



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

 Centro Hospitalario
PEREIRA ROSSELL



Dosificación de vitamina B12 en embarazadas del Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2021

Sofía González¹, Emiliano Iglesias¹, Sofía Ipata¹, Carmen López¹, Ayelén Valder¹

Orientadores: Manuela Arce², Gabriel Dapuzo², Alejandra Vomero²

¹Estudiantes del Ciclo de Metodología Científica II 2021 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

²Clínica Pediátrica B - Centro Hospitalario Pereira Rossell - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

Ciclo de Metodología Científica II - 2021 - Grupo 9

Centro Hospitalario Pereira Rossell - Hospital de la Mujer

Facultad de Medicina UdelaR

Montevideo 2021

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE	1
II. ÍNDICE DE FIGURAS	2
III. ÍNDICE DE TABLAS	2
IV. RESUMEN	3
V. ABSTRACT	3
VI. INTRODUCCIÓN	5
VII. MARCO TEÓRICO	6
VIII. OBJETIVO	12
IX. METODOLOGÍA	12
X. RESULTADOS	15
XI. DISCUSIÓN	18
XII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	22
XIII. BIBLIOGRAFÍA	23
XIV. AGRADECIMIENTOS	28
XV. ANEXOS	29
ANEXO I: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	29
ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO	33
ANEXO III – ROTULADOR DISTINTIVO PARA TUBO SECO	36

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación en mujeres embarazadas	7
Figura 2 Representación de los mecanismos de absorción de vitamina B12.	9
Figura 3 Población de estudio.	15

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características generales de la muestra.	16
Tabla 2 Características de la muestra y su relación con la dosificación de vitamina B12.	17

IV. RESUMEN

La deficiencia de vitamina B12 en los lactantes conduce a complicaciones neurológicas y hematológicas. Esto es debido primordialmente al déficit materno durante el embarazo y la lactancia.

El objetivo de esta investigación fue conocer la situación epidemiológica del déficit de vitamina B12 en embarazadas cursando el tercer trimestre de gestación y caracterizar los factores de riesgo asociados al mismo.

Se trató de un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se realizó la dosificación sérica de vitamina B12 en una muestra de 91 embarazadas asistidas en el Centro Hospitalario Pereira Rosell en el período de julio – setiembre de 2021. Además, se completó una ficha de recolección de datos de las pacientes para poder analizar su asociación con variables como la alimentación, el medio socioeconómico, el tabaquismo y otras. Se encontraron diferencias esperables entre los grupos de deficiencia y los de dosificación normal, pero no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa. Esto podría explicarse por ser una muestra pequeña.

Por último, se plantea la hipótesis de la hipovitaminosis por hemodilución en el embarazo, proceso bien estudiado para la anemia. Generando la interrogante respecto a los valores de referencia para la dosificación de la cobalamina sérica actualmente propuestos.

Se concluyó que las variables planteadas originalmente no tuvieron tanta incidencia para explicar el hallazgo del porcentaje elevado de pacientes con déficit, como lo fue la posibilidad de que los valores de referencia para el diagnóstico no estén ajustados al estado de hemodilución del embarazo.

Palabras clave: vitamina B12; embarazo; lactantes; déficit; carne

V. ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency among nursing children leads to several complications such as neurological as well as hematological. This is primarily due to the maternal deficit during pregnancy and nursing.

The goal of this research is to address the epidemiological situation of vitamin B12 between pregnant women in their third trimester and characterize the risk factors associated with it.

This is an observational, transversal and descriptive study. A dosage of serum vitamin B12 was performed in a sample of 91 pregnant women assisted in the “Centro Hospitalario Pereira Rossell” between the months of July and September of 2021. In addition, a survey of the patients data was filled in order to analyze the association with the variables, such as diet, socioeconomic context, smoking, and others. The expected differences were found amid the deficient group and the one with normal dosage, but no statistically significant difference was obtained. This could be explained due to the usage of a small sample.

At last, the hypothesis of hypovitaminosis as a consequence of hemodilution during pregnancy was proposed, this process has been well studied concerning anemia. Leading to questioning the current reference values for serum cobalamin dosage

In conclusion, in order to explain the outbreak of the high percentage of patients with deficit, the original stated variables were not as influential as the possibility that the reference values are not well adjusted to the hemodilution state during pregnancy.

Key words: vitamin B12; pregnancy; nursing children; deficit; meat.

VI. INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 (cobalamina) es una molécula hidrosoluble que actúa como cofactor en dos reacciones metabólicas esenciales para la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Específicamente participa en la síntesis de neurotransmisores, el mantenimiento de una adecuada mielinización y la realización de una eritropoyesis eficaz. (1) La cobalamina actúa a nivel de la metionina sintetasa la cual convierte la homocisteína en metionina. La disminución de su actividad resulta en la acumulación de homocisteína a nivel sérico. Además, actúa como cofactor de la metilmalonil CoA mutasa, que transforma metilmalonil CoA en Succinil CoA y su déficit produce aciduria metilmalónica y síntesis deficiente de aminoácidos. (2) (3)

Debido a que la síntesis endógena de vitamina B12 es escasa y poco eficaz, la misma debe ser aportada casi totalmente por los alimentos. La cobalamina se encuentra de forma exclusiva en productos provenientes del reino animal, tanto de la masa muscular y vísceras de mamíferos, moluscos, pescados, aves, como en la yema de huevo y la leche. (1)

La deficiencia de la vitamina B12 puede producirse por un aporte insuficiente a través de la dieta, por trastornos de la absorción intestinal o por falta de transcobalamina, su proteína de transporte. (1)

Durante la gestación, el aporte que recibe el feto es exclusivamente materno por vía transplacentaria. Durante los primeros meses de vida el aporte de la vitamina es a través de la leche materna, poniendo en manifiesto la importancia de la reserva generada durante la gestación. (4) El déficit puede resultar tanto en afectaciones hematológicas, principalmente la anemia megaloblástica, como en afectaciones neurológicas, las cuales son más insidiosas, potencialmente graves y permanentes. (4)

Teniendo en cuenta estas complicaciones potencialmente irreversibles en el neurodesarrollo de los lactantes, consideramos de interés conocer la prevalencia de este déficit nutricional en las embarazadas con el objetivo de definir una población para aplicar estrategias de prevención. Destacamos que en Uruguay no existen estudios previos de prevalencia de esta entidad. El objetivo de esta investigación es conocer la situación del déficit de la vitamina B12 en embarazadas en Uruguay ingresadas en un prestador público.

VII. MARCO TEÓRICO

La vitamina B12, también llamada cobalamina (Cbl), es un compuesto fundamental para la síntesis de mielina y neurotransmisores, así como también para la eritropoyesis. (4) Es un micronutriente hidrosoluble conformado por un átomo de cobalto central y un anillo plano de corrina. (1) De ella derivan dos compuestos metabólicamente activos: la metilcobalamina que actúa como cofactor de la enzima metionina sintasa encargada de catalizar la metilación de la homocisteína a metionina y la adenosilcobalamina que es cofactor de la coenzima metilmalonil-CoA que convierte el metilmalonil-CoA (MMA-CoA) a succinil-CoA. (4) La deficiencia de vitamina B12 provocará un desequilibrio en estas reacciones, lo que ocasiona una acumulación de ácido metimalónico (MMA) y homocisteína en orina y sangre respectivamente. Ambos compuestos al ser dosificables sirven como marcadores para el diagnóstico de deficiencia de cobalamina, siendo el MMA el marcador más específico ya que la metilmalonil-CoA mutasa depende únicamente de la cobalamina. (5)

La vitamina B12 proveniente de la dieta se une a la haptocorrina, glicoproteína presente en la saliva, luego de ser liberada de las proteínas del alimento por las pepsinas en el estómago. En el duodeno este complejo es degradado por las proteasas pancreáticas liberando nuevamente a la cobalamina, la cual posteriormente se une al factor intrínseco, secretado por las células parietales del estómago, formando el complejo cobalamina-factor intrínseco. Éste será absorbido a través de los receptores cubilina y exenta de amnios (CUBAM) en el íleon distal por las células mucosas. Una vez internalizado en dichas células la cobalamina es extraída por el transportador de membrana dependiente de ATP (ABCC1) uniéndose a la proteína de transporte transcobalamina (TC). El complejo TC-Cbl es internalizado al lisosoma de las células a través del receptor de TC, donde se degrada la TC y la cobalamina es liberada al citoplasma, donde podrá continuar por las vías de síntesis de metilcobalamina y adenosilcobalamina. (1)

La cobalamina se encuentra de manera natural en alimentos de origen animal como la carne, el pollo, el pescado, los huevos y los lácteos. (6) En una encuesta nutricional a 133 pacientes realizada por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición en el período 2014-2015 se observó respecto a las fuentes alimentarias, que el grupo de las carnes y derivados fue la principal fuente de vitamina B12 (39,5 %), las siguientes fuentes fueron los pescados y mariscos (25,3 %), los lácteos (23,9 %) y los huevos (8,2 %) (Figura 1).

