



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Niveles de 25-hidroxivitamina D en el primer trimestre del embarazo y riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Gestacional

Alumno: Marta Castañeda San Cirilo

Tutor: Emilio Flores Pardo

Curso: 2015-2016

ÍNDICE

RESUMEN:	3
PALABRAS CLAVE:	3
ABSTRACT:	4
KEYWORDS:	4
INTRODUCCIÓN.....	5
HIPÓTESIS	9
OBJETIVO	10
Objetivos específicos:.....	10
METODOLOGÍA.....	10
Diseño:.....	10
Ámbito de estudio:	10
Sujetos de estudio:.....	11
Tamaño muestral:	11
Variables a estudio:	12
Recogida de datos:.....	13
Análisis de datos:.....	15
Limitaciones:	16
PLAN DE TRABAJO	16
Etapas del Desarrollo del Proyecto:.....	17
Distribución de tareas del equipo investigador:	17
Cronograma:	18
ASPECTOS ÉTICOS	19

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....	19
PRESUPUESTO.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21
Anexo 1	
Anexo 2	



RESUMEN:

La principal función de la vitamina D es la regulación del metabolismo fosfocálcico. Los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D se consideran el mejor marcador del estatus de Vitamina D en el cuerpo humano, aunque es biológicamente inerte. 25-hidroxivitamina D es transformada por la 1α -hidroxilasa en 1,25-dihidroxivitamina D, forma activa de la Vitamina D. La 1,25-dihidroxivitamina D actúa a través de receptor de la Vitamina D (VDR) presente en diferentes tejidos. El descubrimiento de que tanto el receptor de la Vitamina D como la enzima 1α -hidroxilasa se expresan en la placenta, han hecho sugerir que la Vitamina D juega un papel en el entorno materno-fetal y especialmente en relación al riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Gestacional. El objetivo de este estudio es valorar si los niveles bajos de 25-hidroxovitamina D en el primer trimestre del embarazo están asociados a un mayor riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus Gestacional. Todas las determinaciones se realizarán en la misma estación del año y se valorará el nivel de exposición solar y suplementación de todas las pacientes a través de una entrevista personal, en la que se recogerán otros parámetros que pudiesen afectar a la determinación como raza, edad o índice de masa corporal.

PALABRAS CLAVE:

Calcitriol, deficiencia de Vitamina D, diabetes mellitus gestacional, embarazo, 25-hidroxivitamina D₃, primer trimestre, prueba de tolerancia a la glucosa, Vitamina D.

ABSTRACT:

The main function of Vitamin D is the regulation of calcium and phosphorus homeostasis. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D are considered the status indicator of Vitamin D to the human body, although it is biologically inert. 25-hydroxyvitamin D is transformed by 1 α -hydroxylase to produce 1,25-dihydroxyvitamin D, the active form of Vitamin D. 1,25-dihydroxyvitamin D acts through the Vitamin D receptor (VDR) which can be found in different tissues. The discovery that the vitamin D receptor and the enzyme 1 α -hydroxylase are expressed in the placenta, have suggested a possible role of vitamin D in the maternal environment-fetal, especially with the risk of development gestational diabetes mellitus. The objective of this study is to assess whether low levels 25-hydroxovitamina D in the first trimester of pregnancy are associated with an increased risk of developing Gestational Diabetes Mellitus. All determinations will be performed in the same season and the level of solar exposure and supplementation of all patients will be assessed through a personal interview. Also other parameters that could affect the determination as race, age or body mass index will be collected.

KEYWORDS:

Calcitriol, first trimester, gestational diabetes, glucose tolerance test, 25-hydroxyvitamin D3, pregnancy, Vitamin D, Vitamin D deficiency.

INTRODUCCIÓN

Se entiende como Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) cualquier trastorno del metabolismo de la glucosa que se diagnostica por primera vez durante el embarazo. Es la alteración metabólica más frecuente que sucede durante el período gestacional, suele aparecer en el segundo trimestre del embarazo, con una prevalencia en progresivo aumento y que ronda el 10% de la población gestante, aunque varía en función de los criterios utilizados para su cribado y diagnóstico.

El desarrollo de DMG puede tener repercusiones en el feto, en el neonato, en la madre e incluso en los hijos a largo plazo, pudiendo desarrollarse en la edad adulta alteraciones metabólicas como consecuencia de haber estado sometidos a un ambiente hiperglucémico intrauterino. La presencia de hiperglucemia materna va a hacer que se desarrolle hiperinsulinismo fetal, lo que favorecerá la aparición de macrosomía, que puede tener repercusiones en el momento del nacimiento generando complicaciones en el parto y provocando lesiones traumáticas en brazos, parálisis del plexo braquial o fracturas de la clavícula. Además aumentará el riesgo de aparición de polihidramnios, pérdida de bienestar fetal, inmadurez y prematuridad, que puede manifestarse como síndrome de distrés respiratorio o complicaciones como ictericia o hipocalcemia al nacimiento. La macrosomía fetal va a estar asociada así mismo a una mayor tasa de cesáreas con las consiguientes complicaciones en la madre. En la gestante la hiperglucemia va a favorecer el desarrollo de infecciones del tracto urinario bacterianas y micóticas y estados hipertensivos del embarazo con riesgo de desarrollar preeclampsia y eclampsia.

Con diferencia a la Diabetes Mellitus de tipo 1 y 2, en la DMG no existe unos criterios diagnósticos universalmente aceptados sino que cada Asociación o Grupo de Trabajo recomienda un modelo diagnóstico diferente, lo cual ha generado y genera una gran controversia ya que influyen en la prevalencia de la misma. En España, en 2015 El Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) publicó la *Guía de práctica clínica actualizada en 2014: Asistencia a la gestante con diabetes* [1] en la que se recomienda mantener en nuestro país los criterios diagnósticos NDDG (National Diabetes Data Group), realizándose el diagnóstico en dos pasos.

