



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2023-2024

Trabajo de Fin de Grado

RELACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE
VITAMINA B12 Y EL ICTUS
ISQUÉMICO.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Andrea Mediero García

Tutora: Elena Olea Fraile

Cotutora: Esther Valverde Pérez

RESUMEN

Introducción: La vitamina B12 es un nutriente esencial para el organismo. Su déficit puede ocasionar alteraciones de la salud, relacionadas con la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular.

Justificación: La prevalencia de ictus en Europa ha aumentado en los últimos años y ocupa la segunda causa de muerte. El ictus isquémico corresponde al 80 % de los casos de ictus y la dieta es un factor muy importante que contribuye a evitar el desarrollo de esta enfermedad. La enfermería desempeña un papel importante en la prevención de la enfermedad y en la educación nutricional.

Hipótesis: El déficit de vitamina B12 contribuye a un aumento del riesgo de sufrir un ictus isquémico en la población adulta por el incremento de los niveles de homocisteína, que se asocia con el desarrollo de enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.

Objetivos: Conocer la evidencia actual acerca de la relación entre el déficit de vitamina B12 y el riesgo de padecer ictus isquémico y otras enfermedades cardiovasculares en la población adulta.

Material y métodos: Revisión sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA. La estrategia de búsqueda fue: “vitamina B12”, “homocisteína”, “accidente cerebrovascular isquémico” y “enfermería” utilizando el operador booleano “AND” y el truncador “*”.

Resultados: Se han encontrado 1.234 artículos de los cuales se han seleccionado 18. El principal mecanismo que relaciona el déficit de vitamina B12 y el ictus isquémico es el aumento de los niveles de homocisteína. El déficit de vitamina B12 está relacionado con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como la resistencia a la insulina y la dislipemia. La prevención y tratamiento del déficit son las únicas herramientas que eliminan este factor de riesgo.

Conclusiones: El déficit de vitamina B12 constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar un ictus isquémico y la hiperhomocisteinemia es el mecanismo más relevante. Los diagnósticos NANDA y las intervenciones NIC propuestos permiten abordar las actuaciones que puede realizar la enfermería

para prevenir y tratar el déficit de vitamina B12 desde el área de la nutrición y la educación para la salud.

Palabras clave: Vitamina B12, homocisteína, ictus isquémico, riesgo cardiovascular, enfermería.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Déficit de vitamina B12 en la población	2
1.2. El accidente cerebrovascular o ictus.....	3
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. HIPÓTESIS	6
4. OBJETIVOS	6
4.1. Objetivo general	6
4.2. Objetivos específicos	6
5. MATERIAL Y MÉTODOS	7
5.1. Diseño de trabajo	7
5.2. Estrategia de búsqueda	7
5.3. Estrategia de selección	8
5.4. Herramientas para la evaluación de la evidencia.....	8
6. MARCO TEÓRICO	9
6.1. Vitamina B12.....	9
6.1.1. Antecedentes históricos de la vitamina B12	9
6.1.2. Papel de la vitamina B12 en el metabolismo celular.....	9
6.1.3. Tratamientos actuales de vitamina B12	11
6.2. Ictus	12
6.2.1. Antecedentes históricos del ictus.....	12
6.2.2. Síntomas y manifestaciones clínicas del ictus	12
6.2.3. Escalas diagnósticas del ictus	13
6.2.4. Manejo del ictus en el ámbito hospitalario de España	14
7. RESULTADOS	15
7.1. Relación entre el déficit de vitamina B12 y el ictus isquémico	17

7.2.	Homocisteína y desarrollo de ictus isquémico	18
7.3.	Déficit de vitamina B12 y otros factores implicados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares	20
7.4.	Efectividad de los tratamientos de vitamina B12 en la actualidad para reducir el riesgo cardiovascular	21
7.5.	Rol de la enfermería en la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina B12	22
8.	DISCUSIÓN	24
8.1.	Limitaciones	26
8.2.	Fortalezas	27
8.3.	Esquema DAFO	27
8.4.	Implicaciones para la práctica clínica.....	28
8.5.	Futuras líneas de investigación.....	28
9.	CONCLUSIONES	29
10.	BIBLIOGRAFÍA	30
11.	ANEXOS	33
	Anexo 1. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española adulta (4).....	32
	Anexo 2. Declaración PRISMA (14).....	33
	Anexo 3. Plantilla CASPe para lectura crítica de revisiones bibliográficas (15)	37
	Anexo 4. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (16)	39
	Anexo 5. Niveles de evidencia y grados de recomendación del JBI (17,18)	44
	Anexo 6. Escala LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Scale) (47) .	46
	Anexo 7. Tabla de resultados. Elaboración propia	47

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Parámetros hematológicos básicos (7) 3
- Tabla 2. Esquema PICO. Elaboración propia 7
- Tabla 3. Criterios de inclusión y de exclusión. Elaboración propia. 8

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema de las reacciones metabólicas en las que participa la vitamina B12 (2)..... 10
- Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA de los artículos seleccionados. Elaboración propia 15
- Figura 3. Esquema DAFO. Elaboración propia (46)..... 27

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

dL: Decilitro

TNF- α : Factor de necrosis tumoral – α

FI: Factor intrínseco

fL: Femtolitro

g: Gramo

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

JBI: Instituto Joanna Briggs

L: Litro

MeSH: Medical Subject Heading

MTHF: Metiltetrahidrofolato

μ g: Microgramo

μ mol: Micromol

pg: Picogramo

1. INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 o cobalamina es una vitamina hidrosoluble esencial para el organismo que realiza funciones como: participar en la formación de eritrocitos, contribuir al normal funcionamiento del sistema nervioso e intervenir en reacciones enzimáticas como cofactor (1,2).

Determinadas cepas de bacterias como *Lactobacillus*, que están localizadas en el intestino de animales y seres humanos, sintetizan vitamina B12. Sin embargo, los seres humanos no son anatómicamente capaces de absorber la vitamina B12 producida y dependen de la ingesta de alimentos para obtenerla (1,2,3).

Los grupos de alimentos ricos en vitamina B12 son (1,2,3):

- Carnes, derivados cárnicos y vísceras.
- Pescado y marisco.
- Huevos.
- Productos lácteos.
- Alimentos de origen vegetal a los que se añade la vitamina: algunos cereales de desayuno y levaduras nutricionales.

Por lo tanto, al ser los alimentos la fuente exclusiva de cobalamina es fundamental que su absorción, que produce en el íleon distal, sea óptima. Por ello, es imprescindible que se una al factor intrínseco (FI), una glucoproteína producida por las células parietales del estómago (1,2,3). Esta unión entre vitamina B12 y FI se produce en unas determinadas condiciones tales como la presencia de un medio ácido, por lo que la secreción de ácido clorhídrico a la luz del estómago es indispensable (3).

Existe una ligera variabilidad entre la literatura respecto a las necesidades diarias de cobalamina en la población adulta media, por lo que se han tomado de referencia las necesidades de la población adulta española según las Tablas de composición de alimentos. Estas recomendaciones indican que un adulto medio debería consumir 2 µg/día de vitamina B12. Excepcionalmente, se han de tener en cuenta los periodos de gestación y lactancia, ya que en ellos el consumo de

vitamina B12 recomendado es ligeramente superior: 2,2 y 2,6 µg/día respectivamente (Anexo 1) (4).

1.1. Déficit de vitamina B12 en la población

El déficit de este nutriente es una condición relativamente frecuente a nivel mundial. En los países desarrollados, los grupos de edad mayormente afectados son la infancia temprana y la vejez, con una prevalencia en este último grupo de entre 5 y 19% en España (1,2,3,5).

Las causas principales comprenden los problemas de absorción de la vitamina, que pueden ser de origen genético, quirúrgico o fisiológico. Además, puede existir déficit de cobalamina en personas que restringen el consumo de productos y derivados cárnicos, como ocurre con la población vegetariana estricta y vegana, que han de recurrir a suplementos para evitar y/o corregir la carencia (1,3,5,6).

En los países en vías de desarrollo prevalece la ingesta insuficiente de este nutriente en prácticamente todos los grupos de edad debido al difícil acceso a productos de origen animal (1,3).

Un déficit prolongado y no tratado de vitamina B12 puede producir las siguientes manifestaciones, divididas en tres grupos principales:

- **Hematológicas.** La anemia megaloblástica es la principal consecuencia dentro de este grupo. Se produce como resultado de una eritropoyesis anormal, cuya característica más destacable es la producción de hematíes de gran tamaño, con un volumen corpuscular medio que supera los 100 fL. Además, esta eritropoyesis ineficaz cursa con una disminución de la cantidad de hematíes y de su funcionalidad, teniendo como consecuencia un aumento de la hemólisis intramedular. Finalmente, aparece la manifestación de los síntomas característicos de la anemia: fatiga, mareos y cansancio, entre otros (1,2,3,6).

Otras alteraciones hematológicas destacadas son la leucopenia y la trombocitopenia (1).

- **Neuropsiquiátricas.** Este grupo de manifestaciones son las más graves, ya que se producen de forma tardía y pueden llegar a ser irreversibles, causando una alteración notable en la capacidad funcional y en la calidad de vida. Los síntomas más frecuentes son: parestesias, confusión, demencia, arreflexia y pérdida de memoria (1,2,3,5).
- **Otras manifestaciones.** Dentro de este grupo se encuentran otras manifestaciones distintas de las anteriores, como las alteraciones cutáneas: hiperpigmentación de la piel y vitiligo y alteraciones gastrointestinales como la glositis (1,2,6).

Para diagnosticar el déficit de vitamina B12 es importante realizar una evaluación física y neurológica de los síntomas y un análisis sanguíneo al paciente, donde se estudia el hemograma completo y la bioquímica. Entre los parámetros a tener en cuenta en el hemograma, destacan: el recuento de hematíes, la hemoglobina, el hematocrito y el volumen corpuscular medio, cuyos valores normales se presentan en la siguiente tabla (Tabla 1) (1,7):

Tabla 1. Parámetros hematológicos básicos (7).

Parámetros hematológicos básicos	
Hemoglobina	Varones: 14 ± 2 g/dL
	Mujeres: 12 ± 2 g/dL
Hematíes	Varones: 5,5 ± 1x10 ¹² /L
	Mujeres: 4,8 ± 1x10 ¹² /L
Hematocrito	Varones: 47 ± 6%
	Mujeres: 42 ± 5%
Volumen corpuscular medio	80-100 fL

El estudio bioquímico es importante, pues a través de él se pueden comprobar los niveles séricos de vitamina B12, cuyos valores normales oscilan entre 200-900 pg/ml (7).

1.2. El accidente cerebrovascular o ictus

El accidente cerebrovascular o ictus es una enfermedad que cursa con la disminución u obstrucción del flujo sanguíneo en el tejido cerebral. Como

consecuencia, las células nerviosas no reciben oxígeno, produciendo un mal funcionamiento y finalmente su muerte (8).

El ictus constituye una enfermedad muy prevalente en la actualidad, ocupando la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en Europa (9).