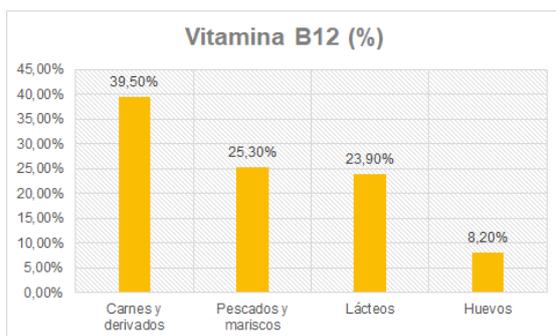


Figura 1: Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaina, folatos, vitamina B6 y vitamina B12) en mujeres embarazadas

La Organización Mundial de la Salud recomienda la ingesta de 2.4 µg/día de vitamina B12 en los adultos. (7) Según The National Institutes of Health, durante el embarazo y la lactancia los requerimientos aumentan a 2.6 µg y 2.8 µg respectivamente. (6)

Para cubrir estos requerimientos resulta esencial definir su equivalencia con una porción, estipulada por las guías nacionales e

internacionales de alimentación para cada uno de los alimentos fundamentales en la obtención de la vitamina.

La carne es la principal fuente de vitamina B12, además de su importante aporte de proteínas de alto valor biológico, hierro, potasio, fósforo y zinc. (8) (9). Es importante destacar que las proteínas de alto valor biológico corresponden a las provenientes de origen animal (carne, leche y huevos) las cuales contienen todos los aminoácidos esenciales, siendo un alimento de mayor calidad y es por esto que se les adjudica este carácter. (10)

Las porciones de carne roja recomendadas por el Ministerio de Salud Pública del Uruguay (MSP) en la guía alimentaria “Recomendaciones de Ingesta Energía y Nutrientes para la población uruguaya” son las siguientes de acuerdo a tres franjas etarias. En las mujeres de 10 a 17 años se recomienda un consumo de 150 g de carne dos veces por semana. En las mujeres de 18 a 29 años se recomienda una ingesta de 180 g de carne dos veces por semana. Por último, para la franja de 30 a 59 años, se sugiere 150 g de carne dos veces por semana. (11) Durante el embarazo la “Guía alimentaria para la mujer durante el período de embarazo y lactancia” del Estado Plurinacional de Bolivia considera necesarias 2 porciones diarias de carne de 100 g. Se considera que una porción de carne (100 g) contiene 4.21µg de vitamina B12. (12)

Los lácteos (leche, yogurt, quesos) son una importante fuente de vitaminas A, D, B2, B12, proteínas de alto valor biológico, lactosa y calcio. (9) El “Manual para la promoción de prácticas saludables de alimentación en la población uruguaya” del Sindicato Médico del Uruguay (SMU) recomienda que las mujeres embarazadas aumenten su consumo de leche y derivados a 750 ml por día y agrega que durante la lactancia la cantidad diaria de leche debería ser de 1000 ml por día. Se considera que una porción de leche entera (240 ml) contiene 1.34 µg de vitamina B12, 0.5 µg en una porción de queso fresco (65 g) y 1.09 µg en una porción de yogurt (150 g).

Los huevos son un alimento con gran contenido proteico de alto valor biológico, aporta además vitaminas como la A, D, B12 y minerales. El MSP recomienda la ingesta de 45 g (una unidad) tres veces por semana para la población general. Se considera que la porción definida de huevos contiene 0.513 µg de vitamina B12. (12)

Existen varias causas que explican su deficiencia, las cuales pueden dividirse en tres grupos: la insuficiencia de la vitamina en la dieta, la alteración en la absorción y los errores innatos del metabolismo de la cobalamina. (4) (13)

La insuficiencia en la dieta se da por disminución en el aporte de la vitamina desde los alimentos, como fue explicado anteriormente.

Dentro de las alteraciones en la absorción de la vitamina B12 se encuentra la anemia perniciosa, el antecedente de cirugía bariátrica, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la insuficiencia pancreática, el consumo de ciertos fármacos y patologías que cursan con malabsorción intestinal como la enfermedad celíaca.(14) (15)

La anemia perniciosa es una alteración hematológica provocada por la gastritis atrófica crónica, la cual tiene un origen autoinmune en donde las células parietales son las células diana, lo que produce una disminución de factor intrínseco y ácido clorhídrico causando una inadecuada absorción de la vitamina. (14) (16) En la cirugía bariátrica al disminuir la superficie de absorción del estómago se eliminan células parietales, lo que también genera una deficiencia en la absorción. (17) Otra causa de malabsorción es debida al sobrecrecimiento de bacterias, causado por distintas lesiones intestinales (estenosis, diverticulosis, fístulas, etc.), que colonizan el intestino y compiten por la cobalamina antes de que pueda ser absorbida. (14) (18) En la insuficiencia pancreática existe una deficiencia de proteasas que impiden la degradación completa del complejo cobalamina-haptocorrina, evitando la liberación y posterior unión de la cobalamina con el factor intrínseco para lograr su absorción intestinal. (14) Otro mecanismo de malabsorción es el inducido por el consumo de ciertos fármacos, que según el mecanismo de acción que adquieren en el organismo generan cambios en el metabolismo de la cobalamina, impidiendo su correcta absorción. Entre estas drogas se encuentra la colchicina, neomicina, metformina, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2. (18) (19) En cuanto a estos dos últimos, ambos provocan una disminución de la secreción de H⁺ desde las células parietales a la luz del estómago, donde junto con el Cl⁻ forma ácido clorhídrico. La falta de este ácido gástrico impide la separación de la cobalamina de los alimentos. (19) Respecto a la enfermedad celíaca, la deficiencia de vitamina B12 se debe principalmente a la atrofia vellositaria del intestino. (15)

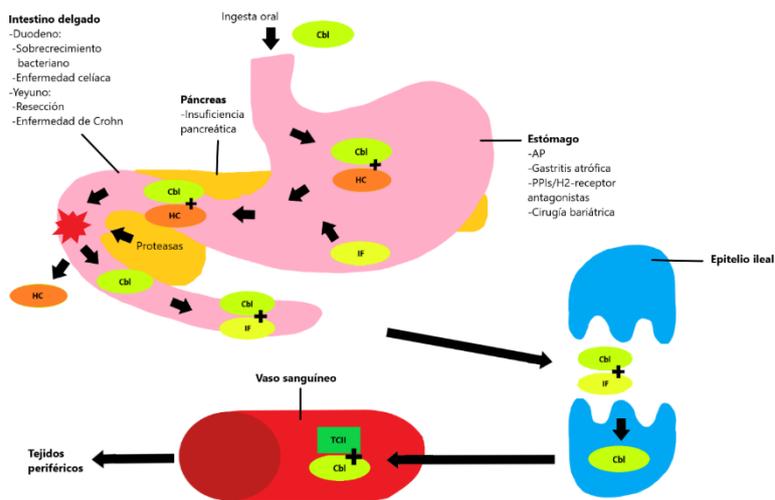


Figura 4: Representación de los mecanismos de absorción de vitamina B12. CBL: Cobalamina. HC: Haptocorrina. IF: Factor Intrínseco. TCII: Transcobalamina II. AP: Anemia Perniciosa. PPIs: Inhibidor de la bomba de protones. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. 2015;15(2):145-50.