Tradicionalmente se ha relacionado a la Vitamina D con la regulación del metabolismo fosfocálcico y la mineralización ósea. Dentro del término de Vitamina D se engloban

muchos metabolitos siendo los dos más importantes la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], formada en el hígado y la forma más abundante y más estable en circulación, por lo que se emplea como medida del estatus nutricional; y la 1,25-dihidroxivitamina D, forma activa de la Vitamina D, resultante de una segunda hidroxilación en el riñón.

En el hombre existen dos fuentes de Vitamina D, a través de la dieta en forma de Vitamina D3 o colecalciferol y Vitamina D2 o ergocalciferol, o bien por síntesis cutánea, en forma de Vitamina D3 generada por la irradiación solar sobre el 7-dehidrocolesterol cutáneo. En el ser humano la principal fuente de adquisición es la síntesis cutánea. Entre los factores asociados con la deficiencia de Vitamina D se encuentran la baja exposición solar junto con el uso de protectores solares, la obesidad, uso de vestimentas que cubran la mayor parte del cuerpo, malnutrición, la latitud geográfica y la estación del año [2]. Pero además, se ha comprobado que las personas con piel oscura pueden tener reducida entre un 50% a un 90% la síntesis cutánea de Vitamina D por la acción de la melanina. Actualmente, se considera que 15 minutos diarios de exposición solar son suficientes para asegurar una adecuada síntesis de Vitamina D. Sin embargo, la definición de deficiencia de Vitamina D es un tema en constante debate. En 2011, el IOM (Institute of Medicine) [3] definió la deficiencia de Vitamina D como una concentración de 25(OH)D inferior a 12 ng/mL, insuficiencia como aquellos niveles de 25(OH)D entre 12 y 19 ng/mL y suficiencia para valores igual o superiores a 20 ng/mL. Sin embargo, la Endocrine Society cree que si se aplicasen estos criterios entre el 20 al 100% de la población de Europa, Canadá y Estados Unidos serían clasificados como deficientes de Vitamina D. Por este motivo propusieron otra clasificación según la cual sería deficiente una concentración de 25(OH)D inferior al 20 ng/mL, insuficiente entre 20 a 30 ng/mL y suficiente superior a 30 ng/mL [4].

La 1,25-dihidroxivitamina D ejerce sus efectos a través de la unión a su receptor (VDR), presente en muchos tejidos del organismo. Este receptor forma parte de una superfamilia de receptores nucleares que actúan como un heterodímero que interacciona con secuencias específicas de ADN e induce represión o activación de la transcripción.

Se ha sugerido que la Vitamina D puede desempeñar un papel en la homeostasis de la glucosa y a la sensibilidad de la insulina, a través de una serie de mecanismos que incluyen la secreción y síntesis de insulina, reducción de procesos inflamatorios que

disminuyen la respuesta funcional de las células beta pancreáticas, estimulación de los receptores de insulina y mejor captación de la glucosa por el músculo y células adiposas [5]. Y muchos trabajos han referenciado la asociación entre bajos niveles de Vitamina D y el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 [6–9].

Otros estudios han revelado la presencia en la placenta de receptores de la Vitamina D así como de la enzima 1α -hidroxilasa responsable de la transformación de la 25(OH)D en 1,25-dihidroxitamina D, demostrando el necesario requerimiento en el embarazo de Vitamina D para la placenta y el feto [10]. Estos hallazgos unidos a que durante el embarazo existe un riesgo añadido de deficiencia de Vitamina D debido a la demanda del feto [11,12], son los que han hecho postular que la deficiencia de Vitamina D puede influir en el desarrollo de DMG. Sin embargo, los resultados que se han publicado hasta el momento son contradictorios.

La asociación entre niveles bajos de 25(OH)D y embarazo se ha reflejado en muchos trabajos. En un estudio realizado por Maghbooli *et al.* [13] en Irán, encontraron que los niveles de 25(OH)D en mujeres con DMG eran más bajos comparados con mujeres gestantes sin la enfermedad (media 6.6 vs 9.2 ng/mL) y que niveles de 25(OH)D inferiores a 5 ng/mL se correlacionaban con DMG. El hallazgo de niveles de 25(OH)D en mujeres con DMG inferiores que entre las mujeres normoglucémicas también ha sido confirmado por tres metaanálisis, sugiriendo además que mujeres que se encontraban en el primer trimestre del embarazo en el rango de deficiencia de Vitamina D tenían entre un 40 y un 60% mayor riesgo de desarrollar DMG [14–16]. Sin embargo los resultados obtenidos en estos metaanálisis han sido objeto de muchas críticas, ya que los estudios que formaban parte de los metaanálisis eran muy heterogéneos, habiéndose realizado la determinación de 25(OH)D en diferentes trimestres del embarazo. Se observó que los resultados variaban dependiendo de la semana en la que se hubiese tomado la muestra para cuantificar la 25(OH)D y los mejores resultados se encontraron a partir de la semana 16 de gestación. Además todos los estudios estaban formados por un reducido número de pacientes donde es posible que no se llegasen a apreciar ciertos efectos. En contraposición en un gran estudio realizado por Schneuer *et al.* [11] con 5109 mujeres australianas, de las cuales un 7.4 % desarrolló DMG, la deficiencia de 25(OH)D (definida como < 10 ng/mL ó < 15 ng/mL) no fue asociada con mayor riesgo de desarrollar DMG comparada con aquellas gestantes con niveles de 25(OH)D entre 20 – 30 ng/mL.

La raza, latitud y estación del año son algunos de los factores a tener en cuenta a la hora de evaluar los resultados. Participantes de diferentes razas han sido mezcladas en los estudios, sin tener en cuenta su influencia y en otros, las participantes eran exclusivamente de raza blanca, por lo que los resultados obtenidos son difícilmente extrapolables a otros grupos étnicos u otras regiones geográficas. Así ocurrió en el trabajo realizado por Farrant *et al.* [17] en el que la recogida de la muestra para la determinación de 25(OH)D se realizó sin tener en cuenta la estación del año y demostraron que cuando se ajustaban los resultados obtenidos por la estación en la que se había realizado la extracción sanguínea para la medida de 25(OH)D no se encontraba diferencia en los niveles de 25(OH)D entre las mujeres con y sin DMG. En otro estudio realizado por Baker *et al.* [18] en Carolina del Norte tampoco encontraron relación entre los niveles de 25(OH)D y DMG, aunque únicamente detectaron 13 mujeres con niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL y ante este resultado tan llamativo, hay que destacar que no se tuvo en cuenta la exposición solar de las participantes, ni se investigó la muy probable suplementación.

