

ORIGINAL

Niveles de vitamina B₁₂ en la población consultante de un centro de salud urbano de Madrid



M. Camarero-Shelly

Centro de Salud Barajas, Dirección Asistencial Este de Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España

Recibido el 29 de noviembre de 2016; aceptado el 8 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 28 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Vitamina B₁₂;
Déficit;
Dieta;
Prevalencia;
Atención Primaria

Resumen

Introducción: Habitualmente, en el ámbito de la Atención Primaria analizamos los niveles de vitamina B₁₂ de la población cuando presenta sintomatología propia de su carencia o factores de riesgo asociados a esta, principalmente ancianos; sin embargo, no hemos encontrado en la literatura evidencia que sostenga la recomendación de un cribado poblacional general. Nuestro objetivo es valorar la pertinencia de haber aumentado el cribado de la deficiencia de vitamina B₁₂ a población más joven, tras observar un aumento de la prescripción de inyectables de esta vitamina en población menor de 65 años, mediante el análisis de los valores de vitamina B₁₂ encontrados.

Material y método: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La muestra la componen los 5.531 pacientes del Centro de Salud Barajas que se realizaron al menos una analítica con valores de vitamina B₁₂, por cualquier motivo, entre los años 2008 y 2012.

Resultados: Encontramos que el 9,1% (DE 2,3) de los pacientes tenían déficit. El 49,4% de los casos encontrados fueron menores de 65 años. Se observaron asociaciones significativas del déficit ($p < 0,001$, IC 95%) con la edad, la demencia, las alteraciones en la serie roja de la sangre y de la memoria, y con el consumo de metformina e inhibidores de la bomba de protones ($p = 0,007$).

Conclusión: La prevalencia de déficit de vitamina B₁₂ en nuestra población atendida es similar en mayores y menores de 65 años. El cribado fue pertinente.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: margarita.camarero@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.03.006>

1138-3593/© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Vitamin B₁₂;
Deficiency;
Diet;
Prevalence;
Primary Care

Vitamin B₁₂ levels in the patient population attending an urban health centre in Madrid

Abstract

Introduction: Vitamin B₁₂ levels are usually measured in Primary Care when the patients have symptoms or risk factors associated with its deficiency, mostly in the elderly. However, no evidence has been found to support the recommendation of screening in the general population. The aim of this study is to assess the relevance of having extended the screening of vitamin B₁₂ deficiency to a younger population, after observing an increase in the prescription of this injected vitamin in a population under 65 years, by analysing the vitamin B₁₂ values obtained. **Material and method:** A descriptive, retrospective, observational study was conducted on a sample consisting of 5,531 patients from Barajas Health Primary Centre, Madrid, between 2008 and 2012, and on whom a blood test was performed for any reason, with values of vitamin B₁₂. **Results:** A deficiency was found in 9.1% (SD 2.3) of the patients, of whom 49.4% were less than 65 years. The deficiencies were associated ($P < .001$, 95% CI) with age, dementia, changes in blood red cell counts, memory, and with the taking of metformin and proton pump inhibitors ($P = .007$).

Conclusion: The prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in our served population is similar in patients older and younger than 65 years. The extended screening was relevant.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La vitamina B₁₂, o cobalamina, es una de las vitaminas esenciales para el correcto crecimiento, desarrollo y mantenimiento de una vida sana. La obtenemos, fundamentalmente, a través de la dieta.

En 2008, en las conclusiones de una consulta técnica de la OMS sobre el déficit de folatos y vitamina B₁₂, se llegó a un consenso sobre los puntos de corte que se deben utilizar para evaluar el estado nutricional de las poblaciones, y se definieron los valores por debajo de los cuales debemos hablar de déficit: vitamina B₁₂ < 150 pmol/L (203 pg/ml) en plasma¹. La mayoría de los datos sobre la prevalencia de deficiencias de folatos y vitamina B₁₂ disponibles evidenciaban que estábamos hablando de un problema de salud pública que podría afectar a millones de personas en todo el mundo².

