



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“Estudio transversal para evaluar el efecto del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones sobre los niveles de vitamina B12 en sangre”

Alumno: Antón Ródenas, Gonzalo

Tutor: Bernal Morell, Enrique

Curso: Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica. 2014-2015.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la prevalencia del déficit de vitamina B12 y factores asociados a la misma en pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones de forma prolongada.

Diseño: Estudio transversal, unicéntrico, en el que se incluyen 300 pacientes en tratamiento de forma continuada durante los 2 últimos años con inhibidores de la bomba de protones. Mediante una extracción de sangre se medirán los niveles de vitamina B12 en pacientes que acudan a las consultas externas de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca a fin de determinar la prevalencia del déficit de esta vitamina. Secundariamente, el estudio constará de una fase de casos y controles, donde los casos serán los pacientes que presenten déficit de vitamina B12 y los controles aquellos pacientes con niveles de vitamina B12 normales. Se compararán diversas variables entre estos grupos para evaluar posibles factores de riesgo de presentar deficiencia de vitamina B12 en pacientes que se encuentran bajo tratamiento prolongado con IBP.

Sujetos: Todos los sujetos serán mayores de 18 años, y se reclutarán de forma prospectiva y consecutiva, según una entrevista no estructurada para asegurar que cumplen los criterios de inclusión.

Variables: La variable principal a medir serán los niveles de B12. Las variables secundarias: dosis de IBP; nivel de hemoglobina sérica, volumen corpuscular medio, albúmina sérica y hierro sérico; características clínicas, demográficas y de hábitos de los pacientes incluidos.

PALABRAS CLAVE

Vitamina B12; inhibidores de la bomba de protones; estudio transversal; déficit de vitamina B12;

ABSTRACT

Objectives: To determine the prevalence of vitamin B12 deficiency in patients those take proton pump inhibitors for long periods.

Design: We perform a cross-sectional, single-center, study that includes 300 patients who are taking proton pump inhibitors consecutively for the last 2 years. We measure the blood levels of vitamin B12 to outpatients of Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca in order to determine the prevalence of its deficiency. Secondary, we will perform a case-control study, in which the cases will be patients who have vitamin B12 deficiency and the controls will be patients who have normal levels of vitamin B12. We will compare several variables to assess possible risk factors to suffer vitamin B12 deficiency in patients under long term treatment with proton pump inhibitors.

Subjects: All subjects will be older than 18 years old, prospectively and consecutively drafted. We will perform a non-structured interview to verify if they fulfill the inclusion criteria.

Measurements: Main variable: vitamin B12 blood levels. Secondary variables: PPI dosages; hemoglobin levels, mean corpuscular volume, albumin and iron levels; clinical and demographic features.

KEYWORDS

Vitamin B12; proton pump inhibitors; cross-sectional study; vitamin B12 deficiency

ÍNDICE

I. Resumen y palabras clave. Abstract and keywords.	Pag. 1
II. Cuerpo del Trabajo de Fin de Máster:	
1. Antecedentes y estado actual del tema	Pag. 4
2. Hipótesis del trabajo	Pag. 9
3. Objetivos	Pag. 9
4. Metodología	Pag.10
- Diseño	Pag.10
- Población de estudio	Pag.10
- Variables	Pag. 11
- Recogida de variables	Pag. 12
- Análisis estadístico	Pag. 13
- Dificultades y limitaciones	Pag. 13
5. Aspectos éticos	Pag. 14
6. Plan de trabajo	Pag. 15
7. Presupuesto	Pag. 15
8. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles	Pag. 16
III. Bibliografía	Pag. 18
IV. Anexos	Pag. 21

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El nombre de vitamina B 12 o cobalamina, hace referencia a un grupo de compuestos con una estructura química determinada [1]. Es sintetizada de forma habitual por numerosas bacterias, algunas de las cuales se encuentran de forma habitual en el organismo humano pero el aprovechamiento que podemos realizar en este caso es mínimo, ya que se sintetiza de forma distal a su lugar de absorción, el íleon terminal, por lo que la mayor parte se elimina por las heces. Por tanto, la vitamina B12 debe ser obtenida de forma exógena, ingiriéndose con los alimentos. La mayor fuente se encuentra en las proteínas animales, siendo las vísceras como el hígado, el riñón o los moluscos bivalvos los alimentos más ricos en vitamina B12. Los productos lácteos también contienen vitamina B12 en distintas cantidades [2]. Los requerimientos mínimos son de unos 2-2.5 µg diarios, cantidad que se alcanza fácilmente con una dieta normal [3].

Es necesario mencionar que existe una importante reserva de vitamina B12 en el hígado muy superior a los requerimientos diarios que podría cubrir dichos requerimientos en caso de déficit de aporte durante 3 a 5 años.

La absorción de vitamina B12 se lleva a cabo, como se ha comentado, en el íleon terminal. Pero para que esto sea posible se requieren una serie de pasos previos:

En primer lugar se ha de separar la vitamina B12 de los alimentos. En el estómago, se une a unas proteínas llamadas cobalofilinas o proteínas R [4] y, posteriormente, en el duodeno, al Factor Intrínseco (FI) gracias al cual se une a los enterocitos del íleon terminal absorbiéndose [5].

