



Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo: Análisis epidemiológico y etiológico del déficit de vitamina B12 y ácido fólico en atención primaria.

Epidemiological and etiological analysis of vitamin B12 and folic acid deficiency in primary care.

Autor/es

Berta Mañas Lorente

Director/es

Melitón Blasco Oliete

Codirector/es

José María Peña Porta

ÍNDICE:

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1 <i>Epidemiología</i>	6
3.2 <i>Fisiología y metabolismo.</i>	6
3.3 <i>Manifestaciones clínicas.</i>	8
3.4 <i>Diagnóstico y pruebas complementarias.</i>	10
3.5 <i>Tratamiento y prevención.</i>	12
3.6 <i>COVID-19 y déficits vitamínicos.</i>	13
3.7 <i>Patología tiroidea y déficits vitamínicos.</i>	14
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. OBJETIVOS	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS	16
6.1 <i>Tipo de estudio y emplazamiento</i>	16
6.2 <i>Selección de pacientes</i>	16
6.3 <i>Motivos de exclusión y limitaciones del estudio</i>	16
6.4 <i>Variables del estudio</i>	17
6.5 <i>Consideraciones éticas</i>	17
6.6 <i>Ánalisis estadístico</i>	17
7. RESULTADOS	18
8. DISCUSIÓN	30
9. CONCLUSIONES	35
10. BIBLIOGRAFÍA	36
11. ANEXOS	40
ANEXO 1. Índice de comorbilidad de Charlson.	40
ANEXO 2 . Certificado CEICA.	41

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

Figura1. Metabolismo B12 y ácido fólico.	7
Figura 2. Covid 19 y Vitamina B12.	14
Figura 3. Histograma de la edad.	18
Figura 4. Diagrama de caja de la edad.	18
Figura 5. Diagrama de sectores. Tipo de déficit.	19
Figura 6. Histograma niveles ácido fólico.	19
Figura 7. Diagrama de caja niveles de ácido fólico.	20
Figura 8. Histograma niveles de B12.	20
Figura 9. Diagrama de caja niveles de B12.	21
Figura 10. Diagrama de sectores de causas de déficit.	21
Figura 11. Diagrama de sectores de las causas gástricas.	22
Figura 12. Diagrama de sectores causa farmacológica.	22
Figura 13. Diagrama de sectores de comorbilidades.	23
Figura 14. Diagrama de sectores patología tiroidea asociada.	23
Figura 15. Diagrama de sectores del tratamiento.	24
Figura 16. Diagrama de sectores vía de tratamiento.	24
Figura 17. Diagrama de caja niveles de B12 pretratamiento.	25
Figura 18. Diagrama de caja niveles de B12 postratamiento.	25
Figura 19. Diagrama de caja niveles de ácido fólico pretratamiento.	26
Figura 20. Diagrama de caja niveles de ácido fólico postratamiento.	26
Figura 21. Diagrama de barras. Niveles de B12 pretratamiento por grupos.	27
Figura 22. Diagrama de barras. Niveles de B12 postratamiento por grupos.	27
Figura 23. Diagrama de barras. Niveles de fólico pretratamiento por grupos.	28
Figura 24. Diagrama de barras. Niveles de fólico postratamiento por grupos.	28
Figura 25. Histograma Índice de Charlson.	29
Figura 26. Diagrama de caja Índice de Charlson.	29

1. RESUMEN

Objetivo: Análisis descriptivo de los pacientes con déficit de B12 y ácido fólico, según edad, sexo, niveles y tratamiento.

Análisis diagnóstico de las causas que pueden justificar el déficit, pudiendo ser farmacológica (metformina, inhibidor bomba de protones...), déficit nutricional o causa malabsortiva (gástrica o intestinal).

Diseño: Estudio observacional, descriptivo-analítico (epidemiológico y etiológico).

Emplazamiento: Centro de salud Delicias Sur de la provincia de Zaragoza.

Participantes: 73 pacientes con diagnóstico de déficit de B12 o fólico, o bien que conste la prescripción en la receta electrónica de estas sustancias.

Mediciones principales: Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio. Se realizó un análisis bivariado con carencia de vitamina B12 y ácido fólico y analizamos si existen causas que justifiquen el déficit.

Resultados: En el 53,4% de los pacientes no se encontró causa probable del déficit. La causa mayoritaria fue la farmacológica en un 34,3%, detrás de ésta se encuentran las causas gástricas con un 13,7% y dentro de ellas, la más prevalente fue la gastritis crónica 8,2%.

Conclusiones: La prevalencia de déficit en nuestro estudio es similar a la de la población general, un 4,9%, con una relación mujer/hombre de 2,1:1. En todos los pacientes fue un hallazgo casual en un análisis de rutina, siendo todos ellos déficits subclínicos. En más de la mitad de los pacientes, no se pudo establecer una causa que justificara el déficit. Todos los pacientes aumentaron los niveles con el tratamiento, aunque algunos no normalizaron sus cifras. Hallamos una posible asociación entre patología tiroidea y déficit de B12.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina B12; Deficiencia de ácido fólico, Anemia Megaloblástica, Atención primaria.

2. ABSTRACT

Objective: Descriptive analysis of patients with B12 and folic acid deficiency according to age, sex, levels and treatment.

Diagnostic analysis of the causes that can justify the deficit, which may be pharmacological (metformin, proton pump inhibitor...), nutritional deficit or malabsorption cause (gastric or intestinal).

Design: Observational, descriptive-analytical study (epidemiological and etiological).

Setting: Delicias Sur health center in the province of Zaragoza.

Participants: 73 patients with a diagnosis of B12 or folic acid deficiency, or the prescription of these substances in the electronic prescription.

Main measurements: Demographic, clinical and laboratory data were collected. A bivariate analysis was performed with vitamin B12 and folic acid deficiency and we will analyze if there are causes that justify the deficit.

Results: In 53.4% of the patients, no probable cause of the deficit was found. The majority cause was pharmacological in 34.3%, behind this are gastric causes with 13.7% and within them the most prevalent was chronic gastritis 8.2%.

Conclusions: The prevalence of deficit in our study is similar to that of the general population, 4.9%, with a female/male ratio of 2,1:1. In all patients it was a casual finding in a routine analysis, all of them being subclinical deficits. In more than half of the patients it was not possible to establish a cause that would justify the deficit. All patients increased their levels with treatment, although some did not normalize their values.

We found a possible association between thyroid disease and B12 deficiency.

Keywords: Vitamin B12 deficiency; Folic acid deficiency, Megaloblastic anemia, Primary care.

3. INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina B12 (también conocida como cobalamina) y de ácido fólico (B9) es relativamente común, con consecuencias clínicas importantes y variables.¹ Muchas veces resulta muy difícil esclarecer la etiología de estas patologías. En este trabajo investigamos las causas que pueden justificar el déficit: farmacológica (metformina, inhibidor bomba de protones...), déficit nutricional, causa malabsortiva (gástrica o intestinal), etc.^{2,3}

Los valores normales según nuestro laboratorio de referencia están entre 160-950 pg/mL para la B12 y 3,1-19,9 ng/mL para el ácido fólico.

3.1 Epidemiología

Es frecuente detectar niveles de vitamina B12 (B12) y ácido fólico (fólico) por debajo de los rangos de normalidad establecidos por los laboratorios de referencia. Despues del déficit de hierro, la deficiencia de B12 y folato, son las causas más importantes de anemia nutricional.¹ Actualmente son patologías que están aumentando su prevalencia debido al aumento de población vegetariana y vegana.

La prevalencia del déficit de vitamina B12 es difícil de precisar, pudiendo variar desde 5%-60% según las poblaciones. La deficiencia clínica de vitamina B12 con manifestaciones hematológicas y neurológicas es relativamente poco frecuente, sin embargo, la deficiencia subclínica afecta a un gran porcentaje de la población general.^{4,5}

Hay varios factores que interfieren en la prevalencia de estos déficits, pudiendo observar un pico de incidencia en las personas mayores de 60 años, debido a la alta prevalencia de malabsorción de vitamina B12 asociada a la gastritis atrófica y la creciente prevalencia de anemia perniciosa con la edad avanzada. El déficit se encuentra en una proporción mujer:hombre de 1,6:1,0. Es más común en embarazadas, lactantes, pacientes con antecedentes familiares de anemia y pacientes con enfermedades asociadas como la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, vitíligo, etc.^{4,6}

Dada la alta prevalencia de estos déficits en Atención Primaria, sería de mucha utilidad establecer en un posterior estudio, un protocolo diagnóstico-terapéutico para facilitar el manejo de estos pacientes y conocer los criterios de derivación a otros especialistas.

3.2 Fisiología y metabolismo.

La vitamina B12 contribuye en la síntesis del ADN, la producción de eritrocitos y juega un papel importante en el funcionamiento del sistema nervioso. El organismo es incapaz de sintetizar esta vitamina, por lo que la obtenemos a partir de los alimentos de origen animal. Su absorción depende del Factor Intrínseco (FI) sintetizado en las células parietales del

estómago. El ácido gástrico degrada el pepsinógeno en pepsina, capaz de separar la vitamina B12 de los alimentos para que posteriormente pueda unirse al FI en el intestino delgado y pueda ser absorbida en el ileon.⁷ La cantidad diaria recomendada es de 2,4 µg para hombres y mujeres no embarazadas, 2,6 µg para mujeres embarazadas, 2,8 µg para mujeres en lactancia y 1,5–2 µg para niños de hasta 18 años.

El ácido fólico es otra vitamina del complejo B, la cual sí podemos sintetizar a través de nuestra flora intestinal y cuyo aporte proviene en menor medida de los alimentos. Es importante en la formación de los glóbulos rojos e interviene en la síntesis de sustancias necesarias para la correcta formación de ADN. Su acción es muchas veces conjunta con la vitamina B12. La cantidad diaria recomendada de ácido fólico para los adultos es de 400 microgramos (mcg).^{4,5}

Gracias a la circulación enterohepática y las reservas corporales, el déficit de B12 puede no hacerse notar hasta 3-4 años después de la insuficiencia de aporte. No ocurre lo mismo con el ácido fólico, cuyas reservas corporales son escasas y su déficit se hace notar alrededor de los 4 meses tras la carencia de aporte.⁸

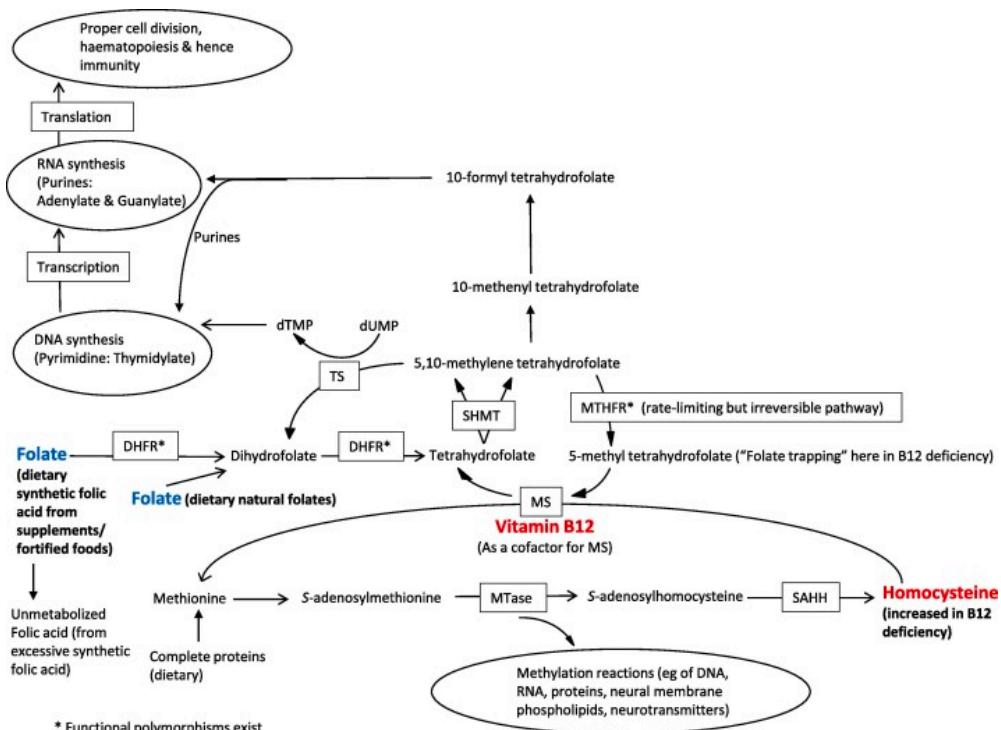


Figura1. Metabolismo B12 y ácido fólico.

DHFR, dihidrofolato reductasa; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; MS, metionina sintasa; MTase, metiltransferasa; MTHFR, metilentetrahidrofolato reductasa; SAHH, S-adenosilhomocisteína hidrolasa; SHMT, serina hidroximetiltransferasa; TS, timidilato sintasa.⁹

3.3 Manifestaciones clínicas.

La manifestación clínica más común en el déficit de B12 son los síntomas neurológicos, principalmente parestesias simétricas en las piernas, pero también provoca deterioro cognitivo, pérdida de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria, alteraciones de la marcha y arreflexia. Otras manifestaciones pueden ser de carácter hematológico (pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia macrocítica y megaloblástica), cutáneo (hiperpigmentación, ictericia, vitílico) y digestivo (anorexia, dispepsia, diarrea, glositis). También se ha descrito algún caso de infertilidad.^{1,4,5,10}

La deficiencia de cobalamina también puede causar indirectamente una deficiencia funcional de folato.