Otros investigadores no hallaron relación entre los niveles de 25(OH)D y riesgo de DMG, pero si encontraron una correlación entre niveles de deficiencia e insuficiencia de 25(OH)D y marcadores de la homeostasis de la glucosa alterada [19–22]. Se ha detectado que niveles elevados de 25(OH)D están relacionados con algunos de los siguientes factores: menores niveles de glucosa en ayunas, menores glucosas a las 2 horas tras la sobrecarga oral, menores valores de hemoglobina glicosilada, menor insulina o menor resistencia a la insulina. A esta conclusión llegaron Clifton-Bligh *et al.* [23] en su estudio de casos y controles, donde a pesar de observarse que la media de los niveles de 25(OH)D en mujeres con DMG era inferior a la de las pacientes control, no se encontró relación entre niveles de 25(OH)D < 20 ng/mL y DMG, aunque si detectaron una ligera inversa correlación entre los niveles de 25(OH)D y la glucosa en ayunas. Similarmente en el estudio de Perez-Ferre *et al.* [24] realizado en España en una cohorte que se realizaba el cribado para la DMG, no encontraron diferencias en la prevalencia de DMG en mujeres con niveles de 25(OH)D superiores e inferiores a 20 ng/mL, sin embargo, sí que detectaron que las gestantes que tenían concentraciones de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL tenían mayores niveles de glucosa en ayunas, HbA1c y resistencia a la insulina. No obstante entre las mujeres que formaban el estudio existía un índice de masa corporal elevado, baja actividad física y estaba formado por un elevado número de

mujeres de raza no caucásica, no habiéndose tenido en cuenta todos estos parámetros en la valoración de los resultados que podían haber actuado como variables confusoras.

En un reciente metaanálisis publicado por Lu *et al.* [25] formado por 20 estudios observacionales, concluyen que existe una asociación entre niveles de insuficiencia de Vitamina D y riesgo de DMG, pero siguen tomando los datos con cautela debido a que los estudios presentan todas las limitaciones anteriormente citadas.

Algunas de las causas que pueden explicar los diferentes resultados obtenidos en los estudios es que no se ha tenido en cuenta variables que afectan a la Vitamina D como factores como el tiempo de exposición solar, ingesta de Vitamina D, suplementación de las pacientes o la estación del año en la que se recogen las muestras, siendo lo recomendable realizar la determinación en invierno. Se han encontrado trabajos en los que se habían mezclado pacientes de diferentes razas o participantes de diferentes trimestres del embarazo. Por otra parte en las publicaciones se han aplicado diferentes criterios diagnósticos tanto para la DMG como para los puntos de corte para la deficiencia e insuficiencia de la Vitamina D. Por último, otro gran problema es el método de determinación empleado para la 25(OH)D, que por sus características químicas y su circulación unida a la proteína enlazante (VDBP), lo convierte en un metabolito propenso a las interferencias. Existen diferentes métodos de determinación en el mercado habiéndose comprobado la ausencia de transferibilidad de los resultados entre ellos, siendo la cromatografía de HPLC el método con el que se obtienen mejores resultados [26]. Por otra parte, no fue hasta finales del 2009, cuando el NIST (National Institute of Standards and Technology) fabricó el primer estándar de Vitamina D y a partir de esa fecha fue siendo incorporado por todos los fabricantes y laboratorios a sus procesos de calibración, es decir, que antes de esas fecha, los resultados entre laboratorios tenían una baja reproducibilidad y fiabilidad.

HIPÓTESIS

Los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en mujeres gestantes de primer trimestre medidos entre la semana 9 - 11, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Gestacional.

OBJETIVO

Determinar si niveles de deficiencia o insuficiencia de 25-hidroxivitamina D medidos en el primer trimestre del embarazo en gestantes del Área de Salud de Cartagena se asocian con mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Gestacional durante el período 2016 - 2018.

Objetivos específicos:

1. Determinar niveles de 25-hidroxivitamina D entre las semanas 9 - 11 del embarazo e investigar hábitos de exposición solar, ingesta y suplementación de Vitamina D.
2. Determinar la influencia de las distintas variables en el desarrollo de deficiencia de Vitamina D.
3. Determinar si existe asociación entre niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en primer trimestre del embarazo y la prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa positiva.
4. Determinar si existe relación entre niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en el primer trimestre del embarazo y test de O'Sullivan positivo con Sobrecarga Oral de Glucosa negativa.
5. Determinar la concentración de 25-hidroxivitamina D a partir del cual se relaciona directamente con el desarrollo de Diabetes Mellitus Gestacional.

METODOLOGÍA

Diseño:

Estudio analítico observacional de una cohorte prospectiva de mujeres gestantes de primer trimestre, procedentes del Área II de Salud de Cartagena.

Ámbito de estudio:

Pacientes a las que se les haya solicitado el Cribado Prenatal del Primer Trimestre de la Región de Murcia de cualquier Centro de Salud perteneciente al Área II de Salud de Cartagena.

Sujetos de estudio:

Mujeres gestantes mayores de 18 años a las que se les solicite Cribado Prenatal del Primer Trimestre de la Región de Murcia que serán reclutadas de forma consecutiva cuando acudan a su Centro de Salud entre la semana de gestación 9-11 para realizar el control bioquímico.

Criterios de inclusión: Todas las pacientes mencionadas anteriormente, que se realicen el Cribado Prenatal de Primer Trimestre en el Área de Salud de Cartagena en el período comprendido entre Noviembre de 2016 a Febrero de 2017 y Noviembre de 2017 a Febrero de 2018.

