

ORIGINAL

Estudio sobre las concentraciones sèricas de vitamina B₁₂ y ácido fólico en el primer trimestre de embarazo en el Complejo Hospitalario de Jaén

Antonio Martínez-Cañamero*, Baltasar Sánchez Muñoz, Isidoro Herrera Contreras, Esther Ocaña Pérez y Manuela Gassó Campos

Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 23 de mayo de 2013; aceptado el 15 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 19 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Primer trimestre de embarazo;
Ácido fólico;
Vitamina B₁₂;
Defectos del tubo neural

Resumen

Introducción: Durante el primer trimestre de embarazo es muy importante, para el correcto desarrollo del feto, unas concentraciones sèricas adecuados de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Un déficit de estas vitaminas produce, entre otros efectos, defectos del tubo neural del feto. Por tanto, durante el primer trimestre del embarazo, se suplementan porque aumentan las necesidades de estas vitaminas.

Métodos: Según el Proceso Asistencial Integrado de embarazo, parto y puerperio del Servicio Andaluz de Salud se indica la quimioprofilaxis de 0,4 mg/día de ácido fólico hasta la semana 12 de gestación, para prevenir los defectos del tubo neural. ¿Sería necesario aumentar los estudios para modificar esta dosis en la actualidad? ¿Influye la edad de la gestante en la dosis de ácido fólico a tomar?

Por otro lado, el Complejo Hospitalario de Jaén determina, en la décima semana de gestación, el riesgo prenatal de síndrome de Down, entre otras cromosomopatías, mediante una analítica a todas las embarazadas de nuestro medio. ¿Conocemos cómo son las concentraciones sèricas de ácido fólico y vitamina B12 en las embarazadas recientes de nuestro medio? ¿Hay diferencias con respecto a la edad de las gestantes?

Resultados: Según nuestros resultados, la mayoría de las gestantes de nuestro estudio tienen concentraciones sèricas de vitamina B₁₂ y ácido fólico en sangre por debajo de lo recomendado, un 82 y un 70% respectivamente. Además no existen diferencias en cuanto a la edad de las gestantes.

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: preventis@hotmail.com (A. Martínez-Cañamero).

KEYWORDS

Early pregnancy;
Folic acid;
Vitamin B₁₂;
Neural tube defects

Vitamin B₁₂ and folic acid levels in the first trimester of pregnancy in a hospital in Jaen (Spain)**Abstract**

Introduction: Adequate levels of vitamin B₁₂ and folic acid during the first trimester of pregnancy is very important for the proper development of the foetus. A deficiency of these vitamins causes neural tube defects in the foetus, as well as having other effects. Therefore, these vitamins are supplemented during the first trimester of pregnancy due to increasing needs.

Methods: According to the Integrated Care Process of pregnancy and childbirth of Andalusian Health Service, chemoprophylaxis of 0.4 mg/day of folic acid is indicated until the 12th week of pregnancy to prevent neural tube defects. Are more studies needed to determine if this dose should now be modified? Does age of the mother have an effect on the dose of folate to take?

Furthermore, in the tenth week of pregnancy Jaen Hospital tests for the prenatal risk of Down's syndrome, including chromosomal abnormalities, on all pregnant women in its catchment area. Do we know how the levels of folate and B₁₂ in early pregnancy in our area? Are there differences regarding the age of the pregnant woman?

Results: According to our results the majority of pregnant women in our study have vitamin B₁₂ and folic acid levels in the blood below that recommended, 82 and 70%, respectively. There are no differences in the ages of the pregnant women.

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante el primer trimestre de gestación es muy importante tener una dieta con unas concentraciones séricas adecuadas de vitaminas B₉ (ácido fólico) y B₁₂ (cobalamina), para el adecuado desarrollo del feto¹. En la población normal las concentraciones séricas normales de ácido fólico se establecen entre 10 y 20 ng/ml, siendo mayores las necesidades en las gestantes. En cuanto a la vitamina B₁₂ este rango se establece entre 200 y 900 pg/ml, aumentando también las necesidades en la población gestante, objeto de nuestro estudio.

De este modo si la mujer tiene concentraciones séricas de ácido fólico suficiente en el organismo, incluso desde antes de quedarse embarazada, puede prevenir las alteraciones placentarias² que aumentan el riesgo de aborto, anomalías cerebrales congénitas (anencefalia) y columna vertebral del feto por mal cierre del tubo neural en los extremos cefálico y caudal³. La espina bífida, anomalía congénita de la columna, puede producir la parálisis de la parte caudal del cuerpo, la falta de control del intestino y la vejiga, y dificultades en el aprendizaje⁴.