El déficit de ácido fólico puede provocar la misma sintomatología (anemia, glositis, diarrea, confusión...), a excepción de la clínica neurológica, que es exclusiva del déficit de B12, por lo que al encontrar ésta clínica deberíamos descartar que haya un déficit de vitamina B12 asociado.^{11,12}

En muchas ocasiones, estos déficits pasan desapercibidos debido a que estos pacientes presentan síntomas vagos e inespecíficos como fatiga, mareo e irritabilidad, lo que genera problemas complejos en el diagnóstico y el tratamiento.¹³

A continuación se detalla más en profundidad la clínica más frecuente y relevante de estos déficits.

3.3.1 Manifestación hematológica

La presentación hematológica de la deficiencia de cobalamina varía desde el aumento del volumen corpuscular medio y la hipersegmentación de neutrófilos, cuyos síntomas son los propios de la anemia (debilidad, astenia, mareo, palpitaciones, sudoración, etc), hasta síntomas debidos a anemia severa (angor, disnea de esfuerzo, fatiga) o síntomas relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva (edema de tobillo, ortopnea y nicturia).

En ocasiones se puede encontrar pancitopenia, pudiendo aparecer muy raras veces púrpura a causa de la trombocitopenia.

El déficit de ácido fólico se presenta con la misma sintomatología y alteraciones del hemograma.^{3,5}

3.3.2 Manifestaciones neurológicas

La falta de B12 puede tardar varios años en revelarse, por ello las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden encontrarse de forma aislada antes de notar anomalías en el hemograma y con frecuencia son irreversibles.

La clínica neurologica es la manifestación más típica del déficit de B12.

Podemos observar mielopatía, neuropatía, demencia y con menor frecuencia, atrofia del nervio óptico.

La manifestación de la médula espinal es la degeneración combinada subaguda (SCD), la cual se caracteriza por parestesias simétricas, alteración del sentido de la posición y paraparesia o tetraparesia espástica. Otros síntomas muy frecuentes son la inestabilidad de la marcha con Romberg positivo en la exploración, el signo de Lhermitte (descargas eléctricas a lo largo de la espalda asociado a parestesias en los brazos, desencadenado por la flexión de la cabeza) y pérdida de sensación vibratoria.^{5,11} La neuropatía periférica aislada es menos frecuente.

La deficiencia de vitamina B12 se ha correlacionado negativamente con el funcionamiento cognitivo en sujetos sanos de edad avanzada. Los síntomas incluyen lentitud mental, deterioro de la memoria, déficit de atención, demencia, alucinaciones, irritabilidad y depresión.

La neuropatía óptica ocurre ocasionalmente en pacientes adultos. Se caracteriza por una pérdida visual simétrica, indolora y progresiva.

En el contexto de un déficit exclusivo de ácido fólico no encontramos manifestaciones neurológicas.^{8,12}

3.3.3. Manifestaciones digestivas

En el déficit de B12 puede encontrarse, clínica de glositis (incluyendo dolor hinchazón y pérdida de las papilas de la lengua) e intolerancia a ciertos alimentos ácidos si nos encontramos en el contexto de una anemia perniciosa, debido a la gastritis atrófica con síntomas dispépticos, anorexia y diarrea.

En el déficit de ácido fólico se puede encontrar queilitis angular y los síntomas digestivos son similares pero más intensos.^{9,11}

3.4 Diagnóstico y pruebas complementarias.

3.4.1 Procedimiento diagnóstico.

El reto principal es el diagnóstico precoz, para evitar el daño neurológico irreversible. Sería recomendable un diagnóstico incluso antes del desarrollo de la anemia.

El diagnóstico de estos pacientes viene dado principalmente por la clínica y los datos del laboratorio. Los puntos de corte exactos para clasificar la deficiencia clínica y subclínica siguen siendo objeto de debate.

La causa de la deficiencia de cobalamina generalmente no se revela hasta que se realizan pruebas de laboratorio específicas, sin embargo, en el caso del déficit de ácido fólico resulta imprescindible realizar una buena anamnesis al paciente, dado que nos puede dar pistas sobre la posible etiología del déficit.^{11,12}

Para el diagnóstico de déficit de B12 mediante datos de laboratorio, debemos fijarnos en que los niveles estén por debajo de 160 pg/mL, determinando en ese caso las cifras de ácido metilmalónico, si éstas se encuentran bajas pasamos a mirar los anticuerpos anti factor intrínseco. Si estos anticuerpos están presentes podríamos llegar al diagnóstico de anemia perniciosa, si por el contrario están ausentes, tendríamos que pasar a determinar los niveles de gastrina. Si la gastrina se encuentra elevada tendremos el diagnóstico de anemia perniciosa, mientras que, si obtenemos niveles bajos debemos buscar otras causas.^{14,15}

Si el diagnóstico de la deficiencia de estas vitaminas es evidente, como el consumo de una dieta inadecuada o una intervención quirúrgica, no debe continuarse con el estudio etiológico. En el resto de los casos en los que no podamos llegar al diagnóstico de certeza, debemos recurrir a pruebas específicas como las hormonas de funcionamiento gástrico (pepsinógeno I y gastrina), anticuerpos anti parietales y anti factor intrínseco, test de absorción de Schilling, aspirado medular para descartar un síndrome mielodisplásico, endoscopio digestiva y estudio de tiroides.^{8,9,16}

3.4.2 ¿Cuándo debemos solicitar los niveles de B12 y fólico?

Se debe solicitar la determinación de vitamina B12 y ácido fólico en los pacientes que presenten riesgo de déficit. Estos son los pacientes sometidos a tratamiento crónico con metformina al menos 4 meses, con anti H2 o IBP durante más de un año, pacientes veganos o vegetarianos, lactantes de madres vegetarianas, consumidores de grandes cantidades de alcohol, pacientes con problemas de absorción intestinal y aquellos que tengan déficit de factor intrínseco.

Otro factor de riesgo es la edad por encima de los 75 años, pero en la actualidad no existe una recomendación para la detección masiva de vitamina B12 en los ancianos. Por el contrario su hallazgo resulta muy favorable debido a la dificultad para detectar los síntomas, dado que a estas edades suelen pasar desapercibidos y la existencia de un tratamiento seguro y efectivo. Por el contrario, la ausencia de una prueba diagnóstica fiable o “gold standard” hace que su detección no esté demasiado recomendada.^{10, 13}

En definitiva, no existen motivos para la determinación de B12 o ácido fólico, salvo que se presenten manifestaciones clínicas o los factores de riesgo anteriormente expuestos.^{8,14}

3.4.3 Pruebas complementarias para evaluar la absorción de cobalamina.

- La prueba de Schilling:

En la prueba de Schilling, se administra por vía oral cianocobalamina radiomarcada seguida de una dosis intramuscular sin marcar y se mide su excreción en la orina en las siguientes 24 h. En un individuo sano obtendremos en orina más del 5% de la dosis radiactiva y en un paciente con problemas de absorción obtendremos un porcentaje menor del 5%.^{11,15}

- Estudio de Funciones Gástricas:

En los niños, la evaluación del factor intrínseco (FI) y el contenido de ácido del jugo gástrico puede ayudar a diferenciar entre el síndrome de Imerslund-Gräsbeck (donde ambos están presentes), la anemia perniciosa juvenil (donde ambas faltan) y la deficiencia congénita de IF (donde la IF está ausente). En adultos ayuda a descartar el diagnóstico de anemia perniciosa, dado que en esta patología el pepsinógeno I está bajo o indetectable y la gastrina alta.^{12, 17}

3.4.3 Pruebas complementarias específicas.

-Aspirado medular:

Permite descartar síndromes mielodisplásicos o eritroleucemia, ya que son patologías que cursan con alteraciones hematológicas semejantes. En el déficit de fólico y B12 encontraremos células megaloblásticas.

-Endoscopia:

Es una prueba muy útil para el diagnóstico de anemia perniciosa, analizando mediante biopsia la pérdida de células parietales y principales, en el contexto de una gastritis atrófica.^{9,11,12}

3.5 Tratamiento y prevención.

3.5.1 Tratamiento déficit de B12.

El tratamiento se debe ajustar según la gravedad de los síntomas, independientemente de los datos obtenidos en el laboratorio. En los casos de clínica grave la dosis administrada debe ser de 1000 microgramos por vía parenteral cada 48h y control a las 3 semanas. Por el contrario en la clínica leve bastaría con la administración oral de 2000 microgramos al día.

Según esta pauta de recomendación en pacientes con clínica neurológica se debe iniciar el tratamiento directamente por vía parenteral.⁹

Por lo general, 1 mg/día de cobalamina administrado por vía intramuscular durante una semana, seguido de 1 mg/semana durante cuatro semanas y luego 1 mg/mes de por vida, es un régimen terapéutico apropiado.

Las dosis orales diarias de 1 a 2 mg también parecen ser adecuadas para pacientes que rechazan la terapia parenteral, que tienen malabsorción de cobalamina o anemia perniciosa, siempre que las reservas de cobalamina hayan sido suplidas rápidamente por la cobalamina parenteral.

Los pacientes con anemia perniciosa o de origen malabsortivo, deben mantener el tratamiento de por vida, dado que son causas irreversibles.^{8,16}

La corrección de la anemia megaloblástica tarda de 6 a 8 semanas. El control de la efectividad del tratamiento se hace midiendo el número de reticulocitos.

El recuento de reticulocitos aumenta después de 3 a 4 días y alcanza su punto máximo después de una semana por el contrario los neutrófilos hipersegmentados pueden permanecer en la sangre periférica hasta dos semanas.

En cuanto a la prevención del déficit se manejan dosis de 1000-2000 microgramos día por vía oral o 1000 microgramos al mes intramuscular.

3.5.2. Tratamiento del déficit de ácido fólico.

El tratamiento consiste en la administración de 400 a 1000 mcg 1 vez al día de ácido fólico por vía oral. Se considera suficiente incluso si existen defectos de malabsorción.

En caso de que el déficit de fólico asocie un déficit de B12, el tratamiento con ácido fólico puede empeorar el cuadro causando una polineuropatía, por lo que se debe tratar primero el déficit de B12.

En cuanto a la prevención de malformaciones del tubo neural durante el embarazo y la lactancia se aconseja 600 mcg/día, debiendo comenzar al menos 1 mes antes de la concepción y prolongarla durante todo el embarazo.^{13,16}

3.5.3. Tratamientos disponibles.

Se mencionan algunos de los múltiples fármacos que contienen estas vitaminas.

- Suplementos de ácido fólico: Acfol®, Bialfoli®, Zolico®.
- Suplementos B12: Trofalcon® , Optovite®, Riboflavina®, Almidon de arroz®, Vitamina B12®(Cianocobalamina).
- Suplementos B12+Fólico: Folidoce®

3.6 COVID-19 y déficits vitamínicos.

La evolución de los pacientes COVID es muy variable, se han propuesto deficiencias nutricionales para explicar estas diferencias. De hecho, la deficiencia de vitamina B12 es un denominador común entre los ancianos y los diabéticos, que casualmente son los individuos con un pronóstico más desfavorable. Por lo que se está investigando, si el manejo de las deficiencias de B12 afectará a la mortalidad o recuperación de COVID-19.

Se piensa que la deficiencia de B12 es un factor de riesgo modificable potencial en nuestra lucha contra COVID-19.

Esto podría explicarse por la relación que tiene el déficit de B12 con la alteración de la inmunidad, ya que como hemos comentado anteriormente, el déficit de B12 podría resultar en una "deficiencia secundaria de folato" lo que finalmente afectaría la síntesis de ADN y ARN que son vitales para la división celular, la hematopoyesis y por lo tanto, la inmunidad. Los pacientes con deficiencia de B12 tienen menor actividad de las células NK, recuento reducido de células CD8+ y linfopenia.