En cuanto a los errores innatos del metabolismo de la cobalamina, se encuentran el déficit congénito de transcobalamina I, transcobalamina II y haptocorrina. (14)

La deficiencia en el lactante generalmente es adquirida y surge como consecuencia del déficit materno durante la gestación y la lactancia. (4) (20) El déficit materno puede ser consecuencia de cualquiera de los mecanismos planteados anteriormente.

Durante la gestación ocurre el traspaso de la vitamina B12 materna por vía transplacentaria hacia el feto. Éste genera depósitos que le permiten sostener la carencia nutricional durante la lactancia por algunos meses antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. (4) El mecanismo de transporte materno-fetal se da a partir de la expresión del receptor de transcobalamina (TCbIR/CD320) en las células del trofoblasto de las vellosidades, el TCbIR/CD320 es esencial para el pasaje de cobalamina desde la sangre materna hacia la placenta y su transporte activo hacia los tejidos fetales. (20)

Los recién nacidos tienen niveles de cobalamina de dos a tres veces mayores que sus madres gracias a este transporte activo. (4) Sus reservas en condiciones normales son de 25 µg y pueden durar aproximadamente ocho meses. (4) Si la madre tuvo deficiencia durante el embarazo estas reservas serán menores y el aporte de la lactancia puede no ser suficiente para sostenerlas. Cuando ocurre la depleción de la vitamina, aparecen las manifestaciones clínicas. (4)

Para diagnosticar el déficit de vitamina B12 es necesaria su dosificación. Como fue mencionado anteriormente, existe una acumulación de homocisteína y MMA al haber carencia de la vitamina, por lo que la determinación de niveles elevados de estos dos marcadores es considerada sensible para el diagnóstico de la insuficiencia de cobalamina, incluso a niveles subclínicos. La dosificación se realiza en muestras de suero para la vitamina B12 y la homocisteína, y de orina para el MMA. (4)

Los puntos de corte utilizados para el diagnóstico de déficit de vitamina B12 son menos de 211 pg/ml de vitamina B12 en sangre, más de 10 μ mol/litro de homocisteína en sangre y más de 11 μ mol/litro de MMA en orina. (21)

Respecto a las repercusiones en los lactantes, secundarias al déficit adquirido, se destacan las hematológicas y las neurológicas. En cuanto a las alteraciones hematológicas es característica la anemia megaloblástica (22). Esta es de carácter macrocítico con un ancho de distribución eritrocitario (ADE) aumentado. Al ser una alteración en la médula ósea, los demás precursores de la línea mieloide también pueden estar afectados, pudiendo presentar además leucopenia y trombocitopenia. (1) En referencia a las manifestaciones clínicas hematológicas son características la palidez cutáneo-mucosa, en ocasiones una leve ictericia, glositis de Hunter, anorexia, hepatomegalia y esplenomegalia. (23) (24) (25)

Si bien las alteraciones hematológicas son las más características y frecuentemente guían el diagnóstico, las manifestaciones clínicas neurológicas pueden manifestarse en ausencia de anemia y afectan de manera severa el neurodesarrollo además de ser potencialmente irreversibles. (1) (4)

El compromiso neurológico se produce por alteraciones en el proceso de formación de la mielina. Se produce desmielinización de las columnas de la médula espinal a nivel cervical y dorsal, y menos frecuentemente afección de los nervios craneales y periféricos. (26) Además, aparece degeneración de la sustancia blanca tanto en el cerebro, como en la médula espinal. Desde el punto de vista clínico en los lactantes se caracteriza la aparición de irritabilidad, apatía, anorexia, rechazo a los alimentos, fallo en el crecimiento, retraso y/o regresión del desarrollo, crisis epilépticas, trastornos del movimiento e hipotonía. (4)

En el lactante, el proceso de neurodesarrollo coincide con la mielinización del sistema nervioso central, por lo que una alteración en este proceso conduce a un retraso en la adquisición de las habilidades cognitivas y motoras. Por otro lado, ocurre atrofia cerebral que se manifiesta como regresión de habilidades previamente conquistadas. (4)

En un estudio realizado por la Cátedra de Neuropediatría de Facultad de Medicina en Uruguay en 2020 se estudiaron cuatro casos clínicos de lactantes con encefalopatía aguda adquirida secundaria a déficit materno de vitamina B12. En tres de los pacientes se evidenció atrofia cerebral en la resonancia magnética (RM). Los cuatro pacientes presentaron distintos grados de afectación en distintos meses de vida, algunos con regresiones del desarrollo. (4) Experimentaron rápida mejoría clínica a los días de iniciado el tratamiento, retrocediendo la apatía, la hipotonía, la anorexia y los movimientos involuntarios. También se evidenció recuperación de los parámetros hematológicos y bioquímicos. (4)

En otra serie de casos realizado por la Sociedad Argentina de Pediatría en 2019 se analizaron siete niños que habían consultado por síntomas neurológicos graves, todos hijos de madres vegetarianas y alimentados con lactancia exclusiva materna. En los estudios imagenológicos se observó atrofia cerebral grave y en el electroencefalograma de niños que presentaron crisis epilépticas se observó hipsarritmia o desorganización generalizada. Cuatro presentaban anemia megaloblástica grave y tres de ellos tenían desnutrición aguda. Se les dosificó vitamina B12 plasmática a los lactantes y a sus madres hallándose valores bajos de esta y el MMA en orina se encontraba aumentado en todos los casos menos en un paciente. (27) Luego de iniciado el tratamiento con suplementación de la vitamina se observó una rápida recuperación clínica que se reflejó a los días de iniciado el mismo. La atrofia cerebral y la desmielinización se revirtió en varios meses. (27)

El pronóstico de los lactantes depende de la duración y la magnitud de la afectación neurológica. (25) (27) Aunque la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento con vitamina B12, pueden persistir de forma residual algunas alteraciones neurológicas. Las deficiencias captadas en etapas más precoces favorecen mejores resultados. (28)

La suplementación se realiza en forma de cianocobalamina ya que es la más estudiada hasta el momento. Además, ha demostrado ser muy segura aún a altas dosis y en su utilización a largo plazo. (29)

No hay guías clínicas de tratamiento en pediatría. Normalmente se realiza 1000 mcg/día por vía intramuscular de cianocobalamina durante la primera semana y luego 1000 mcg/semanal vía intramuscular durante las siguientes 4 semanas. (21)

Dada la importancia de la detección temprana para un tratamiento precoz, ha surgido interés en la implementación de programas de screening neonatal para el déficit de vitamina B12 a nivel mundial. (30)

En Canadá se analizó la deficiencia adquirida de vitamina B12 detectada durante un programa de screening neonatal en donde se estudiaron 35.000 recién nacidos en un periodo de seis años. Se utilizó sobre todo la medición de MMA en sangre seca y en orina. Se decidió investigar los niveles durante el trabajo de parto demostrando que las embarazadas contaban con niveles bajos de B12 (una media de 128 pmol/L). La conclusión obtenida fue que el embarazo se asocia a niveles bajos de cobalamina sérica, pero con depósitos normales, dada por la hemodilución generada durante el embarazo por el aumento del gasto cardíaco y la desviación de la cobalamina absorbida hacia la placenta durante el tercer trimestre de la gestación. El estudio demostró una incidencia de

deficiencia de vitamina B12 adquirida de 1 en 5000 recién nacidos y evidenció que la condición es consecuencia fundamentalmente de la deficiencia materna. (20)

Otros estudios han demostrado incidencias de deficiencia de vitamina B12 en el embarazo de hasta 50 % en distintas poblaciones y etnias. Los niveles más altos fueron reportados en India y en el Este del Mediterráneo. Este mismo estudio estimó una deficiencia de vitamina B12 de 21 %, 19 % y 29 % para el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. (31)

En otro estudio realizado en 2020 en Alemania se documentaron los resultados de un plan de screening de deficiencia neonatal de vitamina B12 utilizando muestras de sangre seca en el primer día de vida. Se buscó utilizar marcadores más específicos para la detección del déficit, conocidos como marcadores funcionales, tales como el MMA, ácido metilcátrico (MCA) y 3-OH-ácido propiónico (3-OH-PA) lo que ayudó a una mayor detección de niños con déficit. El resultado fue de 1 en 5300 recién nacidos. (30)

Hasta el momento en Uruguay no se han realizado estudios de prevalencia de deficiencia de vitamina B12.