Entre las causas descritas de déficit de vitamina B₁₂ destacan el aporte insuficiente en la dieta (el consumo de carnes rojas, vísceras y grasas animales en general ha disminuido en la última década³⁻⁵); el aumento de la edad (debido al incremento de enfermedades asociadas al déficit de absorción de la vitamina B₁₂⁶); y el consumo de metformina^{7,8}, colchicina⁹ e inhibidores de la bomba de protones (IBP)¹⁰. Además, se han publicado estudios que lo relacionan con creencias individuales relacionadas con el mantenimiento de la salud y estilos de vida, como la religión, el tipo de dieta¹¹ o los consumos de alcohol¹² y tabaco¹³.

El mantenimiento de un estado carencial de vitamina B₁₂ está relacionado con la aparición de anemia perniciosa, el aumento de defectos del tubo neural en hijos de gestantes con niveles moderadamente bajos, retrasos en el desarrollo y bajo rendimiento cognitivo en niños, alteraciones de la memoria y deterioro cognitivo en todas las edades¹⁴, y

con el aumento de los niveles de homocisteína, relacionados con la aparición de demencias y el aumento del riesgo cardiovascular¹⁵.

En el año 2008 las enfermeras del Centro de Salud Barajas observaron un incremento importante en la prescripción médica de vitamina B₁₂ inyectada intramuscularmente en población joven. Mediante el programa informático OMI-EST, se realizó la búsqueda de casos prevalentes basados en esta sospecha clínica, encontrando que desde el año 2000 se había incrementado el déficit 12 puntos porcentuales en personas menores de 65 años. Por ello, hicimos una revisión bibliográfica sobre dicha deficiencia y se expuso al equipo.

Nuestro objetivo es analizar los niveles de vitamina B₁₂ y describir la población a la que se le solicitaron, durante los siguientes 5 años (2008-2012).

Metodología**Diseño**

Estudio observacional descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

Ámbito

Centro de Salud Barajas, Dirección Asistencial Este Madrid, Gerencia de Atención Primaria.

Población

Población adscrita al Centro de Salud Barajas, consultante por cualquier motivo, a la que se le haya solicitado niveles de vitamina B₁₂ durante el periodo 2008-2012.

Tamaño muestral

Todos los usuarios con registro en curso descriptivo de historia clínica electrónica en el periodo de estudio, de al menos un valor de vitamina B₁₂ en plasma. Nuestra muestra se compuso de 5.531 usuarios.

Variables

Variable principal: déficit de vitamina B₁₂. Categórica/dicotómica (sí/no).

Se considera déficit de vitamina B₁₂, según nuestro laboratorio de referencia, los valores inferiores a 200 pg/ml.

Variables secundarias:

- Sociodemográficas: edad y sexo (M/F).
- Antropométricas: índice de masa corporal.
- Clínicas: presencia de hipotiroidismo, diabetes mellitus, dispepsias (*Helicobacter pylori*, gastrectomía total o parcial, gastritis atrófica o ausencia congénita o alteración funcional del factor intrínseco), enteritis regionales (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), síndromes de malabsorción (enfermedad celiaca, esprúe tropical, síndrome de Imerlund, resección de íleon y síndrome Zollinger-Ellison), alteraciones de la serie roja (anemia por déficit de vitamina B₁₂), alteraciones de la memoria, demencias y niveles de vitamina B₁₂ (pg/ml).
- Fármacos: IBP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol), metformina (en terapia única y en combinación) y colchicina.

Fuente de datos

Historia clínica electrónica de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables objeto de estudio. Las cuantitativas se describen por sus medidas de tendencia central, media y desviación estándar. Las variables cualitativas se describen por su porcentaje y distribución por edad y sexo, en la muestra.

Análisis univariado: t de Student para variables cuantitativas y Chi-cuadrado en caso de variables cualitativas.

Análisis multivariante: regresión logística en la que la variable dependiente es el déficit de vitamina B₁₂ (sí/no) y las variables independientes, aquellas significativas tras el análisis univariado.