Los principales factores de riesgo que causan esta enfermedad son la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, la edad, la dieta, el estilo de vida y hábitos tóxicos como el tabaquismo y el consumo de alcohol y drogas (8,9).

La clasificación del ictus según la naturaleza de la lesión se realiza en dos grupos:

- **Ictus isquémico.** Está causado por la obstrucción de una arteria que irriga el encéfalo e impide que el oxígeno y nutrientes importantes como la glucosa lleguen a las células nerviosas. La obstrucción puede deberse a un trombo (coágulo que produce el estrechamiento de los vasos sanguíneos), o a un émbolo (sustancia o estructura que puede ocluir un vaso cuando es arrastrada por la corriente sanguínea). Además, el ictus isquémico aparece con más frecuencia en la población, representando aproximadamente el 80% de casos totales de ictus (8,9).

Cabe destacar, si los síntomas de ictus isquémico tienen una duración menor a 24 horas y el bloqueo desaparece espontáneamente, se denomina accidente isquémico transitorio (8).

- **Ictus hemorrágico.** Está causado por la rotura de un vaso sanguíneo que irriga el encéfalo, produciendo una hemorragia dentro del espacio craneal (8). Dependiendo de la localización de la rotura del vaso, el ictus hemorrágico se clasifica en (8):

- Hemorragia intracerebral. La rotura se produce en un vaso a nivel intracerebral. Esto puede deberse a un traumatismo o a una anomalía en las paredes de los vasos sanguíneos. La sangre ocupa el parénquima cerebral, aumentando la presión intracraneal.
- Hemorragia subaracnoidea. La rotura del vaso se debe principalmente a un traumatismo y se produce una extravasación al espacio subaracnoideo.

2. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de ictus en Europa ha aumentado significativamente en los últimos años, siendo de un 9,2% en la actualidad. Además, los accidentes cerebrovasculares ocupan la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en el continente europeo, así mismo, se ha observado una tendencia creciente con la edad, por lo que el coste sanitario y social es muy elevado (9).

Un 80% de los casos de accidente cerebrovascular corresponde a ictus isquémico y la mayoría se pueden prevenir porque se atribuyen a factores de riesgo modificables, como son la dieta y el estilo de vida (9).

La dieta mediterránea se ha consolidado como parte de las recomendaciones para la prevención primaria de ictus. Su papel en la salud es vital, pues se han demostrado efectos beneficiosos sobre los marcadores de inflamación y el estrés oxidativo, que tienen una fuerte asociación con la aterosclerosis, principal causa de esta enfermedad (9,10,11).

La dieta mediterránea correctamente pautada y adecuada a las necesidades del paciente aporta todos los nutrientes esenciales para el organismo, incluida la vitamina B12 (10,11).

Además, la vitamina B12 está directamente implicada en el metabolismo de la homocisteína, que en elevadas concentraciones favorece el desarrollo de aterosclerosis, por tanto, se considera importante realizar una revisión sistemática para actualizar la evidencia sobre este hecho y el desarrollo de ictus isquémico (1,12,13).

Dentro del ámbito de la nutrición, la enfermería desempeña un papel importante en materia de promoción de la salud y de hábitos saludables, además de la prevención de enfermedades. Dada la importancia del papel que juega la vitamina B12 en la salud y la influencia de la dieta en el desarrollo del ictus, el asesoramiento nutricional y la identificación de los factores de riesgo son labores cruciales en el campo de la enfermería.

3. HIPÓTESIS

El déficit de vitamina B12 contribuye a un aumento del riesgo de sufrir un ictus isquémico en la población adulta por el incremento de los niveles de homocisteína, que se asocia con el desarrollo de enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

El objetivo general que se plantea en la presente revisión sistemática es:

- Conocer la evidencia actual acerca de la relación entre el déficit de vitamina B12 y el riesgo de padecer ictus isquémico en la población adulta.

4.2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos que se plantean en la presente revisión sistemática son:

- Comprobar si los niveles séricos elevados de homocisteína de forma aislada pueden favorecer el desarrollo de ictus isquémico.
- Describir otros factores implicados en el desarrollo de otras alteraciones cardiovasculares relacionadas con el déficit de cobalamina.
- Investigar la efectividad de los tratamientos de vitamina B12 en la actualidad para reducir el riesgo cardiovascular.
- Resaltar el papel de la enfermería en la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina B12 en la población.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño de trabajo

El presente trabajo sigue el modelo de una revisión sistemática, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (Anexo 2) (14).

5.2. Estrategia de búsqueda

Previamente a realizar la búsqueda bibliográfica, se formuló la siguiente pregunta de investigación y se realizó el correspondiente esquema PICO (Tabla 2): *¿El déficit de vitamina B12 puede incrementar el riesgo de padecer un ictus isquémico en la edad adulta?*

Tabla 2. Esquema PICO. Elaboración propia.

Esquema PICO	
P (problema)	Existencia de déficit de vitamina B12 en la población adulta.
I (intervención)	Comprobar si existe una relación entre el déficit de vitamina B12 y el aumento del riesgo de padecer un ictus isquémico.
C (comparador)	No procede.
O (resultado)	Evidencias actuales entre el déficit de vitamina B12 y el aumento del riesgo de sufrir un ictus isquémico.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: PubMed, SciELO, Dialnet, ResearchGate y Cochrane. Los términos de búsqueda comprendieron los siguientes descriptores MeSH (Medical Subject Heading): “*vitamin B12*”, “*homocysteine*”, “*ischemic stroke*” y “*nursing*”, además de los DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud): “vitamina B12”, “homocisteína”, “accidente cerebrovascular isquémico” y “enfermería”.

El operador booleano utilizado fue: “AND” y el truncador utilizado fue: “*”.

Los filtros aplicados en las diferentes bases de datos fueron los siguientes:

- Años: 2014 – 2024.
- Idiomas: inglés y castellano.
- Disponibilidad de texto completo.

- Estudios realizados en población humana adulta.

5.3. Estrategia de selección

La siguiente tabla refleja los criterios de inclusión y de exclusión que se han tenido en cuenta para seleccionar los artículos que forman parte del presente trabajo (Tabla 3).

Tabla 3. *Criterios de inclusión y de exclusión. Elaboración propia.*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Acceso al texto completo.	No acceso al texto completo.
Artículos cuyo idioma sea inglés o castellano.	Artículos publicados en otro idioma diferente de los seleccionados en los criterios de inclusión.
Fecha de publicación en los últimos 10 años (2014-2024).	Fecha de publicación anterior a los 10 años.
Artículos que incluyan los descriptores DeCS/MeSH mencionados en la estrategia de búsqueda en el título y/o resumen.	Artículos que no incluyan los descriptores DeCS/MeSH mencionados en la estrategia de búsqueda en el título y/o resumen.
Estudios realizados sobre población humana adulta.	Estudios realizados en otras especies.

5.4. Herramientas para la evaluación de la evidencia

Con el objetivo de evaluar la evidencia de los artículos seleccionados para este trabajo se han utilizado las siguientes herramientas:

- Declaración PRISMA para las revisiones sistemáticas y metaanálisis (Anexo 2) (14).
- CASPe para las revisiones bibliográficas (Anexo 3) (15).
- STROBE para los estudios observacionales (Anexo 4) (16).
- Los niveles de evidencia y los grados de recomendación del Instituto Joanna Briggs (JBI) para completar la evaluación de todos los artículos (Anexo 5) (17,18).

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Vitamina B12

6.1.1. Antecedentes históricos de la vitamina B12.

La vitamina B12 fue la última vitamina en ser descubierta. La enfermedad que permitió su descubrimiento fue la anemia perniciosa. Esta enfermedad era causada por la malabsorción de la vitamina B12 y ocasionaba la muerte de 50.000 pacientes al año en Estados Unidos al inicio del siglo XX (19,20).

Aun sin haber identificado la vitamina B12, en el año 1926 se descubrió que el hígado crudo era un tratamiento eficaz que aliviaba los síntomas de la anemia perniciosa, sin embargo, se precisaba consumir mucha cantidad. Esto impulsó que se investigara el componente del hígado que ayudaba a paliar los síntomas de esta enfermedad (19,20).

Años más tarde, se consiguieron elaborar inyectables a partir de los extractos del hígado, que controlaron exitosamente la enfermedad (19,20).

Finalmente, en 1948 Mary Shaw y Karl Folkers aislaron el nutriente que hoy se conoce como vitamina B12 mediante un ensayo con *Lactobacillus lactis Dorner*, que resultó ser una cepa que requería vitamina B12 para su crecimiento. Este descubrimiento les otorgó el premio Mead Johnson de la Sociedad Estadounidense de Ciencias de la Nutrición (19,20).

En 1956, Dorothy Crowfoot y cols. consiguieron determinar la estructura química de la vitamina B12, que consta de anillos tetrapirrólicos que protegen una molécula de cobalto (2,19,20).

En 1972, Robert B. Woodward y cols. consiguieron con éxito la síntesis artificial de la vitamina B12, que supuso un gran avance para el desarrollo de los tratamientos de cobalamina que se administran en la actualidad (21).

6.1.2. Papel de la vitamina B12 en el metabolismo celular

La vitamina B12 desempeña un papel importante en el metabolismo celular, ya que interviene como coenzima en 2 reacciones enzimáticas (Figura 1) (2,3,12).

- En la **mitocondria**, la cobalamina actúa como adenosil-B12, una coenzima que, junto con la metilmalonil-CoA mutasa, permite la

conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, contribuyendo a la restauración de este sustrato en el ciclo de Krebs (2,3).

Conociendo esta reacción enzimática, cabe destacar el ácido metilmalónico como marcador de déficit específico de vitamina B12, pues es la única vitamina que interviene en esta reacción (6).

- En el **citoplasma**, la cobalamina actúa como metil-B12 y junto con la vitamina B9, permiten a la metionina sintetasa la remetilación de homocisteína a metionina, utilizando metiltetrahidrofolato (MTHF) como donante de metilo y facilitando la síntesis posterior de ADN y ARN (12,13,22,23).

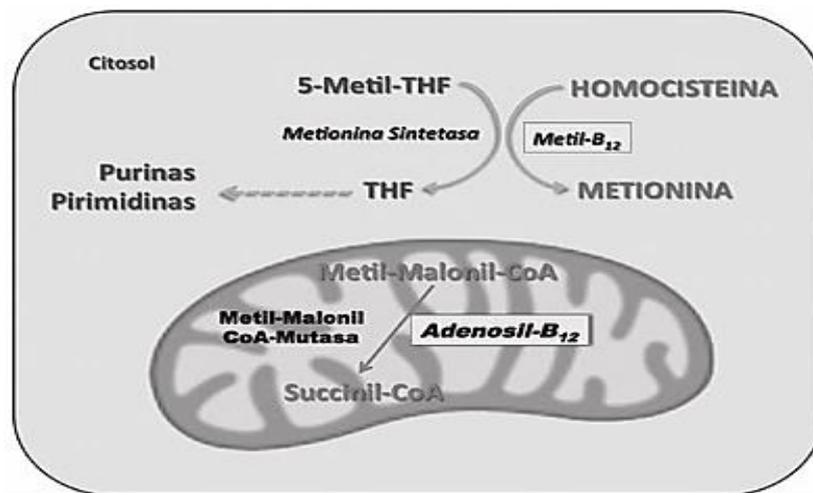


Figura 1. Esquema de las reacciones metabólicas en las que participa la vitamina B12 (2).