Además, el ácido fólico, es necesario para la producción y mantenimiento de nuevas células. Esto es especialmente importante durante períodos de división y crecimiento celular rápido, como en el embarazo. Es necesario para la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN)⁵. Por esto, la deficiencia de folato dificulta la síntesis y división celular, afectando principalmente la médula ósea, un sitio de recambio celular rápido. Debido a que la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas no se obstaculiza completamente, se forman células sanguíneas largas llamadas «megaloblastos». Por tanto, si el feto sufre déficit de ácido fólico durante la gestación puede padecer anemia megaloblástica⁶, incluso ser prematuro o presentar bajo peso al nacer⁷.

La madre puede sufrir preeclampsia⁸, un proceso que cursa con hipertensión y albuminuria. El ácido fólico

también ayuda a mantener un útero sano. Además de los efectos neurológicos que hemos visto, relacionados con el cerebro y la médula espinal, no se han descrito problemas psicológicos⁹, aunque el ácido fólico puede ayudar a prevenir otros defectos congénitos¹⁰, como por ejemplo ciertos defectos cardíacos¹¹.

Por otro lado, la vitamina B₁₂ o cobalamina es una vitamina hidrosoluble que forma parte del grupo de vitaminas del complejo B, en el que también se encuentra el ácido fólico. Una de sus funciones consiste en permitir el adecuado desarrollo de las células nerviosas, por lo que su déficit se asocia también a defectos del tubo neural y del crecimiento¹².

La falta de cobalamina o de sus derivados, metil y cianocobalamina, conducen a un déficit en el transporte de grupos de metilo que incide negativamente en la síntesis de purinas (componentes del ADN) y, por lo tanto, a una deficiencia en el proceso de multiplicación celular. Esta deficiencia afecta principalmente a la médula ósea donde se produce la eritropoyesis¹³, así como las trombofilias¹⁴. Además, la falta de metionina produce daños en el tejido nervioso, especialmente en los cordones posteriores de la médula espinal.

Por último, durante el primer trimestre del embarazo aumentan las necesidades de estas vitaminas por lo que es muy importante monitorizar sus concentraciones séricas e, incluso, la ingesta de suplementos vitamínicos¹⁵.

En este sentido, si la bibliografía indica que los déficits de ácido fólico y vitamina B₁₂ producen defectos en el feto durante el primer trimestre¹⁶, igualmente lo producirían en nuestro entorno¹⁷. Se supone que las gestantes están bien diagnosticadas y tratadas con suplementos vitamínicos¹⁸.

El Proceso Asistencial Integrado (PAI) de embarazo, parto y puerperio del Servicio Andaluz de Salud (SAS), indica la conveniencia de la quimioprofilaxis de 0,4 mg/día de ácido fólico hasta la 12 semana de gestación para prevenir los defectos del tubo neural¹⁹. ¿Sería necesario realizar los estudios necesarios para modificar esta dosis en la actualidad?

¿Influye la edad de la gestante en la dosis de fólico a tomar? ¿Conocemos cómo son las concentraciones sèricas de ácido fólico y vitamina B₁₂ en las embarazadas recientes de nuestro medio? ¿Hay diferencias con respecto a la edad de las gestantes?

Hipótesis

Como estudio descriptivo no cabe una hipótesis causal. Ahora bien, como pregunta de investigación podríamos plantearnos si están bien tratadas nuestras gestantes del primer trimestre con suplementos vitamínicos, es decir, ¿qué prevalencia de mujeres tienen las concentraciones sèricas de ácido fólico y vitamina B₁₂ en sangre en los intervalos recomendados en su momento de gestación?

Los resultados del presente estudio pueden dar lugar al planteamiento de futuras hipótesis, sobre la posible concienciación de hábitos o actuación de tratamientos en esta población.

Objetivos

- Objetivo principal: determinar las concentraciones sèricas sèricos de ácido fólico y vitamina B₁₂ en las mujeres embarazadas en la décima semana de gestación.
- Objetivo secundario: analizar las diferencias en los concentraciones sèricas de ácido fólico y vitamina B₁₂ según la edad cronológica de las gestantes, ¿existe correlación?