Aspectos éticos y legales

El proyecto se llevó a cabo de acuerdo con los principios básicos de la Declaración de Helsinki (2008), se siguieron las normas de Buena Práctica Clínica, así como la normativa legal vigente (Real Decreto 223/2004), y se inició una vez obtenida la aprobación pertinente de la Gerencia Asistencial de Atención Primaria de Madrid, a través de la Comisión Local de Investigación de la Dirección Asistencial Este. Los datos explotados fueron incorporados a un archivo

electrónico Excel en el que no constaba ninguna referencia a la identidad de los sujetos, para su tratamiento con los programas de análisis estadístico.

Limitaciones

Las limitaciones del estudio se derivan fundamentalmente de su carácter retrospectivo y de utilizar como fuente de datos la historia clínica electrónica. Por este motivo, la calidad del dato puede estar comprometida.

Aunque la muestra estudiada puede no ser representativa de la población general de la Comunidad de Madrid, este estudio permite plantear nuevas hipótesis y el diseño de otros estudios que permitan establecer intervenciones encaminadas a la mejor detección y prevención del déficit de vitamina B₁₂, en nuestra población. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Resultados

Se solicitaron niveles de vitamina B₁₂ en el 16% del total de analíticas realizadas en nuestro centro de salud en el año 2008 (n=9.000), aumentando hasta el 31% en las analíticas del 2012 (n=9.584). Los motivos, referidos por los profesionales, por los que se solicitaban niveles de vitamina B₁₂ fueron: tener antecedentes de anemia o de alteraciones cognitivas; control del déficit previo detectado; cribado en pacientes ancianos; antecedentes de resecciones gastrointestinales, problemas gástricos o enfermedad crónica; la dieta del paciente; el tratamiento farmacológico con IBP o metformina; o el cribado inespecífico. Se evaluaron 5.531 personas con valores de vitamina B₁₂, distribuidos por años. Hallamos 9.195 datos de vitamina B₁₂. Cuando un usuario tenía más de un valor en el mismo año, tomamos en cuenta solo el valor más bajo (eliminando los valores de control postratamiento restaurador). Las características antropométricas y clínicas de la muestra, y la relación de estas variables con el déficit de vitamina B₁₂ se describen en la [tabla 1](#).

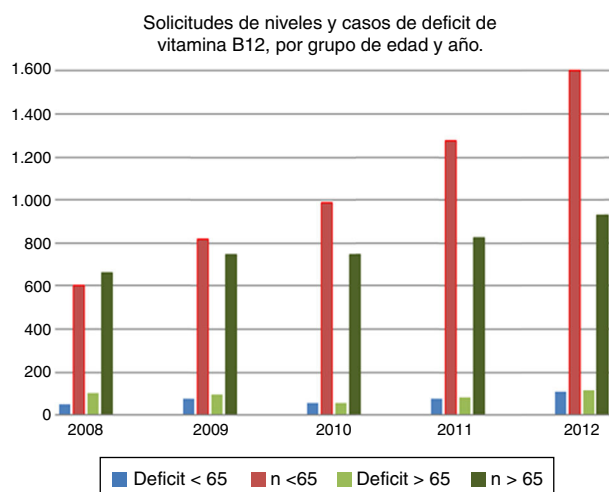
Durante los 5 años de estudio el número de personas que se realizó al menos una analítica con niveles de vitamina B₁₂ supuso el 29,5% de la población asignada a nuestro centro de salud. Se mantuvo una proporción similar de peticiones entre ambos sexos (doble de mujeres cada año) todo el periodo; sin embargo, las solicitudes de niveles de vitamina B₁₂ en los menores de 65 años respecto a los mayores fueron aumentando cada año ([fig. 1](#)).

La distribución del número de datos de vitamina B₁₂ por paciente osciló entre uno (60%) y 5 (2%) durante el periodo de estudio. Respecto a la edad de la población de nuestra muestra, la media fue de 55 años (desviación estándar 20), con un rango de 100 (4-104), y unos percentiles 25-50-75 de 39-54-72, respectivamente. Las medidas de tendencia central de los niveles de vitamina B₁₂ durante el periodo de estudio se describen en la [figura 2](#).

