; neurodevelopmental disorders.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la incidencia acumulada de déficit de vitamina B12 (DVitB12) sintomático en relación con la realización o no de cribado neonatal de DVitB12.

Diseño: estudio de cohortes retrospectivo.

Emplazamiento: Red de Vigilancia Pediátrica de Alemania (ESPED), formada por 346 unidades pediátricas (hospitales y centros pediátricos sociales).

Población de estudio: criterios de inclusión: pacientes menores de 12 meses, diagnosticados en 2021 y 2022 de DVitB12 mediante cribado neonatal positivo o clínica sugestiva confirmada analíticamente. Cohorte del factor a estudio: área de Hanover, Heidelberg y Múnich, donde se realizó un cribado neonatal piloto para DVitB12 (31 casos). Cohorte control: resto de Alemania, donde no se realizó cribado (30 casos). La tasa de notificación al ESPED se estimó en un 34%, dato que se utilizó para estimar la incidencia real (factor de 2,9 = 91 casos de DVitB12 detectados por los laboratorios (31 casos reportados al ESPED). Se consideró como población de

referencia el promedio anual de recién nacidos vivos (RNV) en cada área (688 200 RNV para Hanover y Múnich y 584 800 RNV para el resto de Alemania). Se excluyeron casos sintomáticos pertenecientes al área de Heidelberg por falta de datos.

Medición del resultado: se estimó la incidencia de DVitB12 sintomático en la población donde se realizó el cribado y en la población donde no se realizó. Se calculó la *odds ratio* (OR) mediante el test exacto de Fisher con un intervalo de confianza del 95% (IC 95), así como el número necesario para cribar (NNC).

Resultados principales: se detectaron 4 casos con DVitB12 sintomático en la cohorte con cribado (688 200) frente a 14 casos en la cohorte sin cribado (584 800), con una OR de 4,12 (IC 95: 1,29 a 17,18). El NNC fue de 1:57 350 (o 1:19 800 aplicando el factor de corrección por infranotificación al ESPED). Edad al diagnóstico: 26 días con rango intercuartílico (RIC) 17-35 en cohorte con cribado frente a 150 (RIC 84-210) sin cribado. Los síntomas al diagnóstico más frecuentes fueron: hipotonía (68%), anemia (58%) y retraso en el desarrollo (44%). Se encuentra como etiología del DVitB12: DVitB12 materno (59%, 23 casos) y malabsorción (2 casos).

Conclusión: la implementación de un programa de cribado neonatal para el DVitB12 reduce el riesgo de desarrollar síntomas de esta deficiencia en el primer año de vida en un factor de 4, en comparación con poblaciones no sometidas a cribado.

Conflicto de intereses: además de los relacionados con las fuentes de financiación, los doctores Hoffmann, Janzen y Röschinger participan en otros estudios piloto en relación con el cribado neonatal que incluyen el DVitB12 en RNV.

Fuente de financiación: el doctor Mütze recibió una subvención de investigación (Stiftungsmittel) otorgada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Heidelberg. Además, la Fundación Dietmar Hopp financió el trabajo sobre el cribado neonatal realizado por los doctores Mütze y Kölker.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el DVitB12 puede generar manifestaciones neurológicas significativas, y aunque el tratamiento suele revertir los síntomas, en algunos casos pueden persistir secuelas¹. Este estudio evalúa si el cribado neonatal permite una detección temprana de DVitB12 con el objetivo de comenzar el tratamiento lo antes posible.