El FI es producido en las células parietales del fundus gástrico y del cardias, las mismas que producen el ácido clorhídrico. La producción de FI está, pues, estimulado por la presencia de alimentos en el estómago, la gastrina y la histamina y bajo control vagal [6].

Este es el mecanismo habitual, que tiene lugar cuando al estómago llegan dosis fisiológicas de vitamina B12. No obstante, ante la presencia de dosis suprafisiológicas (como las aportadas a través de suplementos orales), la vitamina B12 es capaz de pasar por difusión simple a través del enterocito. Este dato es importante si se prefiere utilizar la vía oral para administrar suplementación en caso de deficiencia [7].

La vitamina B12 participa como cofactor en la conversión de homocisteína a metionina, aminoácido involucrado en procesos de síntesis de diferentes compuestos, como proteínas, lípidos, neurotransmisores, ADN y ARN. Para la síntesis de los ácidos nucleicos en el ciclo purinas-timidinas es necesario también el folato [8].

La otra función destacable en el organismo humano de la vitamina B12 es la de actuar, en el interior de la mitocondria, como cofactor de la enzima metil-malonil-CoA mutasa para transformar el metil-malonil-CoA en succinil-CoA, compuesto intermedio en la producción de energía en forma de ATP a través del ciclo de Krebs [6, 9]

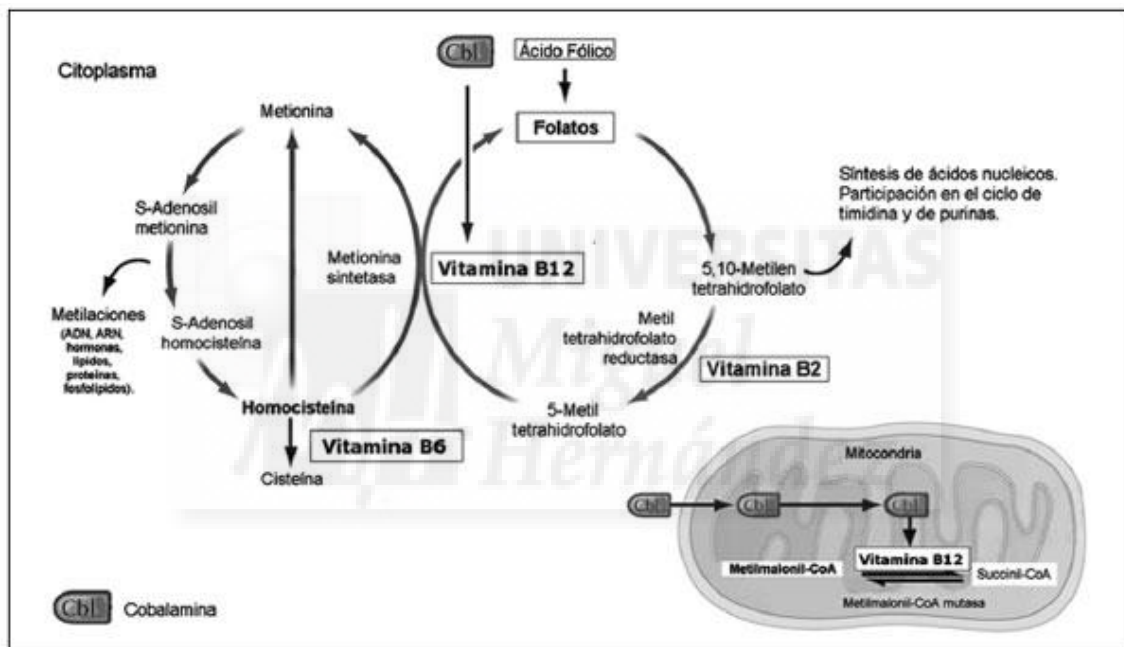


Fig.1. Funciones de la vitamina B12

Como se ha comentado, la deficiencia de ésta vitamina provoca deficiencias en la formación del ADN. Consecuentemente tiene lugar una hematopoyesis ineficaz que es la responsable de la anemia megaloblástica, una de las manifestaciones más típicas del déficit de vitamina B12, además de causar también alteraciones en las otras dos series sanguíneas (leucopenia y trombocitopenia) [5].

Otra de las manifestaciones clásicas del déficit de esta vitamina es la afectación neurológica, en concreto la desmielinización del SNC (degeneración combinada subaguda) [10, 11]. En la fisiopatología de este proceso parece jugar un papel importante el acúmulo de ácido metilmalónico, que se produce al no poder transformar

el metil-malonil-CoA en succinil-CoA [9]. Las alteraciones neurológicas que se observan con más frecuencia en el déficit de vitamina B12 son lesiones a nivel del cordón medular, alteraciones mentales y neuropatía óptica.