Encontramos un 9,1% (desviación estándar 2,3) de déficit. No hallamos asociaciones multivariantes, mediante la correlación de Pearson, entre las variables cuantitativas estudiadas (niveles de B₁₂, colesterol total y transaminasas,

Tabla 1 Características de la muestra y relación de las variables con el déficit de vitamina B₁₂ (N=5.531)

	n	%	Casos con déficit	p (IC 95%)
<i>Edad en años</i>				
Hasta 35	988	17,9	102	<0,001
35 a 65	2.632	47,6	219	
Mayor o igual a 65	1.911	34,6	319	
<i>Sexo</i>				
Hombres	1.905	35,4	244	0,077
Mujeres	3.626	65,6	406	
<i>IMC, %</i>				
< 25	201	3,6	28	0,388
25-30	526	9,5	93	
≥ 30	534	9,7	82	
Perdidos	4.270	77,2		
<i>Tabaco</i>				
Sí	520	9,4	56	0,039
No	1.786	32,3	255	
Perdidos	3.225	58,3		
<i>Ingesta de fármacos</i>				
Inhibidores bomba protones	3.131	56,6	406	0,001
Hipouricemiantes	87	1,6	13	0,317
Metformina	537	9,7	123	<0,001
<i>Variables clínicas</i>				
Alteraciones serie roja sangre	190	3,4	124	<0,001
Alteraciones coagulación	64	1,2	9	0,557
Dispepsias	314	5,7	32	0,417
Enteritis regionales	11	0,2	3	0,130
Síndromes malabsorción intestinal	87	1,6	12	0,504
Alteraciones de la memoria	183	3,3	39	<0,001
Demencia	69	1,2	16	0,007
Hipotiroidismo	234	4,2	31	0,467
Diabetes mellitus	197	3,6	19	0,430

**Figura 1** Evolución de solicitudes de niveles y casos de déficit de vitamina B₁₂ encontrados por grupo de edad y año, en el periodo de estudio.**Tabla 2** Distribución del déficit encontrado por edad, en el periodo de estudio

	n	%
<i>Casos con déficit</i>		
Hasta 35 años	102	15,7
35 a 65 años	219	33,7
≥ 65 años	329	50,6
Total	650	100,0

e índice de masa corporal). Tampoco en el análisis univariado, entre los niveles de vitamina B₁₂ y alguna de ellas.

Por sexos, encontramos una proporción superior de déficit entre los hombres, todos los años de estudio. En el año 2012, con un intervalo de confianza del 95%, el riesgo relativo de encontrar casos de déficit fue 1,6 veces superior en hombres que en mujeres.

El análisis de la distribución del déficit por edades nos mostró que el 49,4% de los casos hallados fueron menores de 65 años (tabla 2).

El análisis univariado del resto de las variables categóricas reflejó además asociaciones significativas del déficit con las alteraciones de la serie roja (anemias), las alteraciones