La homocisteína es un aminoácido intermedio que, en elevadas concentraciones en el plasma sanguíneo produce daño en el endotelio vascular y favorece el desarrollo de aterosclerosis, contribuyendo a la agregación plaquetaria y a la proliferación de radicales libres. Por todo ello, se ha identificado como un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y riesgo cardiovascular (13,22,23).

Conociendo la implicación de las vitaminas B12 y B9 en el metabolismo de homocisteína a metionina, su déficit constituye una de las causas más significativas por las que los niveles de homocisteína pueden encontrarse elevados en el plasma. No obstante, la hiperhomocisteinemia en los países desarrollados es causada en mayor medida por déficit de vitamina B12, ya que muchos alimentos están enriquecidos con vitamina B9 y su déficit es menos prevalente (1,6,12,13).

Se ha comprobado que los niveles de homocisteína se pueden disminuir con la corrección de los déficits de las vitaminas implicadas, ya que se restauran las reacciones enzimáticas en las que participan (13).

6.1.3. Tratamientos actuales de vitamina B12

En la actualidad, la cobalamina se puede encontrar en las siguientes formas: cianocobalamina, hidroxocobalamina, metilcobalamina y adenosilcobalamina. Independientemente del compuesto que se administre, el resultado se traduce en un incremento de los niveles de cobalamina y en el correcto desempeño de sus funciones en la célula (1,3,24).

Según el grado y la etiología del déficit, existen varias formas de administrar la vitamina B12 a los pacientes, que se clasifican según su vía de administración (3,24):

- **Tratamiento vía oral.** El tratamiento por esta vía está dirigido principalmente a aquellos pacientes que no obtienen la vitamina a través de la dieta, no presentan condiciones que impiden su absorción y tienen un déficit leve y/o moderado.

Cabe destacar que este tratamiento ha ganado popularidad por su menor coste y por la mayor tolerancia que presenta entre los pacientes.

La cianocobalamina como principio activo es la forma más utilizada para esta vía de administración.

- **Tratamiento vía intramuscular.** El tratamiento por esta vía está dirigido a pacientes que padecen problemas de absorción y déficits severos.

Al igual que en el tratamiento vía oral, la cianocobalamina es la forma más utilizada a nivel mundial. Sin embargo, se ha observado que la cianocobalamina administrada por esta vía puede producir efectos secundarios en los pacientes, como dolor muscular tras la inyección o sintomatología neurológica a largo plazo.

Aun teniendo en cuenta los efectos secundarios expuestos, la hidroxocobalamina, es la forma más segura de administración y es ampliamente utilizada, especialmente en Europa.

- **Otras vías de administración.** Aunque son menos comunes, la vitamina B12 también se puede administrar por las siguientes vías: vía sublingual, vía intranasal y vía subcutánea.

6.2. Ictus

6.2.1. Antecedentes históricos del ictus

Las primeras descripciones del ictus se remontan a civilizaciones como la sumeria-babilónica o la egipcia. En el *Tratado de Medicina* de Hipócrates de Cos (460-370 a.C.), se describen parestesias como resultado de lesiones cerebrales (25).

En el renacimiento, aumentaron los estudios anatómicos del cerebro, progresando a lo largo de los siglos XV y XVI el conocimiento acerca de las alteraciones vasculares del cerebro. Vesalio, que fue contemporáneo de Leonardo da Vinci y Paracelso, perfiló por primera vez el recorrido carotídeo, aunque de manera errónea (25).

En la edad moderna y contemporánea, hubo un gran avance sobre el conocimiento de las enfermedades cerebrovasculares. En 1831, Abercromie realizó una distinción entre infarto cerebral y hemorragia intraparenquimatosa y subaracnoidea. Rokitanski, en 1952 describió el desarrollo de la placa de ateroma, que es la causante de muchos de los ictus isquémicos (25).

En la década de los 50, se instauraron los primeros tratamientos farmacológicos. En primer lugar, destacó el ácido acetil salicílico, que fue ampliamente utilizado para prevenir el infarto cerebral. Desde esa fecha, se han ido investigando más tratamientos hasta llegar a la actualidad (25).

6.2.2. Síntomas y manifestaciones clínicas del ictus

Las manifestaciones clínicas principales del ictus se pueden resumir en (8):

- Aparición brusca de cefalea.
- Pérdida del campo de visión en uno o ambos ojos.
- Aparición súbita de problemas del habla y la comprensión.
- Pérdida brusca del equilibrio y la estabilidad.

- Pérdida brusca de la fuerza de las extremidades (superiores, inferiores o ambas).

Cuando se observa un posible caso de ictus, la primera actuación consiste en ordenar una serie de acciones al paciente, como sonreír, para buscar asimetrías, levantar ambos brazos y hablar, para localizar una afasia. Si estas órdenes no se cumplen correctamente, supondrá un signo de alarma y se deberá actuar con rapidez para que los servicios sanitarios acudan lo más pronto posible (8).

6.2.3. Escalas diagnósticas del ictus

Existen diferentes métodos y escalas que permiten el diagnóstico de ictus y son necesarios para iniciar el tratamiento y derivar al paciente a una unidad especializada. Entre ellos, destacan el **método FAST (Face Arm Speech Test) y la escala de Cincinnati**. Ambos valoran de manera similar los síntomas más frecuentes de ictus: falta de fuerza en las extremidades, la simetría facial y las alteraciones en el habla. Además, son ampliamente utilizados gracias a su rapidez y su fácil comprensión (8,26).

La **escala LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Scale)**, además de valorar los síntomas mencionados anteriormente, utiliza la historia clínica del paciente y añade la medición de la glucemia (Anexo 6) (8,26).

Por último, la **escala ROSIER (Recognition of Stroke in the Emergency Room)** se utiliza principalmente en el servicio de urgencias e incluye los signos y síntomas del paciente, la exploración física y la anamnesis (8,26).

Para diagnosticar el ictus isquémico, existen dos sistemas de clasificación: el sistema TOAST y el sistema CCS (8,26).

- **El sistema TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)** se creó en la década de los 90 y se encarga de clasificar los ictus isquémicos según su etiología en 5 subtipos:
 - Ateroesclerosis de grandes arterias.
 - Cardioembolismo.
 - Enfermedad de pequeños vasos.
 - Ictus de etiología infrecuente.
 - Ictus de etiología indeterminada.

- **El sistema CCS (Causative Classification of Stroke System)** se crea en 2007 y perfecciona al sistema TOAST, identificando los mecanismos potenciales que ocasionan el ictus isquémico:
- Cardioaórtico.
 - Ateroesclerosis de arterias grandes.
 - Oclusión de la arteria pequeña.
 - Otras causas determinadas.
 - Causas indeterminadas.

6.2.4. Manejo del ictus en el ámbito hospitalario de España

Ante un posible caso de ictus, en los hospitales de España se activa el Código Ictus. Consiste en un protocolo de atención rápida cuyo objetivo es facilitar el acceso del paciente a los tratamientos de perfusión en el menor tiempo posible (8,26).

Cuando un paciente con sospecha de ictus llega al hospital, sigue un circuito predeterminado por el Código Ictus. En primer lugar, recibe atención inmediata en urgencias y es valorado por enfermería y un neurólogo. A continuación, se realiza una tomografía axial computarizada cerebral, que permite el diagnóstico precoz de ictus y determina si el paciente es candidato para recibir un tratamiento fibrinolítico. Finalmente, tras estabilizar al paciente y administrarle el tratamiento inicial, se le traslada a la Unidad de Ictus correspondiente (26).

La enfermería desempeña un papel importante dentro del Código Ictus, ya que las enfermeras se encargan de realizar la acogida y la valoración inicial de los pacientes con sospecha de ictus, además de administrar los tratamientos pertinentes y vigilar las constantes vitales en todo momento (26).

7. RESULTADOS

Los resultados muestran un total de 1.234 artículos encontrados en las bases de datos: PubMed, SciELO, Dialnet, ResearchGate y Cochrane. Tras realizar el cribado, un total de 1.216 fueron excluidos, reduciéndose a 18 los artículos que cumplen todos los criterios para ser incluidos en la revisión.

El proceso de selección de los artículos se recoge en un diagrama de flujo (Figura 2).

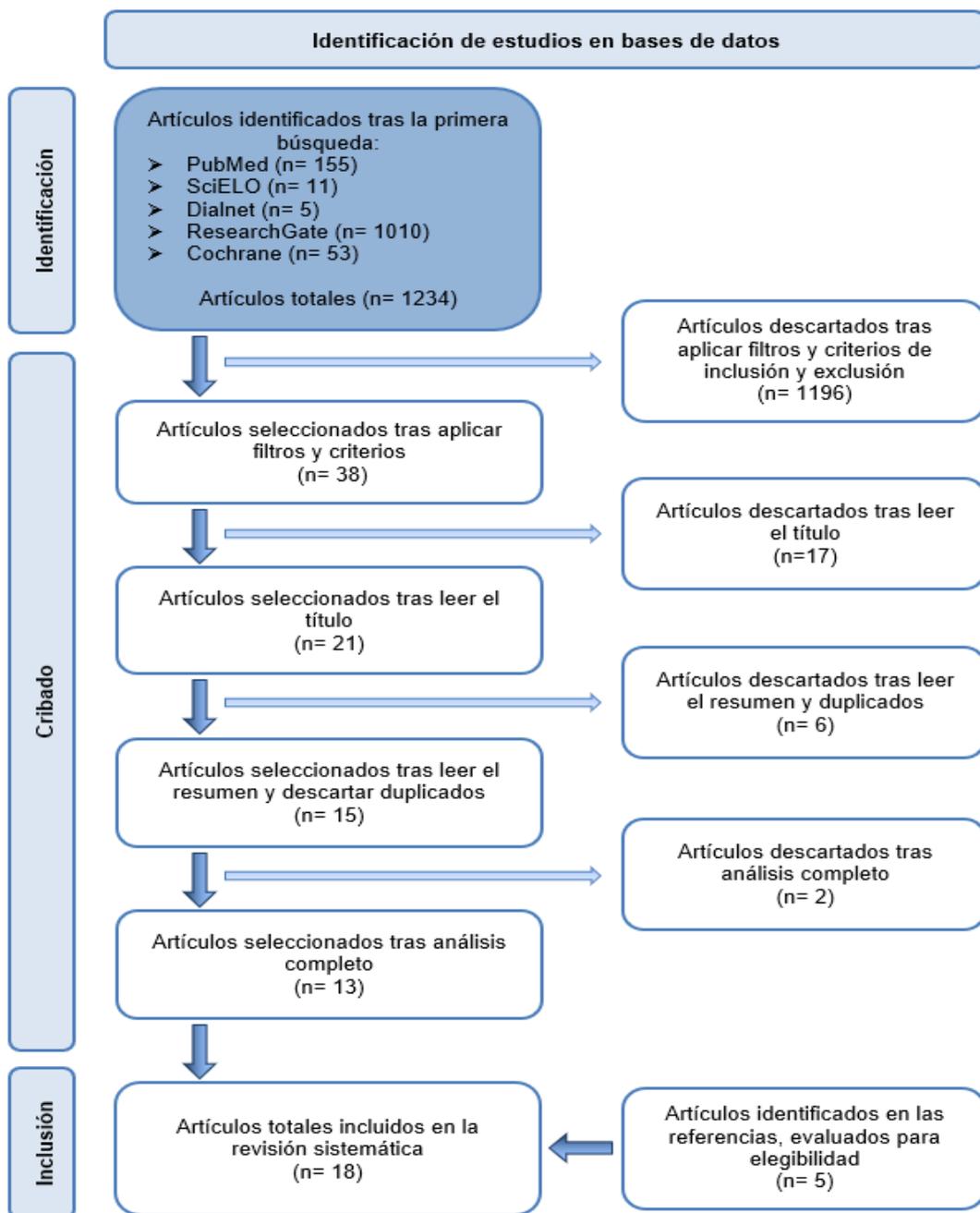


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA de los artículos seleccionados. Elaboración propia.