VIII. OBJETIVO

Conocer el estado de situación epidemiológica del déficit de vitamina B12 en embarazadas cursando el tercer trimestre de gestación y caracterizar los factores de riesgo asociados al mismo.

IX. METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se obtuvo una muestra de pacientes por conveniencia. Los criterios de inclusión fueron: embarazadas cursando tercer trimestre de gestación internadas en sala de parto y crónicas de maternidad 7 de la Clínica Ginecotológica "A" del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el período desde el 27 de julio hasta el 14 de setiembre del 2021. El Hospital de la Mujer del CHPR es la maternidad de referencia para el subsector público del Sistema Nacional Integrado de Salud, perteneciente a la Red Asistencial de ASSE, el cual asiste alrededor de 6000 nacimientos por año. (32) El método de recolección fue mediante entrevista y extracción de muestra sanguínea a las mujeres.

Como criterios de exclusión se consideraron: antecedentes de anemia perniciosa, cirugía gástrica y consumo crónico de metformina, colchicina, neomicina y omeprazol. Como otros criterios de exclusión se incluyeron el trabajo de parto avanzado y condiciones médicas que no permitieran a la embarazada realizar la entrevista clínica.

De los datos patronímicos y embarazo actual se obtuvo edad de la paciente en años cumplidos, la edad gestacional en semanas, el número de gestas previas, si se trataba de un embarazo múltiple y si recibió suplementación con ácido fólico, hierro y B12 durante la gestación actual. Con respecto a los antecedentes se incluyeron el consumo de tabaco, de medicación crónica y diagnóstico de enfermedades causantes de malabsorción intestinal. Se realizó una breve encuesta nutricional donde se obtuvo el número de comidas diarias, la frecuencia mensual del consumo de carne, huevos y lácteos, y si la embarazada consumía estos alimentos menos de 1 vez por semana. Se definió como vegetariana a aquella embarazada que no consumiera ningún tipo de carne, pero sí productos derivados de animales como huevos y leche. Se definieron como veganas a aquellas mujeres que excluyeran de su alimentación cualquier producto de origen animal y sus derivados.

De las variables socioeconómicas se indagó la cantidad de personas habitando en el hogar y el ingreso mensual en pesos uruguayos incluyendo pensiones, asignaciones familiares, programas sociales y otras prestaciones del estado

La extracción de sangre para la dosificación de vitamina B12 fue llevada a cabo por los autores con ayuda del personal de enfermería, y las muestras fueron recolectadas en un tubo seco. Con el objetivo de evitar errores preanalíticos, las muestras se obtuvieron de pacientes en ayunas, fueron rotuladas con un distintivo particular (Anexo N° III) y entregadas por los autores de forma directa a temperatura de 20-25 °C al laboratorio. Se utilizó el test de determinación cuantitativa de la vitamina B12 en plasma y suero humano Elecsys Vitamin B12 II ®.

Esta técnica consiste en un test de fijación in vitro mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Se basa en el principio de competición y emplea factor intrínseco específico de la Vitamina B12 marcado con rutenio; la cobalamina de la muestra compite con la añadida marcada con biotina por los puntos de fijación. Permite obtener un rendimiento de ± 10 % del valor inicial con muestras > 200 pg/mL y $\leq \pm 20$ pg/mL con muestras ≤ 200 pg/mL. Todas las muestras se procesaron siguiendo el mismo protocolo. (33)

Se definió como punto de corte para el valor de vitamina B12 un valor menor de 211 pg/ml, con un rango de normalidad entre 211- 946 pg/ml, según lo establecido por el laboratorio del CHPR.

La información obtenida de la entrevista fue incluida en un formulario electrónico, diseñado para este propósito (Anexo N° I). Se creó una base de datos demográficos mediante una encuesta de respuesta corta y múltiple opción. Todos los autores fueron entrenados en la recolección de los datos antes de la entrevista con las pacientes. Se registraron de cada embarazada sus datos patronímicos, antecedentes ginecológicos, personales y socioeconómicos de interés para el estudio, historia nutricional y datos de contacto.

Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el software estadístico de S.P.S.S. Las variables cualitativas se describen en forma de frecuencia absoluta y porcentual. Las variables cuantitativas se expresan en medias y desvíos estándar.

Se realizó un análisis univariado, para demostrar la asociación se utilizó la prueba de Chi cuadrado para las variables cualitativas y la de T de Student para las cuantitativas. Se estableció un nivel de significación estadística de 0,05.

El proyecto de investigación fue presentado en actividad docente-asistencial interdisciplinaria en la que participaron el servicio de ginecología, neonatología y pediatría del CHPR y fue aprobado por el comité de ética de la institución en julio de 2021. Se obtuvo el consentimiento informado de cada una de las pacientes previo a la entrevista y extracción sanguínea (Anexo N° II).

Para su realización se contó con el aval de la Clínica Pediátrica B, Prof. Dra. Loreley García, Clínica Ginecotocológica A, Prof. Dr. Leonel Briozzo, y del decano de la Facultad de Medicina, Prof. Dr. Miguel Martínez.

Ninguna de las participantes en el estudio obtuvo remuneración económica o de cualquier otro tipo por su participación. Esta investigación se llevó a cabo en el marco del trabajo monográfico del Ciclo de Metodología Científica II de sexto año realizado por estudiantes de la carrera Doctor en Medicina y fue financiada por la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. No se recibió financiación externa. Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la realización del presente trabajo.

X. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 85 pacientes. En la Figura 3 se presenta el flujograma de distribución de la población de estudio. De las 85 pacientes que se incluyeron en el estudio, 24 presentaron valores deficitarios de vitamina B12 en sangre, representando un 28,2 % de la muestra. La media del valor de vitamina B12 fue de 256,31 pg/ml, siendo 113 pg/ml el valor mínimo.

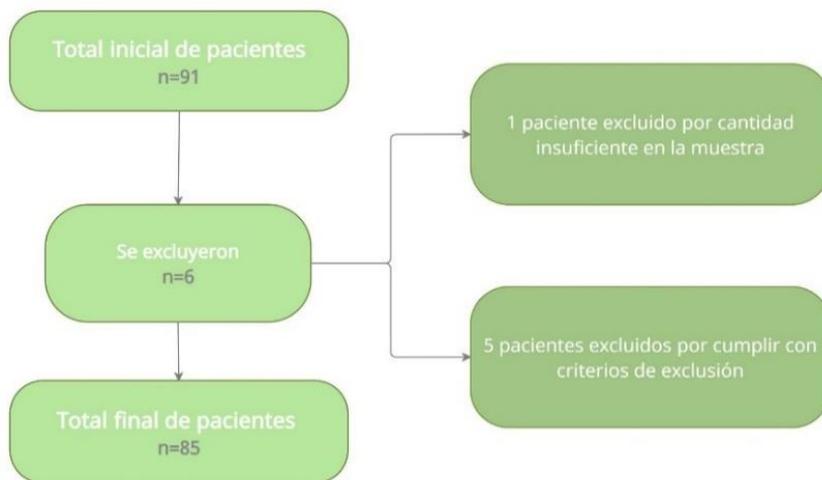


Figura 7: Población de estudio.
De las 5 pacientes que cumplían con los criterios de exclusión, 3 fueron por ingesta crónica de omeprazol y 2 por ingesta de metformina.

La media de edad fue de 26,1 años. La totalidad de las mujeres estaba cursando el tercer trimestre de gestación, con una media de edad gestacional de 36,4 semanas. La media de número de gestas hasta el momento fue de 2,6. Únicamente 5 mujeres presentaron embarazo múltiple.