Validez o rigor científico: el diseño del estudio es adecuado. Los criterios de inclusión y exclusión están bien definidos y son adecuados. No se especifica la población de referencia sobre la que se calcula la incidencia acumulada. De hecho, se utilizan poblaciones de referencia diferentes para el cálculo

de la incidencia total de DVitB12 y para el cálculo de DVitB12 sintomática, lo cual afecta a parte de los resultados. Las cohortes son representativas, pero la tasa de reporte al ESPED de los pacientes con cribado positivo fue baja (solo del 34%) y desconocida en relación con los casos sintomáticos, lo cual afecta a la validez interna del estudio. Por otro lado, se excluyeron los casos sintomáticos de uno de los tres laboratorios seleccionados inicialmente, dado que no se podían extraer los datos de cuáles habían recibido cribado y cuáles no. No mide adecuadamente la exposición ni la relación temporal de los acontecimientos, ya que los niveles de B12 no se evalúan simultáneamente en ambas cohortes: en la del cribado se mide a los 26 días y en la sin cribado a los 150 días. Se asume que los niveles de B12 al nacimiento en los pacientes sin cribado serían igualmente bajos, pero esto no puede afirmarse, ya que el DVitB12 puede desarrollarse con el tiempo. Igualmente se presupone que los RNV con cribado negativo mantienen niveles normales a lo largo del tiempo. Por último, el nivel de vitamina B12 en la madre, aunque ha sido considerado como un factor etiológico, no se tiene en cuenta en el análisis a pesar de ser un factor confusor.

Importancia clínica: parece que la realización del cribado para DVitB12 permite una reducción moderada del riesgo de presentar síntomas por este motivo: riesgo relativo (RR) 4,1 (IC 95: 1,36 a 12,51), reducción absoluta de riesgo (RAR): 0,0018% (IC 95: 0,00044 a 0,00319) y NNC: 55 167 (IC 95: 31 348 a 229 674)*. La magnitud de este efecto parece importante, pero las limitaciones metodológicas comentadas anteriormente hacen que debamos interpretar estos datos con prudencia. Además, hay que tener en cuenta que, por un lado, el tratamiento de los casos sintomáticos revierte completamente la clínica en un 50-70% de los casos, y que, por otro, no existe evidencia actual sobre el beneficio del tratamiento precoz¹. Teniendo en cuenta esto, en este estudio el seguimiento de los pacientes es corto y no permite evaluar su impacto en la prevención final de secuelas. La técnica empleada para el cribado de DVitB12 es factible en nuestro medio y similar a la realizada en algunas regiones de nuestro país, donde la incidencia de DVitB12 detectado mediante esta técnica fue mayor a la indicada en el estudio (1:1989)³. Por último, este estudio confirma que la causa mayoritaria de DVitB12 es el déficit materno durante el embarazo y/o la lactancia⁴. Aunque en nuestro medio la suplementación universal con VitB12 no está recomendada durante el embarazo, si tenemos en cuenta que el DVitB12 materno puede asociar complicaciones durante el periodo perinatal⁵, el cribado durante el embarazo podría ser una estrategia preventiva alternativa y más costo-eficiente que el cribado neonatal.

Aplicabilidad: actualmente, no hay suficiente evidencia para recomendar el cribado neonatal universal del DVitB12. Si bien la detección temprana es crucial para prevenir secuelas

* Datos calculados por los autores con Calcpepedv².

permanentes, aún no se dispone de datos precisos sobre la tasa de falsos positivos (y sus posibles efectos adversos) ni de falsos negativos asociados a esta estrategia. Dado que el tratamiento es altamente eficaz, el despistaje precoz ante la mínima sospecha clínica podría ser una alternativa suficiente. Además, considerando que el DVitB12 puede causar síntomas y complicaciones desde el embarazo, el cribado prenatal podría ser una estrategia más efectiva y costo-eficiente.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

*Datos calculados por los autores con Calcupedev².

BIBLIOGRAFÍA

1. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Screening for vitamin B12 deficiency and other target diseases (homocystinuria, propionic acidaemia and methylmalonic aciduria) in extended newborn screening (ENS): IQWiG Reports – Commission No. S22-02. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2024 [en línea] [consultado el 29/05/2025]. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK607460/
2. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 29/05/2025]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/
3. Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, García Cazorla A, Navarro Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):195.
4. Gramer G, Fang Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mütze U, et al. Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. *J Pediatr.* 2020;216:165-172.e4.
5. Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnik CS. Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: A Systematic Review and Implications for Policy in India. *Front Endocrinol.* 2021;12:619176.