De los 18 artículos seleccionados para el presente trabajo, 4 se corresponden con revisiones sistemáticas y metaanálisis, 4 revisiones bibliográficas y 10 estudios observacionales. Los tipos de estudios observacionales entre los artículos incluidos son:

- 1 estudio de caso.
- 3 estudios observacionales descriptivos.
- 6 estudios observacionales analíticos.
 - 2 estudios de cohortes.
 - 3 estudios de casos y controles.
 - 1 estudio de aleatorización mendeliana.

Tras el análisis de la calidad científica de los artículos seleccionados mediante las herramientas para la evaluación de la evidencia, se ha determinado lo siguiente:

- Un 75% de las revisiones sistemáticas, analizadas con PRISMA, ha obtenido una puntuación superior a 22/27 ítems.
- Un 75% de las revisiones bibliográficas, analizadas con CASPe, ha obtenido una puntuación superior a 8/10 ítems.

Respecto al análisis de los estudios observacionales:

- Un 11% de los estudios observacionales, analizados con STROBE, ha obtenido una puntuación inferior a 11/22 ítems.
- Un 55% de los estudios observacionales ha obtenido una puntuación entre 11/22 y 17/22 ítems.
- Un 33% de los estudios observacionales ha obtenido una puntuación superior a 17/22 ítems.

Las principales características de los artículos incluidos en la revisión sistemática se recogen en una tabla donde se muestran los datos siguientes: autores, país, año, diseño del estudio, objetivo principal, muestra, conclusiones principales y la evaluación de la evidencia mediante los niveles de evidencia y los grados de recomendación del JBI (Anexo 7).

7.1. Relación entre el déficit de vitamina B12 y el ictus isquémico

Varios estudios confirman que el déficit de vitamina B12 es una condición independiente y evitable que contribuye al desarrollo de ictus isquémico en la población adulta (27-34).

Algunos autores como Zhou y cols. consideran varios mecanismos que pueden tener relación con este hecho, como la disminución en la síntesis de metionina, que resulta de la metilación de la homocisteína y es una reacción en la que la vitamina B12 participa como cofactor. Esta condición da lugar a una hipometilación global en el organismo y acelera el proceso de aterosclerosis. Además, se observa una asociación entre la hipometilación del micro-ARN con el ictus isquémico y el infarto cerebral (27).

Otro mecanismo destacado que plantean los mismos autores es la disfunción en el sistema inmune. La vitamina B12 es capaz de modular la respuesta inmune celular y humoral. Su déficit puede causar efectos tóxicos en las neuronas por el aumento del factor de necrosis tumoral – α (TNF- α) y favorece la expresión de genes proinflamatorios y apoptóticos (27).

Roth y cols. plantean que la vitamina B12 contribuye al mantenimiento de una microbiota intestinal sana, ya que estimula la producción de ácidos grasos de cadena corta. Estos ácidos grasos funcionan como sustrato del epitelio intestinal y mantienen su integridad y funcionalidad. El déficit de cobalamina puede contribuir a un estado de disbiosis intestinal, que está relacionado con la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipemia (28). Además, se observa que la disbiosis agrava la respuesta neuroinflamatoria tras padecer un ictus, lo que dificulta la posterior recuperación (28).

Los estudios observacionales encontrados entre la literatura arrojan resultados destacados, como los del artículo de Prajapati y cols., que revela que la vitamina B12 es un factor de riesgo potencial para el desarrollo de ictus isquémico. Observa que el 72% de los casos de ictus presentan déficit de vitamina B12 y no se determina una correlación entre este hecho y la edad de los pacientes (31). Jadavji y cols. concluyen que el déficit de vitamina B12 constituye un factor de riesgo independiente para sufrir un ictus isquémico y proponen la hiperhomocisteinemia como principal mecanismo de acción (32).

En esta línea, otro estudio de caso, elaborado por Yashaswini, describe a un paciente varón de 34 años con síntomas de ictus y antecedentes de anemia perniciosa. Entre los parámetros bioquímicos, se evidencia déficit de vitamina B12 (159 pg/ml) e hiperhomocisteinemia ($>50 \mu\text{mol/L}$). Tras las pruebas de imagen y diagnóstico, se observa infarto cerebral posterior y como tratamiento, se prescribe cianocobalamina con el objetivo de paliar las secuelas y restaurar unos niveles adecuados de vitamina B12 (34).

7.2. Homocisteína y desarrollo de ictus isquémico

El mecanismo por el cual el déficit de vitamina B12 puede contribuir al desarrollo de un ictus isquémico que arroja mayor evidencia es el aumento de los niveles de homocisteína en sangre (29-43).

La hiperhomocisteinemia contribuye a la disfunción del endotelio, que favorece la aparición de aterosclerosis. Las causas comprenden el aumento del estrés oxidativo, una menor biodisponibilidad del óxido nítrico, que realiza una importante función vasodilatadora y el aumento de la respuesta inflamatoria, que propicia el reclutamiento de leucocitos, la agregación plaquetaria y fomenta la trombosis (33,35,36).

Además, varios estudios confirman que el exceso de homocisteína produce estrés oxidativo y favorece la hipometilación del ADN. Esto conduce a la apoptosis celular, la muerte neuronal, la desregulación de la barrera hematoencefálica y, finalmente, puede producir daño en el parénquima cerebral (33,35,36).

Holmen y cols. establecen una asociación dosis-respuesta entre los niveles de homocisteína y el riesgo de ictus isquémico. Los valores normales de homocisteína en una persona adulta oscilan entre $5-15 \mu\text{mol/L}$, mientras que los niveles de homocisteína que constituyen un riesgo para desarrollar un ictus isquémico son los superiores a $15 \mu\text{mol/L}$. También observan que los niveles de homocisteína aumentan en pacientes aproximadamente una semana después de padecer un ictus y resaltan considerar la homocisteína como parámetro a tener en cuenta en los análisis bioquímicos a los pacientes que han padecido esta enfermedad (29).

A continuación, se exponen los resultados más relevantes de los estudios observacionales que se han incluido en la presente revisión y relacionan la hiperhomocisteinemia con el ictus isquémico.

Varios estudios como los de Pezeshgi, Yuan y Kumawat coinciden en que la prevalencia de ictus isquémico es mayor en pacientes que presentan hiperhomocisteinemia que en pacientes con niveles normales de homocisteína en sangre (30,35,37). Además, los estudios de Pezeshgi y Omer Sultan destacan que el factor de la edad es independiente y no está correlacionado con un aumento de los casos de ictus cuando la hiperhomocisteinemia es diagnosticada (30,41).

Yuan y cols. relacionan los niveles elevados de homocisteína predichos genéticamente con un riesgo alto de ictus isquémico y hemorragia subaracnoidea (35).

Kumawat y cols. apenas encuentran déficit de vitamina B9 y de otras vitaminas del tipo B en su muestra, relacionando la hiperhomocisteinemia exclusivamente con el déficit de vitamina B12 (37).

Con respecto a la dieta, Chiu y cols. elaboran un estudio de cohortes para observar si la dieta vegetariana supone un riesgo para desarrollar un ictus isquémico. Finalmente, determinan que ese tipo de dieta no supone un riesgo para desarrollar un ictus debido a que el factor de riesgo más relevante que encuentran es la hipertensión arterial (38).

Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Montalván-Ayala y cols. relaciona los niveles de homocisteína plasmática con la enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos. Observan que el grupo que padece esta enfermedad presenta niveles de homocisteína más elevados y consideran la homocisteína como factor de riesgo independiente para esta patología (33).

Ahmed y cols., mediante un estudio de cohortes determinan que la mayoría de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico transitorio padecen déficit de vitamina B12 e hiperhomocisteinemia, siendo estas condiciones más frecuentes a medida que avanza la edad (39).

El estudio de casos y controles llevado a cabo por Kweon y cols. se centra en estudiar los niveles totales de holotranscobalamina (fracción de vitamina B12 biológicamente disponible) y la fracción holotranscobalamina/vitamina B12 total. Los niveles de los parámetros citados anteriormente eran significativamente

menores en los casos que padecieron ictus que en los controles sanos. Además, los niveles de homocisteína fueron mayores en los casos y no encontraron diferencias en los niveles totales de vitamina B12 en ambos grupos (40). Finalmente, consideraron que la fracción holotranscobalamina/vitamina B12 total, los niveles de homocisteína, los niveles de glucosa y el índice de masa corporal (IMC) son predictores significativos de ictus isquémico (40).

Por último, el estudio transversal llevado a cabo por Zhang y cols. muestra que los niveles séricos de homocisteína están relacionados de forma positiva con el ictus isquémico y la vitamina B12. Además, la vitamina B12 presenta una curva en forma de "U" en relación con el ictus, indicando que tanto el déficit, como el exceso de esta vitamina en el plasma pueden resultar perjudiciales (42).

7.3. Déficit de vitamina B12 y otros factores implicados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares

La hiperhomocisteinemia es el mecanismo con más evidencia que relaciona el déficit de vitamina B12 y el ictus isquémico. Se observa una fuerte asociación entre la homocisteína y el desarrollo de otras enfermedades cardiovasculares por su rol perjudicial en el endotelio vascular, que favorece el estrés oxidativo y la aterosclerosis, además de reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico (33,35,36,43).

La revisión de Boachie y cols. muestra otros mecanismos diferentes a la hiperhomocisteinemia que relacionan el déficit de vitamina B12 y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Estos mecanismos están relacionados con la función de la cobalamina como donante de grupos metilo y relaciona el déficit de vitamina B12 con el aumento de la lipogénesis de novo (43).

La reacción enzimática en la que participa la vitamina B12 que permite la transformación de metilmalonil-CoA en succinil-CoA también es importante en este apartado, ya que la acumulación de ácido metilmalónico afecta directamente a la beta oxidación de los ácidos grasos, produciendo como consecuencia un aumento de la lipogénesis y resistencia a la insulina (43).