Criterios de exclusión: Gestantes con embarazo múltiple, embarazo por fecundación in vitro (FIV) o inseminación artificial (IA), Diabetes Mellitus de tipo 1 (DM 1), enfermedad tiroidea, renal o hepática conocida, así como alteraciones del metabolismo óseo.

Tamaño muestral:

En nuestra Área de Salud se producen aproximadamente 3000 partos anuales y realizamos 3300 Cribados Prenatales de Primer Trimestre. Alrededor de un 5% de los embarazos a término desarrollan DMG empleando los criterios NDDG. Dado que no existe bibliografía previa en referencia a la sensibilidad y especificidad de la Vitamina D y su asociación con la DMG, se realizará un estudio piloto para calcularlo y poder posteriormente con estos datos y el programa para el análisis epidemiológico de datos EPIDAT 4.1 del Servicio Gallego de Salud, recalculando el tamaño muestral.

Las pacientes serán reclutadas de forma consecutiva a partir del Cribado Prenatal del Primer Trimestre de la Región de Murcia cuando acudan a su Centro de Salud entre la semana de gestación 9-11 para realizar el control bioquímico programado. Debido a que nuestra población tiene una alta tasa de inmigrantes, se intentará tomar una muestra de pacientes que sea representativa de la misma, intentando mantener la proporción aproximada de 81% de pacientes raza blanca/caucásica, 13% árabe, 4% sudamericana y 2% de otras.

VARIABLES A ESTUDIO:

Para el objetivo 1 y 2, se recogerán variables continuas que serán determinadas en el Laboratorio como son: Ca, P, Paratirina (PTH) y 25-hidroxivitamina D. A través de la historia clínica de la paciente y/o la entrevista personal se obtendrán las variables continuas: edad, peso y semana de gestación; y las variables categóricas dicotómicas: Fumador (Si/No), DMG previa (Si/No) y suplementación de Vitamina D (Si/No), no se entenderá como suplementación la ingesta de alimentos enriquecidos con Vitamina D. De la entrevista personal se extraerán también las variables categóricas multicotómicas: Nivel de estudios (Bajo/Medio/Superior), raza (Caucásica/Árabe/Sudamericana/Otras) y exposición solar (Nunca/A veces/Frecuentemente).

El Calcio se medirá en suero mediante un método colorimétrico de Arsenato III (Roche Diagnostics GmbH) y se considerará dentro del intervalo de referencia, los valores entre 8.6 y 10.4 mg/dL.

El Fósforo se determinará mediante método colorimétrico con formación de un complejo de fosfomolibdato reducido que es proporcional a la concentración de fósforo inorgánico (Roche Diagnostics GmbH), considerándose valores normales los comprendidos entre 2.4 y 5.1 mg/dL.

PTH se determinará mediante inmunoensayo tipo sándwich con tecnología por quimioluminiscencia directa (Roche Diagnostics GmbH). Se considerará hiperparatiroidismo a valores superiores a 65 pg/mL y estas pacientes serán excluidas del estudio.

Los niveles de 25(OH)D serán determinados por cromatografía de alta resolución (HPLC) con detección Ultravioleta (Bio-Rad Laboratories GmbH). Se identificará y cuantificará de forma separada la 25-hidroxivitamina D₃ y 25-hidroxivitamina D₂, aunque los resultados finales se informaran como 25-hidroxivitamina D total (D₃ + D₂), expresado en ng/mL. Se considerará que las pacientes tienen un estatus adecuado de Vitamina D, cuando la concentración de 25(OH)D sea superior a 30 ng/mL, insuficiente cuando los niveles de 25(OH)D se encuentren entre 10-30 ng/mL y deficiente cuando los niveles sean inferiores a 10 ng/mL.

La edad se expresará en años y se refiere a la que tenga la paciente en momento de realizar el estudio bioquímico para el Cribado Prenatal.

El peso se expresará en kilogramos. Se recogerá de la historia clínica y será tomado cuando la paciente acuda al control ecográfico.

La semana de gestación se informará como número entero y coincidirá con el momento en el que se tomó la muestra sanguínea para el control bioquímico.

Se entenderá como *nivel bajo de estudios* hasta título de graduado escolar o E.S.O, *nivel medio* a haber obtenido título de Bachillerato o B.U.P/C.O.U o Ciclo Medio/Superior de Formación Profesional y *nivel alto* como tener un título universitario.

Se entenderá que la exposición solar es *frecuente* cuando 4 o más días de la semana se exponga a la luz solar al menos durante 15 minutos. *A veces*, cuando la exposición tiene lugar menos de 4 días pero más de 1 día a la semana y *nunca* cuando la exposición es menos de un día a la semana.

Para el objetivo 3, 4 y 5 se recogerán además la variable categórica dicotómica Test de O'Sullivan (Positivo/Negativo) y la variable categórica multicotómica Prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa (Positivo/Negativo/Dudoso).

El test de O'Sullivan consiste en la ingesta de 50 gramos de glucosa y posterior determinación de glucosa plasmática. Se considerará positivo un valor de glucosa a los 60 minutos superior a 140 mg/dL. Las pacientes que resulten O'Sullivan positivo serán citadas para realizar el test confirmatorio mediante la prueba de Sobrecarga Oral a la Glucosa con 100 gramos de glucosa y se medirá la glucemia en una muestra basal y a los 60, 120 y 180 minutos, considerándose diagnóstico de DMG cuando se sobrepase en al menos dos de los puntos los siguientes valores de corte: 105, 190, 165 y 145 mg/dL en basal, 60, 120 y 180 respectivamente. Cuando sólo se sobrepase en un punto los valores de corte, se considerará el resultado de la prueba como dudoso.

La glucosa se determinará mediante el método de hexocinasa a punto final (Roche Diagnostics GmbH).