Se han descrito otro tipo de lesiones como alteraciones mucocutáneas (aftitis recurrente) [12] o demencias [13] aunque estas alteraciones son menos frecuentes.

Varias son las causas que pueden conducir a un déficit de vitamina B12: Aporte insuficiente (dieta vegetariana/vegana), defectos congénitos del metabolismo, alteraciones gástricas (aclorhidria, anemia perniciosa, ausencia de FI, resecciones o cirugía bariátrica...) [14], alteraciones intestinales (resecciones o enfermedad ileal, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática...), comorbilidades (demencia, epilepsia, diabetes, enfermedad tiroidea...) o fármacos (metformina, antiepilépticos, levotiroxina...) , son algunas de las principales. De entre ellas, los desórdenes gástricos ocupan la causa más frecuente, cobrando mayor importancia en adultos mayores quienes suelen desarrollar una atrofia paulatina de la mucosa gástrica [15].

En estos pacientes se suele dar además una circunstancia agravante, que no es otra que el tratamiento de forma más o menos crónicas con fármacos que favorecen la deficiencia de vitamina B12, de entre los cuales los inhibidores de la bomba de protones (IBP) ocupan un lugar prominente.

Los IBP son un grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en interrumpir la salida de protones al medio gástrico bloqueando la H^+/K^+ ATPasa (bomba de protones), con lo que disminuye la secreción de ácido clorhídrico (HCl) por parte de la célula parietal gástrica [16].

Las indicaciones principales de estos fármacos incluyen el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus manifestaciones (esofagitis péptica), el esófago de Barrett o metaplasia intestinal esofágica, el úlcus gastroduodenal, la terapia de erradicación de *Helicobacter Pylori*, el síndrome de Zollinger-Ellison, la dispepsia funcional y la esofagitis eosinofílica. En ocasiones son utilizados para prevenir la aparición de alguna de estas entidades, como en el tratamiento prolongado con AINEs o para prevenir las úlceras de estrés en pacientes con shock, fallo multiorgánico, hipotensión mantenida, grandes quemados, pacientes intervenidos de neurocirugía, etcétera [17].

En los últimos años, hemos asistido a un aumento casi exponencial del uso de estos fármacos. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el consumo de antiulcerosos ha pasado de 33.3 dosis por habitante y día (DHD) en el año 2000, a 136.8 DHD en el 2012 [18]. En este período de tiempo, los IBP han visto incrementado su uso en más de un 500% (Fig 1.).

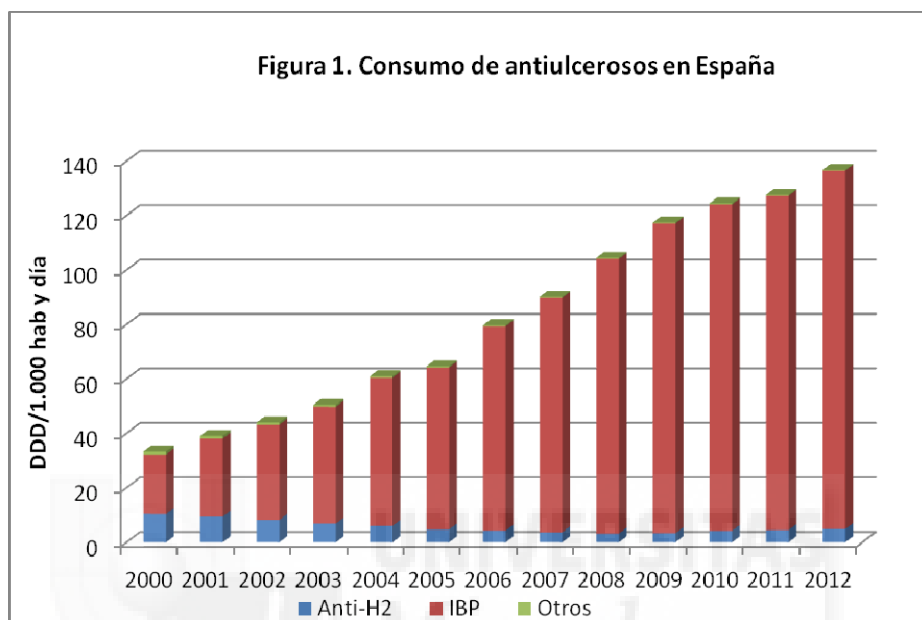


Fig. 2. Consumo de fármacos antiulcerosos en España en los últimos años

A la vista de estos datos, y aunque son fármacos muy seguros y, por lo general, bien tolerados, es lógico pensar que también se ha producido un aumento de los efectos secundarios causados por éstos. Entre dichos efectos secundarios encontramos diarrea, aumento de infecciones por *Clostridium difficile* [19], neumonías adquiridas en la comunidad [20], hipomagnesemia (en tratamiento a largo plazo, sobre todo en concomitancia con otros fármacos) [21], aumento de fracturas patológicas (en pacientes ancianos o con factores de riesgo) [22], fenómenos lupus-like [23], reacciones de hipersensibilidad [24] y, por supuesto, déficit de vitamina B12, ya que disminuyen la absorción de ésta [25-29].