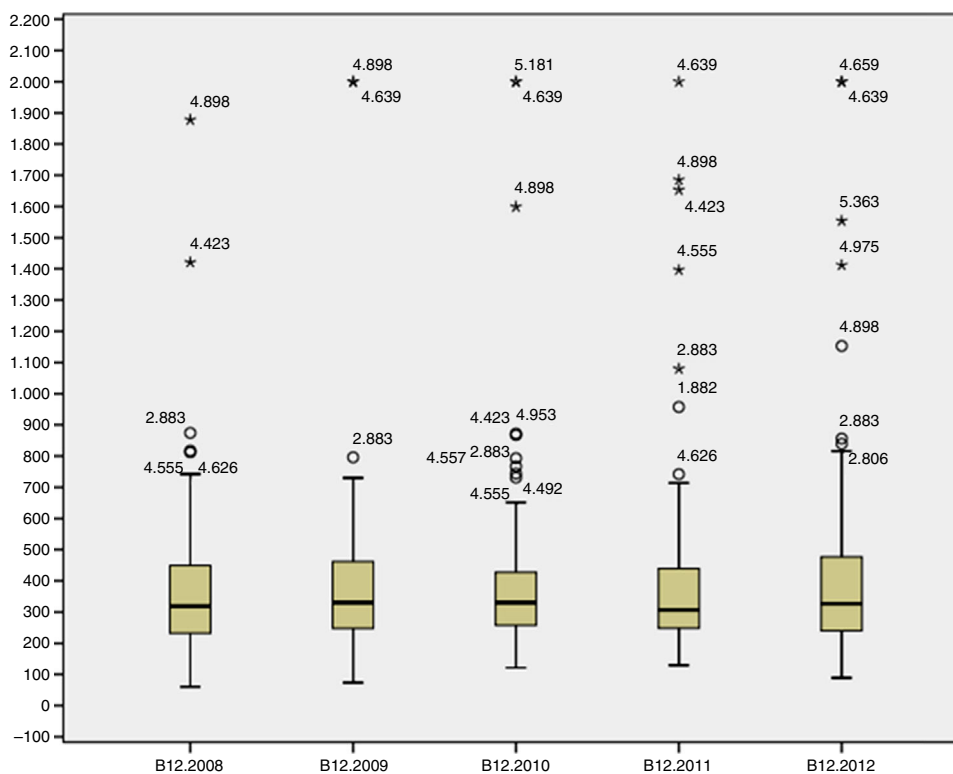


Figura 2 Medidas de tendencia central de los niveles de vitamina B₁₂ durante el periodo de estudio.

de la memoria y las demencias, y con la ingesta de metformina e IBP.

Respecto a los IBP, el pantoprazol y el lansoprazol son los que menos relación mostraron con el déficit de B₁₂, encontrando relaciones significativas, con un intervalo de confianza del 95%, con el omeprazol ($p=0,02$), el rabeprazol ($p<0,01$) y el esoprazol ($p=0,04$).

Al analizar por separado a los menores de 65 años que tenían déficit, no encontramos asociación significativa con ninguna de las variables consideradas, salvo con la anemia.

El 23,3% de los casos con déficit no tenía ningún factor de los estudiados asociado. El 72,8% de ellos eran menores de 65 años y el 62,9% eran mujeres. Más del 70% tenía sobrepeso u obesidad y el 22,6% era fumador.

Las diferencias en cuanto a características clínicas y farmacológicas entre la población con y sin déficit se muestran en la tabla 3.

Por otro lado, también analizamos los casos de la población que tuvieron niveles de vitamina B₁₂ superiores a 900, sin antecedentes de déficit ni suplementación de vitamina B₁₂. Las características de este grupo en cuanto a las variables cualitativas analizadas, comparadas con las de la población con niveles normales y la población con déficit, se muestran en la tabla 4.

Discusión

Aunque nuestro estudio se ha realizado solo sobre la población consultante que, además, ha precisado una analítica durante estos años, esta muestra comprendía al 30% de nuestra población adscrita, por lo que los resultados se podrían considerar representativos. De ella, casi el 65% de los casos eran menores de 65 años.

Al igual que en estudios precedentes, hemos encontrado una relación significativa del déficit de vitamina B₁₂ con la ingesta de IBP¹⁰; sin embargo, llama la atención el número de pacientes que toman protectores gástricos frente al número de diagnósticos de dispepsias, y el pequeño porcentaje de estas frente al déficit detectado, lo que evidencia una mayor relación entre el medicamento y el déficit que con la propia enfermedad. Cabe pensar que la malabsorción de la vitamina B₁₂ está relacionada con el tratamiento, en muchos casos preventivo, en lugar de con la enfermedad gástrica. Nuestros datos confirman que nos hallamos ante una sobreutilización de IBP, como ya han demostrado recientes estudios¹⁶.

Del mismo modo, no hemos hallado relación del déficit con la diabetes, pero sí con la ingesta de metformina, corroborando resultados de estudios previos^{6,7}. Además, los datos de déficit del año 2009 se asociaron con las enteritis regionales ($p=0,002$), y los del 2011 y 2012, con el consumo de hipouricemiantes ($p=0,003$), con un IC del 95%.

Tras comparar las características de nuestra población con y sin déficit encontramos lo que se expone a continuación.