En mujeres embarazadas con déficit de vitamina B12 se observa un aumento del IMC, en comparación con las que presentan niveles normales de la vitamina.

También está presente esta tendencia en personas con obesidad, y en menor medida en personas con normopeso (43).

Otra alteración relacionada es la resistencia a la insulina, ya que encuentran una relación entre los niveles reducidos de cobalamina en embarazadas y un aumento significativo de la resistencia a la insulina en sus hijos, sin haber padecido diabetes gestacional (36,43).

La dislipemia también es una condición que se encuentra en algunos pacientes con déficit de vitamina B12, ya que se observan niveles de colesterol-LDL y colesterol total más elevados y los niveles de colesterol-HDL se encuentran disminuidos (36,43).

Por último, una alteración no cardiovascular destacable es la presencia de hiperhomocisteinemia unida a otros factores de riesgo cardiovascular, que puede favorecer la aparición de enfermedad renal crónica y enfermedad renal en etapa terminal (43).

7.4. Efectividad de los tratamientos de vitamina B12 en la actualidad para reducir el riesgo cardiovascular

Ahmed y cols. comparan la efectividad de las principales formas de administración de vitamina B12 (intramuscular, oral, y sublingual) en la recuperación de los niveles normales de cobalamina en el plasma sanguíneo y no encuentran diferencias significativas entre ellas. Tampoco observan diferencias entre las vías de administración y la reducción en mayor o menor medida de los niveles de homocisteína. Por lo tanto, concluyen que la elección de una vía de administración u otra depende de las características del paciente, como la presencia o no de problemas de absorción (44).

Yuan y cols. observan que la suplementación con vitamina B12 redujo un 7% los niveles de homocisteína total, mientras que la suplementación con vitamina B9 los redujo un 25%. Concluyen que el tratamiento con vitaminas del grupo B (vitamina B6, B9 y B12) puede ayudar en la prevención de ictus, especialmente el ictus isquémico (35).

Boachie y cols. investigan que el tratamiento con vitamina B12 y B9 en pacientes con síndrome metabólico puede tener un efecto beneficioso para reducir algunos factores de riesgo cardiovascular, ya que contribuye a corregir la resistencia a la

insulina y disminuye los niveles de homocisteína, mejorando así la disfunción endotelial (43).

Una revisión sistemática llevada a cabo por Martí-Carvajal y cols. investiga la suplementación con vitaminas B6, B9 y B12 solas, o en combinación para reducir los niveles de homocisteína y compara este tratamiento con la administración de placebo, observando una discreta diferencia entre ambos (36).

Con respecto a otras enfermedades cardiovasculares, demuestran que las intervenciones con vitaminas B6, B9 y B12 no son efectivas para prevenir el infarto de miocardio, ya que existen otros factores de riesgo que tienen mayor peso, como la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad y la dislipemia (36). Holmen y cols. investigan que el efecto del tratamiento con vitaminas del grupo B para reducir la homocisteína no muestra ningún resultado en el accidente cerebrovascular, ni en otras enfermedades cardiovasculares (29).

Por último, Chiu y cols. destacan que la suplementación con dosis altas de cianocobalamina puede ser perjudicial para la salud, ya que puede aumentar el riesgo de ictus en pacientes con la función renal reducida (38).

7.5. Rol de la enfermería en la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina B12

La prevención y el manejo del déficit de vitamina B12 son esenciales para evitar el ictus isquémico debido a esta causa. Se considera la importancia de analizar estos parámetros, sobre todo en personas de edad avanzada por el aumento de la prevalencia del déficit de cobalamina (27,36).

Al abordar este objetivo, no se encuentran artículos que traten el papel de la enfermería en la prevención del déficit de B12 y su tratamiento, por tanto, se propone una búsqueda en NNNConsult que ayude a responder a este objetivo, mediante los diagnósticos NANDA y las intervenciones NIC (45).

La enfermera de atención primaria, que corresponde al primer nivel asistencial, puede realizar actividades de prevención del déficit de vitamina B12 mediante la educación nutricional. Además, el tratamiento del déficit de vitamina B12 también tiene especial relevancia en el equipo de enfermería de atención primaria.

Los **diagnósticos NANDA** encontrados que pueden tener aplicación para la enfermería en esta revisión son:

- NANDA [00002]. “Desequilibrio nutricional: inferior a las necesidades corporales”.
- NANDA [00093]. “Fatiga”.
- NANDA [00163]. “Disposición para mejorar la nutrición”.

Las **intervenciones NIC** que más se ajustan a los diagnósticos NANDA propuestos son:

- NIC [0180]. “Manejo de la energía”.
- NIC [1100]. “Manejo de la nutrición”.
- NIC [5510]. “Educación para la salud”.
- NIC [5246]. “Asesoramiento nutricional”.

Las actividades más relevantes para la promoción de una alimentación adecuada son:

- Establecer una relación terapéutica basada en la confianza y el respeto.
- Determinar los déficits del estado fisiológico del paciente que producen fatiga.
- Determinar la ingesta y los hábitos alimentarios del paciente.
- Proporcionar información acerca de la necesidad de modificación de la dieta por razones de salud.
- Establecer metas realistas a corto y largo plazo para el cambio del estado nutricional.
- Instruir al paciente sobre las necesidades nutricionales.
- Proporcionar la selección de alimentos con una orientación hacia opciones más saludables.
- Determinar las actitudes y creencias acerca de la comida, el comer y el cambio nutricional necesario del paciente.

8. DISCUSIÓN

Tras realizar este trabajo de revisión sistemática, se ha podido determinar que existe evidencia entre el déficit de vitamina B12 y el desarrollo de ictus isquémico (27-34).

Existen varios mecanismos planteados por la literatura que relacionan estos hechos, pero el que más peso y evidencia tiene es el aumento de los niveles séricos de homocisteína, cuyo origen reside en el déficit de cobalamina y en la interrupción de las reacciones enzimáticas en las que está implicada (29-43).

Sin embargo, cabe destacar que no solo la hiperhomocisteinemia puede contribuir al desarrollo de ictus isquémico y de otras enfermedades cardiovasculares. Algunos estudios mencionan hechos como la hipometilación del micro-ARN, la disfunción del sistema inmune provocada por la ausencia de la respuesta moduladora de la vitamina B12 o la aparición de disbiosis intestinal, que fomenta la aparición de HTA, dislipemia y puede agravar la respuesta neuroinflamatoria tras padecer un ictus (27,28,43).

También es importante la relación de la vitamina B12 con algunos factores de riesgo cardiovasculares, como el aumento de la adiposidad y la resistencia a la insulina, observados principalmente en embarazadas, y la dislipemia (36,43).

Por otra parte, el estudio de aleatorización mendeliana de Yuan y cols. no respalda una asociación entre la vitamina B12 y el ictus y ven probable que los niveles circulantes de homocisteína sean un marcador de riesgo en lugar de un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (35).

La vitamina B12 se obtiene de forma natural a través de la dieta, concretamente de los productos de origen animal (1,2). Chiu y cols. enfocaron su estudio en la dieta vegetariana que, a pesar de ser pobre en vitamina B12, no supone un riesgo para desarrollar un ictus isquémico debido a que el factor de riesgo que tiene mayor peso en su estudio es la presencia de HTA (38).

Respecto a los parámetros bioquímicos que se analizan cuando existe déficit de vitamina B12 e hiperhomocisteinemia, Kweon y cols. establecen que la fracción de holotranscobalamina/vitamina B12 total puede ser un factor predictivo de ictus isquémico, ya que la medida de los niveles de holotranscobalamina refleja mejor los niveles de homocisteína que la vitamina B12 total en pacientes con ictus (40).

Además, encuentran una asociación significativa entre los niveles de holotranscobalamina y la gravedad del ictus (40).

No obstante, a pesar de que Holmen y cols. destacan la relación dosis-respuesta entre los niveles de homocisteína y el riesgo de padecer ictus isquémico, no observan diferencias al comparar los niveles de homocisteína en muestras sanguíneas obtenidas durante la fase aguda y de convalecencia del ictus (29).

Se ha encontrado un único estudio de un caso en el que un paciente padece ictus isquémico causado exclusivamente por hiperhomocisteinemia secundaria al déficit de vitamina B12. El autor declara que esta es una condición muy rara y evitable que precisa más investigación (34).

Ahmed y cols. identifican que el déficit de vitamina B12 y la hiperhomocisteinemia son condiciones más frecuentes a medida que avanza la edad (39). Por otra parte, Pezeshgi y Omer Sultan observan que no existe una correlación significativa entre los niveles séricos de homocisteína y la edad de los pacientes que han sufrido ictus isquémico. Sin embargo, vieron una asociación significativa entre la diabetes mellitus y la hipertensión con los niveles de homocisteína elevados (30,41).

Respecto al tratamiento del déficit de vitamina B12, se observa que las vías de administración más comunes (intramuscular, oral y sublingual) son igual de eficaces en la restauración de los valores normales de cobalamina y en la reducción de los niveles de homocisteína por esta causa (44).

Existen dos estudios que avalan que el tratamiento del déficit de cobalamina, junto con la suplementación de otras vitaminas del grupo B no reduce los casos de ictus ni previene otras enfermedades cardiovasculares, ya que existen otros factores de riesgo implicados en el desarrollo de estas enfermedades (29,36).

Por otra parte, Yuan y Boachie observan que el tratamiento con vitaminas del grupo B (vitamina B6, B9 y B12) puede contribuir a reducir factores de riesgo cardiovascular y ayudar en la prevención de ictus, especialmente el ictus isquémico (35,43).

Se ha identificado que los niveles elevados de vitamina B12 pueden resultar perjudiciales. Por ejemplo, Zhang y cols. observan que la vitamina B12 presenta una curva en forma de "U" en relación con el ictus e identifican que el exceso de

la vitamina también resulta perjudicial, pero no explican mediante qué mecanismos (42). Además, otros autores como Chiu y cols. exponen que la suplementación con dosis altas de cianocobalamina puede resultar perjudicial en pacientes con la función renal reducida (38).

A pesar de la importancia en la prevención del déficit de vitamina B12 y de su tratamiento en los pacientes que lo precisan, ningún estudio hace mención del papel de la enfermería en este ámbito, por lo que se ha recurrido a la herramienta NNNConsult para intentar dar una respuesta mediante los diagnósticos de enfermería NANDA e intervenciones NIC (27,45). Además, no se ha encontrado ningún diagnóstico NANDA ni ninguna intervención NIC específicamente relacionados con la vitamina B12, aunque sí con la anemia. Finalmente, las intervenciones de enfermería que más se aproximan a la prevención del déficit de cobalamina y la promoción de la salud son: asesoramiento nutricional, manejo de la energía, manejo de la nutrición y educación para la salud (45).

8.1. Limitaciones

La búsqueda bibliográfica mostró 18 artículos que arrojan un nivel de evidencia adecuado. Sin embargo, ha faltado encontrar ensayos clínicos aleatorizados y más metaanálisis y revisiones sistemáticas, que ayuden a elevar la calidad científica del trabajo. Además, la reducción de la búsqueda a los idiomas inglés y castellano puede ser un factor que reduzca la búsqueda de estudios potencialmente útiles para la revisión.