Materiales y métodos

Población de referencia

Las mujeres embarazadas del primer trimestre de gestación de la localidad de Jaén.

Población diana

Las mujeres embarazadas del primer trimestre de gestación del Complejo Hospitalario de Jaén que cumplen los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: las mujeres embarazadas que se han hecho la analítica de control de las 10 semanas de gestación en el Laboratorio del Complejo Hospitalario de Jaén durante el primer semestre de 2012.
- Criterios de exclusión: las mujeres menores de 18 años o mayores de 55 años de edad, las que han sufrido una cirugía bariátrica anterior o que estén en tratamiento con metotrexate.

Tamaño muestral

Para realizar el cálculo del tamaño muestral se llevó a cabo un pilotaje de 30 analíticas, con las que se obtuvo una estimación de la prevalencia sobre las concentraciones sèricas de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Dicho pilotaje se usó para realizar el cálculo del tamaño de muestra mínimo a reclutar para el estudio, el cual se determinó con el programa Ene 3.0. El procedimiento de

muestreo fue consecutivo, de manera que se seleccionaron las analíticas a medida que llegaron, siempre y cuando cumplieran los criterios de selección, hasta alcanzar la muestra total.

Diseño del estudio

Estudio descriptivo transversal.

Variables

- Vitamina B₁₂: variable cuantitativa continua entre los 0 y 2.000 pg/ml en sangre.
- Vitamina B₁₂_cuali: variable cualitativa dicotómica: categoría 0 (menor de 400 pg/ml) y categoría 1 (mayor o igual de 400 pg/ml).
- Ácido fólico: variable cuantitativa continua entre los 0 y 200 ng/ml en sangre.
- Ácido fólico_cuali: variable cualitativa dicotómica: categoría 0 (menor de 17 ng/ml) y categoría 1 (mayor o igual de 17 ng/ml).
- Edad: variable cuantitativa discreta que se mueve entre los 18 y 55 años.
- Edad_cuali: variable cualitativa politómica: categoría 0 (menor de 32 años), categoría 1 (igual o mayor de 32 hasta los 44 años) y categoría 2 (mayor de 44 años).

Recogida de datos

El SAS tiene protocolizado un estudio en el primer trimestre de embarazo conocido como «*Screening prenatal*». Consiste en una extracción sanguínea a la gestante en la décima semana de embarazo para determinar el riesgo de «síndrome de Down», entre otras cromosomopatías. Durante el primer trimestre de 2012 se realizó sobre esta muestra la determinación de las concentraciones sèricas de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Los instrumentos de medida son un analizador en cadena Roche sobre el cual, el técnico en laboratorio determinará las concentraciones sèricas de ácido fólico y vitamina B₁₂ por quimioluminiscencia. Los resultados se exportarán al sistema informático OpenLab, del cual se extraerán a una hoja de cálculo Excel.

Análisis de los datos

Los datos recogidos sobre las variables mencionadas en este estudio se registrarán en una base de datos anónimizada, construida para tal fin y procesadas estadísticamente mediante el programa estadístico R-commander.

En primer lugar, se realiza un análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables de la base de datos, para ello, en el caso de las variables cualitativas se presenta una tabla de frecuencias (número de casos y porcentaje) y como representación gráfica el gráfico de sectores.

Para el caso de las variables cuantitativas se presentará para cada una de ellas: media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo, y como representación gráfica el

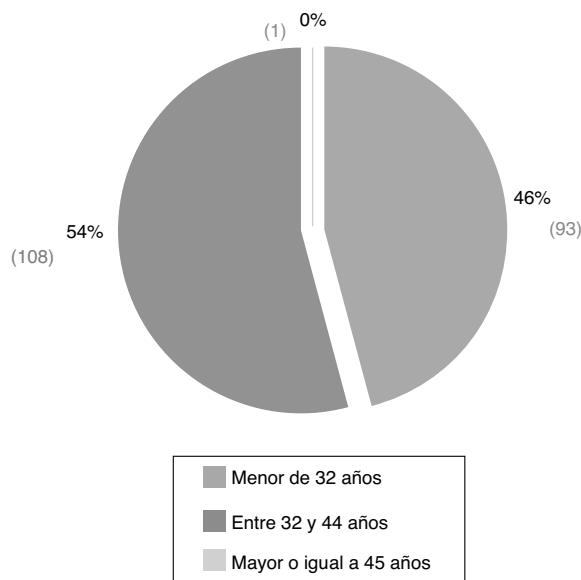


Figura 1 Distribución de los pacientes según la edad.

histograma y la caja con bigotes. De estas tablas se extraerán las prevalencias planteadas.