Hay porcentajes similares de fumadores y de sobrepeso-obesidad en ambos grupos, y ligeramente superiores respecto al consumo de IBP e hipouricemiantes en la población con déficit. Encontramos el doble de consumidores de metformina en la población con déficit, así como de diagnósticos de demencia o alteraciones de la memoria. Es de destacar que tenemos porcentajes superiores de enfermedad gástrica en la población sin déficit, pero estos toman menos IBP.

En cuanto a los posibles factores relacionados con la aparición del déficit, aunque hemos encontrado asociaciones

Tabla 3 Diferencia de frecuencias en las variables clínicas y farmacológicas entre la población sin y con déficit de vitamina B₁₂ (N = 5.531)

	Población sin déficit		Población con déficit	
	n	%	n	%
<i>Edad en años</i>				
Hasta 65	3.299	67,6	321	49,4
65 o más	1.582	32,4	329	50,6
<i>Sexo</i>				
Hombre	1.661	34,0	244	37,5
Mujer	3.220	66,0	406	62,5
<i>Ingesta de fármacos</i>				
Inhibidores bomba protones	2.725	55,8	406	62,5
Hipouricemiantes	74	1,5	13	2,0
Metformina	414	8,5	123	18,9
<i>Variables clínicas</i>				
Alteraciones serie roja sangre	66	1,4	124	19,1
Alteraciones coagulación	55	1,1	9	1,4
Dispepsias	282	5,8	32	4,9
Enteritis regionales	8	0,2	3	0,5
Síndromes malabsorción intestinal	75	1,5	12	1,8
Alteraciones de la memoria	144	3,0	39	6,0
Demencia	53	1,1	16	2,5
Hipotiroidismo	203	4,2	31	4,8
Diabetes mellitus	178	3,6	19	2,9

Tabla 4 Diferencias de frecuencias de variables clínicas y farmacológicas dependiendo de los niveles de vitamina B₁₂ (N = 5.531)

	B ₁₂ < 200	200 < B ₁₂ < 900	B ₁₂ ≥ 900
	% (n = 650)	% (n = 4.706)	% (n = 175)
<i>Edad en años</i>			
Hasta 65	50,5	68,7	49,1
65 o más	49,5	31,3	50,9
<i>Sexo</i>			
Hombre	37,5	34,1	30,9
Mujer	62,5	65,9	69,1
<i>Ingesta de fármacos</i>			
Inhibidores bomba protones	62,5	55,5	64,6
Hipouricemiantes	2,0	1,6	0,6
Metformina	18,9	8,4	10,9
<i>Variables clínicas</i>			
Alteraciones serie roja sangre	19,1	1,3	4,0
Alteraciones coagulación	1,4	1,1	1,1
Dispepsias	4,9	5,7	6,9
Enteritis regionales	0,5	0,1	0,6
Síndromes malabsorción intestinal	1,8	1,5	2,3
Alteraciones de la memoria	6,0	2,7	9,1
Demencia	2,5	1,0	2,3
Hipotiroidismo	4,8	4,1	4,6
Diabetes mellitus	2,9	3,5	6,3

significativas con las variables descritas en la literatura científica, contamos en nuestra muestra analizada con un grupo de personas que, estando expuestos a estas, mantienen niveles superiores a 900 pg/dL.

Por otro lado, no podemos olvidar que el 23,3% de los pacientes que presentaron déficit no tenía ninguno de estos factores de riesgo, siendo el 73% de ellos menores de 65 años.

Sería necesario indagar en el tipo de dieta que sigue nuestra población y aumentar la recomendación general del consumo de alimentos ricos en vitamina B₁₂, sin olvidar que aunque las mujeres refieren con mayor frecuencia realizar más dietas restrictivas, hemos encontrado porcentajes superiores de déficit en los hombres, como ya sucedió en el estudio realizado en adolescentes en Madrid¹⁷. Serían necesarios estudios al respecto.

Afortunadamente un alto porcentaje de los déficits detectados no presentaban enfermedad ni sintomatología derivada de ello en ese momento, pero la morbilidad que hubiera supuesto el no detectarlo hubiera generado un gasto sanitario superior al de la detección mediante el cribado realizado y el tratamiento restaurador precoz.