La mayoría de los estudios observacionales encontrados en la literatura son realizados mayoritariamente sobre población de Asia, que posee unas características y un estilo de vida diferentes a otras poblaciones. Por ello, sus resultados pueden no ser extrapolables al resto de la población mundial.

La principal limitación de esta revisión sistemática ha sido no poder abordar uno de los objetivos específicos planteados: “resaltar el papel de la enfermería en la prevención del déficit de vitamina B12 en la población”. No se encontraron artículos que mencionaran de forma explícita a la enfermería y su labor preventiva y de promoción de la salud en este ámbito. Se ha tenido que recurrir a la herramienta NNNConsult para ayudar a dar respuesta a este objetivo.

Otra limitación de este trabajo es la falta de consenso que existe para analizar la vitamina B12 total y su fracción biológicamente disponible en pacientes que tienen riesgo de padecer un ictus o que ya lo han padecido, siendo estos parámetros bioquímicos a elección de cada investigador.

8.2. Fortalezas

El diseño de estudio escogido para el presente Trabajo Fin de Grado permite arrojar evidencia actual sobre el tema planteado y garantiza una calidad científica. Además, la mayoría de los objetivos planteados han podido ser respondidos con la literatura seleccionada de forma sistemática.

Otra fortaleza de esta revisión es que los artículos seleccionados tienen un alto porcentaje de evidencia científica según las escalas utilizadas.

Por último, la elección de un tema poco conocido plantea la realización de más estudios con elevada evidencia científica en el futuro.

8.3. Esquema DAFO

Para completar el análisis de este Trabajo de Fin de Grado, se ha elaborado un esquema DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades). Este esquema, además de analizar los aspectos internos del trabajo (debilidades y fortalezas), también realiza un análisis externo, abarcando las amenazas y las oportunidades de esta revisión sistemática (Figura 3).

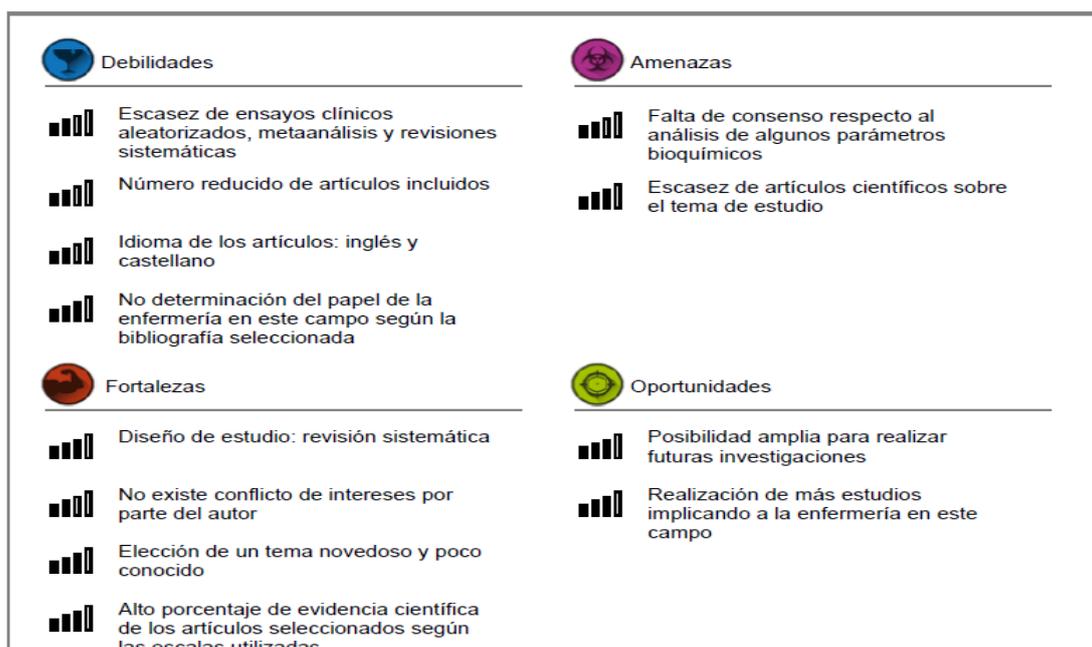


Figura 3. Esquema DAFO. Elaboración propia a partir de: <https://dafo.ipyme.org/Home> (46)

8.4. Implicaciones para la práctica clínica.

La relación entre el déficit de vitamina B12 y el ictus isquémico plantea otra causa por la que la dieta resulta fundamental en la prevención del ictus isquémico y otras enfermedades cardiovasculares. La detección precoz del déficit de cobalamina y de hiperhomocisteinemia permite una actuación más rápida para evitar las patologías asociadas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir costes sanitarios.

El conocimiento de la vitamina B12, sus implicaciones en el organismo y las posibilidades de tratamiento por parte del personal sanitario, especialmente de las enfermeras, permitirá impartir una mejor educación nutricional y un mejor asesoramiento a los pacientes.

8.5. Futuras líneas de investigación

Como futuras líneas de investigación, se considera importante la realización de ensayos clínicos aleatorizados que ayuden a esclarecer mejor los mecanismos por los que la vitamina B12 está implicada en el desarrollo de ictus isquémico y otras enfermedades cardiovasculares. Además, sería destacable realizar más metaanálisis y revisiones sistemáticas que arrojen más evidencia en relación con los tratamientos de vitamina B12 y la disminución del riesgo cardiovascular.

También se plantea desarrollar estudios que involucren a las enfermeras de Atención Primaria y realizar planes de cuidados relacionados con el déficit y el tratamiento de cobalamina.

Por último, sería interesante la implementación de protocolos para analizar los siguientes parámetros bioquímicos en pacientes que tienen riesgo de sufrir un ictus o que ya lo han sufrido: niveles de vitamina B12 total, holotranscobalamina, la fracción holotranscobalamina/vitamina B12 total y los niveles de homocisteína.

9. CONCLUSIONES

1. El déficit de vitamina B12 constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar un ictus isquémico y se han planteado varios mecanismos que avalan este hecho. Sin embargo, muchos de ellos no tienen una explicación clara y el único hecho que arroja evidencia es la implicación de la homocisteína en el riesgo cardiovascular.
2. La hiperhomocisteinemia se describe como el mecanismo con mayor evidencia que relaciona el déficit de vitamina B12 con el desarrollo de ictus isquémico, ya que produce daño endotelial y fomenta la aterosclerosis. De este modo, contribuye junto con otros factores de riesgo al desarrollo de esta enfermedad.
3. El déficit de vitamina B12 y la hiperhomocisteinemia se relacionan con otras enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria. Destaca la implicación del déficit de vitamina B12 en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como la resistencia a la insulina y la dislipemia.
4. Se ha observado que algunas de las vías de administración más utilizadas en el tratamiento del déficit de vitamina B12 contribuyen de la misma manera a normalizar los niveles de vitamina B12 y a disminuir los niveles de homocisteína. Sin embargo, existe controversia en que disminuya el riesgo cardiovascular y ayude a prevenir el ictus isquémico, ya que hay otros factores de riesgo implicados en estas enfermedades.
5. El papel de la enfermería en la prevención del déficit de vitamina B12 en la población, aunque resulta fundamental, no ha podido ser descrito en este trabajo por la ausencia de estudios que involucren a la enfermería en este campo. Los diagnósticos NANDA y las intervenciones NIC propuestos permiten abordar las actuaciones que puede realizar la enfermería para prevenir y tratar el déficit de vitamina B12 desde el área de la nutrición y la educación para la salud.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician*. 2017; 96(6): 384–9.
2. Lazarowski A. Transporte de vitamina B 12. Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. *Hematol*. 2015; 19(1): 208-21.
3. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency: A 21st century perspective. *Clin Med*. 2015; 15(2): 145-50.
4. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, SA). 18ª edición. 2016.
5. Vázquez-Pedrazuela M del C et al. El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: estudio descriptivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47(6): 259–61.
6. Socha DS et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(3): 153–64.
7. Rodríguez de Cossío A, Rodríguez Sánchez R. Pruebas de laboratorio en Atención Primaria (I). *Semergen*. 2011; 37(1): 15–21.
8. De la puente E. Ictus (Stroke). *NPunto*. 2022; 5(51):4-19.
9. Soto A et al. Prevalence and incidence of ictus in Europe: systematic review and meta-analysis. *An Sist Sanit Navar*. 2022; 45(1).
10. Tuttolomondo A et al. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean Diet. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(19): 4716.
11. Paterson KE et al. Mediterranean diet reduces risk of incident stroke in a population with varying cardiovascular disease risk profiles. *Stroke*. 2018; 49(10): 2415–20.
12. Ramos MS et al. Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica. *Mediciego*. 2016; 22(4): 66-76.
13. Yuan D et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 9.
14. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(11): 507–11.
15. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.
16. Von Elm E et al. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Rev Esp Salud Publica*. 2008; 82(3): 251–9.
17. Institute TJB. Joanna Briggs Institute New Levels of Evidence; 2013. Edition.
18. Institute TJB. Joanna Briggs Institute New Grades of Recommendation; 2013. Edition.
19. Department of Animal and Avian Sciences. [Internet]. Maryland. 2012 [consultado el 3 de julio de 2024]. Disponible en: <https://archive.ph/20121212131529/http://ansc.umd.edu/shorb/>
20. Vitaminas [Internet]. FAO [consultado el 3 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/4/w0073s/w0073s0f.htm>
21. Ghani A, Eswaran SV. Woodward's Synthesis of Vitamin B12. *Resonance*. 2003.
22. Zhang S et al. Homocysteine promotes atherosclerosis through macrophage pyroptosis via endoplasmic reticulum stress and calcium disorder. *Mol Med*. 2023; 29(1).
23. Herrmann W, Herrmann M. The controversial role of HCY and vitamin B deficiency in cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2022; 14(7): 1412.
24. Elangovan R, Baruteau J. Inherited and acquired vitamin B12 deficiencies: Which administration route to choose for supplementation? *Front Pharmacol*. 2022; 13.
25. Moreno-Martínez JM, Fernández-Armayor V. Historia y trascendencia social de la enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol*. 2002; 34(11): 1092-1094.
26. Sanjuan E et al. Manejo del ictus agudo. Tratamientos y cuidados específicos de enfermería en la Unidad de Ictus. *Neurología*. 2023; 38(6):419–26.
27. Zhou L et al. Effects of vitamin B12 deficiency on risk and outcome of ischemic stroke. *Clin Biochem*. 2023; 118.
28. Roth W, Mohamadzadeh M. Vitamin B12 and gut-brain homeostasis in the pathophysiology of ischemic stroke. *EBioMedicine*. 2021; 73.