Es por esto, por lo que sería aconsejable en esta época de pandemia en la que vivimos actualmente, que los ancianos y las personas con diabetes mellitus, se realizaran pruebas periódicas para detectar estas deficiencias vitamínicas.^{18,19}

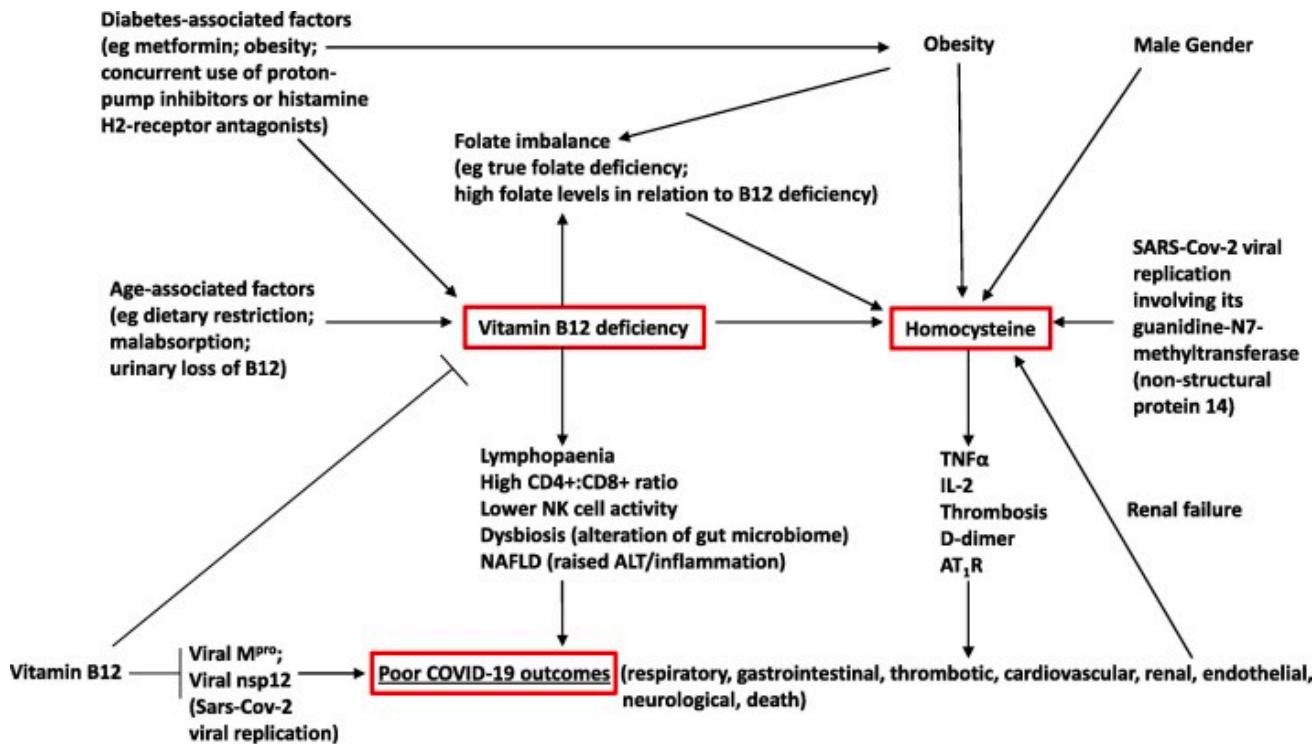


Figura 2. Covid 19 y Vitamina B12.

Resumen gráfico de la asociación de la deficiencia de vitamina B12 con biomarcadores de resultados adversos de COVID-19. AT1R, receptor de angiotensina II tipo 1; NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico; Mpro, principal polipéptido proteasa de Sars-Cov-2; nsp12, proteína no estructural 12 de Sars-Cov-2.²⁰

3.7 Patología tiroidea y déficits vitamínicos.

Se recogieron datos sobre la patología tiroidea presente en la muestra de pacientes del estudio, para poder esclarecer si existen relaciones de éstas con los déficits de vitamina B12 y ácido fólico.

Definimos los conceptos que aparecen en el estudio:

- Hipotiroidismo subclínico: es un diagnóstico basado en datos analíticos, ya que no produce ningún síntoma. Consiste en el hallazgo de una TSH alta, con unas hormonas tiroideas (T3 y T4) normales.
- Hipertiroidismo subclínico: Al igual que el hipotiroidismo subclínico, es un hallazgo analítico, sin clínica o síntomas leves, que cursa con una TSH baja y hormonas tiroideas en rango de normalidad.

4. JUSTIFICACIÓN

El déficit de vitamina B12 y ácido fólico es relativamente frecuente y generalmente leve. En nuestro sector sanitario (sector III del SALUD) no existe un protocolo diagnóstico consensuado entre atención primaria y hospitalaria, tampoco un consenso definido para el tratamiento del déficit de vitamina B12.

Con este estudio pretendemos estudiar los pacientes con déficits de vitamina B12 y ácido fólico adscritos al cupo de un médico de familia. Realizaremos un estudio epidemiológico y analizaremos las causas que pueden justificar dicho déficit, así como el tratamiento prescrito para corregirlo.

Si los datos epidemiológicos obtenidos coinciden con los de otros estudios poblacionales, nos indicarán que tienen validez externa, y ampliaremos el análisis a los pacientes de los cupos de los 15 médicos de familia del centro de salud Delicias sur, centro al que pertenecen los pacientes analizados en este estudio. La muestra obtenida será lo suficientemente amplia para poder extraer conclusiones más significativas, consensuar con los especialistas en aparato digestivo de nuestro sector un protocolo diagnóstico (ya hemos realizado contactos al respecto) y realizar un estudio prospectivo sobre la dosis y vía adecuada para tratar el déficit de vitamina B12 en función de la etiología y severidad del déficit.

5. OBJETIVOS

1- Análisis descriptivo de los pacientes con déficit de B12 (niveles <160 pg/mL) y/o ácido fólico (niveles <3,1ng/mL), según las variables edad, sexo, niveles en laboratorio y presencia o ausencia de tratamiento.

2- Análisis etiológico de las causas que pueden justificar el déficit, pudiendo ser farmacológica (metformina, inhibidor bomba de protones, antiH2), déficit nutricional (dieta vegetariana o vegana) o causa malabsortiva (gástrica o intestinal).

3- Análisis de los pacientes con déficit que recibieron tratamiento farmacológico para corregirlo y vía de administración

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Búsquedas en PubMed y Google Scholar utilizando los términos "deficiencia de vitamina B12" y "deficiencia de ácido fólico", y selección de los artículos más relevantes y apropiados para el estudio. Se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson (anexo 1).

6.1 Tipo de estudio y emplazamiento

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal. El estudio se llevó a cabo en el centro de salud Delicias Sur de la provincia de Zaragoza, dotado del sistema OMI-AP (Organización y Management informático de la Atención Primaria), que recoge la historia clínica en atención primaria.

6.2 Selección de pacientes

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes asignados a un cupo de un único médico de atención primaria y se seleccionaron los pacientes con el diagnóstico de déficit de B12 o fólico, o bien, en cuya receta electrónica constara la prescripción de dichas sustancias, obteniéndose un total de 73 pacientes.

La captación de pacientes se realizó entre noviembre del 2019 hasta febrero del 2022 y la recogida de los datos, se llevó a cabo en marzo del 2022.

6.3 Motivos de exclusión y limitaciones del estudio

Del cupo de pacientes asociado a un médico de atención primaria, se excluyó a aquellos que presentaban valores por encima de 160 pg/mL en el caso de la B12 o por encima de 3,1 ng/mL en el caso del ácido fólico. Otro motivo de exclusión fue que a la hora de recoger los datos el paciente, ya no perteneciera al cupo de pacientes del médico.

El estudio se limita a los pacientes del cupo de un único médico, pero dado el elevado número de pacientes incluido, es suficiente para cumplir los objetivos. Al tratarse de pacientes pertenecientes a un solo centro de salud podrían existir problemas a la hora de extrapolar los resultados al resto de la población.

6.4 Variables del estudio

Se recogieron las variables edad, sexo, tratamiento (SI/NO), vía de tratamiento (oral/ intramuscular), hipertensión arterial(SI/NO), diabetes(SI/NO) y patología tiroidea (hipertiroidismo/hipotiroidismo/hipotiroidismo subclínico). Los valores de ácido fólico y vitamina B12 se recogieron en el momento del diagnóstico y en el último análisis de cada paciente.

Mediante una hoja de recolección de datos se anotaron las siguientes variables: dieta (vegano, vegetariano), consumo excesivo de alcohol, aumento de las necesidades (diálisis, neoplasias, hipertiroidismo), fármacos (metformina, IBP, anti H2), causa gástrica (anemia perniciosa, cirugía bariátrica, gastrectomía, Helicobacter pylori, gastritis atrófica) y causa intestinal (diarrea, cirugía, sobrecrecimiento bacteriano, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, parasitosis).

6.5 Consideraciones éticas

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (anexo2).

El estudio no supone ningún riesgo ni ninguna implicación para los pacientes o su familia. Tampoco supone ninguna implicación asistencial.

Los datos que se recogieron de la historia clínica están únicamente relacionados con el objetivo del estudio y solo tuvo acceso a ellos el director del trabajo, que a su vez, es responsable de dichos datos.

La autora del trabajo firmó un documento de confidencialidad y únicamente tuvo acceso a los datos pseudonimizados de los pacientes.

6.6 Análisis estadístico

Para la realización de todos estos análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Se realizó un análisis descriptivo.

7. RESULTADOS

De los 73 pacientes seleccionados 50 fueron mujeres, lo que supone el 68,5% de la muestra y 23 hombres que corresponde al 31,5%. La media de **edad** de los pacientes fue $48,44 \pm 4,729$ años (IC 95% 38,47-58,42). El rango de edades va desde 22 hasta 88 años. (Figura 3 y 4).

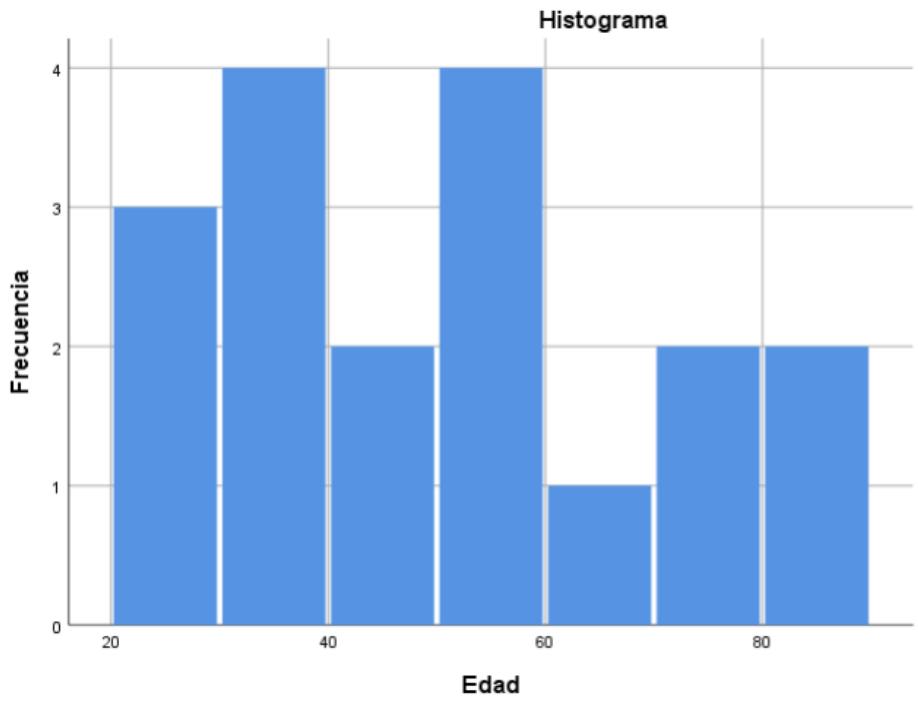


Figura 3. Histograma de la edad.

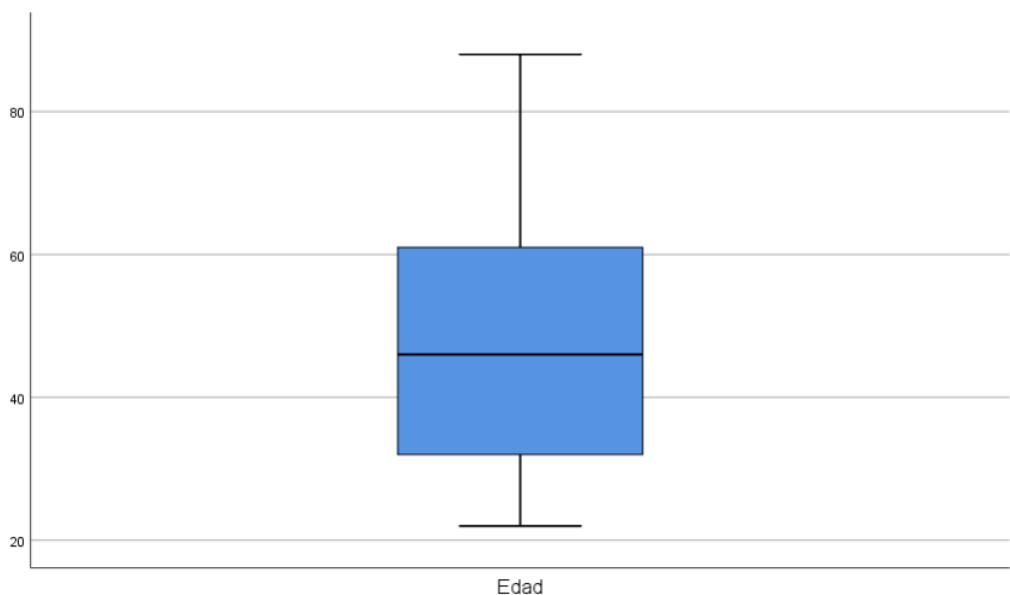


Figura 4. Diagrama de caja de la edad.