Recogida de datos:

El Cribado Prenatal del Primer Trimestre, especificado en el PIAM (Programa Integral de Atención a la Mujer) de la Región de Murcia, se realiza en dos pasos: entre la semana de gestación 9-11, se hace el estudio bioquímico, y entre la semana 11-13 el estudio ecográfico. Las determinaciones bioquímicas de todas las peticiones de Cribado del

Área de Salud II se procesan en el Hospital Universitario Santa Lucía y los estudios ecográficos de las gestantes en la Consulta de Ginecología de Primer Trimestre, ubicada en el mismo Hospital.

Desde Noviembre de 2016 a Febrero de 2017 y Noviembre de 2017 a Febrero de 2018, todas las gestantes que se encuentren entre la semana de gestación 9-11, acudirán a su Centro de Salud (Área II) para realizar extracción sanguínea para el Cribado Prenatal de Primer Trimestre. Se les tomará una muestra de suero con gel separador que será enviada al Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Santa Lucía, donde después de efectuar las determinaciones solicitadas se realizará alícuotas del suero excedente y se congelará para posteriormente determinar niveles de Ca, P, PTH y 25(OH)D. Entre las semanas 11-13 de gestación, las pacientes acudirán a realizar el control ecográfico de Primer Trimestre a la Consulta de Ginecología de nuestro Hospital y en ese momento contactaremos con las preseleccionadas para realizar la entrevista personal.

La base de datos y el proceso de reclutamiento, comenzará en el momento de recibir las muestras de suero. Se seleccionará a las pacientes por orden consecutivo de recepción e intentando mantener los porcentajes de las diferentes etnias.

El día que las gestantes acudan a su control ecográfico que conoceremos a través del Programa de Gestión de Historias Clínicas consultando la agenda de la Consulta de Ginecología de Primer Trimestre, se contactará con las pacientes. Uno de los investigadores del equipo será el encargado de llevar a cabo la entrevista personal. Será presentado a la paciente por su ginecólogo y en una consulta independiente se le explicará la finalidad del estudio, solicitándole su colaboración. Las pacientes que den su conformidad, se les realizará un breve cuestionario que incluirá datos como edad, peso actual, embarazo natural, IA o FIV, semana de gestación, si hay embarazo múltiple, embarazos y/o abortos previos, nivel de estudios, enfermedades previas, DMG en embarazo previo y sobre hábitos de vida como si es fumador, exposición solar, fármacos que estén tomando y suplementación con Vitamina D (anexo 1). Posteriormente a través del Programa de Gestión de Historias Clínicas de la Región de Murcia se verificará en las pacientes que hayan dado su consentimiento la ausencia de enfermedad previa (DM 1, tiroidea, hepática o renal). Si alguna de ellas tuviese enfermedad o no cumple algunos de los criterios de inclusión, será eliminada del estudio y su muestra de sangre junto con

la de las pacientes que no hayan dado su consentimiento para participar en el estudio se desechará.

Entre la semana 24-28 de la gestación, todas las pacientes de nuestra Área de Salud serán citadas por el Laboratorio para realizar el test de O'Sullivan que se realiza en la Consulta de DMG ubicada en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Santa Lucía. El día de la cita, se volverá a entrevistar a las gestantes con la finalidad de investigar nueva suplementación. Las pacientes que resulten O'Sullivan positivas serán nuevamente citadas por el Laboratorio para realizar la Sobrecarga Oral de Glucosa. Los resultados del test de O'Sullivan y de la Sobrecarga Oral de Glucosa serán accesible a través del SIL del Laboratorio.

Análisis de datos:

El análisis de los datos se realizará con el paquete estadístico SPSS v22.0. En las estimaciones se determinará la precisión estadística mediante los intervalos de confianza al 95%. En todos los análisis, se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Para el objetivo 1 se realizará un estudio de las frecuencias de presentación de las distintas variables. Las variables categóricas se describirán con porcentajes y las variables continuas con la media \pm SD si se distribuyen normalmente o con la mediana y el rango intercuartílico en los otros casos. Se estimará la prevalencia global de deficiencia/insuficiencia de 25(OH)D y según las diferentes etnias.

Para el objetivo 2 se estudiará la influencia de las distintas variables en la presencia de deficiencia/insuficiencia de 25(OH)D aplicando el test estadístico Chi-cuadrado en el caso de las variables categóricas y para las variables continuas, la prueba de U-Mann Whitney. Si se encontrase asociación entre algunas de las variables y niveles bajos de 25(OH)D, se calcularía la magnitud de la asociación mediante un análisis univariante con tablas de contingencia y se realizaría análisis multivariante mediante regresión logística binaria para confirmar las asociaciones. Si se sospechase que algunas de las variables puede estar comportándose como confusora o modificadora en relación a la deficiencia de 25(OH)D se realizaría análisis estratificado.

Para el objetivo 3 se dividirá a las pacientes en dos grupos: pacientes con diagnóstico y sin diagnóstico de DMG. Se estimará la prevalencia global de la

deficiencia/insuficiencia de 25(OH)D en cada uno de los grupos. Mediante el estadístico U-Mann Whitney se valorará la asociación entre los niveles bajos de 25(OH)D y presentar DMG, teniendo en cuenta las variables confusoras y/o modificadoras si las hubiese.

Para el objetivo 4 se dividirá a las pacientes en dos grupos: pacientes sin diagnóstico de DMG pero test de O'Sullivan positivo y pacientes con test de O'Sullivan negativo. Se estimará la prevalencia global de la deficiencia/insuficiencia de 25(OH)D en cada uno de los grupos. Mediante el estadístico U-Mann Whitney se valorará la asociación entre los niveles bajos de 25(OH)D y test de O'Sullivan positivo, teniendo en cuenta variables confusoras y/o modificadoras si las hubiese.

Para el objetivo 5, si se ha verificado que existe una asociación entre niveles bajos de 25(OH)D y riesgo de desarrollar DMG (objetivo 3) se calculará mediante curva ROC, la concentración de 25(OH)D a partir de la cual se relaciona con la aparición de DMG.