Con respecto al consumo de tabaco, el 16,4% de las embarazadas eran fumadoras. Ninguna de las pacientes incluidas en el estudio tuvo malabsorción intestinal. El 12,94 % de las mujeres recibía medicación crónica, ninguno de estos fármacos eran los explicitados en los criterios de exclusión. El 77,6 % de las embarazadas habían recibido en algún momento del embarazo suplementación con ácido fólico y el 89,4 % suplementación con hierro. Únicamente el 2,4 % recibieron suplementación con vitamina B12 durante la gestación, desconocemos el motivo.

En referencia a la alimentación, se encontró que el 96,5 %, 85,9 %, 95,3 % del total de las pacientes consumían carne, huevos y lácteos más de una vez por semana, respectivamente. Ninguna embarazada era vegetariana o vegana.

Respecto al número de personas en el núcleo familiar, la media fue de 3,64 personas. La media de ingresos en el hogar de estas pacientes fue de \$U 20800 con un rango entre \$U 3000 y \$U 70000. Del total de pacientes, 10 no manifestaron el valor de sus ingresos, por lo que la media se realizó sobre un n de 75.

Las características socioepidemiológicas de las pacientes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Características de la muestra

	Media (DE)	n (%)
Dosificación de vitamina B12 (pg/ml)*	256,31 (105,84)	
Dosificación baja de vitamina B12		24 (28,20)
Edad (años)	26,1 (6,90)	
Edad gestacional (semanas)	36,36 (3,44)	
Número de gestas	2,6 (1,70)	
Embarazo múltiple actual		5 (5,88)
Consumo de tabaco		14 (16,40)
Presencia de malabsorción intestinal		0
Ingesta de medicación crónica		11 (12,94)
Suplementación con ácido fólico		66 (77,60)
Suplementación con hierro		76 (89,40)
Suplementación con vitamina B12		2 (2,40)
Número de comidas	3,8 (0,60)	
Consumo de carne		
Menos de una de vez por semana		3 (3,50)
Una vez o más por semana		82 (96,50)
Consumo de huevos		
Menos de una de vez por semana		12 (14,10)
Una vez o más por semana		73 (85,90)
Consumo de lácteos		
Menos de una de vez por semana		4 (4,70)
Una vez o más por semana		81 (95,30)
Número de personas en el núcleo familiar	3,64 (1,90)	
Ingresos al hogar mensuales en \$U (n=75)**	20800 (15710,71)	
Total de pacientes		85 (100,00)

Tabla 1: Características generales de la muestra.

* Valores de referencia (211 - 946 pg/ml)

** Del n total de pacientes 10 no especificaron ingresos.

Tras analizar la asociación entre la dosificación baja de vitamina B12 con las distintas variables analizadas no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ninguna de ellas (Tabla 2).

En cuanto al grupo de deficiencia la media de concentración sérica de vitamina fue de 155,46 pg/ml. Las pacientes con vitamina B12 baja tuvieron una media de edad menor (24,7 años) que aquellas con valores normales (26,7 años). Dentro de las pacientes con dosificación baja el 25 % eran fumadoras, mientras que en las pacientes con dosificación normal el valor fue de 13,11 %. Dentro del grupo de dosificación baja la suplementación con ácido fólico, hierro y B12 fue de 70,83 %, 87,50 % y 0 %, respectivamente. Para el grupo con dosificación normal la suplementación fue de 80,33 % para el ácido fólico, 90,16 % para el hierro y 3,28 % para la vitamina B12.

Las mujeres con dosificación de vitamina B12 baja tuvieron un consumo similar de carne, huevos y lácteos que aquellas con dosificación normal. Inicialmente la relación entre el consumo de carne y lácteos menos de una vez por semana entre ambos grupos fue estadísticamente significativa utilizando el test de Chi cuadrado, pero al tratarse de una muestra con un $n < 5$ se debió utilizar la prueba exacta de Fisher no resultando estadísticamente significativa. La relación entre los grupos de consumo de huevos no tuvo significancia estadística.

Se observó que las mujeres con deficiencia tenían una media de ingresos menor (\$U 17857.14) que aquellas sin déficit (\$U 21944.44).

Tabla 2: Características de la muestra y su relación con la dosificación de vitamina B12.

	Dosificación de Vitamina B12				valor p
	Baja		Normal		
	Media (DE)	n (%)	Media (DE)	n (%)	
Dosificación de vitamina B12 (pg/ml)	155,46 (26,48)		295,98 (98,72)		
Edad (años)	24,7 (7,30)		26,7 (6,70)		0,227
Edad gestacional	36,83 (2,41)		36,18 (3,77)		0,347
Número de gestas	2,6 (1,50)		2,6 (1,80)		0,962
Embarazo múltiple actual		2 (8,33)		3 (4,91)	0,547
Consumo de tabaco		6 (25,00)		8 (13,11)	0,184
Presencia de malabsorción intestinal		0		0	
Ingesta de medicación crónica		1 (4,17)		10 (16,39)	0,131
Suplementación con ácido fólico		17 (70,83)		49 (80,33)	0,344
Suplementación con hierro		21 (87,50)		55 (90,16)	0,719
Suplementación con B12		0 (0,00)		2 (3,28)	0,369
Número de comidas	3,8 (0,60)		3,8 (0,60)		0,795
Consumo de carne					
Menos de una de vez por semana		1 (4,17)		2 (3,28)	0,636 (a)
Una vez o más por semana.		23 (95,83)		59 (96,72)	
Consumo de huevos					
Menos de una de vez por semana		4 (16,67)		8 (13,11)	0,179
Una vez o más por semana.		20 (83,34)		53 (86,89)	
Consumo de lácteos					
Menos de una de vez por semana		1 (4,17)		3 (4,91)	0,684 (a)
Una vez o más por semana.		23 (95,83)		58 (95,08)	
Número de personas en el núcleo familiar	3,41 (1,90)		3,7 (1,90)		0,282
Ingresos al hogar mensuales en \$U (n=75)*	17857,14 (8773,80)		21944,44 (17555,64)		0,121
Total de pacientes		24 (28,24)		61 (71,76)	

Tabla 2: Características de la muestra y su relación con la dosificación de vitamina B12.

(a) Se utilizó prueba exacta de Fisher ($n < 5$)

XI. DISCUSIÓN

En este estudio se describe la situación epidemiológica de la deficiencia de vitamina B12 en embarazadas del CHPR. Se trata de una primera aproximación dado que no hay antecedentes de datos similares registrados en nuestro país.

La dieta durante el embarazo constituye un factor ambiental muy importante que incide en la salud fetal y posteriormente en la del recién nacido. (1) (32) Durante el embarazo y la lactancia se debe lograr un aporte adecuado de macro y micronutrientes, para lo cual es fundamental un consumo diario de frutas, verduras, lácteos y carnes. (6) (29)

En las poblaciones vegetarianas y veganas, secundario a la restricción dietaria de productos de origen animal, se observa frecuentemente la asociación con déficit de cobalamina. (1) En la población estudiada no encontramos madres vegetarianas, por lo que esta población no estuvo representada en nuestra muestra. Se estima que todas aquellas personas que consumen carne o pescado con una frecuencia menor de una vez por semana tienen riesgo de deficiencia de vitamina B12. (26) Destacamos que nuestra población presentó características homogéneas respecto al consumo de carne, considerando que el 96,50 % del total consumía más de una vez por semana. Resultó llamativo que el 95,83 % de las pacientes con dosificación baja comían carne más de una vez por semana, siendo no congruente con la alta prevalencia de déficit encontrada en nuestra muestra.

Uruguay se caracteriza por ser un país con un gran consumo de carne. En el año 2020 el consumo total de carne configuró unos 85,6 kg/hab/año, (34) alcanzando en 2013 el primer lugar en el ranking mundial de consumo de carne vacuna per cápita. (35)

La fortificación de alimentos para el consumo masivo es una importante estrategia para mejorar la situación nutricional de las poblaciones, sobre todo en el subsector de menores ingresos. En Uruguay desde 2006 existe la Ley N° 18.071 para prevención de diversas enfermedades, donde se encuentra el Decreto N° 130/006 para la elaboración de harinas de trigo enriquecidas con vitaminas y minerales. Se basa en los estudios realizados por el Comité de Nutrición de la Sociedad Uruguaya de Pediatría, en proyecto conjunto con UNICEF. El objetivo fue mejorar el aporte de hierro y ácido fólico en las harinas de trigo envasadas para prevenir enfermedades como anemia y malformaciones del tubo neural. (36) En Uruguay actualmente no hay leyes que abarquen la fortificación con vitamina B12.