Se analizó el **tipo de déficit**, obteniendo 51 pacientes (69,9%) con déficit exclusivo de B12, 3 pacientes (4,1%) con déficit exclusivo de ácido fólico y 19 pacientes (26%) con déficit de B12 y ácido fólico simultáneamente. (Figura 5).

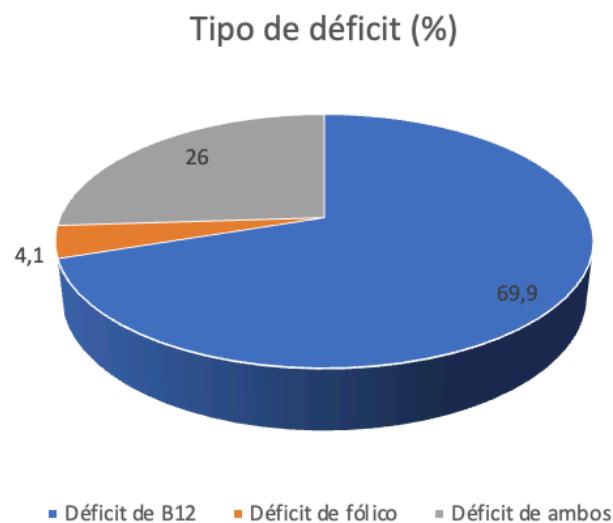


Figura 5. Diagrama de sectores. Tipo de déficit.

La media de **niveles de ácido fólico** en los pacientes que presentaban déficit según nuestro laboratorio de referencia fue de $2,22 \pm 0,13168$ ng/mL (IC 95% 1,94-2,49). El valor mínimo fue 0,99 ng/mL y el máximo 3 ng/mL. (Figura 6 y 7).

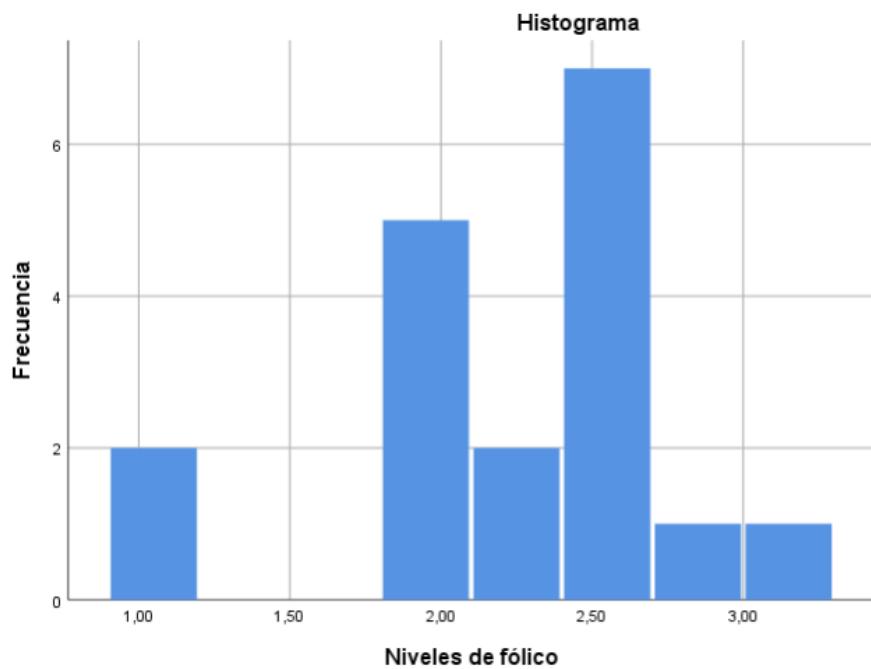


Figura 6.
Histograma
niveles ácido
fólico.

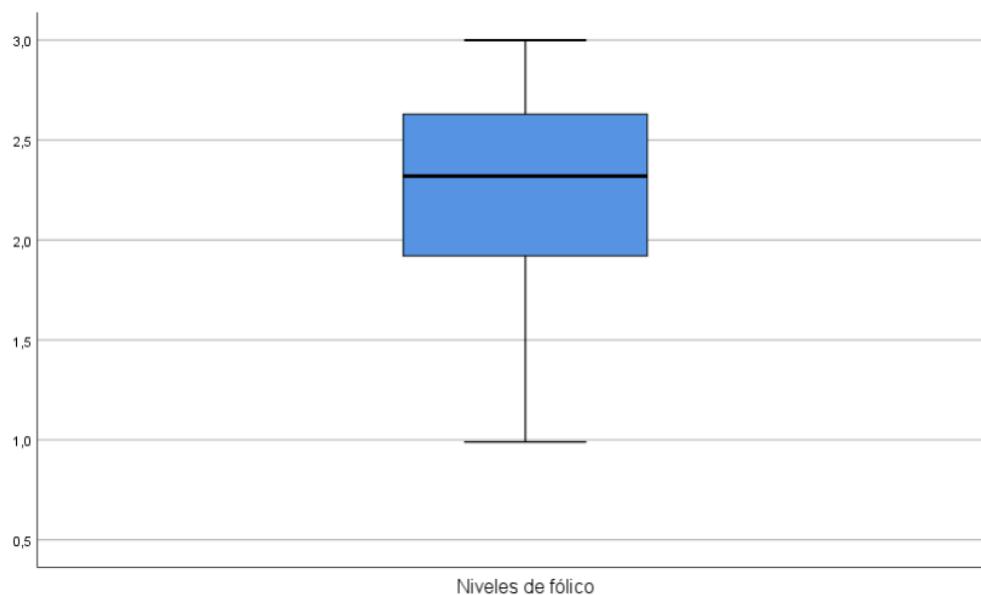


Figura 7. Diagrama de caja niveles de ácido fólico.

La media de **niveles de vitamina B12** en los pacientes que presentaban déficit según nuestro laboratorio de referencia fue de $122,33 \pm 5,396$ pg/mL (IC 95% 110,95-133,72). El valor mínimo fue 89 pg/mL y el máximo 158 pg/mL. (Figura 8 y 9).

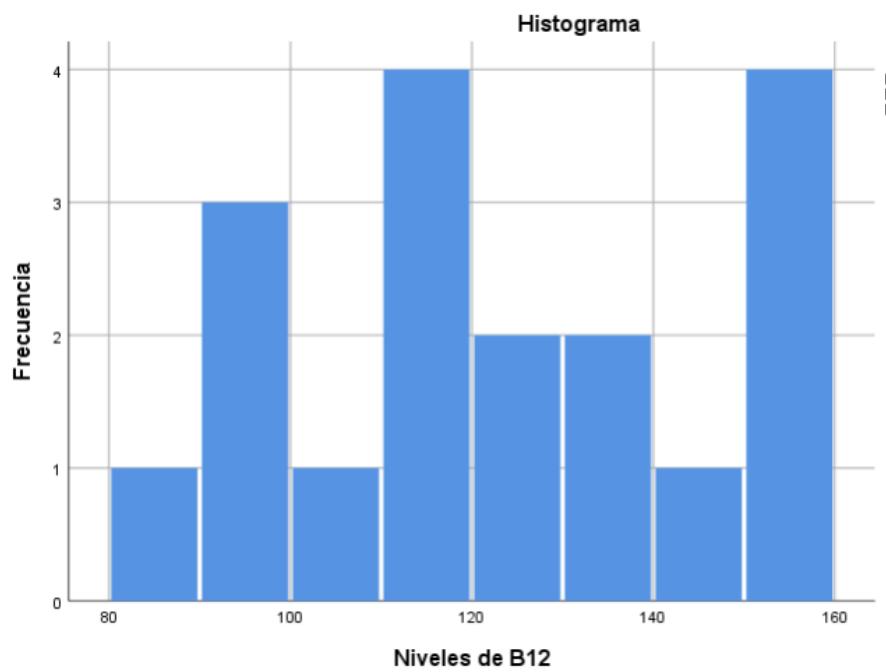


Figura 8. Histograma niveles de B12.

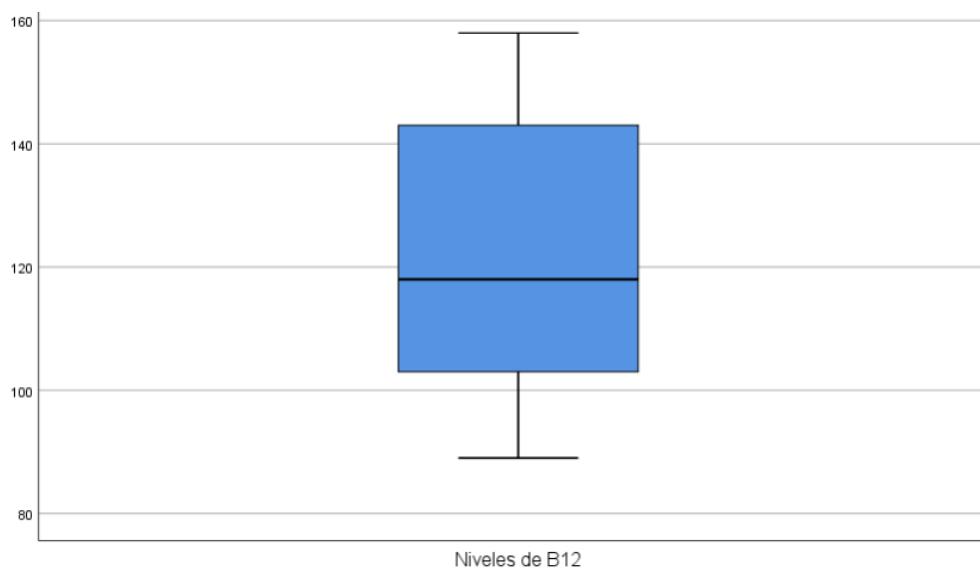


Figura 9. Diagrama de caja niveles de B12.

En cuanto al estudio de la **etología**, en 39 pacientes (53,4%) no se encontró la causa, en 1 paciente (1,4%) se debía al aumento de las necesidades por el síndrome de X frágil, en otro paciente (1,4%) a un consumo excesivo de alcohol, y en otro paciente (1,4%) a un déficit dietético (vegetariano). Por otro lado 6 pacientes (8,2%) tenían un origen gástrico, 21 pacientes (28,8%) tenían causa farmacológica y 4 pacientes (5,5%) presentaban una doble etiología (gástrica y farmacológica), sin embargo no se encontró ningún paciente con posible etiología intestinal. (Figura 10).

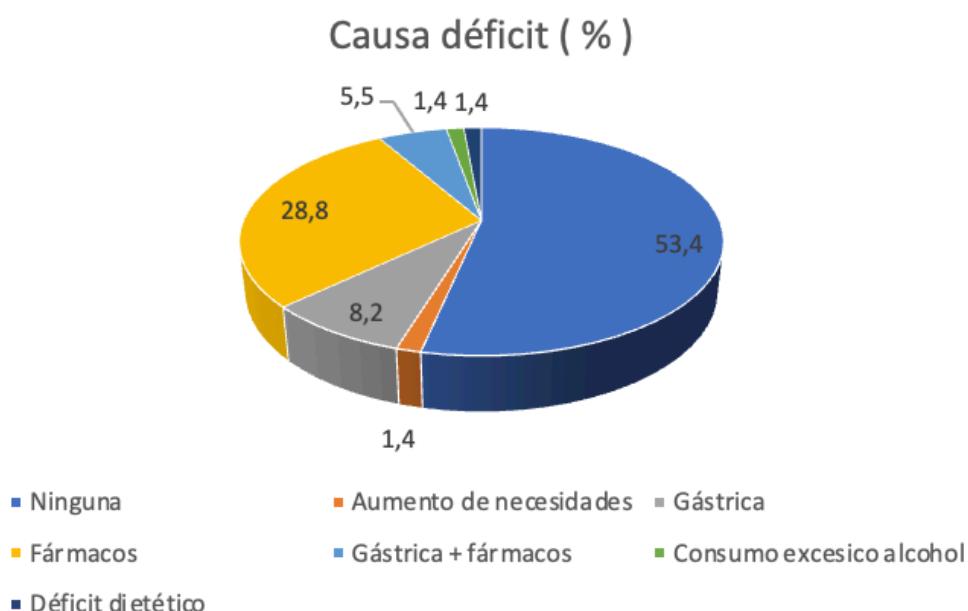


Figura 10. Diagrama de sectores de causas de déficit.

Dentro de las posibles **causas gástricas** obtuvimos 6 pacientes (8,2%) con gastritis crónica, 1 paciente (1,4%) con Helicobacter Pylori, otro (1,4%) con linfoma MALT, otro (1,4%) con antecedente de cirugía bariátrica y otro paciente (1,4%) sometido a una gastrectomía. (Figura 11).