Numerosos estudios han tratado de establecer la relación entre el déficit de vitamina B 12 y los fármacos antisecretores, en especial los antagonistas H2 y los inhibidores de la bomba de protones, con resultados diversos y a menudo contradictorios: mientras unos estudios encuentran relación causal, otros no encuentran esta asociación. No obstante, a raíz del estudio publicado por Journal of the American Medical Association en 2013

[29], en el que se concluía que existía asociación entre el tratamiento durante 2 o más años con fármacos antiulcerosos (tanto IBP como antihistamínicos H2) y el déficit de vitamina B12, parece haberse disparado una alarma social en torno a estos fármacos creciendo la preocupación, tanto de pacientes como de los propios clínicos, por los posibles efectos adversos. Sin embargo creemos que el estudio, pese a estar bien diseñado desde el punto de vista metodológico, no es el tipo de estudio más apropiado para obtener conclusiones definitivas.

Con el presente estudio pretendemos identificar la prevalencia de déficit de vitamina B12 en los pacientes que toman IBP de manera prolongada en nuestro medio y, posteriormente, analizar qué factores podrían asociarse a padecer este déficit en dicha población.



HIPÓTESIS DE TRABAJO

Aunque el objetivo principal es descriptivo, se puede extraer la siguiente hipótesis: el déficit de vitamina B12 en pacientes que toman IBP de forma prolongada difiere significativamente según determinadas variables clínicas y sociodemográficas.

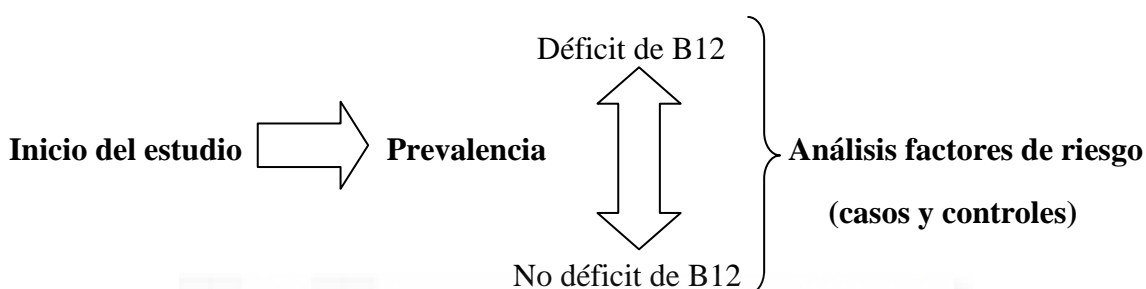
OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** Evaluar la prevalencia de déficit de vitamina B12 en pacientes bajo tratamiento de forma prolongada (mayor o igual a 2 años) con inhibidores de la bomba de protones, en una población de pacientes de Consultas Externas de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y los factores de riesgos asociados a padecer dicho déficit.
- **Objetivos específicos:**
 1. Estimar la prevalencia del déficit de vitamina B12 en pacientes con tratamiento prolongado con IBP.
 2. Determinar las variables que puedan estar asociadas a un mayor riesgo de padecer déficit de vitamina B12: a) características del paciente (sexo, edad, hábito tabáquico, dieta vegetariana); b) comorbilidades (diabetes, epilepsia, demencia, enfermedad tiroidea); c) parámetros analíticos (albúmina, ferrocínica, hemoglobina); d) fármacos (levotiroxina, antidiabéticos orales, antiepilépticos); e) dosis de IBP recibida (20 mg, 40 mg, 80 mg).

METODOLOGÍA

1. Diseño:

Estudio con una primera fase transversal en la que se incluirán pacientes que estén en tratamiento con IBP durante 2 o más años. Esto permitirá contestar al objetivo principal (prevalencia del déficit de vitamina B12). Después, se realizará una fase analítica, mediante un estudio de casos y controles con los pacientes que presenten déficit de B12 (casos) y los pacientes que no lo presenten (controles) para analizar los factores asociados.



2. Población estudio:

Población diana: Pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 2 o más años del área I de la Región de Murcia.

Población accesible: Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que acudan a Consultas Externas de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones de forma continuada durante un período de tiempo igual o superior a dos años.

Criterios de inclusión:

Se incluirán de forma consecutiva a todos aquellos pacientes que cumplan los requisitos descritos en el párrafo anterior, vistos durante el período de estudio en las Consultas Externas de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Dificultad o imposibilidad de colaborar para completar la investigación requerida o para firmar el consentimiento informado; déficit de vitamina B12 diagnosticado previamente a la toma de IBP; anemia perniciosa conocida; positividad en los anticuerpos anti-células parietales y/o anti-factor intrínseco previa al inicio del estudio; abuso de alcohol (más de 40 g diarios); toma de suplementos vitamínicos con ácido fólico y/o vitamina B12 en los 30 días previos al inicio del estudio; mujeres embarazadas; pacientes con resecciones intestinales; pacientes con enfermedad de Crohn ileal o que hayan padecido cualquier ileítis inflamatoria los 30 días previos al estudio.