Limitaciones:

Calidad de los resultados: Dada las dificultades bioquímicas que presenta la determinación de 25(OH)D se utilizará un Control de Calidad Interno/Externo que permitirá comparara la calidad de nuestros resultados con los de otros Laboratorios a través del software Unity Interlaboratory (Bio-Rad Laboratories GmbH). Además de participar en el Programa de Control externo para la Vitamina D (DEQAS).

Calidad de las encuestas: Con el objetivo de unificar criterios en las encuestas personales, la primera semana se realizaran las entrevistas por un residente y AMF.

Pérdidas en el seguimiento: Cuando la paciente no acuda a la cita para test de O'Sullivan o la Sobrecarga Oral de Glucosa, se consultará la historia clínica para detectar las pérdidas en el seguimiento, ya sea por aborto o asistencia médica privada. Según datos de nuestro Laboratorio aproximadamente un 10% de los Cribados Prenatales de primer Trimestre que se realizan no llegan al parto, por lo que tendremos en cuenta este dato en el reclutamiento de pacientes.

PLAN DE TRABAJO

El proyecto tendrá una duración de dos años. Comenzará en Noviembre de 2016 y finalizará en Octubre de 2018. Cada año estará formado por 36 semanas activas de

reclutamiento de pacientes y a continuación un período de tratamiento estadístico de los datos y evaluación de resultados. En el primer año se desarrollará un estudio piloto, al final del cual se valorará el número de pacientes que es necesario añadir en el período entre Noviembre 2017 a Febrero de 2018.

Etapas del Desarrollo del Proyecto:

Fase 1: Selección de pacientes. Comienzo de entrevistas personales. Determinación de niveles de 25(OH)D. Comprenderá desde el mes de Noviembre a Febrero, un total de 17 semanas.

Fase 2: Comienzo del cribado para la DMG. Se llevará a cabo desde el mes de Febrero a Julio, un total de 19 semanas.

Fase 3: Concluidas la fase 1 y 2, comenzará el análisis y tratamiento estadístico de los datos obtenidos. Valoración de los resultados.

Distribución de tareas del equipo investigador:

El equipo investigador se encuentra formado por dos Facultativos Especialistas en Análisis Clínicos y dos residentes de Análisis Clínicos.

La Dra. Ana Martínez Fernández (AMF) especialista en Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía y responsable del Área de Andrología y Fertilidad, se encargará de la selección de los pacientes, comprobación de historias clínicas, entrevista personal a las reclutadas, confección de la base de datos, introducción de datos, seguimiento de las pacientes y tratamiento estadístico de los datos.

El Dr. Javier León Hernández (JLH) y la Dra. Laura Sánchez Cortés (LSC) residentes de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía, se encargaran de la recolección de muestras, entrevistas personales a las reclutadas y determinación de parámetros bioquímicos.

Investigador principal: La Dra. Marta Castañeda San Cirilo especialista en Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía y responsable del Área de Cromatografía, se encargará de dirigir el proyecto de investigación y supervisará todas las etapas del proyecto. Realizará las determinaciones cromatográficas de 25(OH)D y el

tratamiento estadístico de los datos y coordinará los contactos necesarios con el servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Santa Lucía.

Cronograma:

Las fases 1 y 2 (36 semanas) seguirán idéntico cronograma en los dos años de duración del proyecto:

Noviembre (semana 1): Reunión de todos los integrantes del equipo para organizar el desarrollo efectivo del proyecto, acordar fechas para tareas y próximas reuniones. Diseñar base de datos. Distribución de las tareas. Crear un grupo de WhatsApp para alertar de posibles contingencias de rápida solución. Comienzo de reclutamiento de pacientes, recolección de muestras y base de datos.

Noviembre (semana 2 y 3): Comienzo de entrevistas personales con las pacientes reclutadas.

Diciembre (semana 6): Reunión de grupo para evaluar el diseño del proyecto, el cuestionario y posibles dudas o inconvenientes que hayan podido surgido. Si es necesario corrección de procedimientos. Continuación de reclutamiento de pacientes, entrevistas personales, recolección de muestras y base de datos.

Enero (semana 11): Reunión de seguimiento (grupo) para valorar las pacientes que se han reclutado hasta el momento. Continuación de reclutamiento de pacientes, entrevistas personales, recolección de muestras y base de datos.

Enero (semana 13): Comienzo de la fase 2 con los test de O'Sullivan, prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa y la segunda entrevista personal. Continúa la selección de pacientes, la recogida de muestras, las entrevistas personales y la base de datos

Febrero (semana 17): Concluye la selección de pacientes y la recogida de muestras. Continúan las entrevistas personales, los test de O'Sullivan, prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa, segunda entrevista personal y la base de datos.

Marzo (semana 19): Final de la fase 1, acaban las entrevistas personales. Reunión de grupo para evaluar circuito de diagnóstico de DMG. Si es necesario corrección, planificar y realizar acciones correctivas. Continuación con la base de datos.

Marzo (semana 20): Comienzo de procesamiento de determinaciones bioquímicas y de 25(OH)D.

Julio (semana 36): Final de fase 2, final del Cribado y diagnóstico de DMG. Reunión para verificar pérdidas de pacientes. Planificación de calendario para presentación de resultados preliminares año 1.

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitará el consentimiento informado a las pacientes en el momento en que se realice la entrevista personal (anexo 2). El consentimiento informado empleado es el modelo normalizado del BIOBANCO de la Región de Murcia por tratarse de material excedente de la actividad asistencial. En él se reflejará que el objetivo del estudio es la investigación y que en cualquier momento puede revocar su consentimiento y se entregará una copia firmada.

Ha sido presentado el proyecto del estudio a la Comisión de Investigación del Hospital y se ha solicitado la aprobación del Comité Ético.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Como ya se ha citado anteriormente la DMG es una enfermedad que puede llevar asociado un gran número de problemas a la madre y al hijo, por lo que el objetivo de diagnosticar la DMG es instaurar un correcto tratamiento que minimice los problemas durante y después del embarazo. Sin embargo, excepto en casos de riesgo en los que el Cribado para la DMG se realiza en el primer trimestre del embarazo, en el resto de los casos, el Cribado se realiza entre las semana 24 a 28, cuando la enfermedad ya está presente.