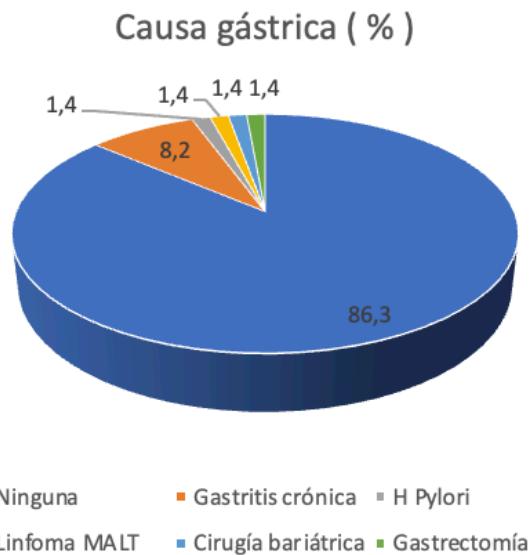


Figura 11. Diagrama de sectores de las causas gástricas.

Entre las **causas farmacológicas** separamos a los pacientes según los fármacos que más frecuentemente se atribuyen al déficit de estas vitaminas. Se recogió que 11 pacientes estaban en tratamiento con metformina (15,1%), 12 en tratamiento con omeprazol (16,4%), 1 paciente (1,4%) en tratamiento con ambos fármacos simultáneamente (metformina y omeprazol) y otro (1,4%) con famotidina y metformina. (Figura 12).

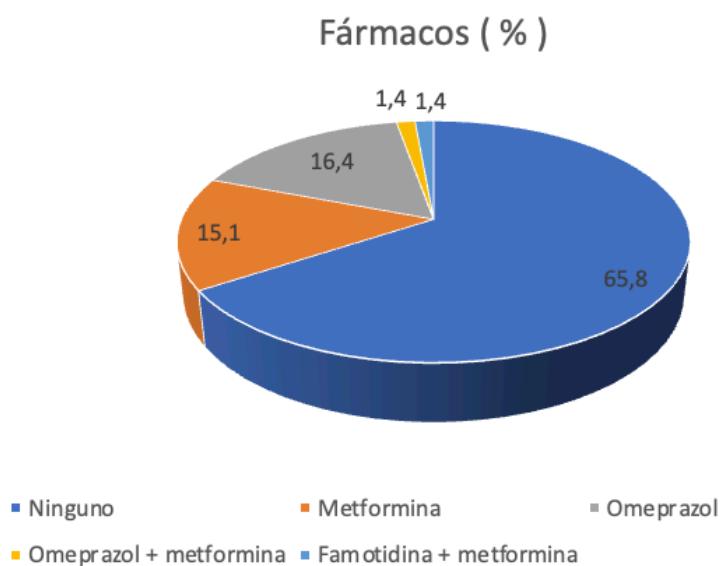


Figura 12. Diagrama de sectores causa farmacológica.

En el estudio incluimos **comorbilidades** como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) y obtuvimos el resultado de 25 pacientes (34,2%) con HTA, 4 pacientes (5,5%) con DM y 12 pacientes (16,4%) con ambas. (Figura 13).

También se estudió la existencia de **patología tiroidea** con resultado de 20 pacientes (27,4%) con hipotiroidismo subclínico, 4 pacientes (5,5%) con hipotiroidismo y 2 pacientes (2,7%) con hipertiroidismo subclínico. (Figura 14).

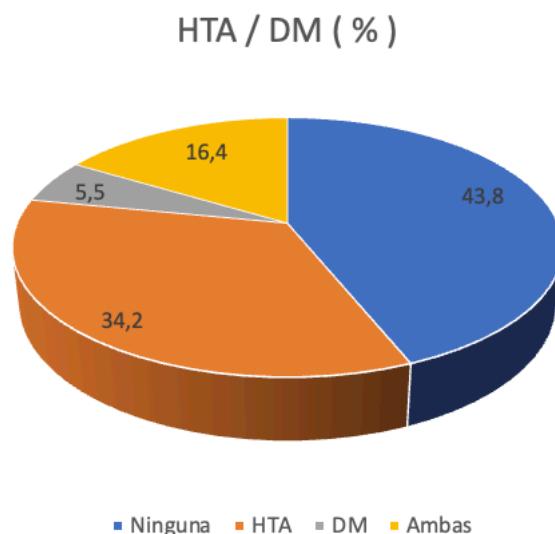


Figura 13. Diagrama de sectores de comorbilidades.

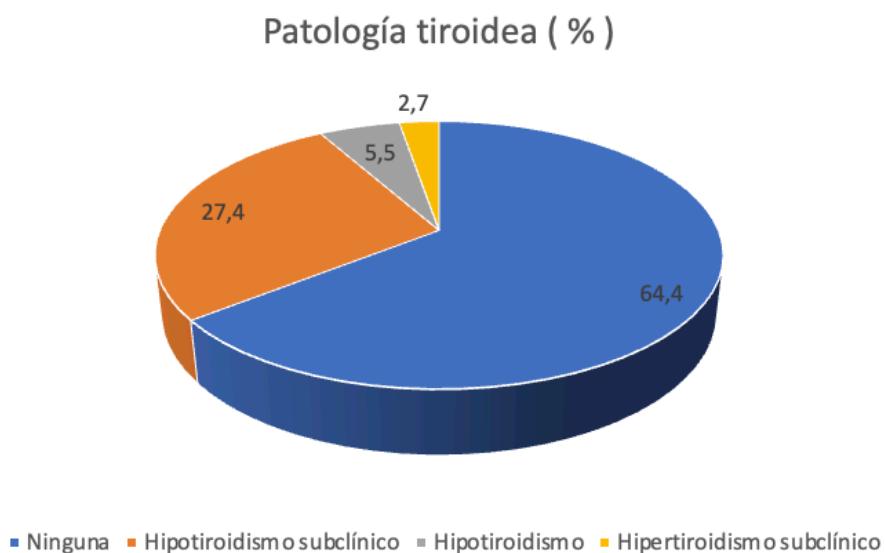


Figura 14. Diagrama de sectores patología tiroidea asociada.

En cuanto al **tratamiento**, 37 pacientes (50,7%) toman suplementos de vitamina B12, 1 paciente (1,4%) toma ácido fólico y 11 pacientes (15,1%) están en tratamiento con ambas vitaminas, mientras que 24 pacientes (32,9%) no siguen ningún tratamiento. (Figura 15). De los pacientes en tratamiento para estos déficits (49 pacientes), 10 pacientes (20,4%) lo hacen por vía intramuscular, mientras que 39 pacientes (79,6%) toman los suplementos por vía oral. (Figura16).

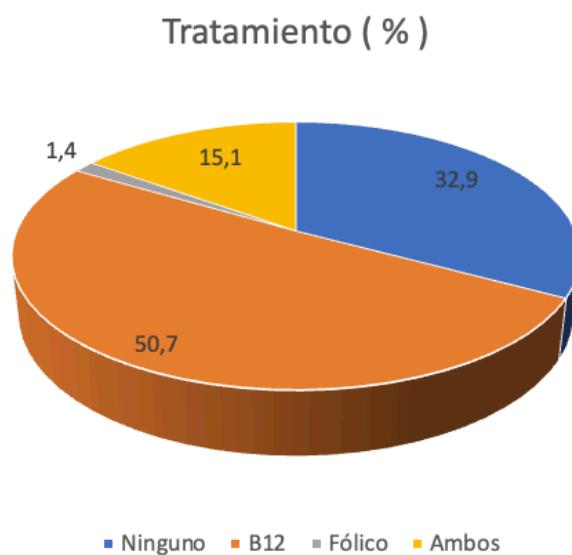


Figura 15. Diagrama de sectores del tratamiento.

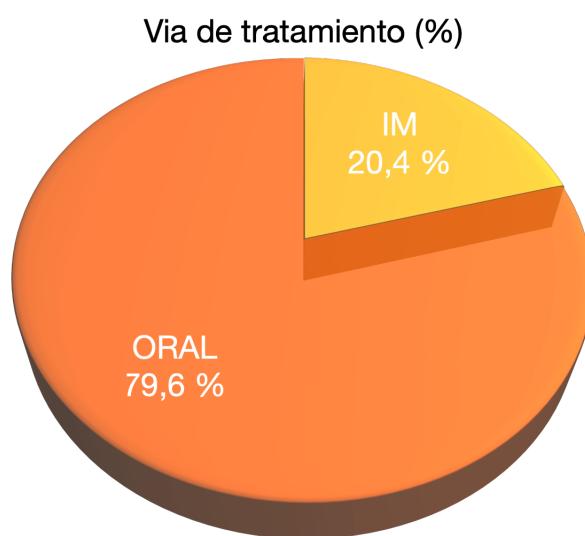


Figura 16. Diagrama de sectores vía de tratamiento.

Medimos los valores de **B12 y fólico tras recibir tratamiento**. En el caso de la B12 se obtuvo una media de $170,78 \text{ pg/mL} \pm 9,086 \text{ pg/mL}$ (IC 95% 151,61-189,95), con un valor mínimo de 111 pg/mL y máximo de 255 pg/mL. En el caso del ácido fólico se obtuvo una media postratamiento de 5,72 ng/mL (IC 95% 3,1-8,34), con un valor mínimo de 2 ng/mL y máximo de 18 ng/mL.

Adjuntamos diagramas comparativos valores pre y postratamiento. (Figura 17,18,19 y 20).

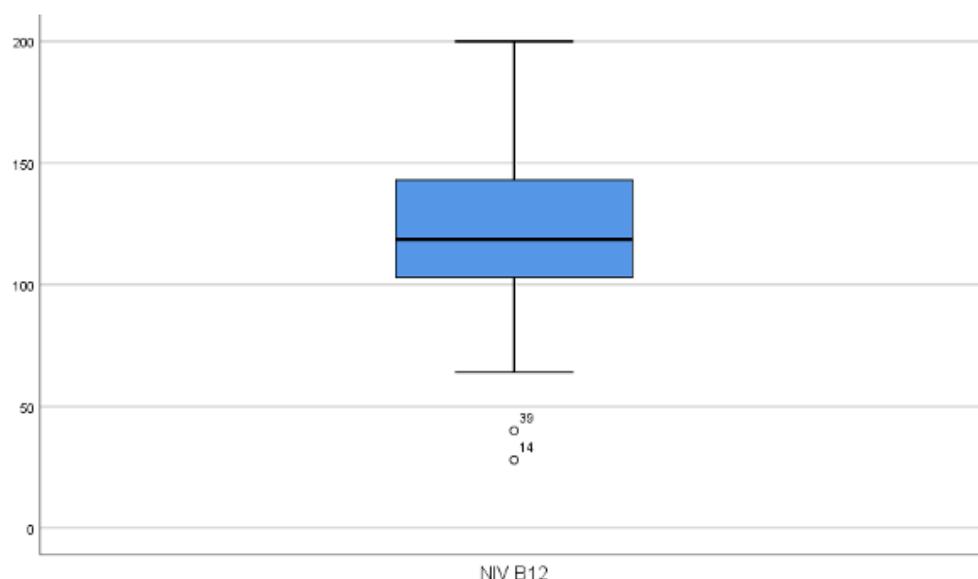


Figura 17. Diagrama de caja niveles de B12 pretratamiento.

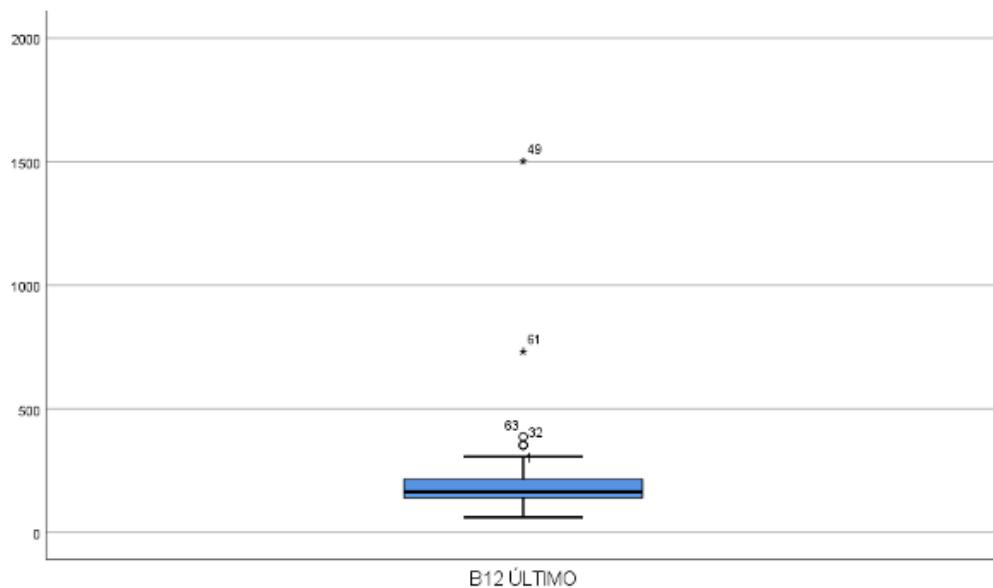


Figura 18. Diagrama de caja niveles de B12 postratamiento.