Resultados

Se obtuvieron un total de 202 mujeres que cumplían con nuestros criterios de inclusión.

Ninguna había sufrido una cirugía bariátrica ni estaba en tratamiento con metotrexate. Una paciente debió de excluirse por edad inferior al rango establecido.

Según las 202 mujeres del estudio, y tras el tratamiento de los datos demográficos, se obtuvo una edad media de 31,29 años, con una desviación típica de 5,15. Con respecto al ácido fólico, la media fue de 139,62 ng/ml con una desviación típica de 62,12 y, con respecto a la vitamina B₁₂, la media fue de 303,50 pg/ml con una desviación típica de 114,04.

De las 202 gestantes de nuestro estudio 108 tenían, en el momento de este, entre 32 y 44 años de edad, es decir, un 54%, y 93 gestantes tenían menos de 32 años, es decir, un 46% del total. Una mujer tenía más de 44 años de edad (fig. 1).

Encontramos concentraciones séricas inferiores a 400 pg/ml de vitamina B₁₂ a 165 gestantes, es decir, un 82%, y a 37 gestantes con un concentración sérica superior, el 18% del total (fig. 2). En cuanto al ácido fólico encontramos a 142 mujeres con concentraciones séricas inferiores a 17 ng/ml, es decir, un 70%, y a 60 con concentraciones séricas superiores, el 30% del total (fig. 3).

Por edades encontramos, entre los 32 y 44 años, concentraciones séricas inferiores a 400 pg/ml de vitamina B₁₂ a 87 gestantes y a 21 gestantes con un concentración sérica superior. En las menores de 32 años, 77 gestantes tenían menos de 400 pg/ml y 16 superaban dicho concentración sérica. La mujer mayor de 44 años tenía concentraciones séricas de B₁₂ por debajo del dintel (fig. 4).

En cuanto al ácido fólico y por edades encontramos, entre los 32 y 44 años, concentraciones séricas inferiores

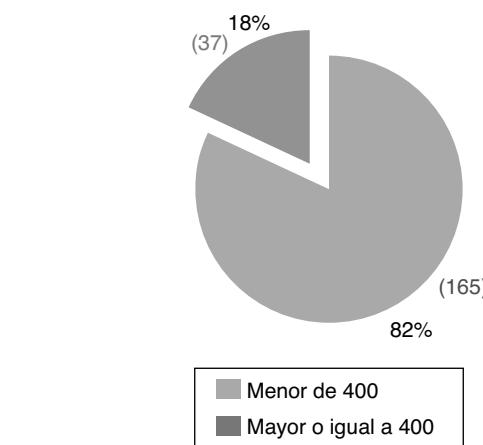


Figura 2 Distribución de los pacientes según la concentración de vitamina B₁₂ sérica.

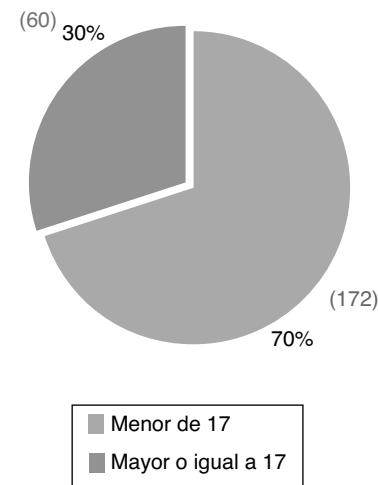


Figura 3 Distribución de los pacientes según el ácido fólico.

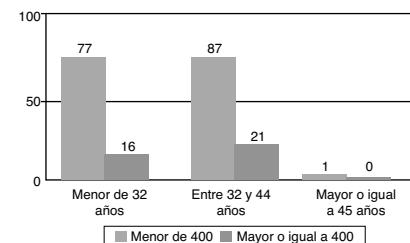


Figura 4 Distribución de los pacientes según la concentración sérica vitamina B₁₂ y la edad.

a 17 ng/ml de fólico a 71 gestantes, y a 37 con un concentración sérica superior. En las menores de 32 años, 70 gestantes tenían menos de 17 ng/ml y 23 superaban dicho concentración sérica. La mujer mayor de 44 años tenía concentraciones séricas de ácido fólico por debajo del dintel (fig. 5).