Número de sujetos previsto:

Para realizar el cálculo del tamaño muestral para el objetivo principal utilizaremos el programa EPIDAT 3.1. En este caso, la proporción esperada es del 12%. Para un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 4% se estiman necesarios unos 254 pacientes. A fin de mejorar la precisión del estudio, incluiremos finalmente un total de 300 pacientes.

Selección de los pacientes:

Los sujetos a estudio se escogerán de forma consecutiva según vayan acudiendo a las Consultas Externas de Aparato Digestivo, siempre y cuando cumplan los criterios de ingreso, hasta completar el tamaño muestral requerido.

3. Variables:**Variable principal:**

Para el objetivo principal, determinar la prevalencia del déficit de vitamina B12, se medirán los niveles de dicha vitamina en suero, considerándose déficit cuando obtengamos un valor por debajo de 200 pg/ml. Como recomiendan las guías clínicas, conjuntamente mediremos los niveles de folato en suero considerando deficiencia de éste valores por debajo de 3.8 ng/ml. Esas mismas guías advierten que los niveles de vitamina B12 en suero pueden verse falsamente disminuidos en presencia de deficiencia de folato, por lo que si se observa esta situación se solicitará al laboratorio la medida de

homocisteína sérica total y ácido metilmalónico. Estos dos parámetros aparecerán elevados (por encima de 14 $\mu\text{mol/l}$ y 400 nmol/l respectivamente) en caso de deficiencia de vitamina B12. Esta determinación se realizará asimismo en presencia de manifestaciones clínicas sugestivas con niveles de vitamina B12 en suero normales, siguiendo las recomendaciones actuales.

Variables secundarias:

Para el objetivo secundario, establecer relaciones entre probables factores de riesgo y el déficit de vitamina B12 en pacientes que toman IBP, se determinarán tanto variables sociodemográficas, como clínicas y analíticas.

- Variables sociodemográficas: sexo; edad; dieta (vegetariano o no); hábito tabáquico.
- Variables clínicas: Dosis de fármaco empleado (20 mg/día, 40 mg/día, 80 mg/día); enfermedades asociadas (enfermedades tiroideas, diabetes mellitus, epilepsia, demencia); toma de fármacos asociados (levotiroxina, antidiabéticos orales, antiepilépticos)
- Variables analíticas: Hierro y ferritina sérica; albúmina sérica; hemoglobina; volumen corpuscular medio.

4. Recogida de variables:

Los pacientes serán captados a través de las consultas de digestivo. Durante la misma, se preguntará a los pacientes por la toma de IBP para identificar los posibles candidatos a participar en el estudio y, si son susceptibles de ser incluidos, se les preguntará si desean participar en el estudio, describiéndoles los pormenores del mismo y su utilidad. Si acceden a participar, se les entregará a continuación el consentimiento informado que habrá de ser firmado como requisito imprescindible para su participación.

La comprobación de las variables relevantes se realizará a través de la historia clínica informatizada SELENE y su aplicación AGORA. En primer lugar, se comprobará la fecha de inicio de prescripción de IBP, para aseverar que el paciente puede ser incluido.

A continuación, se realizará una entrevista no estructurada para recoger las principales variables sociodemográficas (sexo, edad, hábito enólico, hábitos alimenticios) y clínicas

(dosis de IBP, toma de otros tratamientos, comorbilidades), apoyándonos también en el programa SELENE.

El siguiente paso será realizar la determinación analítica en la que se medirán los niveles de vitamina B12 mediante el método de electroquimioluminiscencia: inmunoensayo donde la muestra de vitamina B12 a medir compete con vitamina B12 añadida y marcada con biotina para ocupar los puntos de fijación del factor intrínseco, que está marcado con rutenio. El complejo formado se fija a la fase sólida por interacción de la biotina y partículas de estreptavidina, presentes en dicha fase. Después, se aplica una corriente eléctrica produciéndose una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide en un fotomultiplicador.

En la misma analítica se medirán los niveles de folato, albúmina, hierro y ferritina, hemoglobina y volumen corpuscular medio. Si fueran precisas determinaciones adicionales, serán realizadas a posteriori en la misma muestra por parte del personal de laboratorio encargado de procesarlas.

Las variables serán recogidas en una base de datos realizada por los investigadores específicamente a tal fin.

5. Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico SPSS en su versión 22.0 para Windows.

Se calculará la prevalencia del déficit de vitamina B12 en primera instancia. Para la comparación posterior entre grupos con y sin déficit de vitamina B12 se utilizará la prueba de chi cuadrado o el test de Fisher para variables categóricas. Para variables cuantitativas continuas se emplearán el test de Student o la U de Mann-Whitney en el caso de variables no paramétricas. En caso de hallar asociación se calculará la magnitud de ésta mediante la odds ratio, con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Un valor de $p < 0.05$ es considerado como estadísticamente significativo.