A nivel mundial también hay un contraste entre la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico y hierro, la cual se encuentra correctamente establecida, mientras que la de vitamina B12

no ha sido llevada a cabo con éxito. Ha sido comprobado que una de las estrategias efectivas para aumentar los contenidos de vitamina B12 en los alimentos es la fortificación de las harinas a nivel nacional con dosis uniformes. (37) (38) Se ha evidenciado que la absorción de ácido fólico y vitamina B12 es sustancialmente mayor en algunos compuestos agregados que en su forma natural. (39) Estudios llevados a cabo en Europa han demostrado que la deficiencia es un problema de salud pública y que la adición de vitamina B12 en las harinas de trigo podría ser una herramienta para evitar la insuficiencia de la población general. (40) (41)

Hasta ahora se han llevado a cabo pocos estudios de intervención con vitamina B12 en países en desarrollo. (39)

No existen hasta el momento guías locales para la suplementación de vitamina B12 en embarazadas.

En cuanto al tabaquismo, este disminuye los niveles de vitamina B12 y aumenta los niveles de homocisteína. (42) En la literatura se ha visto niveles séricos de vitamina B12 menores en específicamente en embarazadas fumadoras. (43) En nuestro estudio se encontraron más consumidoras de tabaco en el grupo con déficit (25 % vs 13,11 %) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Respecto al medio socioeconómico, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. De todas formas, se puede observar que aquellas mujeres con una dosificación de vitamina B12 más baja presentaron una media menor de ingresos mensuales (\$U 17857,14 vs \$U 21944,44). Sería interesante analizar estas diferencias en futuros estudios con un tamaño muestral mayor.

Enfatizamos que en nuestro estudio un 28,2 % de la muestra presentó valores deficitarios de vitamina B12 en sangre a pesar de ser una población con alto consumo de carne. Se ha documentado en la literatura una elevada prevalencia de niveles bajos de vitamina B12 en poblaciones que cursan un embarazo normal, incluyendo no vegetarianas. Este descenso es proporcional conforme avanza el embarazo, siendo su valor mínimo en el tercer trimestre, lo que coincide con lo obtenido en nuestra población. (44) Resaltamos que los niveles de deficiencia fueron cercanos al límite inferior de la normalidad (211 pg/ml), con una media de 155,46 pg/ml. Este porcentaje podría explicarse porque durante el embarazo hay expansión del volumen sanguíneo que produce hemodilución. Este fenómeno está muy bien estudiado en lo que respecta a los niveles de hemoglobina durante el embarazo. (45) El mismo proceso podría conducir a hipovitaminemia y disminución de las proteínas de unión (haptocorrina, transcobalamina) (46) Los niveles bajos estarían también favorecidos por el transporte activo placentario de la

cobalamina, (44) siendo todos estos mecanismos de adaptación fisiológica del organismo al embarazo.

Podría plantearse una necesidad de reajustar los valores de referencia de los niveles séricos de vitamina B12 con el objetivo de realizar un diagnóstico más acertado que contemple estas adaptaciones fisiológicas durante la gestación. Esto ha sido bien elaborado para el diagnóstico de anemia por la OMS. (47)

Como fue mencionado en el marco teórico los parámetros más sensibles para la evaluación de la deficiencia de vitamina B12 en el organismo son la homocisteína en sangre y el AMM en orina. Debido a su alto costo y baja disponibilidad no son accesibles como estudio inicial. Por esto, los niveles séricos de vitamina B12 funcionan únicamente como método de screening y en los casos seleccionados debería completarse el estudio para diagnosticar la deficiencia.

Se realizó la notificación al servicio de los casos en los cuales la dosificación mostró valores descendidos. Serán contactadas por parte del equipo investigador para confirmar el diagnóstico y realizar el tratamiento oportuno.

Nos cuestionamos si el porcentaje elevado de deficiencia de vitamina B12 sérica de esta población, sumado a los resultados no concluyentes durante la comparación de las variables, se pudiera explicar por la falta de confirmación del déficit con los métodos mencionados, a los efectos de los procesos de adaptación del volumen sanguíneo en el embarazo, o a la posibilidad de que los valores de referencia actuales no sean adecuados al embarazo.

Limitaciones y fortalezas

Este estudio presenta riesgo de sesgos en la selección de los pacientes. En primer lugar, se incluyó únicamente una población de un centro de referencia del sector público, lo cual pudo determinar una falta de heterogeneidad de las características socioeconómicas y culturales de la muestra. Se trata además de una muestra de pacientes hospitalizadas. En segundo lugar, se tomó una muestra por conveniencia y no una muestra aleatoria. Por último, el tamaño muestral podría no haber sido suficiente para poner en evidencia diferencias entre los grupos comparados.

Entre sus fortalezas se destaca la rigurosidad con la que las muestras fueron obtenidas, trasladadas y procesadas. Las mismas fueron extraídas bisemanalmente por los autores y entregadas personalmente al laboratorio. Todos los investigadores fueron entrenados para completar el formulario a través del cual se obtuvieron los datos de las pacientes.

Se destaca que es la primera comunicación nacional sobre dosificación de vitamina B12 en embarazadas en Uruguay. Son necesarias futuras investigaciones que incluyan un mayor número y heterogeneidad en la selección de las pacientes.

XII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Este trabajo es el primer estudio sobre la deficiencia de vitamina B12 en embarazadas en nuestro país. Consideramos que son necesarios nuevos trabajos que evalúen con un tamaño muestral mayor las hipótesis formuladas en este estudio preliminar.

Quizás es necesario ajustar los valores de referencia de vitamina B12 considerando que estos podrían ser menores durante el tercer trimestre del embarazo. En caso de que se utilice la dosificación de vitamina B12 como screening, debe confirmarse el déficit por otro método.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kliegman R, Geme J, Blum N, Tasker R, Shah S, Wilson K. Nelson. Tratado de pediatría. In: BEHRMAN R, editor. 21st ed. España: Elsevier; 2020. p. 2520–1.
2. Roumeliotis N, Mb DD, Lipson A. Vitamin B12 deficiency in infants secondary to maternal causes. Canadian Medical Association Journal [Internet]. 2012;184(14):1593–8. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/184/14/1593>
3. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. The New England journal of medicine. 2013;368(2).
4. Rosas M, Medici C, Lemes A, Cerisola A, Suárez P, Lombardo N, et al. Encefalopatía subaguda adquirida del lactante por deficiencia de vitamina B12 materna. Archivos de Pediatría del Uruguay [Internet]. 2020 [cited 2021 May 2];91(6):348–58. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000600348&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
5. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B 12 deficiency. Frontiers in Molecular Biosciences. 2016;3(JUN).
6. National Institutes of Health, Supplements O of D. Datos sobre la vitamina B12. National Institutes of Health [Internet]. 2016;1–3. Available from: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol.pdf>
7. Lamboglia ALC, Larraz GG. Compromiso neurológico por déficit de vitamina B12 en un lactante. Archivos Argentinos de Pediatría. 2020;118(6):536–9.
8. Redruello M, Carretero A, Samaniego M de L, Partearroyo T, Varela G. Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaína, folatos, vitamina B6 y vitamina B12) en mujeres embarazadas en España. 2021;38(5):1026–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03684>
9. Aranceta J, Blay G, Carrillo L, Fernández J, Garaulet M, Gil A, et al. Guía de la alimentación saludable para atención primaria y colectivos ciudadanos. España: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2018. 0–32.