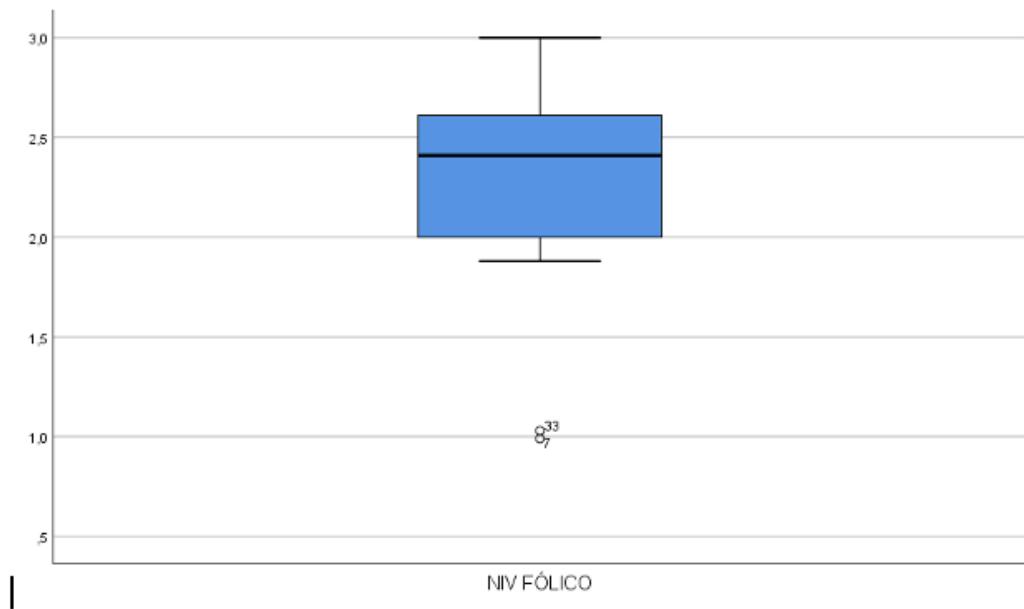


Figura 19. Diagrama de caja niveles de ácido fólico pretratamiento.

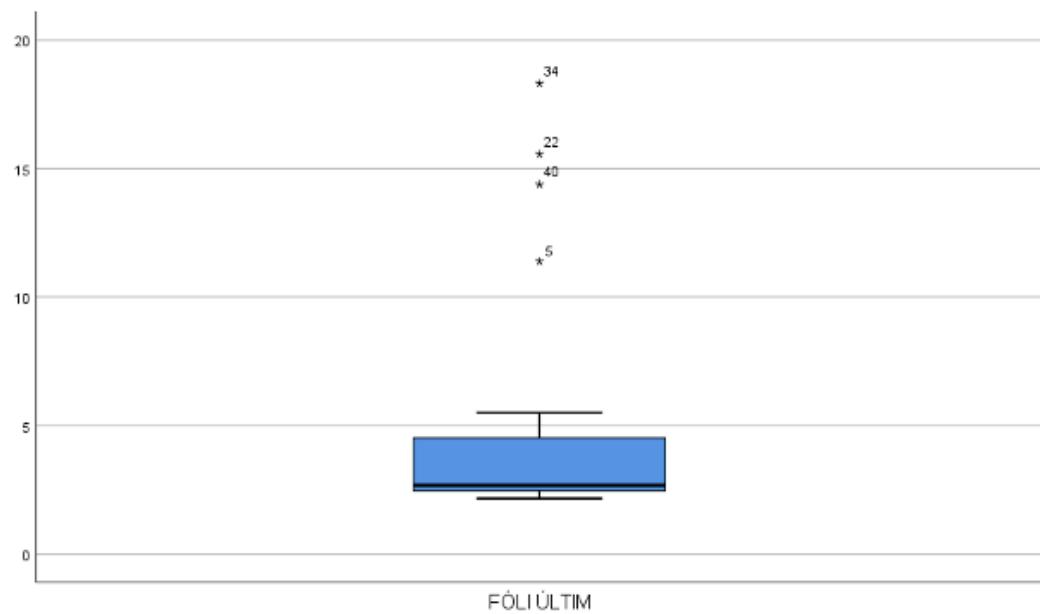


Figura 20. Diagrama de caja niveles de ácido fólico postratamiento.

Dividimos los **niveles de B12 en 3 rangos**, los pacientes con menos de 100 pg/mL que resultaron ser el 21,4%, los pacientes entre 100-130 pg/mL que corresponden al 38,6% y los pacientes con más de 130 pg/mL (déficit leve) que fueron el grupo mayoritario con un 40%. Después se hizo lo mismo con los niveles de B12 **postratamiento** para compararlos mediante los diagramas de barra. Obtuimos un 7,1% de pacientes con menos de 100 pg/mL, un 11,4% con niveles entre 100-130 pg/mL y un 81,4% con niveles de B12 mayores de 130 pg/mL. (Figura 21 y 22)

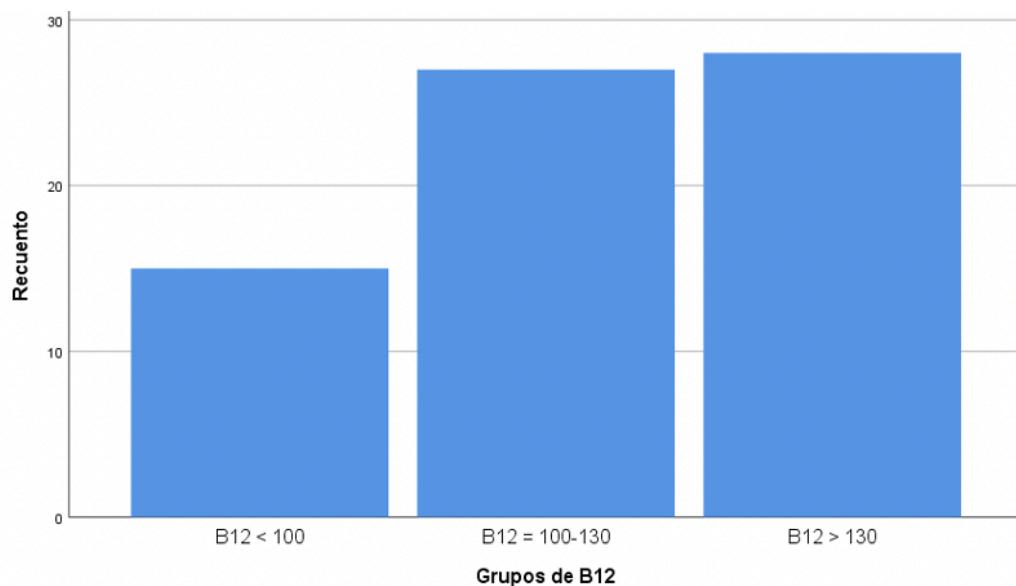


Figura 21. Diagrama de barras. Niveles de B12 pretratamiento por grupos.

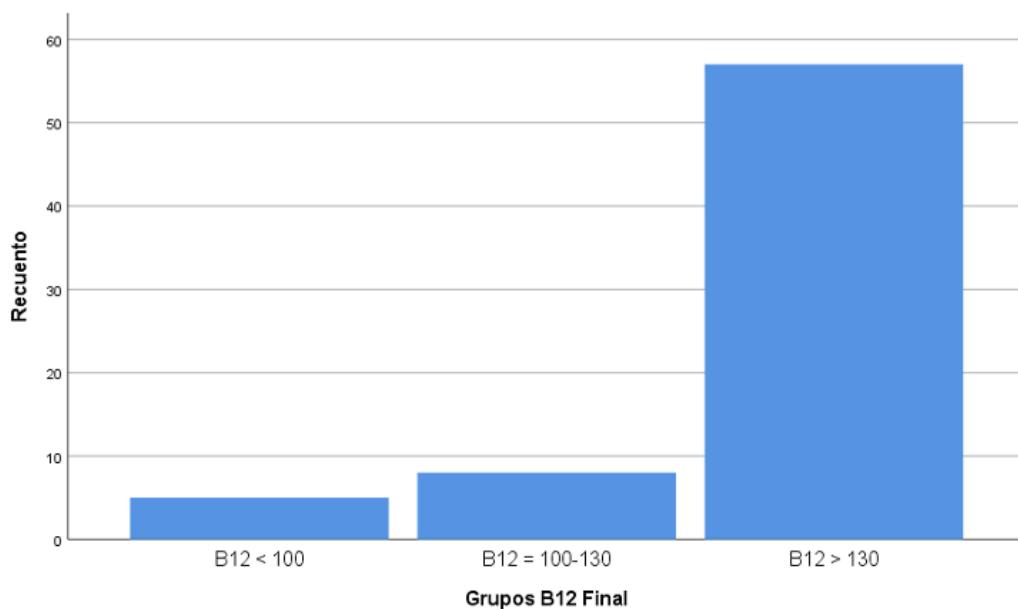


Figura 22. Diagrama de barras. Niveles de B12 postratamiento por grupos.

Hicimos la misma división con los **niveles de ácido fólico en 3 rangos**, los pacientes con menos de 2 ng/mL que resultaron ser un 14,3%, los pacientes entre 2-2,5 ng/mL, un 47,6% y los pacientes con más de 2,5 ng/mL con un 38,1% (déficit leve). Después se hizo lo mismo con los niveles de fólico **postrtamiento** para compararlos mediante los diagramas de barra. Obtuimos un 31,8% de pacientes entre 2-2,5 ng/mL y un 68,2% con niveles mayores de 2,5 ng/mL. (Figura 23 y 24).

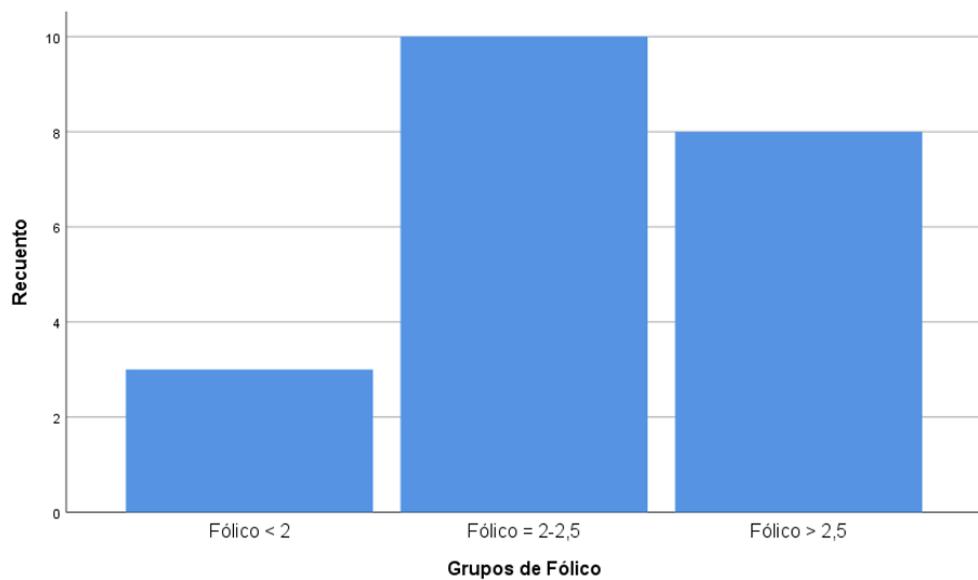


Figura 23. Diagrama de barras. Niveles de fólico pretratamiento por grupos.

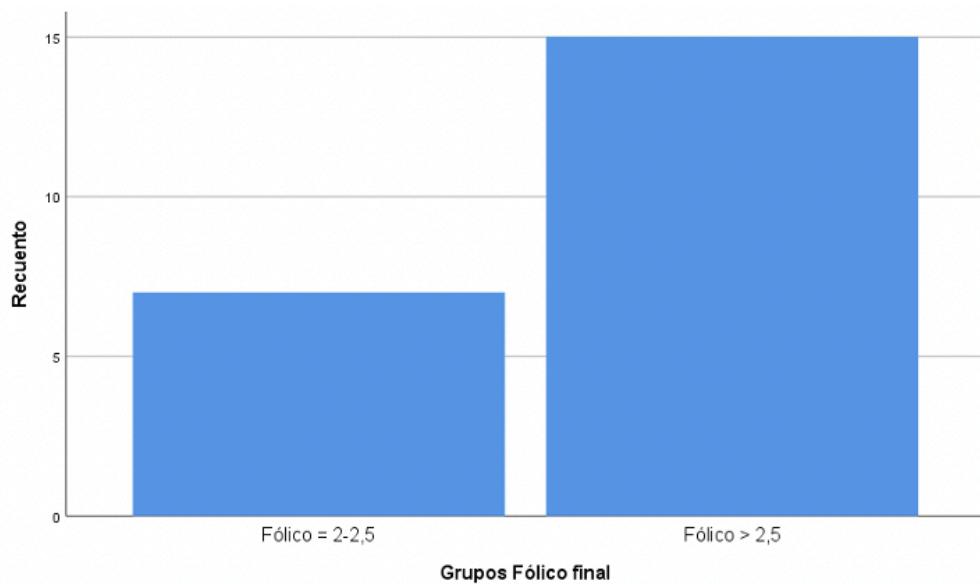


Figura 24. Diagrama de barras. Niveles de fólico postratamiento por grupos.

El **índice de comorbilidad de Charlson (CCI)** nos mostró una media de $1,44 \pm 0,487$ puntos, con un intervalo de confianza del 95% y un límite superior de 2,47 e inferior de 0,42 puntos. (Figura 17 y 18).