Asimismo, se realizarán análisis de regresión logística binaria para la detección de variables que actúen como factores de confusión.

6. Dificultades y limitaciones:

A priori se detectan las siguientes dificultades y limitaciones:

- La sensibilidad de las pruebas analíticas para detectar el déficit de vitamina B12 en ausencia de sospecha clínica puede no ser muy elevada, por lo que realizaremos la determinación conjunta de folato a fin de intentar predecir posibles falsos positivos o falsos negativos.
- La determinación de ácido metilmalónico y homocisteína se realizará en un segundo tiempo ante la presencia de niveles disminuidos de vitamina B12 y folato, así como ante la aparición de sintomatología compatible con deficiencia de vitamina B12 pero con determinaciones normales en suero. El hecho de realizarse en un segundo acto puede conllevar problemas de localización de los pacientes, disponibilidad o negativa a realizarse una nueva analítica, si fuera preciso.
- El estudio propuesto solo pretende calcular la prevalencia de pacientes con déficit de vitamina B12 que se encuentran bajo tratamiento con IBP. Al no existir grupo de comparación no podemos saber si la toma de IBP se asocia o no al déficit de vitamina B12.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio garantiza el cumplimiento de los principios plasmados en la declaración de Helsinki. Como se trata de un estudio transversal, los pacientes incluidos en él no sufrirán ningún tipo de riesgo, al no realizarse intervenciones sobre ellos, más allá de las habituales en la práctica clínica rutinaria.

Toda la información pertinente relativa al estudio será comunicado a los pacientes de forma oral y escrita, en un lenguaje claro y comprensible para éstos. Además, los investigadores comprobarán que el paciente ha entendido la información recibida y deberán estar disponibles para aclarar cualquier duda que pueda surgir durante la transmisión de la información o en cualquier otro momento.

Asimismo, será imprescindible la firma del consentimiento informado que el paciente podrá revocar en cualquier momento sin expresión de causa y sin que por esto se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

En la base de datos del proyecto de investigación remitida a los investigadores los pacientes serán individualizados mediante códigos disociados, no identificables, sin sentido para ningún otro sistema de información y que no permitirán la identificación de pacientes individuales ni su cruce con otras bases de datos. Dado que la base de datos del proyecto no contendrá ningún dato que permita la identificación de pacientes, no está prevista su declaración a la Agencia de Protección de Datos. En todo caso, el equipo investigador no dispondrá –ni a partir de estas bases de datos ni de otras fuentes- información identificativa de los pacientes.

PLAN DE TRABAJO

JULIO 2015

Se presentará el proyecto al Comité Ético de Investigación Clínico del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

SEPTIEMBRE – NOVIEMBRE 2015

Se reclutarán los pacientes en las diversas Consultas Externas de Aparato Digestivo, realizándose las extracciones analíticas pertinentes.

DICIEMBRE 2015 – ENERO 2016

Elaboración de la base de datos y análisis estadísticos de los resultados disponibles.
Elaboración del manuscrito definitivo del estudio con los resultados obtenidos.

Distribución de las tareas:

El investigador principal, doctor Gonzalo Antón Ródenas, participará en todas las fases del proyecto: concepción del trabajo, recogida de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción y revisión del proyecto. Para la recogida de datos, se solicitará la colaboración de los doctores María Muñoz Tornero, Juan Egea Valenzuela y Francisco

Javier Álvarez Higuera. Para el análisis de los datos se contará con la colaboración de la doctora Cristina Martínez Pascual.

PRESUPUESTO

No se ha recibido subvención alguna para la elaboración de este estudio. La realización del mismo no supondrá ningún gasto extra, salvo por el coste de las analíticas requeridas para evaluar las distintas variables.

Medios disponibles para realizar el proyecto:

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y el servicio de Aparato Digestivo cuenta con todos los medios para llevar a cabo el presente estudio: varias consultas físicas, ubicadas tanto dentro del complejo hospitalario como en el Centro de Especialidades Dr. Quesada, cada una con el equipo informático y el programa SELENE, donde se encuentran digitalizadas las historias clínicas de los pacientes; varias salas para realizar las extracciones sanguíneas con personal de enfermería; equipo informático con paquete estadístico SPSS, para realizar los análisis de los datos, así como personal especializado para asistir a los investigadores en caso de dudas. Todas las medidas de los parámetros analíticos se realizarán en el laboratorio del HCUVA, quienes estarán sobre aviso de la realización del proyecto, con el fin de optimizar la obtención de resultados.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

Principalmente, se pretende demostrar que los fármacos antiulcerosos continúan siendo unos fármacos muy seguros y que la prevalencia del déficit de vitamina B12 entre los pacientes que toman medicación antiulcerosa no es tan elevada como para suponer un problema de salud de primera mano por lo que no vemos justificada la alarma social que se ha creado desde que el estudio de JAMA fue publicado. Si bien es cierto que se debe optimizar la utilización de estos fármacos, observando las indicaciones y ajustándonos a

los períodos de tratamiento que se recomiendan en las guías clínicas, individualizando en cada caso.