A la vista de los datos obtenidos consideramos necesario ampliar el cribado del déficit de vitamina B₁₂ en la población menor de 65 años con controles al menos cada 3 años, como mínimo en los casos de consumo de metformina y/o de IBP, y cada 5 en el resto, o, en su defecto, comenzar a recomendar una dieta rica en alimentos con alto contenido en vitamina B₁₂ o con suplementación oral, tal como ya se hace en varios países¹⁸⁻²⁰.

Conclusiones

- Podemos afirmar que la prevalencia de déficit de vitamina B₁₂ en la población consultante de nuestra zona básica de salud es similar en mayores y menores de 65 años.
- Las prevalencias del déficit de vitamina B₁₂ fueron, todos los años de estudio, superiores en el sexo masculino.
- Se confirmaron las mismas asociaciones del déficit con algunos fármacos (IBP y metformina) que en estudios precedentes, durante todo el periodo.
- La asociación del déficit con los hipouricemiantes se confirmó en 2 de los años estudiados.

Conflicto de intereses

El autor no presenta ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de los miembros de la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Dirección Asistencial Este de Atención Primaria de Madrid.

Bibliografía

1. Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull.* 2008;29 2 Suppl:S238-44. PMID:18709899.
2. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull.* 2008;29 2 Suppl:S38-51. PMID:18709880.
3. Fayet F, Flood V, Petocz P, Samman S. Avoidance of meat and poultry decreases intakes of omega-3 fatty acids, vitamin B₁₂, selenium and zinc in young women. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27:135-42. <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12092>.
4. Shah M, Adams-Huet B, Kavanaugh A, Coyle Y, Lipsky P. Nutrient intake and diet quality in patients with systemic lupus erythematosus on a culturally sensitive cholesterol lowering dietary program. *J Rheumatol.* 2004;31:71-5.
5. Aggarwal A, Monsivais P, Drewnowski A. Nutrient intakes linked to better health outcomes are associated with higher diet costs in the US. *PLoS One.* 2012;7:e37533. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037533>. PMID: PMC3360788.
6. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull.* 2017;29 2 Suppl:S20-34. PMID: 18709879.
7. Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care.* 2000;23:1227-31.
8. Andrés E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med.* 2005;162:2251-2.
9. Chanarin I. Absorption of cobalamins. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1971;5:60-5.
10. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310:2435-42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280490>.
11. Woo KS, Kwok TC, Celermajer DS. Vegan diet subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients.* 2014;6:3259-73. <http://dx.doi.org/10.3390/nu6083259>.
12. Cravo ML, Camilo ME. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: Relations to folic acid and vitamins B(6) and B(12) status. *Nutrition.* 2000;16:296-302.
13. Rittmueller SE, Roache C, Sharma S. Dietary adequacy and dietary quality of Inuit in the Canadian Arctic who smoke and the potential implications for chronic disease. *Public Health Nutr.* 2012;15:1268-75. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980011003521>.
14. Malouf M, Grimley Evans J, Areosa Sastre A. Ácido fólico con o sin vitamina B12 para la cognición y la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008.
15. Chen KJ, Pan WH, Yang FL, Wei IL, Shaw NS, Lin BF. Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005;14:250-5.
16. Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: A prospective cross-sectional study. *Dig Dis Sci.* 2015;60:2280-6. PMID: 25840918.
17. Gil Prieto R, Esteban Hernández J, Hernández Barrera V, Cano B, de Oya M, Gil de Miguel A. Serum vitamin B12 levels in an adolescent population in Madrid. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:474-80. PMID: 18447992.
18. Chui CH, Lau FY, Wong R, Soo OY, Lam CK, Lee PW, et al. Vitamin B12 deficiency-Need for a new guideline. *Nutrition.* 2001;17:917-20.
19. Loikas S, Koskinen P, Irjala K, Löppönen M, Isoaho R, Kivelä SL, et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: A population-based study. *Age Ageing.* 2007;36:177-83.
20. Wong AY, Chan EW, Chui CS, Sutcliffe AG, Wong IC. The phenomenon of micronutrient deficiency among children in China: A systematic review of the literature. *Public Health Nutr.* 2014;17:2605-18. <http://dx.doi.org/10.1017/S136898001300297>.