10. Guerra M, Hernández MN, López M, Alfaro MJ. Valores de referencia de proteínas para la población venezolana. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*. 2013;63(4):278–92.
11. Salinas D, José Luis S, Asqueta M. Recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes para la Población Uruguaya. Ministerio de Salud Pública. 2020;0–23.
12. Agricultural Research Service [Internet]. Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. 2021. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/>
13. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2015;15(2):145–50.
14. Hernández IG, Barrios MF, Gautier H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 1999;15(3):159–74. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300001&lng=es.
15. Martín Masot R, Nestares MT, Diaz Castro J, López Aliaga I, Alférez MJM, Moreno Fernandez J, et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: A comprehensive review. *Nutrients*. 2019;11(11):1–15.
16. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunologic Research* [Internet]. 2017;65(1):326–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8841-7>
17. Falcone V, Stopp T, Feichtinger M, Kiss H, Eppel W, Husslein PW, et al. Pregnancy after bariatric surgery: A narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):1–13.
18. von Domarus A, Farreras Valentí P, Rozman C, Cardellach López F. *Medicina Interna*. 18th ed. Barcelona, España; 2016. 2663.
19. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md). 2018;9(4):511S-518S.
20. Scolamiero E, Villani GRD, Ingenito L, Pecce R, Albano L, Caterino M, et al. Maternal vitamin B12 deficiency detected in expanded newborn screening. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 2014;47(18):312–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.020>

21. Cortés Hernández M, Gutiérrez Schiaffino G, Ledesma Albarrán JM. Déficit de vitamina B12. *Form Act Pediatr Aten Prim* [Internet]. 2015;8(1):10–3. Available from: http://archivos.fapap.es/files/639-1201-RUTA/02_Deficit_B12_FAPAPcg.pdf
22. Marks PW. Evaluation of anemia in children and adults. *Nonmalignant Hematology: Expert Clinical Review: Questions and Answers*. 2016;3–12.
23. Sayar EH, Orhaner BB, Sayar E, Nesrinturan F, Küçük M. The frequency of vitamin B12, iron, and folic acid deficiency in the neonatal period and infancy, and the relationship with maternal levels. *Turk Pediatri Arsivi*. 2020;55(2):139–48.
24. Sojo Aguirre A, Pérez De Saracho Taramona M, Amiama Pérez de Villarreal C, Roig Orts A, Labayru Echeverría M, Vitoria Cormenzana JC. Anemia megaloblástica por deficiencia nutricional en la infancia. 1998;32(2):81–4.
25. Martínez Pérez L, Núñez García A, Forrellat Barrios M, de León Ojeda NE, González-Molleda JCL. Trastornos neurológicos graves en lactante con anemia megaloblástica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2018;34(1):75–82.
26. Bravo J. P, Ibarra C. J, Paredes M. M. Compromiso neurológico y hematológico por déficit de vitamina B12 en lactante hijo de madre vegetariana. Caso Clínico. *Revista Chilena de Pediatría*. 2014;85(3):337–43.
27. Aguirre JA, Donato ML, Buscio M, Ceballos V, Armeno M, Aizpurúa L, et al. Serious neurological compromise due to vitamin B12 deficiency in infants of vegan and vegetarian mothers. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2019;117(4):E420–4.
28. Arican P, Bozkurt O, Cavusoglu D, Gencpınar P, Haspolat S, Duman O, et al. Various Neurological Symptoms with Vitamin B12 Deficiency and Posttreatment Evaluation. *Journal of pediatric neurosciences* [Internet]. 2020;15(4):365–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936299>
29. Argüelles LM. La vitamina B12 en la alimentación vegetariana [Internet]. Vol. 12. Alicante: Unión Vegetariana Española; 2015. p. 12. Available from: <https://unionvegetariana.org/wp-content/uploads/2017/10/B12-y-alimentación-vegetariana.pdf>
30. Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B12 Deficiency in Newborns and their Mothers— Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue. *Current Medical Science*. 2020;40(5):801–9.

31. Sukumar N, Rafnsson SB, Kandala NB, Bhopal R, Yajnik CS, Saravanan P. Prevalence of Vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(5):1232–51.
32. Moraes M, Castedo F, Ceriani F, Fares N, Herrera T, Ferreira CV, et al. Relación entre el consumo materno de carne vacuna durante el embarazo y los niveles de ferritina en el cordón umbilical. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2021;92(2):0–11.
33. SA roche diagnostics. Elecsys® Vitamin B12 II. 2018;4:1–5.
34. INAC. Consumo de carnes en Uruguay. Montevideo; 2021.
35. Errecart V. Análisis del mercado mundial de carnes [Internet]. Vol. 1, Centro de Economía Regional. San Martín, Argentina: Centro de Economía Regional; 2015. 35. Available from: http://www.unsam.edu.ar/escuelas/economia/economia_regional/CERE - Mayo - 2015.pdf
36. Vazquez T, Muñoz MJ, Gargano R, Lepira J, Mujica J. Ley N° 18071 [Internet]. 2006. p. 1612. Available from: <http://impo.com.uy/bases/leyes/18071-2006>
37. Oh S, Cave G, Lu C. Vitamin B12 (Cobalamin) and Micronutrient Fortification in Food Crops Using Nanoparticle Technology. *Frontiers in Plant Science*. 2021;12:0–19.
38. Tucker KL, Olson B, Bakun P, Dallal GE, Selhub J, Rosenberg IH. Breakfast cereal fortified with folic acid, vitamin B-6, and vitamin B-12 increases vitamin concentrations and reduces homocysteine concentrations: A randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(5):805–11.
39. Organización Mundial de la Salud, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes [Internet]. Allen Lindsay, de Benoist Bruno, Dary Omar, Hurrell Richard, editors. Switzerland: Organización Mundial de la Salud; 2017. 380. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255541/9789243594019-spa.pdf>
40. Winkels RM, Brouwer IA, Clarke R, Katan MB, Verhoef P. Bread cofortified with folic acid and vitamin B-12 improves the folate and vitamin B-12 status of healthy older people: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(2):348–55.
41. Oakley GP, Tulchinsky TH. Folic acid and vitamin B12 fortification of flour: A global basic food security requirement. *Public Health Reviews*. 2010;32(1):284–95.

42. Singh D. Effect of Cigarette Smoking on Serum Homocysteine and Vitamin B12 Level in Male Population of Udaipur. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*. 2016;5(2):4–6.
43. Gómez P. La nutrición del fumador. Consejo farmacéutico. *Nutrifarmacia* [Internet]. 2003;17(7):54–8. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13050137>
44. Sukumar N, Rafnsson SB, Kandala NB, Bhopal R, Yajnik CS, Saravanan P. Prevalence of Vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(5):1232–51.
45. Gonzales GF, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2019 Oct;65(4):489–502. Available from: <http://localhost:82/index.php/RPGO/article/view/2210>
46. Bruinse HW, van den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1995;61(1):31–7.
47. Boulay Marie, Castro Mara. Plan nacional de salud perinatal y primera infancia. Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la deficiencia de hierro. [Internet]. MSP, Programa Nacional de Niñez. Montevideo: Ministerio de Salud Pública; 2014. Available from: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Guia_prevenccion_deficiencia_de_hierro_2014_1.pdf

XIV. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a nuestros tutores, la Prof. Adj. Dra. Alejandra Vomero y a los Asistentes Dr. Gabriel Dapuzo y Dra. Manuela Arce de la clínica pediátrica B del CHPR por orientarnos, compartir sus conocimientos y motivarnos a mejorar durante el transcurso de este trabajo.

También agradecemos a la Dra. Violeta Quintela y a todo el equipo de residentes de la Clínica Ginecotocológica “A” del CHPR, por guiarnos y brindarnos los recursos necesarios durante el proceso de investigación. Al personal de enfermería por su instrucción y gran disposición a la hora de extraer las muestras necesarias, y a los profesionales de la sección de bioquímica y hormonas del laboratorio central del CHPR por su ayuda en el procesamiento de las muestras sanguíneas y dosificación de vitamina B12.

Finalmente agradecemos a todas las pacientes que voluntariamente decidieron participar haciendo posible este estudio.

XV. ANEXOS

ANEXO I: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Referencias de color: **Campos obligatorios.** Campos no obligatorios.