Además, nuestra hipótesis plantea que este déficit se asocia a determinados factores de riesgo. Se pretende identificar dichos factores de riesgo a fin de ofrecer un mejor seguimiento a aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar déficit de vitamina B12 y que precisen tratamiento con inhibidores de la bomba de protones de forma prolongada, mediante un control más o menos estricto de las cifras de vitamina B12 y la administración de suplementos, si es preciso, para evitar los efectos deletéreos que supone su deficiencia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández P, Ferrá M, Boffill VM. Estudio del ácido fólico y vitamina B12. *Metabolismo. Rev Cubana Med* 1973;12:305-14.
2. Baker SJ, Mathan VI. Evidence regarding the minimal daily requirement of dietary vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2423-9.
3. Food and Nutrition Board. National Research Council: Recommended dietary allowances. 7th ed. Washington DC: National Acad Sciences, 1968
4. Neale G. B12 binding proteins. *Gut*. 1990;31(1):59-63.
5. Rodriguez de Santiago E, Ferre Aracil C, Garcia Garcia de Paredes A, Moreira Vicente VF. Pernicious anemia. From past to present. *Rev Clin Esp*. 2015;215(5):276-284.
6. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitan D, Sanchez H, Allen LH et al. Folate, vitamin B12 and human health. *Rev Med Chil*. 2012;140(11):1464-1475
7. Eussen SM, de Groot LM, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH et al. Oral Cyanocobalamin Supplementation in Older People With Vitamin B12 Deficiency: A Dose-Finding Trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1167-1172.
8. Herbert V, Zaluski R. Interrelation of vitamin B12 and folic acid metabolism. Folic acid clearance study. *J Clin Invest* 1962;41:1263-76.
9. Takahashi-Iñiguez T, García-Hernandez E, Arreguín-Espinosa R, Flores ME. Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity . *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(6):423-437.
10. Estrada KM, Rodriguez TC, Blanco IM, Méndez LG. Manifestaciones neurológicas por déficit aislado de vitamina B12. *Semergen*. 2013;39(5):8-11.
11. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurology*. 2006;5(11):949-60.
12. Palopoli J, Waxman J. Recurrent aphthous stomatitis and vitamin-B12 deficiency. *South Med J*. 1990;83(4):475-7.
13. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ma F, Ji Y et al. Associations between alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin B-12, and folate: A case-control study. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(1):88-94.
14. Donadelli SP, Junqueira-Franco MV, de Mattos Donadelli CA, Salgado W Jr, Ceneviva R, Marchini JS, et al. Daily vitamin supplementation and hypovitaminosis after obesity surgery. *Nutrition* 2011; 28(4):391-6.

15. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(4):750-9.
16. Klinkenberg-Knol EC. The role of omeprazole in healing and prevention of reflux disease. *Hepatogastroenterology*. 1992;3(1):27-30.
17. Llor, C. Utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Butll Inf Ter*. 2013;16(7):31-6.
18. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [sede Web]. Madrid: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad; 2014 [acceso 20 de mayo de 2015]. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Disponible en: <http://aemps.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
19. Biswal,S. Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea. *Biomed J*. 2014;37(4):178-183.
20. Hauben M, Horn S, Reich L, Younus M. Association between gastric acid suppressants and clostridium difficile colitis and community-acquired pneumonia: Analysis using pharmacovigilance tools. *Int J Infect Dis*. 2007;11(5):417-22.
21. US Food and Drug Administration. (2011). FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Silver Spring, MD, US Food and Drug Administration.
22. Moberg LM, Nilsson PM, Samsioe G, Borgfeldt C. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. The WHILA study. *Maturitas*. 2014;78(4):310-315.
23. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):342-351.
24. Sánchez-Morillas L, Rojas PEP, González MR, Gómez-Tembleque UP, Santos AA, Laguna-Martínez JJ. Eleven cases of omeprazole hypersensitivity: diagnosis and study of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):130.
25. 4. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14(4):288-92.
26. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin-B12). *Ann Intern Med*. 1994;120(3):211-5.
27. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(1):29-33.

28. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(4):422-8.
29. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435-42.



ANEXO I

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto:

Estudio transversal para evaluar el efecto del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones sobre los niveles de vitamina B 12 en sangre

Investigador principal:

Gonzalo Antón Ródenas. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra Madrid-Cartagena s/n, 30120, El Palmar. Murcia. Tlf: 968369500

Investigadores que participan en el estudio:

María Muñoz Tornero. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Francisco Javier Álvarez Higuera. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Juan Egea Valenzuela. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Cristina Martínez Pascual. Médico Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor.

Centro:

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación clínica, en el que se le invita a participar. El título del estudio es: **“Estudio transversal para evaluar el efecto del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones sobre los niveles de vitamina B 12 en sangre”** y se llevará a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, coordinado por el dr. Gonzalo Antón Ródenas en conjunción con el resto de investigadores.