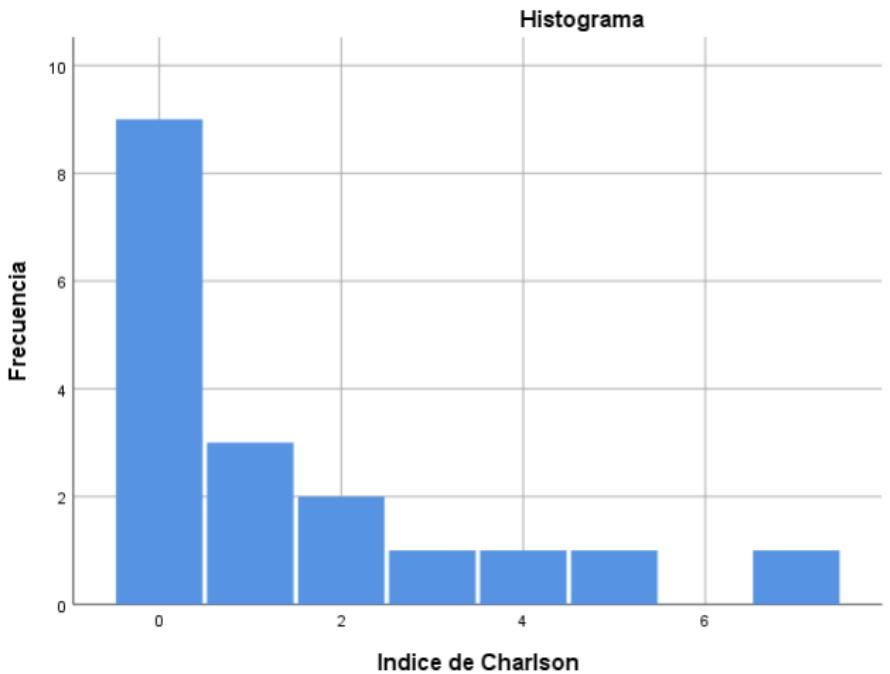


Figura 25. Histograma Índice de Charlson.

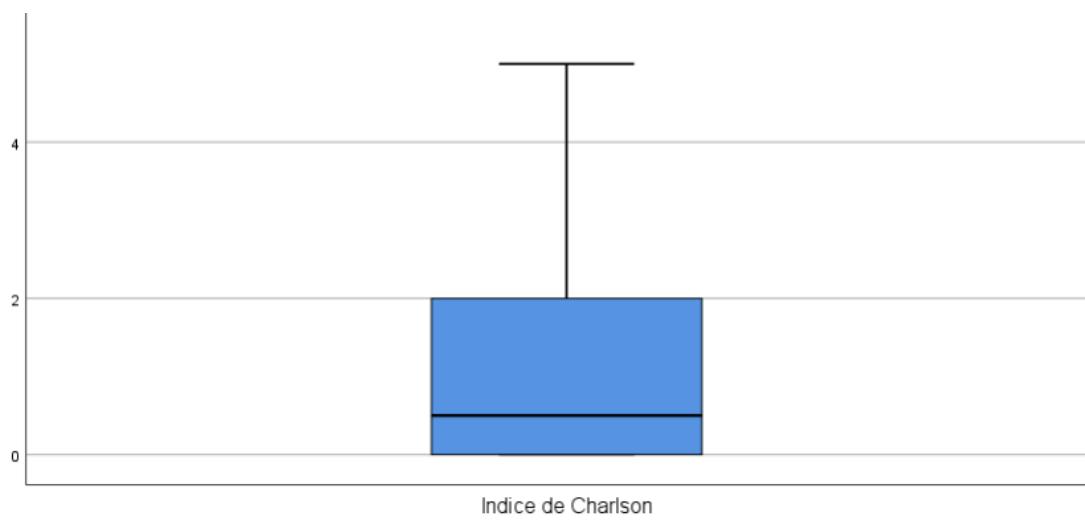


Figura 26. Diagrama de caja Índice de Charlson.

8. DISCUSIÓN

Este estudio ha servido para identificar las causas principales de los déficits vitamínicos y obtener diferentes datos estadísticos, así como servirá de base para estudios posteriores.

Existen pocos trabajos publicados en España que hayan estudiado el déficit de la vitamina B12 y el ácido fólico en el ámbito de la atención primaria, por lo que este trabajo contribuye a aumentar la evidencia existente.

Según los resultados de nuestro estudio, los déficits de vitamina B12 y ácido fólico son más frecuentes en mujeres, con una relación 2,1:1 y su prevalencia es del 4,9% (73 afectos de un cupo de 1485).

Estos resultados en nuestra muestra de pacientes para el estudio, son similares a los que encontramos en la población general según múltiples estudios, por tanto, los datos de nuestro estudio presentan validez externa (son extrapolables a la población general).

Sin embargo, la prevalencia del déficit de B12 es un tema bastante controvertido, ya que, puede variar según los umbrales de normalidad escogidos por los autores soliendo encontrarse en el rango del 5-60%. También existen varios estudios contradictorios en cuanto al aumento de la prevalencia del déficit de B12 con la edad. Un estudio de atención primaria en Madrid, afirma que la prevalencia es similar en mayores y menores de 65 años.²⁰ Mientras, otros estudios establecen que este déficit sí aumenta con la edad, pudiendo llegar al 40% en ancianos institucionalizados.²¹ En Chile, otro estudio exponía que en mayores de 60 años, 50,5% de los hombres y 33,1% de las mujeres presentan déficit de vitamina B-12, lo cual es una prevalencia más alta de lo que se encuentra en la población más joven.²² Quizá está creencia de una mayor prevalencia en ancianos, se deba a que existen muchos más estudios en pacientes añosos que en jóvenes, ya que, los estudios intentan establecer relaciones con algunas comorbilidades como la diabetes, las cardiopatías y las enfermedades neurológicas.

En nuestro estudio la media de edad de nuestros pacientes fue baja (48 años), lo que indicaría que coincidimos con el estudio de atención primaria de Madrid²⁰, no encontrando un aumento de la prevalencia con la edad.

Así mismo, en nuestro estudio, el déficit de vitamina B12 es más prevalente que el de ácido fólico y hay un alto porcentaje de pacientes que aúnan los dos déficits.

Como está descrito en la mayoría de los estudios, la mayor parte de los pacientes con estos déficits son asintomáticos y su diagnóstico es una hallazgo casual en un análisis de rutina. Pocos son los pacientes a los que llegamos a un diagnóstico a través de la clínica y en el caso

de este estudio el resultado fue nulo, ningún paciente presentó síntomas relacionados con los déficits.

Al agrupar los pacientes en 3 grupos según sus niveles de B12 y fólico, nos damos cuenta de que un porcentaje bastante alto, en el caso de la B12 concretamente el 40%, presentan déficits leves (>130 pg/mL) y en el caso del ácido fólico ($>2,5$ ng/mL) este porcentaje es del 38,1%.

En cuanto a las posibles etiologías, en la mayoría de los pacientes seleccionados (53,4%) no se pudo identificar y asignar una causa a nivel de atención primaria. Por ello, en estos casos sería recomendable el seguimiento de los pacientes y en caso de persistencia de síntomas, resistencia al tratamiento o afectación de la calidad de vida del paciente, se debería continuar el estudio a través de los diferentes especialistas hasta dar con una posible etiología del cuadro.

Los fármacos resultaron ser los principales desencadenantes de estos déficits, es decir, en la mayoría de los casos los déficits de vitamina B12 y ácido fólico son de debidos a causa yatrogénica. En los pacientes de nuestro estudio los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron el omeprazol y la metformina.

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones (IBP), cuyo funcionamiento consiste en aumentar el PH del estómago alcalinizándolo y por tanto, dificultando la absorción de la B12 y ácido fólico que necesitan de este medio ácido para su absorción, lo cual hace que su consumo de manera crónica puede llevar a un déficit de estas sustancias.

Un estudio que valoró la relación entre los inhibidores de la bomba de protones y el déficit de B12 concluyó que el consumo durante 3 años de IBPs se relaciona con una disminución en los niveles séricos de vitamina B12.²³

Por otro lado, la metformina es un fármaco antidiabético oral utilizado como tratamiento principal en la diabetes mellitus tipo 2 y el mecanismo por el cual provoca estos déficits no está del todo claro, algunos estudios apuntan a que la metformina altera el mecanismo calcio dependiente de la membrana celular del íleon, donde se secreta el factor intrínseco necesario para la absorción de la vitamina B12.

En un estudio en pacientes adultos con diabetes mellitus se observó que los pacientes que consumían altas dosis de metformina presentaban 1,9 veces más riesgo de déficit de B12, estos resultados muestran una fuerte asociación entre altas dosis de metformina y niveles bajos de vitamina B12.²⁴

En nuestro estudio solo se registró un caso de un paciente que estaba en tratamiento con famotidina simultáneamente con metformina, por lo que no podemos esclarecer si el déficit es a causa de la famotidina (inhibido de H2), de la metformina o de ambos.

Los déficits debidos a fármacos son reversibles, ya que, desaparecen una vez suspendamos el fármaco que ha causado el problema, que en ocasiones pueden ser varios fármacos.

El segundo lugar en frecuencia lo ocupan las causas gástricas, principalmente la gastritis crónica atrófica o gastritis tipo A, presente en el 8,2% de los pacientes. Esta gastritis provoca una atrofia de la mucosa estomacal, destruyendo las células que producen el factor intrínseco y por tanto provocan déficit de estas vitaminas. Las demás causas gástricas no tienen mucha relevancia estadística y epidemiológica ya que no superan el 1,4%.

Por tanto, de los resultados de nuestro estudio, al igual que la práctica totalidad de los estudios existentes sobre este tema, podemos afirmar que la mayoría de los déficits son de causa gástrica, farmacológica o ambas y que pueden existir otras causas pero con menor frecuencia, como los déficits de causa dietética, por aumento de las necesidades, o consumo excesivo de alcohol, que no superan el 1,4%.

En este estudio también registramos (en caso de haberlos) los tratamientos seguidos por los pacientes y su vía de administración. Se vio que el 32,9% de los pacientes no tenían prescrito un tratamiento. El tratamiento se debe ajustar según la gravedad de los síntomas que como comentarios anteriormente, en nuestro estudio todos los pacientes estaban asintomáticos, lo cual justificaría la ausencia de tratamiento.

El 68,57% de pacientes con déficit de B12 (48/70) y el 54,54% de pacientes con déficit de ácido fólico (12/22) recibieron sus respectivos tratamientos. Esto demuestra que son más los pacientes tratados con déficit de B12 que los tratados con déficit de ácido fólico.

Del 32,9% de pacientes tratados, la mayoría (concretamente el 43,8%), utilizan la vía oral para su administración y solo el 13,7% lo hace por vía intramuscular que resulta ser la más efectiva.

El 67% de los pacientes que reciben tratamiento pueden haber tardado hasta meses en corregir las cifras de B12 y fólico. En el estudio se comprobó en los últimos análisis que aparecían reflejados en la historia clínica electrónica, que todos ellos habían aumentado sus cifras tanto de ácido fólico, como de vitamina B12, pero no todos lograron normalizarlas, posiblemente precisaran de mayor tiempo para hacerlo.

Aunque estos datos y la bibliografía previa apuntaran a que la vía intramuscular es más efectiva, en el caso de un estudio realizado en pacientes que llevaban a cabo la terapia por vía oral, se demostró que la reposición oral del déficit de vitamina B12 con los comprimidos disponibles en España es segura, eficaz y aceptable para los pacientes. Ningún paciente rechazó la terapia oral, no se registró ningún efecto tóxico atribuido a la terapia oral y en tan solo dos meses después del inicio aumentaron los niveles de hemoglobina.^{25, 26}

En la división por grupos postratamiento nos damos cuenta de que el grupo de <2,5 ng/mL de ácido fólico ha desaparecido de manera que el tratamiento ha sido eficaz. Sin embargo en el

caso de la B12 aun sigue habiendo pacientes en el grupo de déficit grave (<100 pg/mL), esto no es debido a que el tratamiento no haya sido efectivo y los pacientes no haya mejorado, sino que, no ha habido seguimiento de ellos (acaban de ser diagnosticados).

En nuestro estudio también aprovechamos para recoger las comorbilidades de los pacientes para calcular en Índice de comorbilidad de Charlson, además de comprobar si podía existir alguna relación con los déficits.

Encontramos que en un alto porcentaje, justo la mitad de los pacientes, presentaban hipertensión arterial (50%), cifras semejantes a las de la población general, donde el 42,6% de las personas ≥ 18 años es hipertensa²⁷. Podemos decir que la HTA en nuestro estudio, se encuentra con prevalencias semejantes a las de la población general con una relación 1,1/1 y por tanto no parece existir una asociación entre los déficit y esta patología.

En el caso de la diabetes mellitus, en nuestro estudio la prevalencia fue del 21% y la prevalencia en la población general va desde el 7-13% de pacientes entre 30 y 74 años, por lo que la proporción de nuestro estudio/población general es 1,61-3/1.²⁸ Este aumento de prevalencia en pacientes con diabetes mellitus puede explicarse por el consumo de fármacos como la metformina.