Por último decir que existe una correlación entre la edad y el ácido fólico con una *Rho* de Spearman de 0,239 y que es estadísticamente significativa (0,001). También la hay entre la edad y la vitamina B₁₂ con una *Rho* de Spearman de 0,124 pero, esta vez, no es estadísticamente significativa (0,075).

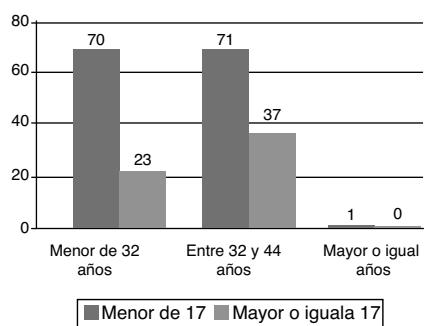


Figura 5 Distribución de los pacientes según la concentración sérica ácido fólico y la edad.

Discusión

Como expusimos previamente, en la población normal, las concentraciones séricas normales de ácido fólico se establecen entre 10 y 20 ng/ml y, en cuanto a la vitamina B₁₂, este rango se establece entre 200 y 900 pg/ml. Estas cifras se incrementan en las gestantes pues sus necesidades también aumentan. De este modo establecemos un punto de corte de 17 ng/ml en cuanto a las concentraciones séricas de ácido fólico en sangre, y de 400 pg/ml con respecto a la cobalamina.

Cuando hablamos de nuestro entorno nos referimos a la población de referencia del Complejo Hospitalario de Jaén, es decir Jaén capital y poblaciones limítrofes. Esta área suma un total de 600.000 habitantes cuyas gestantes se comportan como en el resto de Andalucía, debido a la completa implantación del Proceso Asistencial Integrado (PAU) de embarazo, parto y puerperio del SAS¹⁹.

Los resultados nos indican una edad media de casi 32 años en nuestras gestantes pero, más de la mitad, superan esa edad. Aunque estos datos están de acuerdo con los de nuestro entorno no hemos podido comprobar las concentraciones séricas de estas vitaminas en las gestantes. En nuestra área la media de ácido fólico y cobalamina están en 139 ng/ml y 303 pg/ml respectivamente, es decir, por debajo del punto de corte que hemos establecido.

Los datos nos hacen pensar en la posibilidad de que nuestras gestantes estén subtratadas por lo que, quizás, deberíamos aumentar las dosis de suplementos vitamínicos. Si la mayoría de las gestantes de nuestro estudio tienen concentraciones séricas de vitamina B₁₂ y ácido fólico en sangre por debajo de lo recomendado, un 82 y un 70% respectivamente, podríamos establecer un buen punto de partida para revisar el PAI de embarazo en Andalucía.

El PAI de embarazo, parto y puerperio del SAS, indica la conveniencia de la quimioprofilaxis de 0,4 mg al día de ácido fólico hasta la 12 semana de gestación para prevenir los defectos del tubo neural. Sin embargo no indica nada de suplementos de vitamina B₁₂ por lo que pensamos se debería de añadir a este protocolo. Por tanto, este estudio podría servir de base para futuros estudios encaminados a establecer la quimioprofilaxis de ácido fólico y vitamina B₁₂ de las gestantes y con dosis ajustadas.

Con respecto a la edad y a las concentraciones séricas vitamínicos estos son bajos con independencia del tramo de

edad, sin embargo sí existe una correlación entre la edad y las concentraciones séricas de ácido fólico y vitamina B₁₂, es decir, a mayor edad mayores concentraciones séricas vitamínicos. Esta correlación es estadísticamente significativa en el caso del ácido fólico que, casualmente, es la única que establece el PAI de embarazo. En caso de la vitamina B₁₂, aunque también presenta una correlación positiva, sin embargo no es estadísticamente significativa. Esto refuerza la idea de estipular suplementos de vitamina B₁₂ en el PAI de embarazo, parto y puerperio.

¿Cómo se explica que, con independencia de la edad, las dosis de suplementos vitamínicos son bajos, pero la correlación es positiva? Puede deberse a que a mayor edad de la gestante mayor fidelización al tratamiento por lo que, aunque la dosis del suplemento de fólico no esté ajustada, sí la toma con mayor regularidad a mayor edad.