Como se ha descrito en algunos estudios, el tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y derivados) puede tener algunos efectos secundarios. Entre éstos, se encuentra la disminución de los niveles de vitamina B12 en sangre, lo que puede conllevar aparición de síntomas de diversos tipos: anemia, síntomas neurológicos, afectación oral, etcétera.

No obstante, la frecuencia de esta deficiencia de vitamina B12 entre los pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones no es muy elevada en los estudios mencionados y no ha sido determinada en nuestro medio. Además, se piensa que no todos los pacientes que están en tratamiento de forma más o menos crónica con inhibidores de la bomba de protones tienen el mismo riesgo de desarrollar falta de vitamina B12.

Por todo ello se desarrolla el presente estudio, con el objetivo de averiguar la frecuencia de deficiencia de vitamina B12 entre los pacientes de nuestro medio que toman omeprazol y derivados durante más de 2 años y analizar los factores de riesgos que predispongan a estos pacientes a padecer dicho déficit.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y cumple con la legislación vigente:

- Declaración de Helsinki (Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos. Adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores).
- Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio

relativo a los derechos humanos y la biomedicina). Hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997.

- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada ley.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia.

Nuestra intención es que usted reciba la información necesaria y adecuada para que pueda decidir si está interesado en participar en el estudio. Por favor, lea detenidamente esta hoja informativa. Si se le presentan dudas durante su lectura puede consultarlas con nosotros o con quien estime oportuno. Una vez que haya comprendido la información contenida, firme el documento adjunto, que se conoce con el nombre de “consentimiento informado”.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. También puede decidir no participar o cambiar su decisión en cualquier momento, sin que ello suponga un perjuicio para usted o para la calidad de sus cuidados médicos futuros. Sin embargo, si decide participar, le rogamos que cumpla, en la medida de lo posible, con las instrucciones recibidas.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se llevará a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Durante su desarrollo, se le interrogará sobre datos clínico-epidemiológicos a través de una entrevista y se le realizará una extracción sanguínea a fin de determinar los niveles de vitamina B12 y folato, albúmina, hierro, ferritina, hemoglobina y Volumen Corpuscular Medio.

Su inclusión en el estudio no implica riesgo alguno para usted, salvo las posibles complicaciones que se puedan derivar de la extracción de sangre, que incluyen dolor y posible aparición de un hematoma en el sitio de punción.

La participación en el estudio no supondrá coste alguno para usted. Del mismo modo, tampoco conllevará ninguna remuneración económica, ni para usted ni para ninguno de los investigadores responsables del proyecto.

BENEFICIOS

Los datos obtenidos, juntos con los del resto de pacientes, revertirán en un mejor conocimiento de los posibles efectos adversos secundarios a la toma de una medicación tan común como son los inhibidores de la bomba de protones. Consecuentemente, se podrá mejorar la atención tanto la suya como la del resto de la comunidad de pacientes.

PARTICIPACIÓN

La participación en el estudio es enteramente voluntaria. Tiene el mismo derecho a participar como a no hacerlo y, además, si decide participar, tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de ofrecer ninguna explicación. En ninguno de los casos su decisión supondrá perjuicio alguno para usted ni condicionará los cuidados médicos que pueda recibir en el futuro.

Sin embargo, su decisión de retirarse no incluiría retirar la información ya utilizada ni la necesaria para salvaguardar la integridad científica del estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos recogidos de su persona, tanto clínicos como de filiación, serán tratados por los investigadores de acuerdo a la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal y a los soportes en los que se recogen se aplicarán las medidas de seguridad que establece dicha normativa.

Durante el estudio se recogerán datos sobre su salud procedentes de su Historia Clínica. Dichos datos se emplearán únicamente con finalidad investigadora y con los fines descritos en el estudio.

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y la publicación de los resultados del estudio en ningún caso podrá permitir su identificación.

Se contempla la posibilidad de que personal autorizado de las autoridades sanitarias efectúen una auditoria del estudio para comprobar que se está realizando de forma correcta desde el punto de vista ético, siempre dentro de la más estricta confidencialidad. Al firmar este impreso, autoriza a estas personas a tener acceso a sus registros médicos hasta donde permite la legislación vigente.

En el caso de transmitir a terceros, datos recogidos en el estudio, en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre, apellidos, número de afiliación a la seguridad social, dirección, etc. De producirse esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Conforme a las disposiciones legales, usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse a los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador. Igualmente, si lo desea, tiene derecho a no ser informado de los resultados del estudio.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

TÍTULO DEL ESTUDIO

“Estudio transversal para evaluar el efecto del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones sobre los niveles de vitamina B 12 en sangre”.

Yo,....., he leído la hoja de información que se me ha entregado y he recibido suficiente información sobre el estudio. He podido hacer preguntas al respecto, obteniendo respuestas satisfactorias, aclarando todas las dudas.

Comprendo que mi participación en el presente estudio es completamente voluntaria y que puedo revocar en cualquier momento este consentimiento y retirarme del estudio sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Por la presente, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Murcia, a..... de de 201...



Firma paciente

Firma dr.