Por otro lado, pasamos a hablar de la patología tiroidea. El hipotiroidismo subclínico estaba presente en el 27,4% de los pacientes, porcentaje excesivamente alto, ya que, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población general es del 9,2%, con un máximo del 16,9% en las mujeres de 45 a 64 años.²⁹ En nuestro estudio este porcentaje se ve triplicado, lo cual indica que es una enfermedad que parece estar relacionada con los déficits vitamínicos, pudiendo ser causa de ello el componente autoinmune presente en el hipotiroidismo, así como en la gastritis autoinmune tipo A.

Un estudio de la Revista Colombiana de Endocrinología ,valoró la relación entre el déficit de B12 y el hipotiroidismo primario en una paciente de 26 años. La paciente presentaba déficit de B12, el cual puede estar asociado a anemia perniciosa o gastritis autoinmune.³⁰

La presencia de este déficit asociada a la presencia de anticuerpos anti célula parietal sugerían un posible síndrome poliglandular autoinmune, ya que la gastritis crónica autoinmune puede coexistir con la enfermedad tiroidea autoinmune en el síndrome poliglandular autoinmune tipo 3b.

Otro estudio realizado en España en la Universidad de Zaragoza, apuntaba que al encontrar una prevalencia de gastritis crónica autoinmune tan importante en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune podría ser necesario un despistaje y así podría justificarse la realización de una endoscopia digestiva diagnóstica. La prevalencia de anticuerpos anti célula parietal en ese estudio de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune fue del 22,9%, así como se encontró que los títulos elevados de estos anticuerpos se asociaban con niveles más bajos de

vitamina B12, niveles más elevados de gastrina, mayor duración de la enfermedad tiroidea autoinmune, mayor prevalencia de otras enfermedades autoinmunes.³¹

Continuando con las comorbilidades en los pacientes de nuestro estudio, en mucho menor porcentaje se encontró el hipotiroidismo (5,5%) y el hipertiroidismo subclínico (2,7%).

La prevalencia del hipotiroidismo en la población general es del 1,4% en las mujeres adultas y del 0,1% en los hombres, pudiendo aumentar hasta 6% en las mujeres mayores de 65 años, este porcentaje es menor que el que hallamos en el estudio, por tanto podría estar relacionado con el déficit de B12 y fólico, ya que estos déficits aparecen asociados con mayor frecuencia a patologías autoinmunes como hemos comentado anteriormente.³²

Por último en el caso del hipertiroidismo subclínico, la prevalencia es la misma que encontramos en la población general, donde se estima que varía entre un 0,5 y un 16 %.³³

Nos encontramos que sumando los diferentes tipos de patología tiroidea, obtenemos una prevalencia en nuestro estudio del 35%, la cual en la población general es del 5,9%, por lo que podemos concluir que en nuestro estudio la prevalencia de patología tiroidea, se encuentra casi 6 veces por encima de la de la población general, con una proporción 5,9/1.³⁴ Por este motivo quizá esté justificado pedir la B12 y el ácido fólico en los análisis de rutina de personas afectas de patología tiroidea.

Todos los datos anteriores hacen ver, que las cifras estadísticas de nuestro estudio coinciden con las de la población general, indicando que en nuestro estudio se ha empleado una muestra representativa de la población con resultados extrapolables.

Estos datos sobre las comorbilidades también fueron necesarios para calcular el índice de Charlson, un índice de comorbilidad que tiene en cuenta la edad y las distintas patologías de los pacientes, pudiendo estimar la supervivencia a los 10 años, de tal manera que a mayor número en el índice, menor supervivencia.

En nuestro estudio, la media de este índice (1,44 puntos) demostró que los pacientes con déficit de B12 y/o ácido fólico presentan una alta supervivencia a 10 años. En este resultado tan positivo influyó la baja media de edad de nuestros pacientes, que fue de 48,44 años, por lo que en la población general pude encontrarse un índice mayor de comorbilidad debido al aumento de las edades.

9. CONCLUSIONES

- La prevalencia de déficit en nuestro estudio es similar a la de la población general, aproximadamente un 5%, con una relación mujer/hombre de 2,1:1.
- En todos los pacientes, el déficit fue un hallazgo casual en un análisis de rutina, siendo todos ellos déficits subclínicos.
- La mayor parte de los pacientes presentaron déficit leves, tanto en el caso de la B12 como el ácido fólico.
- En más de la mitad de los pacientes no se pudo establecer una causa que justificara el déficit.
- La causa farmacológica se encontró con mucha más frecuencia que el resto, siendo el omeprazol y la metformina, los principales fármacos implicados.
- La respuesta a tratamiento farmacológico fue del 100%, ya que, todos los pacientes lograron aumentar sus cifras de B12 y fólico, aunque no todos ellos están en rangos de normalidad.
- El Índice de Charlson en nuestro estudio resultó ser muy bajo, posiblemente debido a la baja media de edad de los pacientes de la muestra.
- Parece existir una asociación entre enfermedades de base autoinmune, como el hipotiroidismo y los déficits de fólico y vitamina B12, ya que en nuestro estudio la prevalencia de patología tiroidea es casi 6 veces mayor a la de la población general.
- Los resultados del estudio nos dan pie a que sigamos adelante con un estudio de una muestra más grande de población, para poder realizar un protocolo diagnóstico de estos déficits en colaboración con especialistas digestivos. También podremos realizar un estudio prospectivo del tratamiento, dosis y vía de administración más adecuada.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014; 349: 5226
- 2- Lindsay H Allen. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food and Nutrition Bulletin*. 2008; 29:1-15
- 3- Rodriguez NM, Shackelford K. Pernicious Anemia. Treasure Island (FL): StatPearls, 2021.
- 4- Brito Alex, Hertrampf Eva, Olivares Manuel, Gaitán Diego, Sánchez Hugo, Allen Lindsay H et al. Folato, vitamina B12 y salud humana. *Rev. méd. Chile*. noviembre de 2012. 140 (11): 1464-1475.
- 5- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Deficiencia de cobalamina: cuadro clínico y hallazgos radiológicos. *Nutrientes*. 2013; 5 (11): 4521-39.
- 6- 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-S51
- 7- Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24: 299-326
- 8- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. British Committee for standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J haematol*. 2014; 166(4): 496-513
- 9- Figura 1. Andrew Kien Han Wee. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – Is vitamin B12 deficiency an accomplice?. *Medical hypotheses*. 2021; vol 146.
- 10- British Columbia Medical Association. Guidelines and protocols advisory committee Cobalamin (vitamin B12) deficiency-investigation and management. BC Guidelines editor. 2012; 10: 1-5
- 11- Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004; 171: 251-9
- 12- Babior BM, Bunn HF. Anemias megaloblásticas. En: kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Auser SL, Longo Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16 ed México: McGrawHill; 2005: 674-81

13- Farrús Palos M, Gimbert Rafols R. Alteraciones del hemograma. En: Espinas Boquet J, coordinador, Guía de actuación en Atención Primaria. 2 ed. Barcelona: sociedad Española de medicina; 2002: 1433.40

14- Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. Am Fam Physician. 2017; 96 (6): 384-9

15- Van Asselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, van den Broek WJ, et al. Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. Neth J Med. 2000; 57: 41-9

16- Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing, Blood. 2005; 105: 978-85

17- Simonson W. Vitamin B12 deficiency - detection and treatment considerations. Geriatr Nurs. 2018;39(4):477-478.

18- Wee AKH. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus - Is vitamin B12 deficiency an accomplice? Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110374.

19- Van Kempen TATG, Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021;320(1):E2-E6.

20- M. Camarero-Shelly. Niveles de vitamina B12 en la población consultante de un centro de salud urbano de Madrid. Semergen. 2018; 44(3): 161-167.

21- E. Andrès, S. Affenberger, S. Vinzio, E. Noel, G. Kaltenbach, J.-L. Schlienger. Cobalamin deficiencies in adults: update of etiologies, clinical manifestations and treatment. La revue de médecine interne 26 (2005) 938–946.

22- Sánchez H, Albala C, Herlramp F E, et al. Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿Un problema de salud pública en Chile? Rev Med Chil. 2010;138(1):44-52

23- Rodríguez Arciniegas, Douglas Eduardo, Hernando Marulanda Fernández, and Adán José Lúquez Mindiola. "Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de bomba de protones." Departamento de Medicina Interna (2015).

24- Sánchez, Hugo, et al. "Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos." *Nutrición Hospitalaria* 29.6 (2014): 1394-1400.

25- Rabuñal Rey R, Monte Secades R, Peña Zemsch M, Bal Alvaredo M, Gómez Gigirey A. 'Debemos utilizar la vía oral como primera opción para el tratamiento del déficit de vitamina B12?'. *Rev. Clin Esp.* 2007;207(4):179-182.

26- JE. Mariño Suárez, I. Monedero Recuero, C. Peláez Laguno. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Primaria*. 2003; 32(6): 382-387.

27- Edelmiro Menéndez,, Elías Delgado, Francisco Fernández-Vega, Miguel A. Prieto, Elena Bordiú, Alfonso Calle, Rafael Carmenaf, Luis Castaño, Miguel Catalá, Josep Franch, Sonia Gaztambide, Juan Girbés, Albert Goday, Ramón Gomis, Alfonso López-Alba, María Teresa Martínez-Larrad, Inmaculada Mora-Peces, Emilio Ortega, Gemma Rojo-Martínez, Manuel Serrano-Ríos, Inés Urrutia, Sergio Valdés, José Antonio Vázquez, Joan Vendrell, Federico Soriguer, Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. *Revista española de cardiología*. 2016; 69(6): 572-578.

28- Elisa Gil Montalbána, Belén Zorrilla Torrasa, Honorato Ortiz Marróna, Mercedes Martínez Cortésb, Encarnación Donoso Navarroc, Pedro Nogales Aguadod, Hermenegildo de la Calle Blascoe, María José Medrano Alberof, Ignacio Cuadrado Gamarra. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC. *Gac Sanit.* 2010; 24(3).

29- Ana Isabel Mariscal Hidalgoa, José E. Lozano Alonso y Tomás Vega Alonso. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunista de la población de Castilla y León. *Gac Sanit.* 2015;29(2):105–111.

30- Builes Barrera, C. A., & García Orjuela, M. G. (2017). Hipotiroidismo primario, déficit de vitamina B12 y tiroiditis subaguda sobreagregada: informe de caso. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 2(4), 51–54.

31- García, María Blanca García. Análisis epidemiológico y factores predictivos de la asociación entre gastritis atrófica y enfermedad tiroidea autoinmune: estrategia para diagnóstico precoz de esta enfermedad. Diss. Universidad de Zaragoza, 2016.

32- Díaz Madero Alfonso, López Ferreras Adela. Estimación de la prevalencia del hipotiroidismo en Castilla y León y su evolución desde 1992 al 2000 a través del consumo de hormonas tiroideas. Rev. Esp. Salud Publica. 2001; 75(4): 345-352.

33- Rodríguez Fernández Lisbet, Yanes Quesada Marelys, Acosta Cedeño Alina, Monteagudo Peña Gilda, del Busto Abdel, Montero Molina Ana Margarita. Hipertiroidismo subclínico. Rev Cubana Endocrinol. 2009; 20(1).

34- Sender Palacios M^a. J., Vernet Vernet M^a., Franco Murillo A., Ortega Tallón M^a. A., Pérez López S., Faro Colomés M.. Estudio de patología funcional tiroidea en la población adulta de un centro de Atención Primaria. Medifam. 2002; 12(3): 40-48.

11. ANEXOS

ANEXO 1. Índice de comorbilidad de Charlson.

<input type="radio"/> Infarto de miocardio	<input type="radio"/> DM con afectación orgánica
<input type="radio"/> Insuf.cardíaca congestiva	<input type="radio"/> Hemiplejia
<input type="radio"/> Enf.vascular periférica	<input type="radio"/> IRC
<input type="radio"/> Enf. cerebrovascular	<input type="radio"/> Tumor sin metástasis
<input type="radio"/> Demencia	<input type="radio"/> Leucemia
<input type="radio"/> EPOC	<input type="radio"/> Linfoma
<input type="radio"/> Enf.tejido conectivo	<input type="radio"/> Enf. Hepatica moderada severa
<input type="radio"/> Hepatopatía leve	<input type="radio"/> Tumor Sólido con metástasis
<input type="radio"/> Ulcus péptico	<input type="radio"/> SIDA
<input type="radio"/> DM sin afectación orgánica	<input type="radio"/> Ninguna

Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos el cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.

Referencias:

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5): 373-383

Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. J Clin Epidemiol 2008; 61(12): 1234-1240

ANEXO 2 . Certificado CEICA.



Departamento de Sanidad

Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

PI22/057

23 de febrero de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 23/02/2022, Acta N° 04/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Análisis epidemiológico y etiológico del déficit de vitamina B12 y ácido fólico en atención primaria.

Alumna: Berta Mañas Lorente

Tutor: Melitón Blasco Oliete

Versión protocolo: V3 25-02-2022

Base de datos pseudonimizada

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto, siempre que a la alumna se le cedan los datos pseudonimizados.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