Deficiencia de Vitamina B12

Este formulario pertenece a una investigación dentro del marco de una monografía realizada por estudiantes de 6to año de la carrera Doctor en Medicina de Facultad de Medicina de la UdelaR.

Tiene como objetivo recabar datos sobre las pacientes embarazadas en parto del Hospital Pereira Rossell a las cuales se les dosificará la vitamina B12 en sangre.

En caso de detectar alteraciones en la dosificación, se les notificará a través del contacto que faciliten aquí.

Agradecemos su participación.

Sección 1:

- **Nombre completo:**
Respuesta corta.

- **Cédula de identidad (con dígito verificador sin guion):**
Respuesta corta.

- **Fecha de nacimiento:**
Indica fecha en calendario

- **Teléfono de contacto:**
Respuesta corta

- **Correo electrónico:**
Respuesta corta

Sección 2: Datos relevantes para la investigación:

- **¿Usted cumple con alguno de estos criterios? (Selección de casillas)**

- Recibe Metformina
- Recibe Colchicina
- Recibe Neomicina
- Recibe Omeprazol (Inhibidores de la bomba de protones)
- Le diagnosticaron anemia perniciosa
- Le realizaron cirugía gástrica

Sección 3: Antecedentes personales:

- **¿Usted fuma? (Sí/No)**
- **¿Tiene antecedentes de enfermedades que cursan con malabsorción intestinal? (Selección de casillas)**
 - Enfermedad celíaca
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - No
- **¿Toma medicación todos los días? (Sí/No)**
- **Si su respuesta es sí, indique cuáles:**

Respuesta corta

Sección 4: Relevo nutricional:

- **¿Cumple con las cuatro comidas del día? (marque las que cumpla generalmente) (Selección de casillas)**
 - Desayuno
 - Almuerzo
 - Merienda
 - Cena
- **¿Su dieta incluye carne?**
 - No
 - Una vez al mes
 - Dos veces al mes
 - Una vez por semana
 - Más de una vez por semana
- **¿Su dieta incluye huevos?**
 - No
 - Una vez al mes

- Dos veces al mes
- Una vez por semana
- Más de una vez por semana
- **¿Su dieta incluye lácteos?**
 - No
 - Una vez al mes
 - Dos veces al mes
 - Una vez por semana
 - Más de una vez por semana
- **¿Usted es vegetariana/vegana?**
 - Vegetariana
 - Vegana
 - No

Sección 5: Datos del embarazo actual

- **Indique cuántos embarazos tuvo, incluyendo el actual:**

Respuesta corta

- **Semana del embarazo actual:**

Respuesta corta:

- **¿Su embarazo actual es múltiple? (Sí/No)**
- **¿Ha recibido suplementación con ácido fólico? (Sí/No)**
- **Si su respuesta es sí, ¿durante qué trimestre lo recibió? (Selección de casillas)**
 - Primer trimestre
 - Segundo trimestre
 - Tercer trimestre
- **¿Ha recibido suplementación con hierro? (Sí/No)**
- **Si su respuesta es sí, ¿durante qué trimestre lo recibió? (Selección de casillas)**
 - Primer trimestre
 - Segundo trimestre
 - Tercer trimestre
- **¿Ha recibido suplementación con vitamina B12? (Sí/No)**
- **Si su respuesta es sí, ¿durante qué trimestre lo recibió? (Selección de casillas)**

- Primer trimestre
- Segundo trimestre
- Tercer trimestre

Sección 6: Datos socioeconómicos:

- **¿Cuántas personas viven en su vivienda, incluyéndose?** (Escribir número)

Respuesta corta

- **¿Cuántos son menores de 16 años?** (Escribir número)

Respuesta corta

- **¿Cuántas personas aportan ingresos a su vivienda, incluyéndose?** (Escribir número)

Respuesta corta

- **¿Cuántas personas tienen trabajo formal en su vivienda, incluyéndose?** (Escribir número)

Respuesta corta

- **¿Recibe asignación familiar?** (Sí/No)
- **¿Recibe tarjeta MIDES?** (Sí/No)
- **Si su respuesta fue sí, indique monto específico de la tarjeta:**

Respuesta corta.

- **¿Está bajo algún programa social?** (Sí/No)
- **Si su respuesta fue sí, ¿cuál?**

Respuesta corta

- **¿Recibe alguna pensión?** (Selección de casillas)
 - Sí, por invalidez
 - Sí, por fallecimiento
 - Sí, por vejez
 - No

- **Indique aproximadamente el ingreso a su vivienda por mes:**

Respuesta corta.

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE

Consentimiento informado para participar en el trabajo monográfico “Déficit de Vitamina B12 en embarazadas en Centro Hospitalario Pereira Rosell, 2021”.

Investigadores responsables: Dra. Alejandra Vomero, Dr. Gabriel Dapuetto, Dra. Manuela Arce

Instituciones participantes: Clínica Pediátrica “B”, Clínica Ginecológica “A”, Facultad de Medicina. Universidad de la República

Teléfonos de contacto: Clínica pediátrica “B” 27097690 de 8 a 15hrs.

En los meses de julio y agosto del año 2021 se realizará una investigación en el Hospital Pereira Rosell, en el marco de un trabajo monográfico realizado por estudiantes de sexto año de la carrera Doctor en Medicina a cargo de la docente referente Dra. Alejandra Vomero.

Es bien conocida la fuerte asociación entre la deficiencia materna de vitamina B12 y complicaciones potencialmente irreversibles en el desarrollo de los lactantes. Esta investigación se realizará en embarazadas ingresadas en salas de parto asistidas en el CHPR, en los meses de julio y agosto de 2021.

Para poder obtener la información necesaria para la investigación, utilizaremos además de los datos obtenidos de la entrevista, una muestra de sangre que será extraída en el mismo momento que otras muestras extraídas con fines asistenciales para realizar un hemograma y dosificar la vitamina B12. Para llevar a cabo el estudio, será necesario acceder a los resultados de los

exámenes mencionados anteriormente. Es preciso aclarar que dicha investigación conlleva un riesgo mínimo ya que no implicará extracciones de sangre adicionales para la paciente.

En investigaciones futuras podrían correlacionarse los resultados de obtenidos de este trabajo con la muestra de sangre de talón realizada a los recién nacidos en el marco del plan nacional de pesquisa neonatal. No serán necesarias extracciones adicionales para el recién nacido.

En ningún momento se publicarán datos que puedan identificar a ningún paciente. Al momento de la publicación de la investigación sólo se mostrarán los resultados obtenidos a partir de la misma.

Sólo los investigadores del estudio podrán acceder a los datos de las pacientes, siempre se mantendrá la confidencialidad de los mismos. Los resultados de la investigación podrán ser publicados en medios científicos.

La participación es voluntaria y podrá retirarse en cualquier momento. No recibirá ningún tipo de remuneración económica. Si se niega a participar o decide retirarse, su atención médica no se afectará de ninguna forma.

En caso de así solicitarlo, usted recibirá una copia de este consentimiento vía correo electrónico o en formato papel a retirar en horario a convenir en Facultad de Medicina.

Quedará a su disposición el nombre y número telefónico de la estudiante vocera de la investigación: Ayelén Valder – 099482473

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente:

Documento de Identidad:

Yo _____, con documento de identidad _____, declaro haber recibido la información respecto a la investigación “Déficit de vitamina B12 en embarazadas en Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2021” con la claridad y veracidad debida respecto al ejercicio académico de la investigación; y que actúo consecuente, libre y voluntariamente contribuyendo a este estudio dejando mi consentimiento expreso para: extracción de sangre periférica, procesamiento de los resultados, ficha de recolección de datos y publicación anónima de los mismos.

Soy conocedor/a de la autonomía que poseo para retirarme de este estudio, cuando lo estime conveniente, sin necesidad de justificación alguna ni perjuicio de ningún tipo. Se me ha brindado la oportunidad de plantear dudas, y estas han sido respondidas.

Se respetará la buena fe, confiabilidad e intimidad de la información sobre el paciente, lo mismo que su integridad física y psicológica.

Firma: _____

Aclaración: _____

**PROTOCOLO DOSIF B12-
FMED**

Fecha: _____

Nombre _____

C.I.: _____