29. Holmen M, Hvas A-M, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke: A potential dose-response association—A Systematic review and meta-analysis. *TH Open*. 2021; 05(03): e420–37.
30. Pezeshgi P et al. Homocysteine Levels and Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Cell Mol Anesth*. 2021;6(3):269-75.
31. Prajapati M et al. Vitamin B12: the hidden ingredient of stroke. *Int J Res Med Sci*. 2020; 8(2): 644-646.
32. Jadavji N, Yahn G, Abato J. Role of vitamin B12 deficiency in ischemic stroke risk and outcome. *Neural Regen Res*. 2021; 16(3): 470.
33. Montalván-Ayala V et al. Relación entre la hiperhomocisteinemia plasmática y la enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos en el servicio de neurología del Hospital Almenara-Essalud, Lima. *Rev Neuropsiquiatr*. 2016; 79(3): 137–41.
34. Yashaswini LS, Patil MB. Stroke in a Young Adult Secondary to Vitamin B12 Deficiency induced Hyperhomocysteinemia. *J Med Sci*. 2015; 1(1): 10-13.
35. Yuan S et al. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2021; 19(1).
36. Martí-Carvajal AJ et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Libr*. 2017; (9).
37. Kumawat BL et al. Hyperhomocysteinemia and Vitamin B12 deficiency as a risk factor for ischemic stroke: A case–control study from Northwestern India. *Indian J Health Sci Biomed Res*. 2018; 11(3): 228.
38. Chiu THT et al. Vegetarian diet and incidence of total, ischemic, and hemorrhagic stroke in 2 cohorts in Taiwan. *Neurology*. 2020; 94(11).
39. Ahmed S et al. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinaemia in outpatients with stroke or transient ischemic attack: a cohort study at an academic medical centre. *BMJ Open*. 2019; 9(1):1-8.
40. Kweon OJ et al. Clinical utility of serum holotranscobalamin measurements in patients with first-ever ischemic stroke. *Dis Markers*. 2021; 2021:1–10.
41. Omer Sultan M et al. Correlation of homocysteine level and age in patients with ischemic stroke. *Cureus*. 2020; 12(4).
42. Zhang P, Xie X, Zhang Y. Associations between homocysteine and B vitamins and stroke: a cross-sectional study. *Front Neurol*. 2023; 14.
43. Boachie J, et al. Low vitamin B12 and lipid metabolism: Evidence from pre-clinical and clinical studies. *Nutrients*. 2020; 12(7): 1925.
44. Abdelwahab OA et al. Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: A systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2024; 193(3): 1621–39.
45. NNNConsult [Internet]. Nnnconsult.com. [consultado el 4 de julio de 2024] Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/>
46. Herramienta DAFO [Internet]. [consultado el 7 de julio de 2024]. Disponible en: <https://dafo.ipyme.org/Dafos#&&q=matriz-de-factores>
47. Kidwell CS, et al. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke*. 2000; 31: 71-76.

10.ANEXOS

Anexo 1. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española adulta (4)

Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española adulta.																					
Categoría Edad (años)	Energía	Proteínas	Ca	Fe	I	Zn	Mg	K	p	Se	Tiamina	Riboflavina	Eq. Niacina	Vit. B6	Vit. B9	Vit. B12	Vit. C	Vit. A: Eq. retinol	Vit. D	Vit. E	Vit. K
	kcal	g	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	µg	mg	µg	µg	mg	µg
Hombres																					
20-39	3.000	54	1.000	10	140	15	350	3.500	700	70	1,2	1,8	20	1,8	400	2	60	1.000	15	12	120
40-49	2.850	54	1.000	10	140	15	350	3.500	700	70	1,1	1,7	19	1,8	400	2	60	1.000	15	12	120
50-59	2.700	54	1.000	10	140	15	350	3.500	700	70	1,1	1,6	18	1,8	400	2	60	1.000	15	12	120
60 y más	2.400	54	1.000	10	140	15	350	3.500	700	70	1	1,4	16	1,8	400	2	60	1.000	20	12	120
Mujeres																					
20-39	2.300	41	1.000	18	110	15	330	3.500	700	55	0,9	1,4	15	1,6	400	2	60	800	15	12	90
40-49	2.185	41	1.000	18	110	15	330	3.500	700	55	0,9	1,3	14	1,6	400	2	60	800	15	12	90
50-59	2.075	41	1.200	10	110	15	300	3.500	700	55	0,8	1,2	14	1,6	400	2	60	800	15	12	90
60 y más	1.875	41	1.200	10	110	15	300	3.500	700	55	0,8	1,1	12	1,6	400	2	60	800	20	12	90
Gestación (2ª mitad)	+250	+15	1.300	18	+25	20	+120	3.500	700	65	+0,1	+0,2	+2	1,9	600	2,2	80	800	15	+3	90
Lactancia	+500	+25	1.300	18	+45	25	+120	3.500	700	75	+0,2	+0,3	+3	2	500	2,6	85	1.300	15	+5	90

Anexo 2. Declaración PRISMA (14)

DECLARACIÓN PRISMA		
Sección/Tema	Número	Ítem
Título		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desean contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios y de las características utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible.
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios.
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones y cualquier proceso para obtener y

		confirmar datos por parte de los investigadores.
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen.
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia para cada metaanálisis.
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa.
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis, en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos y proporcionar las citas bibliográficas.
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados.
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis

		realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado.
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave.
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados y de la revisión.
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos, así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.

DECLARACIÓN PRISMA				
Autores, país y año	Holmen M, et al. ²⁹ Dinamarca (2021)	Pezeshgi P, et al. ³⁰ Irán (2021)	Martí-Carvajal et al. ³⁶ Ecuador, España y Reino Unido (2017)	Abdelwahab OA, et al. ⁴⁴ Egipto (2023)
Ítems				
1	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí
4	No	Sí	Sí	Sí
5	Sí	Sí	Sí	Sí
6	Sí	Sí	Sí	Sí
7	Sí	Sí	Sí	Sí
8	Sí	Sí	Sí	Sí
9	Sí	Sí	Sí	Sí
10	Sí	Sí	No	No
11	Sí	No	No	Sí
12	Sí	Sí	Sí	Sí
13	No	Sí	No	Sí
14	No	No	No	Sí
15	Sí	Sí	No	Sí
16	Sí	Sí	Sí	No
17	Sí	Sí	Sí	Sí
18	Sí	Sí	Sí	Sí
19	Sí	No	Sí	Sí
20	Sí	No	Sí	Sí
21	Sí	No	Sí	Sí
22	Sí	No	Sí	Sí
23	Sí	Sí	Sí	No
24	Sí	Sí	Sí	Sí
25	Sí	Sí	Sí	Sí
26	Sí	Sí	Sí	Sí
27	Sí	No	Sí	Sí
Total	24/27	20/27	22/27	24/27

**Anexo 3. Plantilla CASPe para lectura crítica de revisiones bibliográficas
(15)**

PLANTILLA CASPE			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
	SÍ	NO SÉ	NO
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?			
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?			
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?			
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?			
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso?			
B. ¿Cuáles son los resultados?			
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?			
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?			

PLANTILLA CASPE				
Autores, país y año	Zhou L, et al. ²⁷ China (2023)	Roth W, et al. ²⁸ EE. UU. (2021)	Jadavji N, et al. ³² Canadá (2021)	Boachie J, et al. ⁴³ Reino Unido (2020)
Ítems				
1	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	No	Sí
4	Sí	No	No	Sí
5	Sí	No	Sí	No
6	Anexo 7. Tabla de resultados			
7	No	No	IC: 95%	No
8	Sí	Sí	Sí	Sí
9	Sí	Sí	Sí	Sí
10	Sí	No	Sí	Sí
Total	9/10	6/10	8/10	8/10

IC: intervalo de confianza

Anexo 4. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (16)

DECLARACIÓN STROBE		
	Punto	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles. Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.

VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.
Fuentes de datos/medidas	8	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones. (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data). (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo. (e) Describa los análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados. (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo.
Datos descriptivos	14	(a) Describa las características de los participantes en el estudio y la información sobre las exposiciones y los

		<p>posibles factores de confusión.</p> <p>(b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.</p> <p>(c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento.</p>
Datos de las variables de resultado	15	<p>Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo de resultado.</p> <p>Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición</p> <p>Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen.</p>
Resultados principales	16	<p>(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión. Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.</p> <p>(b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.</p> <p>(c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.</p>
Otros análisis	17	<p>Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).</p>
Discusión		
Resultados clave	18	<p>Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.</p>
Limitaciones	19	<p>Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.</p>
Interpretación	20	<p>Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.</p>
Generabilidad	21	<p>Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).</p>
Otra información		

Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.
---------------------	----	--

DECLARACIÓN STROBE																							
Autores, país y año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total
Prajapati M, et al. ³¹ India (2020)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	No	No	Sí	7/22								
Montalván-Ayala V, et al. ³³ Perú (2016)	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	11/22
Yuan S, et al. ³⁵ Suecia (2021)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	14/22
Kumawat BL, et al. ³⁷ India (2018)	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	12/22
Chiu THT, et al. ³⁸ Taiwán (2020)	Sí	No	Sí	18/22																			
Ahmed S, et al. ³⁹ Canadá (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	13/22
Kweon OJ, et al. ⁴⁰ Corea del Sur (2021)	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	18/22												
Omer Sultan M, et al. ⁴¹ Pakistán (2020)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	13/22
Zhang P, et al. ⁴² China (2023)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	18/22						

Anexo 5. Niveles de evidencia y grados de recomendación del JBI (17,18)

NIVELES DE EVIDENCIA JBI	
Nivel 1. Diseños Experimentales	Nivel a. Revisión Sistemática o Ensayo controlado aleatorizado (ECA).
	Nivel b. Revisión sistemática de ECA y otros diseños de estudio.
	Nivel c. ECA.
	Nivel d. Pseudo-ECA.
Nivel 2. Diseños Cuasiexperimentales	Nivel a. Revisión sistemática de estudios cuasiexperimentales.
	Nivel b. Revisión Sistemática de estudios cuasiexperimentales y otros diseños menores.
	Nivel c. Estudio prospectivo controlado cuasiexperimental
	Nivel d. Pre-test/Post-test o grupo control histórico/retrospectivo.
Nivel 3. Diseños Observacionales Analíticos	Nivel a. Revisión Sistemática de estudios de cohortes comparables
	Nivel b. Revisión Sistemática de estudios de cohortes comparable y otros diseños menores.
	Nivel c. Estudio de cohortes con grupo control.
	Nivel d. Estudios de casos y controles.
	Nivel e. Estudio observacional sin grupo control.
Nivel 4. Estudios Observacionales Descriptivos	Nivel a. Revisión sistemática de estudios descriptivos.
	Nivel b. Estudio transversal.
	Nivel c. Estudio de serie de casos.
	Nivel d. Estudio de caso
Nivel 5. Opinión de experto e investigación	Nivel a. Revisión Sistemática de opinión experta
	Nivel b. Consenso de expertos
	Nivel c. Investigación/opinión de un solo experto.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN JBI	
Grado A	Grado B
<p>Recomendación “fuerte”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos deseables superan los indeseables. - Hay evidencia de calidad adecuada. - Hay un beneficio con impacto en el uso de recursos. - Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes se han tenido en cuenta. 	<p>Recomendación “débil”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos indeseables superan los deseables. - No hay evidencia de calidad adecuada. - Hay un beneficio sin impacto o un impacto mínimo en el uso de recursos. - Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes pueden haberse tenido en cuenta o no.