Una situación específica es la que se da en mujeres con dieta de predominio vegetariano. Si la mujer solo rechaza la carne y consume habitualmente pescado, huevos y leche, además de frutas y verduras, la composición de nutrientes es generalmente adecuada, aunque puede haber una deficiencia moderada en la ingesta de cobalamina. En este caso la ingesta de ácido fólico junto con vitamina B₁₂ e incluso hierro sería obligada.

Por todo lo anteriormente expuesto, y como conclusiones, sería necesario:

- Primero: implementar en el PAI de embarazo, parto y puerperio del SAS, la ingesta de un suplemento de vitamina B₁₂ junto al ácido fólico en nuestras gestantes.
- Segundo: aumentar la dosis de ácido fólico de forma que el umbral aceptado supere los establecidos 17 ng/ml en sangre.
- Tercero: la implantación del suplemento de vitamina B₁₂, y el aumento de dosis de ácido fólico, es independiente de la edad de la gestante.

Financiación

No existe fuente de financiación.

Conflictos de intereses

No hay conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: Required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess Part I-Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. *J Matern Fetal Neonatal*. 2010;23:1323-43.
2. Kulkarni A, Dangat K, Kale A, Sable P, Chavan-Gautam P, Joshi S. Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats. *PLoS One*. 2011;6:e17706.
3. McNulty B, Pentieva K, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, et al. Women's compliance with current folic acid recommendations and achievement of optimal vitamin status for preventing neural tube defects. *Hum Reprod*. 2011;26:1530-6.

4. Jiejing L, Yu S, Jian S, Yanfeng Z, Bingyu M. Xenopus reduced folate carrier regulates neural crest development epigenetically. *PLoS One*. 2011;6:27198.
5. Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong TY, Roberts C, Hague W. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: Impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr*. 2013;9:155–66.
6. Kalaivani K. Prevalence & consequences of anaemia in pregnancy. *Indian J Med Res*. 2009;130:627–33.
7. Muthayya S. Maternal nutrition & low birth weight - what is really important? *Indian J Med Res*. 2009;130:600–8.
8. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar Al, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37:45–50.
9. Watanabe H, Suganuma N, Hayashi A, Hirowatari Y, Hirowatari T, Ohsawa M. No relation between folate and homocysteine levels and depression in early pregnant women. *Biosci Trends*. 2010;4:344–50.
10. Sutton M, Mills JL, Molloy AM, Troendle JF, Brody LC, Conley M, et al. Maternal folate, vitamin B12 and homocysteine levels in pregnancies affected by congenital malformations other than neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:610–5.
11. Obermann-Borst SA, van Driel LM, Helbing WA, de Jonge R, Wildhagen MF, Steegers EA, et al. Congenital heart defects and biomarkers of methylation in children: A case-control study. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:143–50.
12. Bibi S, Ahmad M, Qureshi PM, Memon A, Qazi R. Hyperhomocysteinaemia, vascular related pregnancy complications and the response to vitamin supplementation in pregnant women of Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2010;60:741–5.
13. De M, Halder A, Chakraborty T, Das U, Paul S, De A, et al. Incidence of anemia and effect of nutritional supplementation on women in rural and tribal populations of eastern and northeastern India. *Hematology*. 2011;16:190–2.
14. Gris JC, Cochery-Nouvellon E, Mercier E. Is haemostasis assessment mandatory in case of pregnancy loss? *Rev Med Suisse*. 2011;7:361–4.
15. Hamulka J, Wawrzyniak A, Pawlowska R. Assessment of vitamins and minerals intake with supplements in pregnant women. *Rocznik Panstw Zakl Hig*. 2010;61:269–75.
16. Cech I, Burau KD. Serological differences in folate/vitamin B12 in pregnancies affected by neural tube defects. *South Med J*. 2010;103:419–24.
17. Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: A longitudinal study in Spain. *Nutrition*. 2011;27:925–30.
18. Katre P, Bhat D, Lubree H, Otiv S, Joshi S, Joglekar C, et al. Vitamin B12 and folic acid supplementation and plasma total homocysteine concentrations in pregnant Indian women with low B12 and high folate status. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19:335–43.
19. Grupo de Trabajo de la Consejería de Salud. Embarazo, parto y puerperio Proceso Asistencial Integrado. 2005;2:36–7.