Si los resultados de este proyecto consiguen demostrar que niveles de 25-hidroxivitamina D bajos en el primer trimestre del embarazo pueden asociarse con un mayor riesgo de desarrollar DMG, esto quiere decir que podríamos adelantarnos al desarrollo de la enfermedad, realizando una suplementación con Vitamina D, antes de que la enfermedad haya aparecido. Aunque la determinación de 25(OH)D no es barata, los beneficios que supondría la suplementación, quedaría sobradamente compensado con el ahorro en medicamentos y estancias hospitalarias.

Únicamente habría que incorporar la determinación de 25(OH)D al resto de magnitudes solicitadas en el Cribado de Primer Trimestre, por lo que no sería necesario ningún protocolo extraordinario. A esto hay que añadir que el tratamiento con vitamina D es económico y sin repercusiones para el feto.

PRESUPUESTO

El único gasto extraordinario que se contempla son las determinaciones bioquímicas de Calcio, Fósforo, PTH y 25-hidroxivitamina D. El resto de tareas será realizado por personal del Servicio Murciano de salud dentro de su labor investigadora.

Respecto a las determinaciones de 25-hidroxivitamina D: el cromatógrafo HPLC y el material fungible necesario será proporcionado por el Hospital Universitario Santa Lucía. Las determinaciones para 25-hidroxivitamina D serán cedidas gratuitamente por la casa comercial suministradora del Laboratorio (Bio-Rad Laboratories GmbH). Un acuerdo similar se ha realizado para las determinaciones de Calcio, Fósforo y PTH cedidas por Roche Diagnostics.



BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta D, Balsells M, Ballesteros M, Bandres MO, Bartha JL, Bellart J, et al.: Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Av en Diabetol* 2015;31:45–59.
2. Urrutia RP, Thorp JM: Vitamin D in Pregnancy: Current Concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:57–64.
3. Ross A, Manson J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S, et al.: The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53–58.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930.
5. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG: Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 2013;59:381–391.
6. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–1503.
7. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, et al.: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006;49:2847–2852.
8. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;33:2021–3.
9. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: Results from a national, population-based prospective study (the Australian diabetes, obesity and lifestyle study). *Diabetes Care* 2011;34:1133–1138.
10. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero A, Álvarez F: Role of vitamin D and sFlt-1/PIGF ratio in the development of early-and late-onset preeclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1033–40.
11. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al.: Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014;99:287–95.
12. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C: Influence of maternal vitamin D status on obstetric outcomes and the foetal skeleton. *Eur J Endocrinol* 2015;173:1–33.
13. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei A, Larijani B: Correlation between vitamin D3

- deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:27–32.
14. Poel Y, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S: Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012;23:465–469.
 15. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM, et al.: Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
 16. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD: Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:889–899.
 17. Farrant HJ, Krishnaveni G V, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al.: Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:646–52.
 18. Baker A, Haeri S, Camargo C, Stuebe A, Boggess K: First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM): a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:164–8.
 19. Makgoba, M.; Nelson, S.M.; Savvidou, M.; Messow, C.M.; Nicolaidis, K.; Sattar N: First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:1091–1093.
 20. Senti J, Thiele DK, Anderson CM: Maternal vitamin D status as a critical determinant in gestational diabetes. *J Obs Gynecol Neonatal Nurs* 2012;41:328–338.
 21. McLeod DSA, Warner J V, Henman M, Cowley D, Gibbons K, McIntyre HD, et al.: Associations of serum vitamin D concentrations with obstetric glucose metabolism in a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Diabet Med* 2012;29:e199–204.
 22. Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, et al.: Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci* 2012;25:399–406.
 23. Clifton-Bligh R, McElduff P, McElduff A: Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25:678–84.
 24. Perez-Ferre N, Torrejon M, Fuentes M, Fernandez M, Ramos A, Bordiu E, et al.: Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pr* 2012;18:676–684.
 25. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M: Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:959–966.
 26. Farrell CJL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M: State-of-the-art vitamin D assays: A comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass

spectrometry methods. Clin Chem 2012;58:531–542.



ANEXO 1: ENCUESTA PACIENTE: Relación entre niveles bajos de Vitamina D en el primer trimestre del embarazo y riesgo aumentado de desarrollar Diabetes Mellitus Gestacional.

APELLIDOS, NOMBRE:

NHC:

Edad:

Peso:

Altura:

Semana de gestación:

País de Nacimiento:

Raza:

Desde que fecha reside en España/Región de Murcia?

Tipo de embarazo (Natural/FIV/IA):

Número de embarazos previos:

Si ha habido embarazos previos, ha tenido DMG?

Padece alguna enfermedad (DM, IR, HTA, alergias...):

Ha sido sometido a alguna intervención? De qué tipo?

Está en tratamiento con algún fármaco?

Nivel de estudios (Bajos/Medios/Superior):

Fumador (Si/No)?

Alcohol (Si/No)?

Está tomando algún suplemento vitamínico (Si/No), cuál?:

Compra productos suplementados con Vitaminas (leche, zumos, cereales...)?

Entre las 12 – 16 horas realiza algún tipo de actividad al aire libre: andar/pasear/tomar el sol/deporte (Nunca/A veces/ Frecuentemente):

ANEXO 2: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL DONANTE (v.3)

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

En el *Hospital General Universitario Santa Lucía*, igual que en la mayoría de hospitales, además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica. La finalidad de esta investigación es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos y muestras biológicas de pacientes y donantes sanos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento.

Las muestras y datos clínicos obtenidos para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

Solicitamos su autorización para incorporar al *Biobanc-Mur Nodo Área I* del hospital el material biológico sobrante de las pruebas que, como parte del actual proceso asistencial, se le han realizado o se le van a realizar en este centro, con el fin de que puedan ser utilizadas en investigación biomédica.

Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma, si está de acuerdo en participar en esta propuesta

¿Qué es un biobanco?: Institución para favorecer la investigación y la salud.

Un biobanco es una institución, regulada por leyes específicas, que facilita la investigación biomédica, es decir, aquella dirigida a promover la salud de las personas.

Las muestras incluidas en un biobanco pueden ser cedidas para investigación en Medicina, siempre bajo la supervisión de un comité científico y otro de ética. Las muestras se cederán generalmente sin información personal asociada, aunque a veces podrá ser necesario el acceso a la historia clínica o al resultado de otras pruebas para completar la investigación.

La investigación biomédica es, hoy en día, un fenómeno global por lo que ocasionalmente estas muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación fuera de España, siempre que se cumplan los requisitos de la legislación española y lo aprueben los correspondientes comités.

Muestras biológicas e información asociada: En ningún caso se le practicarán más pruebas de las imprescindibles para su adecuada atención médica.

Se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos), sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. Las muestras y la información asociada a las mismas se custodiarán y/o guardarán en el Biobanco *Biobanc-Mur Nodo Área II* del *Hospital General Universitario Santa Lucía* hasta su extinción. Este Biobanco forma parte como nodo de la Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III con la referencia *RD09/0076/00065*, y está en proceso de Registro con el desarrollo de la normativa regional de Biobancos que aplica la normativa nacional.

Este biobanco acoge colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación anteriormente referida y los códigos de conducta aprobados

por los Comités de Ética. Dichas muestras y su información asociada quedan disponibles para aquellos investigadores que lo soliciten al biobanco.

Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos datos o muestras deberá disponer siempre de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) competente, que velará para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales. Además, el comité científico del biobanco garantizará que los proyectos sean de excelencia científica.

A partir de las muestras donadas, en los casos en que la investigación lo requiera, se realizarán estudios genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información acerca de su salud y la de sus familiares. Siempre se actuará velando por la protección de esta información (ver apartado de protección de datos y confidencialidad).

Por este consentimiento, los responsables del Biobanco del Hospital podrán consultar su historial clínico, solamente en el caso de que ello sea imprescindible para la realización del proyecto para el que se soliciten las muestras y previa autorización por parte del Comité de Ética correspondiente.

En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración. En este caso se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento.

Protección de datos y confidencialidad: *Las muestras se conservarán codificadas.*

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

La identificación de las muestras biológicas del Biobanco será sometida a un proceso de codificación. A cada muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el biobanco podrá relacionar su identidad con los citados códigos. Mediante este proceso los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras se publiquen en revistas científicas, su identidad no será facilitada. En aquellos estudios en los que no se prevean resultados potencialmente útiles para su salud, y de acuerdo con el correspondiente Comité de Ética, las muestras y datos podrán ser anonimizadas, es decir, no habrá ninguna posibilidad de volver a asociar la muestra con su identidad.

Sus muestras y los datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero del Biobanco, inscrito en la Agencia de Protección de datos.

Responsable del fichero : Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.

Dirección Postal: Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia

Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y objeción, así como obtener información sobre el uso de sus muestras y datos asociados, dirigiéndose a:

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Responsable del nodo Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia

Tel.: 968359757 E-mail: juanp.serna@carm.es

Carácter altruista de la donación. *La cesión de muestras biológicas que usted realiza al Biobanco del Hospital General Universitario Santa Lucía es gratuita.*

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

Participación voluntaria. Su negativa NO repercutirá en su asistencia médica, presente o futura

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto no repercutirá negativamente en su asistencia médica, presente o futura.

Revocación del consentimiento: si usted decide firmar este consentimiento, podrá también cancelarlo libremente.

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del biobanco. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre sus datos personales (que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos clínicos asociados. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo.

Si deseara anular su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Director del Biobanco, en la dirección anteriormente indicada.

Información sobre los resultados de la investigación: se le proporcionará información si usted desea recibirla

En el caso de que usted lo solicite expresamente, el Biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

Los métodos utilizados en investigación Biomédica suelen ser diferentes de los aprobados para la práctica clínica, por lo que no deben de ser considerados con valor clínico para usted. Sin embargo, en el caso que estas investigaciones proporcionen datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted e interesar a su salud o a la de su familia, le serán comunicados si así lo estima oportuno. Asimismo, podría darse el caso de obtenerse información relevante para su familia, le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo. Si Ud. quiere que se le comunique dicha información relevante debe consignarlo en la casilla que aparece al final de este documento.

Si usted no desea recibir esta información, tenga en cuenta que la ley establece que, cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir si es conveniente informar a los afectados o a sus representantes legales.

Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico, quien le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina. De esta forma está usted colaborando a vencer las enfermedades y ayudar a multitud de enfermos actuales y futuros.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROGRAMA ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

Nombre y Apellidos (donante):	Etiqueta
Edad:	Sexo: DNI:

Persona del centro que informa:
DNI:

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área II* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja.

El abajo firmante autoriza al **Hospital General Universitario Santa Lucía** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanco *Biobanc-Mur Nodo Área II***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

Confirmando que:

1. Autoriza al **Hospital General Universitario Santa Lucía** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanco *Biobanc-Mur Nodo Área II***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
 SI NO Teléfono o E-mail de contacto:

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:
.....
.....

DONANTE

PERSONA QUE INFORMA

Firma

Firma

En....., a..... de..... de.....

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

POR EL DONANTE:

Yo, D./Dña. con DNI anulo el consentimiento prestado en fecha..... de.....de 20..... y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco **Biobanc-Mur Nodo Área II**, que doy por finalizada al día de hoy.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....

POR EL TUTOR/REPRESENTANTE LEGAL DEL DONANTE:

Yo, D./Dña. con DNI, Como representante legal de D./Dña....., con DNI....., anulo el consentimiento prestado en fecha.....de.....de 20.....y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco **Biobanc-Mur Nodo Área II** , que doy por finalizada al día de hoy.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO LOS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20...