Anexo 6. Escala LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Scale) (47)



**Escala
Pre-Hospitalaria
para ACV
Los Ángeles - (LAPSS)**

Nombre del
Paciente:

Evaluador:

Fecha:

Criterios de Evaluación

Si

No

- | | | | |
|-----------|--|--------------------------|--------------------------|
| 4. | Edad mayor a 45 años | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. | No historia previa de convulsiones | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Síntomas neurológicos nuevos en las últimas 24 horas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. | El paciente era ambulatorio (antes del evento) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. | Glucemia entre 60 y 400 mg/dL | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- 9.** Examen: *Busque asimetrías obvias*

	Normal	Derecha	Izquierda
Sonrisa/gestos:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Caída	<input type="checkbox"/> Caída
Presión palmar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Debil Ausente	<input type="checkbox"/> Debil Ausente
Debilidad del brazo:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Desciende lento Cae rápidamente	<input type="checkbox"/> Desciende lento Cae rápidamente

Basado en el examen, el paciente solo tiene debilidad unilateral (no bilateral)

Si

No

- 10.** La respuesta fue Sí (o desconocida) para todos los criterios de evaluación

Si

No

- 11.** Si los criterios LAPSS se cumplen, llame al hospital anunciando "Código ACV", de lo contrario regrese al protocolo de tratamiento adecuado. (Nota: El paciente puede estar experimentando un ACV a pesar de que no se cumplan los criterios LAPSS)

ACV: Ataque Cerebrovascular

Anexo 7. Tabla de resultados. Elaboración propia.

TABLA DE RESULTADOS					
Autores, país y año	Diseño del estudio	Objetivo	Muestra	Principales conclusiones	Evaluación de la evidencia según JBI
Zhou L, et al. ²⁷ China (2023)	Revisión bibliográfica	Analizar los efectos del déficit de vitamina B12 y el riesgo de ictus isquémico, así como sus mecanismos y tratamiento subyacentes.	14 artículos.	Se concluyó que el déficit de vitamina B12 involucra a varios mecanismos que dañan el tejido cerebral, sin embargo, los mecanismos por los cuales puede producir un ictus isquémico no están claros. Se ha establecido la posible relación con el aumento de homocisteína en sangre.	NE: 4.a GR: A
Roth W, et al. ²⁸ EE. UU. (2021)	Revisión bibliográfica	Discutir el impacto potencial de la vitamina B12 y sus metabolitos sobre la composición de la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro a lo largo de la historia natural del ictus isquémico.	79 artículos.	La relación entre la vitamina B12 y la microbiota intestinal en el ictus isquémico es compleja. Algunos estudios revelan que la presencia de una microbiota disfuncional puede suponer un factor de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular.	NE: 4.a GR: A
Holmen M, et al. ²⁹ Dinamarca (2021)	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la asociación dosis-respuesta entre los niveles séricos de homocisteína y el riesgo de ictus isquémico.	108 artículos.	Los resultados mostraron una asociación positiva entre los niveles de homocisteína a partir de 15 µmol/L y el riesgo de ictus isquémico.	NE: 2.b GR: A

Pezeshgi P, et al. ³⁰ Irán (2021)	Revisión sistemática	Investigar la asociación entre la presencia de hiperhomocisteinemia y niveles normales de homocisteína en sangre con el ictus isquémico.	9 artículos.	Se encontró una asociación entre los niveles elevados de homocisteína en plasma y el riesgo independiente de padecer un ictus isquémico.	NE: 2.b GR: A
Prajapati M, et al. ³¹ India (2020)	Casos y controles	Evaluar la relación entre la vitamina B12 y la aparición de ictus agudo.	200 pacientes: 100 casos a los que se analiza una muestra sanguínea 24 horas después del diagnóstico de ictus y 100 controles.	Los resultados mostraron que los casos presentaron niveles significativamente menores de vitamina B12 que los controles. Además, se encontró que estos niveles eran más bajos cuanto mayor era la edad de los pacientes.	NE: 3.d GR: A
Jadavji N, et al. ³² Canadá (2021)	Revisión bibliográfica	Investigar si el déficit de vitamina B12 tiene un impacto en el riesgo de ictus isquémico.	4 artículos.	Los resultados sugirieron que el déficit de vitamina B12 constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar un ictus isquémico. Sin embargo, no se encontraron estudios que investigaran los mecanismos específicos de cómo esta condición puede desencadenarlo.	NE: 4.a GR: B
Montalván-Ayala V, et al. ³³ Perú (2016)	Estudio descriptivo retrospectivo	Determinar la relación entre la hiperhomocisteinemia y el infarto cerebral debido a enfermedad de pequeños vasos, comparándolo con enfermedades cerebrovasculares de causas no cardioembólicas.	101 historias clínicas de pacientes con enfermedad cerebrovascular.	Los resultados mostraron que los niveles de homocisteína plasmática fueron significativamente más elevados en el grupo de enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos.	NE: 3.e GR: A

Yashaswini LS, Patil MB. ³⁴ India (2015)	Estudio de caso	-----	Un paciente de 34 años que ha presentado un ictus isquémico.	El accidente cerebrovascular isquémico debido al déficit de vitamina B12 es una condición muy poco frecuente, pero evitable. Se ve necesario controlar los niveles de vitamina B12 y de homocisteína.	NE: 4.d GR: A
Yuan S, et al. ³⁵ Suecia (2021)	Estudio observacional de aleatorización mendeliana	Evaluar la asociación de los niveles de homocisteína total vitaminas B6, B9 B12 predichos genéticamente con algunas enfermedades cardiovasculares.	30 polimorfismos de un nucleótido asociados con homocisteína total y vitaminas B6, B9 y B12.	Se observó que la terapia con vitaminas del grupo B que reducen los niveles totales de homocisteína puede desempeñar un papel en la prevención de ictus, especialmente el ictus isquémico y la hemorragia subaracnoidea.	NE: 3.e GR: A
Martí-Carvajal AJ et al. ³⁶ Ecuador, España y Reino Unido (2017)	Revisión sistemática	Determinar si las intervenciones para reducir la homocisteína sérica en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular preexistente son eficaces para prevenir estos eventos, reducir la mortalidad y evaluar su seguridad.	15 ECA.	Se concluyó que los tratamientos con vitaminas del grupo B (B6, B9 y B12) para reducir la homocisteína combinadas con medicamentos antihipertensivos tienen efectos inciertos sobre el accidente cerebrovascular. Aproximadamente 143 personas necesitarían ser tratadas durante 5,4 años para prevenir 1 accidente cerebrovascular.	NE: 1.b GR: A
Kumawat BL, et al. ³⁷ India (2018)	Casos y controles	Estudiar la relación entre déficit de las vitaminas B12, B9 y la hiperhomocisteinemia con el riesgo de ictus isquémico.	160 pacientes: 80 que han sufrido ictus isquémico y 80 controles.	La hiperhomocisteinemia parece ser un factor de riesgo importante para desarrollar un ictus isquémico. El déficit de vitamina B12 es considerado un factor clave, pues el déficit de vitamina B9 es una condición relativamente rara. Entonces, la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina B12 puede tener implicaciones importantes en la prevención primaria y secundaria del ictus isquémico.	NE: 3.d GR: A

Chiu THT, et al. ³⁸ Taiwán (2020)	Cohortes prospectivo	Analizar si la asociación entre dieta vegetariana e ictus es modificada por el consumo de vitamina B12.	18.064 pacientes divididos en dos cohortes.	Se concluyó que los grupos vegetarianos de ambas cohortes presentaron unos niveles más bajos de vitamina B12 y unos niveles más altos de homocisteína. Sin embargo, no se atribuyó un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico o hemorrágico, ya que el factor modificable más importante fue la hipertensión arterial.	NE: 3.c GR: A
Ahmed S, et al. ³⁹ Canadá (2019)	Cohortes retrospectivo	Determinar la prevalencia de déficit metabólico de vitamina B12 e hiperhomocisteinemia en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico transitorio.	4.055 pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico transitorio.	Los resultados mostraron que el 8,2% de los pacientes presentó déficit de vitamina B12 y el 19,1% presentó niveles elevados de homocisteína. Se concluyó que el déficit metabólico de cobalamina y la hiperhomocisteinemia son comunes en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico transitorio.	NE: 3.e GR: A
Kweon OJ, et al. ⁴⁰ Corea del Sur (2021)	Casos y controles	Determinar el impacto del nivel de holotranscobalamina sérica como factor de riesgo de ictus isquémico.	130 pacientes que han sufrido un ictus isquémico y 138 individuos sanos.	Los resultados mostraron que la fracción holotranscobalamina/ vitamina B12 total puede proporcionar información para predecir la aparición de un ictus isquémico, su gravedad y eventos a corto plazo, en comparación con la determinación de vitamina B12 total.	NE: 3.d GR: A
Omer Sultan M, et al. ⁴¹ Pakistán (2020)	Estudio observacional transversal	Investigar la relación entre los niveles de homocisteína en sangre y la edad de los pacientes, especialmente en aquellos que han sufrido un ictus isquémico.	178 pacientes con edades comprendidas entre 40 y 75 años que han sufrido ictus isquémico.	Se observó que no existe una correlación significativa entre los niveles séricos de homocisteína y la edad de los pacientes que han sufrido ictus isquémico. En cambio, se vio una asociación significativa entre la diabetes mellitus y la hipertensión y los niveles de homocisteína elevados.	NE: 4.b GR: A

Zhang P, et al. ⁴² China (2023)	Estudio observacional transversal	Investigar la asociación entre los niveles séricos de homocisteína y vitaminas del grupo B con la prevalencia de ictus en adultos.	8.371 pacientes donde se analizaba la prevalencia de ictus y niveles de homocisteína, vitaminas B6, B9 y B12 entre 2003 y 2006.	Los resultados mostraron que los niveles séricos de homocisteína están relacionados positivamente con el ictus y que la vitamina B12 presenta una curva en forma de “U” en relación con el ictus.	NE: 4.b GR: A
Boachie J, et al. ⁴³ Reino Unido (2020)	Revisión Bibliográfica	Resumir las evidencias actuales sobre el efecto del déficit de vitamina B12 sobre el metabolismo lipídico en adolescentes y adultos.	120 artículos.	El déficit de vitamina B12 no solo está implicado con las enfermedades cardiovasculares, sino también con la patogénesis de algunos trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina.	NE: 4.a GR: A
Abdelwahab OA, et al. ⁴⁴ Egipto (2023)	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar tres vías de administración diferentes de vitamina B12: oral, intramuscular y sublingual.	13 artículos.	Todas las vías de administración comparadas aumentaron de manera eficaz los niveles de vitamina B12 sin diferencias significativas entre ellas. Así mismo, la eficacia para disminuir parámetros como la homocisteína fue similar en todos los casos.	NE: 1.b GR: A

NE: nivel de evidencia; **GR:** grado de recomendación; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado.