

Facultad de Enfermería y Podología



TRABAJO DE FIN DE GRADO EN
ENFERMERÍA

Curso académico 2016 /2017

**PROYECTO DE ESTUDIO SOBRE EL TRATAMIENTO
CRÓNICO CON OMEPRAZOL Y EL DÉFICIT DE
VITAMINA B12**

José María Gude López

Director(es): Serafín de Dios Romero

Director del Trabajo: Serafin de Dios Romero
Universidad de A Coruña
Facultad de Enfermería de Ferrol
Curso: 2016/2017
Trabajo Fin de Grado de Enfermería

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

AGRADECIMIENTOS

Querría agradecerles a las siguientes personas el haberme ayudado y permitido realizar este proyecto de estudio:

A los componentes del Centro de Salud de O Val, en especial a Portal González Lorenzo, por permitirme realizar el estudio en su centro de salud, ofrecerse a participar y por facilitarme datos de interés para el proyecto.

A los técnicos de laboratorio del hospital Arquitecto Marcide, por comprometerse a realizar los análisis sanguíneos y aportarme datos bioquímicos.

A la cirujana Eulalia Vives Rodríguez, por aconsejarme en la metodología del proyecto.

A la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UICEC A Coruña) y a sus 2 matemáticas María Teresa Seoane Pillado y Vanesa Balboa Barreiro por asesorarme en el análisis estadístico.

Y a mi tutor Serafín de Dios Romero por corregirme y aconsejarme sobre cómo realizar correctamente el proyecto.

Muchas gracias a todos.

Índice de contenido

1. TÍTULO DEL PROYECTO Y RESUMEN.....	5
2. RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO.....	8
2.1. Estómago.....	8
2.2. Omeprazol.....	10
2.3. Vitamina B12.....	11
3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	12
3.1. Inhibidores de la bomba de protones.....	12
3.2. Vitamina B12.....	14
3.2.1. Epidemiología.....	16
3.2.2. Etiología de deficiencia de vitamina B12.....	16
3.2.3. Consecuencias de la deficiencia de vitamina B12.....	18
3.2.4. Indicadores.....	20
3.2.5. Diagnóstico.....	21
3.2.6. Tratamiento.....	22
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	22
5. HIPÓTESIS.....	23
6. OBJETIVOS.....	24
6.1. Generales.....	24
6.2. Específicos.....	24
7. METODOLOGÍA.....	25
7.1. Tipo de estudio.....	26
7.2. Ámbito del estudio.....	27
7.3. Período de estudio.....	27
7.4. Criterios de inclusión.....	27
7.5. Criterios de exclusión.....	28
7.6. Reclutamiento de profesionales.....	28
7.7. Reclutamiento de pacientes.....	28
7.8. Justificación del tamaño muestral.....	29
7.9. Mediciones.....	29
7.10. Limitaciones del estudio.....	30
7.11. Estrategia de análisis estadístico.....	31
8. PLAN DE TRABAJO.....	32
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	33
10. PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	35
10.1. Congresos.....	35
10.2. Revistas.....	35
11. FINANCIAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
11.1. Recursos necesarios.....	36
11.2. Posibles fuentes de financiación.....	38
12. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	38
13. BIBLIOGRAFÍA.....	40
14. ABREVIATURAS.....	46

15. ANEXOS.....	47
15.1. Cuestionario.....	47
15.2. Modelo de hoja informativa del estudio.....	52
15.3. Consentimiento informado.....	58
15.4. Impreso de solicitud de evaluación del CAEIG.....	59

1. TÍTULO DEL PROYECTO Y RESUMEN

"Proyecto de estudio sobre el tratamiento crónico con omeprazol y el déficit de vitamina B12"

Resumen:

Antecedentes: El omeprazol es el fármaco perteneciente al grupo de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) más utilizado en España. Actúa uniéndose de forma irreversible a la bomba de protones H⁺/K⁺-ATPasa de las células parietales del estómago, bloqueando la secreción de ácido clorhídrico (HCl). A parte de HCl, el estómago (entre otras sustancias) secreta factor intrínseco (FI), vital para la absorción de la vitamina B12 (o cobalamina). El déficit de vitamina B12 provoca anemia y daño neurológico. El estudio valorará si el tratamiento a largo plazo con omeprazol produce un descenso en los niveles plasmáticos de vitamina B12. En estudios anteriores se ha demostrado una relación positiva entre el tratamiento con omeprazol y déficit de cobalamina, pero no una relación de causalidad.

Diseño y método: Se trata de un proyecto de estudio de cohortes, prospectivo de base poblacional. Se realizará en el Centro de Salud de O Val, con pacientes adultos residentes allí. Se formarán 2 grupos: un grupo experimental que esté en tratamiento crónico con omeprazol y un grupo control que no esté en tratamiento crónico con omeprazol ni otros IBPs, antiácidos u otros fármacos que se asocien al déficit de vitamina B12 como la metformina. A ambos grupos se les entregará una hoja informativa sobre el estudio y un consentimiento informado. Una vez firmado el consentimiento deberán cubrir un cuestionario sobre sus características que puedan afectar a los niveles de cobalamina en sangre (para identificar otras causas de déficit de vitamina B12 como la atrofia gástrica, gastrectomizados, otros fármacos, etc) y se someterán a una

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

extracción sanguínea cada 3-4 meses durante 3 años.

Una vez finalizado, se analizará estadísticamente la relación que tienen las variables del cuestionario con los cambios en los niveles de vitamina B12, para descartar que puedan estar relacionados. Después se podrá demostrar que el déficit de B12 (en caso de haberlo) es debido al tratamiento con omeprazol.

Resultados esperados: Se espera que un 35% de los usuarios del grupo experimental padezcan déficit de vitamina B12 (según estudios anteriores), presentando bajos niveles séricos. La causalidad vendrá definida por la comparación entre el grupo experimental y el grupo control con la diferencia significativa y el riesgo relativo.

Abstract:

***Background:** Omeprazole is a drug that belongs to the group of the most commonly used proton pump inhibitors (PPIs) in Spain. It acts by irreversibly binding to the proton pump $H^+/K^+-ATPase$ of the parietal cells of the stomach, blocking the secretion of hydrochloric acid (HCl). Apart from HCl, the stomach (among other substances) secretes intrinsic factor, vital for the absorption of vitamin B12 (or cobalamin). Vitamin B12 deficiency causes anemia and neurological damage. The study will assess whether long-term treatment with omeprazole causes a drop in plasma levels of vitamin B12. Previous studies have shown a positive relationship between treatment with omeprazole and the cobalamin deficiency, but not a causal relationship.*

***Design and methodology:** This is a population-based prospective cohort study project. It will be held at the O Val Health Center, with adult patients residing there. Two groups will be formed: an experimental group which is in chronic treatment with omeprazole and a control group which is not on*

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

chronic treatment with omeprazole or other PPIs, antacids or other drugs associated with vitamin B12 deficiency such as metformin. Both groups will be given a fact sheet about the study and informed consent. Once the consent is signed, they should fill in a questionnaire about their characteristics that may affect blood cobalamin levels (to identify other causes of vitamin B12 deficiency such as gastric atrophy, gastrectomized, other drugs, etc.) and they will have their blood drawn every 3-4 months for 3 years.

Once it is completed, it will be statistically analyzed the relationship of the variables of the questionnaire with changes in vitamin B12 levels, to rule out the possibility that they may be related. Then it will be possible to demonstrate that the B12 deficiency (if any) is due to treatment with omeprazole.

Expected results: It is expected that 35% of the users of the experimental group will suffer vitamin B12 deficiency (according to previous studies), presenting low serum levels. The causality will be defined by the comparison between the experimental group and the control group with the significant difference and the relative risk.

2. RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO

Comenzaré con una breve explicación anatomofisiológica de los distintos factores que van a intervenir en el estudio, para comprender su funcionamiento y poder entender la base teórica del estudio.

2.1. Estómago.

El estómago es la porción más dilatada del tubo digestivo y tiene forma de J. Situado entre el esófago y el intestino delgado, está en las regiones del abdomen, epigástrica, umbilical e hipocondrio izquierdo. Funciona como órgano principal de almacenamiento del aparato gastrointestinal. Otra función importante es la de secretar enzimas proteolíticas y ácidos fuertes que inician la digestión de los alimentos.

El estómago se divide en las siguientes partes: cuerpo, antro y fondo o fundus. Además tiene dos esfínteres: el cardias o esfínter gatroesofágico (impide el retroceso del contenido gástrico hacia el esófago) y el esfínter pilórico o píloro (impide el retroceso del contenido intestinal hacia el estómago).

La pared del estómago consta de 4 capas diferentes (desde dentro hacia fuera):

- Mucosa, que consta de un epitelio que aloja a las glándulas secretoras.
- Submucosa, tejido conectivo fibroso. Separa la capa mucosa de la muscular.
- Muscular, encargada de los movimientos peristálticos del estómago.
- Serosa, capa más externa del estómago, que consta de tejido conectivo y se continúa con el peritoneo.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

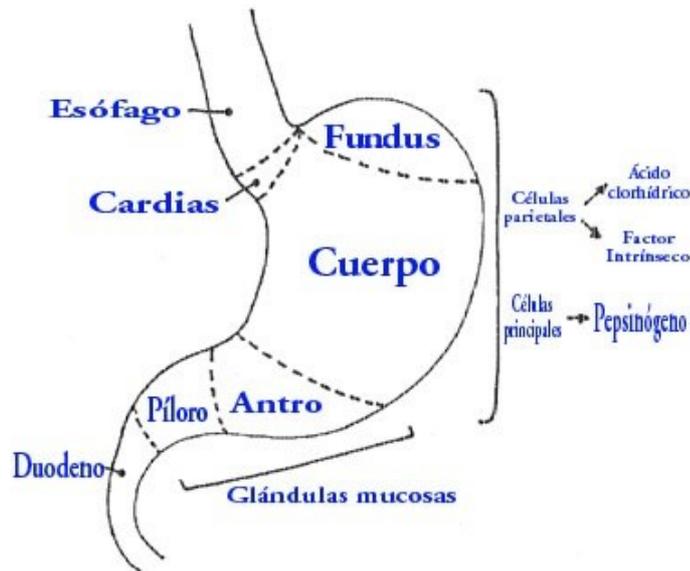


Figura 1: Partes del estómago

Página web: "Profesor en Línea"

La mucosa gástrica contiene unas formaciones tubulares denominadas **glándulas gástricas** que sintetiza y segrega jugo gástrico y moco. Estas glándulas están compuestas por tres tipos celulares:

- Células mucosas y epiteliales, productoras de moco que protege la mucosa gastroduodenal de la acidez del jugo gástrico.
- Células parietales: productoras de HCl y factor intrínseco (relacionado con la absorción de la vitamina B12).
- Células principales, productoras de pepsinógeno, que en el pH ácido del estómago se transforma en pepsina (enzima digestiva).

Además hay células con funciones endocrinas, que secretan hormonas como gastrina, somatostatina y glucagón y células que secretan bicarbonato.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

El estómago secreta unos 2 litros al día de jugo gástrico, constituido en su mayoría por agua (99%), HCl, iones sodio (Na) y potasio (K), pepsina, moco y factor intrínseco. La secreción de ácido esta mediada por una $H^+/K^+-ATPasa$ denominada bomba de protones que intercambia protones (H^+) por K^+ . El H^+ junto con los iones Cl forman el HCl que es secretado al estómago. En la membrana de las células parietales (células secretoras de HCl) hay tres tipos de receptores que intervienen en la regulación de la secreción ácida: un receptor para histamina (receptor H_2), un receptor para acetilcolina (receptor muscarínico) y un receptor para gastrina. La activación de estos receptores por sus ligandos específicos (histamina, acetilcolina y gastrina) producen un aumento de la secreción ácida en el estómago. Además existe otro tipo de receptor para las prostaglandinas, las cuales cuando se unen a sus receptores específicos inhiben la secreción gástrica, estimulan la secreción de moco, además de efectos citoprotectores de la mucosa gastroduodenal.

2.2. Omeprazol.

El omeprazol es un fármaco que pertenece al grupo de los IBP. Actúa uniéndose irreversiblemente a la $H^+/K^+-ATPasa$ en la célula parietal. La unión con esta enzima impide la salida de protones de la célula parietal y su llegada al estómago, bloqueando así toda la secreción gástrica. Para que la secreción ácida se normalice después de la acción del omeprazol, la célula parietal debe sintetizar nuevamente la $H^+/K^+-ATPasa$.

Los IBP son capaces de formar enlaces covalentes con la enzima $H^+/K^+-ATPasa$ y la inhiben de forma irreversible, y como consecuencia también se bloquea la secreción de HCl. Además, la célula parietal tiene que sintetizar una nueva enzima. Esta necesidad de sintetizar de nuevo la enzima determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción ácida. La duración del efecto antisecretor se mantiene durante 3 o 4 días después de la administración de una única dosis.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

La administración oral de estos fármacos obliga a formaciones con cubierta entérica o gastrorresistente para proteger a los IBP de la degradación e inactivación si el fármaco se libera en el medio ácido del estómago. La liberación y absorción del fármaco se produce en el duodeno.

2.3. Vitamina B12.

La vitamina B12 (cobalamina) es una vitamina hidrosoluble del complejo B, que contiene cobalto. Es sintetizada por microorganismos y está presente en el organismo en 2 coenzimas diferentes, la adenosilcobalamina y la metilcobalamina. La ocobalamina es una coenzima necesaria para el correcto funcionamiento de muchas vías metabólicas, como el metabolismo de las grasas y los carbohidratos y la síntesis de proteínas. También se requiere para el crecimiento, la replicación celular, la hematopoyesis y la síntesis de nucleoproteínas y mielina.

La cobalamina se halla presente en alimentos de origen animal, especialmente hígado, riñón, pescado, ostras, carne y productos lácteos; su contenido en los vegetales es mínimo. La deficiencia de vitamina B12, genera síntomas neurológicos que pueden producir lesiones degenerativas del sistema nervioso central (SNC) y anemia megaloblástica. La principal causa de deficiencia de cobalamina es la malabsorción (síndrome de malaabsorción como en la anemia perniciosa). Otras causas posibles son la dieta insuficiente (dietas vegetarianas estrictas), el alcoholismo crónico y la hemorragia crónica.

Se requieren grupos sulfhidrilo (SH) reducidos para metabolizar las grasas y los carbohidratos y para la síntesis de proteínas. La cobalamina ayuda a mantener los grupos SH en la forma reducida que requieren

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

muchos sistemas enzimáticos activados por estos grupos.

La vitamina B12 tiene una actividad biológica idéntica a la del factor antipernicioso existente en el extracto del hígado denominado factor extrínseco. La absorción oral de la cobalamina (factor extrínseco) requiere un ambiente ácido (necesario para liberar la cobalamina de la matriz alimentaria) y la presencia de factor intrínseco (factor gástrico intrínseco, también llamado factor intrínseco de Castle), que es una glucoproteína secretada por las células parietales del estómago. Se forma un complejo vitamina B12-factor intrínseco que, una vez en el íleon, interactúa con un receptor específico presente en las células de la mucosa ileal y es absorbido a la circulación sanguínea.

Tras esta explicación, es fácil entender el motivo de este estudio. Las personas que ingieren de forma crónica un IBP (omeprazol), produce un bloqueo de la acción de las células parietales. Este bloqueo provoca que el estómago no secrete HCl ni factor intrínseco. Como ya hemos visto, el factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B12.

Por esto, deducimos que un tratamiento prolongado con omeprazol causará con el tiempo una deficiencia en el organismo de vitamina B12.

3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

3.1. Inhibidores de la bomba de protones.

Los IBP están considerados como medicamentos de primera línea en las indicaciones aprobadas: **Úlcera gastroduodenal** (20mg una vez al día durante 4 semanas), **erradicación del Helicobacter Pylori** (20mg dos veces al día durante una semana, además de dos antibióticos de los siguientes: amoxicilina, claritromicina y metronidazol), **tratamiento y prevención en pacientes de riesgo de gastropatía por AINE**

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

(antiinflamatorios no esteroideos y antiagregantes) (en la prevención, 20mg al día, y en el tratamiento de una úlcera por AINE 20mg una vez al día durante 4-8 semanas), **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)** (20mg una vez al día durante 4-8 semanas), **dispepsia no ulcerosa** (10mg una vez al día) y el **síndrome de Zollinger-Ellison (Z-E)** (60mg al día).

Actualmente hay disponibles cinco IBP en el mercado: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, los cuales tienen diferencias en sus grupos piridina o benzimidazol, pero son similares en sus propiedades farmacológicas. En este trabajo nos vamos a centrar en el omeprazol.

El omeprazol es el primer fármaco comercializado de los IBP. Es uno de los fármacos más prescritos dentro del Sistema Nacional de Salud español, muy por encima del consumo en otros países del entorno europeo. A pesar de que el omeprazol fue aprobado para uso a corto tiempo, en la práctica clínica se prescribe por largos períodos de tiempo. Su perfil de seguridad se considera alto, aunque aparecen descritas en la ficha técnica diferentes acciones adversas, algunas de ellas, aunque poco o muy poco frecuentes, de carácter grave. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) asociadas con el empleo de IBP pueden ser clasificadas en dos grupos: a corto plazo o primarias y a largo plazo o secundarias. Del 1% al 5% de los pacientes reportan reacciones adversas primarias (cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas y rash), las cuales son comunes al grupo farmacológico y cuyas frecuencias no han sido comparadas entre IBP. Por otro lado, las RAM reportadas con su uso prolongado han sido sujeto de mayores estudios por su importancia clínica. Algunas de estas RAM son:

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

Hipomagnesemia en pacientes tratados durante al menos tres meses y, en la mayoría de los casos, durante un año. También riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año), sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo, si bien parece que existe controversia al respecto.

El uso concomitante de los IBP puede **inhibir competitivamente la activación de clopidogrel** por citocromo P450 2C19 (CYP2C19) y en consecuencia atenuar su efecto antiagregante plaquetario.

Como todos los medicamentos inhibidores de la secreción gástrica de ácido, el omeprazol puede **disminuir la absorción de la vitamina B12** debido a hipo- o aclorhidria.

Otras RAM son el incremento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, eventos perinatales y postnatales adversos con el uso durante el embarazo, nefritis intersticial aguda, que puede desencadenar en insuficiencia renal, inhibición de la absorción de hierro, incremento en el riesgo de neoplasias y neutropenia.

Los estudios que se han revisado sobre el tema demuestran que hay una asociación positiva entre el tratamiento a largo plazo con omeprazol y un déficit de vitamina B12. A pesar de esto, no se ha demostrado que exista una causalidad entre ambos fenómenos, aunque existe una explicación plausible para que exista.

3.2. Vitamina B12.

La vitamina B12, o cobalamina, desempeña un papel clave como coenzima en la síntesis de ADN y en la maduración celular, así como en la síntesis de lípidos neuronales. El organismo humano es incapaz de

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

sintetizarla, por lo que debe aportarse con los alimentos; luego de atravesar el intestino delgado, unida al factor intrínseco, proteína sintetizada por las células parietales del fundus gástrico, su absorción se realiza en el íleon distal; por ello, aunque es secretada por un gran número de bacterias intestinales, el aprovechamiento de la vitamina es mínimo, debido a que la síntesis ocurre en sitios distales del lugar fisiológico de absorción.

La vitamina B12 solamente se encuentra de manera natural en alimentos de origen animal. Los animales incorporan la B12 en sus tejidos, huevos y leche; la cual es previamente sintetizada por microorganismos. Artificialmente, la B12 se encuentra en alimentos fortificados y suplementos.

Los valores normales de vitamina B12 en sangre están entre 246-911pg/ml. Por debajo de ese valor se considera que hay un déficit de vitamina B12, y se medirían otros indicadores del estado de la vitamina que se explican más adelante. Es muy raro que haya un exceso de B12, ya que al tratarse de una sustancia hidrosoluble el exceso se elimina sin problemas por la orina.

Los requerimientos mínimos diarios de cobalamina varían alrededor de 2-5 µg/día y se estima que las reservas corporales y la circulación enterohepática generan un importante ahorro de la vitamina y son suficientes para cubrir los requerimientos diarios, luego de un periodo de 3 a 4 años con déficit de aporte vitamínico.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

Alimento	g o ml	Medidas caseras	Vitamina B ₁₂ (µg)
1 pan (marraqueta)	100	1 unidad	0
Jugo de naranja	250	1 taza	0
Papaya	300	1 unidad grande	0
Lechuga cruda	50	1 taza	0
Espinaca, cocida	180	1 taza	0
Porotos cocidos	180	1 taza	0
Carne, 20% de grasa	85	1 trozo mediano	2,3
Leche, vaca 1% grasa	250	1 taza	1,1
Queso cheddar	28	1 trozo pequeño	0,2
Pescado, salmón cocinado	85	1 trozo mediano	2,8
Huevo entero cocido	50	1 unidad	0,6

Figura 2: Contenido de vitamina B12 en alimentos.

Artículo: "*Folatos y vitamina B12 en la salud humana*".

3.2.1. Epidemiología.

La prevalencia del déficit de vitamina B12 varía entre 5 y 60% según la definición, pero se considera que en países industrializados es aproximadamente el 20%, en pacientes mayores sanos se estima una prevalencia del 12%, pero entre los pacientes mayores enfermos o internados la prevalencia es de 30 a 40%. La incidencia de la enfermedad es de 1:10.000 en Europa del Norte, aunque ocurre en todas las razas, con un pico de incidencia a los 60 años, con un aumento en la frecuencia por encima de esta edad y una relación mujer: hombre de 1,6:1,0 y es mas común en pacientes con historia familiar de ésta o enfermedades asociadas (enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, vitíligo).

3.2.2. Etiología de deficiencia de vitamina B12.

La deficiencia de vitamina B12 se debe usualmente a anemia perniciosa, la cual está asociada hasta con un 80% de casos de anemia megaloblástica. Otras causas de deficiencia son malabsorción de

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

cobalamina ingerida, deficiencia dietaria, alcoholismo crónico, enfermedad de Crohn, celiaquía, cirugías para extirpar ciertas partes del estómago o del intestino delgado (cirugía bariátrica, gastrectomías...), enfermedades hereditarias del metabolismo de la cobalamina y ciertos medicamentos que interfieren con la absorción oral de vitamina B12 como la neomicina (antibiótico), colchicina (antigotoso) y antagonistas de los receptores H2 (antiácidos) y otros medicamentos que pueden disminuir las concentraciones séricas de la vitamina B12 como los anticonceptivos orales.

Los adultos mayores representan el grupo de mayor riesgo debido a una atrofia paulatina de la mucosa gástrica asociada a mayor edad. Los vegetarianos estrictos y los lactantes nacidos de madres deficientes en B12 constituyen grupos de alto riesgo. El estado nutricional de B12 puede ser pobre al evitar alimentos de origen animal específicos como en el lactoovovegetarianismo o al ingerir pocos alimentos de origen animal por razones culturales o económicas.

La atrofia gástrica tipo A se asocia a anemia perniciosa; desorden autoinmune, que produce pérdida total de FI. La atrofia gástrica tipo B se caracteriza por secreción normal de FI, excepto en afecciones severas. En estos casos la B12 unida al alimento es pobremente absorbida.

La anemia perniciosa es la enfermedad causada por deficiencia de vitamina B12, relacionada con la incapacidad del individuo de absorber cobalamina debido a la deficiencia de factor intrínseco por parte de las células parietales. Hay dos mecanismos que alteran la producción de factor intrínseco, el primero se debe a una pérdida de células parietales de la mucosa gástrica (gastritis atrófica) que lleva a la falla en la producción de factor intrínseco y el segundo debido a la presencia de

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

autoanticuerpos bloqueantes en el jugo gástrico (enfermedad autoinmune), que se pueden unir al sitio de unión de la vitamina B12 con el factor intrínseco, evitando así la formación de este complejo.

Las gastrectomías y cirugía bariátrica con resección gástrica también pueden producir deficiencia de B12. Es importante destacar este aspecto dado el crecimiento constante de estas cirugías. La pancreatitis crónica, el síndrome de asa ciega y la infección crónica con *Helicobacter pylori* pueden afectar el estado nutricional de B12.

El metabolismo de B12 se puede afectar con el uso de biguanidas (antidiabético oral), óxido nitroso (anestesia) y neomicina (antibiótico). Otros fármacos reducen la secreción de ácido gástrico y pepsina alterando la liberación de B12 (cimetidina y omeprazol).

3.2.3. Consecuencias de la deficiencia de vitamina B12.

Después del déficit de hierro, la deficiencia de B12 y de folatos, son las causas más importantes de anemia nutricional. Las manifestaciones de deficiencia derivan de una disminución de la síntesis de ácidos nucleicos alterando la maduración nuclear y afectando preferentemente a células con rápida proliferación. Los signos y síntomas se observan principalmente a nivel hematológico y en el caso de B12 además a nivel neurológico. Sin embargo, la sintomatología es más probable de ocurrir en deficiencias muy severas.

- Anemia megaloblástica

Esta enfermedad ocurre cuando el déficit de B12 es severo. La asincronía de la maduración nuclear se evidencia morfológicamente por la aparición de cambios megaloblásticos. A nivel sanguíneo aparece anemia

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

macrocítica (volumen corpuscular medio > 115 fL en adultos y macroovalocitos) con índice reticulocitario disminuido acompañado de neutropenia e hipersegmentación nuclear de los neutrófilos y menos frecuentemente de trombocitopenia. En la médula ósea hay hiperplasia de los precursores eritroides, mieloides y de megacariocitos. La aparición de metamielocitos gigantes es otro cambio característico. Esta alteración está presente en las tres líneas celulares de la médula ósea (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), así como en células no hematopoyéticas con elevado recambio celular (piel, mucosas, epitelio gastrointestinal).

La principal causa de anemia megaloblástica es la carencia de vitamina B12, que a su vez está provocada principalmente por anemia perniciosa, que se manifiesta como fase final de la gastritis atrófica autoinmunitaria.

- Binomio madre-hijo

Los neonatos generalmente presentan suficiencia vitamínica a expensas de depósitos maternos. La deficiencia de B12 en la embarazada puede afectar el almacenamiento fetal de B12. Durante la lactancia, los hijos de madres vegetarianas estrictas o sin diagnóstico de anemia perniciosa pueden afectarse severamente.

- Manifestaciones neurológicas

La deficiencia de B12 puede producir estas manifestaciones en ausencia de alteraciones hematológicas. Se ha descrito mielopatía, neuropatía periférica, deterioro cognitivo y atrofia óptica. La mielopatía está caracterizada por pérdida de mielina seguida de degeneración axonal y gliosis afectando los cordones posteriores y laterales de la médula espinal. Este cuadro clínico es llamado “degeneración combinada

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

subaguda de los cordones posteriores”. Inicialmente se producen disestesias simétricas que comienzan en los pies, alteraciones de la sensibilidad posicional y vibratoria; más tarde se produce ataxia, signo de Babinsky, espasticidad e incontinencia. A nivel central, la deficiencia de B12 puede producir desde disminución de la memoria, a cambios de la personalidad como psicosis y ocasionalmente delirio. Se ha asociado un pobre estado nutricional de B12 con la progresión de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

- Manifestaciones gastrointestinales

Glositis de Hunter (atrofia de papilas linguales que hace que la lengua luzca lisa y brillante), elevación de lactato deshidrogenada y bilirrubina e incluso diarrea y malabsorción. Ocasionalmente úlceras mucocutáneas recurrentes, predisposición para adenocarcinoma gástrico, como resultado de metaplasia intestinal y aclorhidria con posterior sobrepoblación bacteriana (creando aminas carcinogénicas).

- Manifestaciones ginecológicas

Atrofia de la mucosa vaginal e infecciones crónicas urinarias y vaginales (micosis), infertilidad.

3.2.4. Indicadores.

Se usa la medida plasmática de la vitamina B12 (valores normales entre 246-911pg/ml), homocisteína (niveles normales por debajo de 13mmol/L) y ácido metilmalónico (valores normales entre 0,08-0,56 $\mu\text{mol/L}$), ya que estos dos últimos se acumulan en la deficiencia de B12 y se consideran marcadores bioquímicos tempranos. También se ha propuesto que un marcador sensible puede ser la medición de la cobalamina unida a sus transportadores, holotranscobalamina (HoloTC), valores normales por encima de 35 pmol/L, porque ésta representa la cantidad real de

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

cobalamina disponible para las células; en estudios se ha mostrado que es un marcador temprano, pero es muy debatible su verdadera utilidad y la manera apropiada de usarla. Lo recomendado hasta ahora es entonces utilizar, en primera instancia, los niveles de cobalamina en plasma, y si éstos resultan 25% o más por debajo del límite inferior del rango normal (184,5 pg/ml), se confirma el diagnóstico. En cambio, si se encuentran valores de cobalamina en el área gris (entre 184,5 y 246 pg/ml), debe recurrirse a la medida del marcador ácido metilmalónico, si nuevamente este valor queda en el área gris debe repetirse ambas medidas, después de un año, a no ser que el paciente esté sintomático, caso en el cual se debe iniciar tratamiento.

3.2.5. Diagnóstico.

Tradicionalmente, la deficiencia de vitamina B12 se ha definido por signos y síntomas acompañados de bajos niveles séricos. Por definición, la deficiencia clínica de B12 es la presencia de anemia megaloblástica y/o síntomas neurológicos, que revierten con el tratamiento vitamínico. Deficiencia subclínica de B12 es la ausencia de anemia megaloblástica y/o síntomas neurológicos con presencia de alteraciones en los indicadores bioquímicos y respuesta de estos indicadores al tratamiento. El diagnóstico de anemia megaloblástica se realiza con hemoglobina menor de 13 g/dL, en hombres, y menor de 12 g/dL, en mujeres, volumen corpuscular medio mayor de 115 fL y disminución de cobalamina menor de 350 pg/mL.

El gold standard para evaluar absorción de vitamina B12 es el test de Schilling, el cual se divide en dos tipos. Schilling I, el cual consiste en medir la absorción de la cobalamina, determinando cuanto de la cobalamina radiomarcada es excretada en orina en 24 a 48 horas y el test de Shilling II en el cual se administra junto a la cobalamina factor

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

intrínseco, el cual debe normalizar la absorción en anemia perniciosa, pero no así en malabsorción intestinal.

Actualmente esta prueba está casi en desuso.

3.2.6. Tratamiento.

El tratamiento de deficiencia de B12 se puede realizar a través de fórmulas orales, nasales o inyectables. Su biodisponibilidad y efectividad requiere mayor investigación. En deficiencia clínica como anemia perniciosa usualmente se suministra 1 mg B12 intramuscular diario durante una semana, luego 1 mg B12 semanal por 4 semanas y si persiste la causa (ej. resección íleon terminal) 1 mg B12 mensual de por vida. Por este motivo, se recomienda discutir con el paciente la duración de la terapia y la necesidad de seguimiento cuando la causa subyacente es desconocida. La respuesta al tratamiento provee confirmación diagnóstica. La respuesta hematológica comienza aproximadamente 1 semana después de iniciado el tratamiento. No existe claridad sobre la respuesta a nivel neurológico. Se estima que fluctúa entre 3-12 meses. Un estudio realizado en adultos mayores aparentemente sanos con niveles de B12 sérica < 120 pmol/L, mostró la presencia de alteraciones neurológicas desmielinizantes en fibras aferentes de diámetro grueso periféricas, con notoria reversibilidad, principalmente en los nervios sensitivos, después de 4 meses de recibir el tratamiento con 10 mg B12 intramuscular.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio tratará de dar respuesta a la siguiente pregunta:

"¿La ingesta crónica de omeprazol en pacientes adultos produce a largo plazo una carencia de vitamina B12?"

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

Debido al gran aumento en el número de personas que consumen omeprazol en su día a día, es importante tratar de mentalizar tanto a las personas que lo consumen, como a sus familiares, profesionales sanitarios y farmacéuticos, que los IBP y, en este caso, el omeprazol, pueden tener efectos adversos muy indeseables a largo plazo.

El problema es que mucha gente lo toma injustificadamente, sin tener ninguna afección gastrointestinal, simplemente para prevenir una mala digestión o por rutina. Incluso hay profesionales que lo recetan por la polifarmacia que pueda tener un paciente, aunque el resto de la medicación no afecte al tracto gastrointestinal.

También es importante destacar que el omeprazol es un fármaco sujeto a prescripción médica, pero la realidad es que en cualquier farmacia te lo facilitan aunque no la tengas.

Por estas razones es importante que la gente entienda los problemas que puede causar este tratamiento a largo plazo. Además de concienciar a los facultativos de la necesidad de solicitar análisis de vitamina B12 plasmática en los pacientes a tratamiento crónico con omeprazol.

5. HIPÓTESIS

Como ya he explicado en el apartado del recuerdo anatomofisiológico, es fácil entender que, fisiológicamente hablando, un tratamiento a largo plazo con omeprazol debe disminuir los niveles en sangre de la vitamina B12.

Por eso en la hipótesis alternativa los resultados mostrarán un descenso significativo en los niveles séricos de vitamina B12 aproximadamente en un 35% (según estudios anteriores) de los pacientes pertenecientes al

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

grupo experimental (que están a tratamiento crónico con omeprazol), produciendo en algunos usuarios anemia megaloblástica (acompañada de sus síntomas: cansancio, falta de apetito, parestesias...) y, mas tarde, déficit neurológico.

Además se espera que algunos pacientes padezcan la sintomatología propia del consumo crónico de omeprazol, como puede ser hipomagnesemia (lo que favorece la osteoporosis y facilita la rotura de los huesos), déficit de hierro, aumento en la incidencia de infecciones...

En la hipótesis nula se espera que no se vean afectados los niveles séricos de cobalamina de ningún paciente que forme parte del estudio.

6. OBJETIVOS

6.1. Generales.

-Demostrar que el tratamiento crónico con omeprazol disminuye a largo plazo los niveles plasmáticos de vitamina B12

6.2. Específicos.

-Conocer otras variables de los pacientes que los puedan hacer mas propensos al déficit vitamínico (sexo, talla, altura, peso, dieta, intervenciones quirúrgicas, ingesta de otros fármacos, etc...).

-Establecer una causalidad que ayude a concienciar a las personas del riesgo que supone la ingesta crónica de omeprazol.

-Establecer una causalidad que ayude a concienciar a los facultativos de la importancia de solicitar análisis de vitamina B12 plasmática en estos pacientes.

7. METODOLOGÍA

El estudio se realizará en el Centro de Salud de O Val. Los profesionales que trabajan en este organismo se han comprometido a detectar a todos los pacientes que acudan al centro que tomen omeprazol de forma crónica y a aquéllos que no lo tomen.

En el momento en el que los pacientes sean detectados por los profesionales y cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (los cuales se especifican más adelante), los profesionales les invitarán a participar en el estudio. En ese momento se les dirá a los pacientes a qué grupo experimental pertenecerán: al grupo control en caso de no estar a tratamiento crónico con omeprazol o al grupo experimental en el caso de que si que estén a tratamiento crónico con omeprazol.

Se explicará que el estudio trata de demostrar que el tratamiento crónico con omeprazol disminuye los niveles plasmáticos de vitamina B12. Para ello se dividirán en 2 grupos (grupo control y experimental), se les entregará a todos, un cuestionario que tendrán que rellenar sobre las características de cada uno que puedan afectar a sus niveles de vitamina B12 (edad, peso, talla, tratamiento, antecedentes, dieta...) y se realizará una extracción sanguínea cada 3 o 4 meses, según cómo les venga mejor a los participantes, durante 3 años.

Una vez terminada la explicación sobre el estudio se les entregará el consentimiento informado junto con unas hojas informativas del estudio. Deberán leerlo allí y realizar las preguntas que consideren oportunas. Podrán llevarse el consentimiento para plantearse si participar o no en el estudio con tiempo.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

Si deciden apuntarse se entregará en el momento el cuestionario, que podrán rellenar en el centro de salud o llevárselo a sus domicilios para contestar con calma y entregarlo en otro momento en el Centro de Salud de O Val.

Habrà un tiempo de 3 meses para captar a los participantes del estudio, entregarles el consentimiento informado y, en caso de que lo firmen, entregarles el cuestionario. Una vez pasados los 3 meses, aquellos usuarios que no hayan entregado los cuestionarios serán excluidos del estudio. Pasado ese tiempo, se comenzará a citar a los pacientes para realizar la primera extracción sanguínea. Después de una extracción se dará la cita para la siguiente. En caso de que no puedan acudir a la extracción se les facilitará otro día.

Las extracciones sanguíneas se realizarán los martes y jueves de cada semana, por ser los días de las extracciones sanguíneas y los días que se transportan las muestras al laboratorio.

Las muestras de sangre se obtendrán en el Centro de Salud de O Val, y se enviarán a analizar al laboratorio del hospital Arquitecto Marcide de Ferrol (con el que previamente se ha acordado su participación en el estudio). Los volantes para realizar las extracciones sanguíneas serán realizados por los médicos del Centro de Salud de O Val.

7.1. Tipo de estudio.

Se trata de una estudio de cohortes, prospectivo de basa poblacional.

7.2. Ámbito del estudio.

El estudio se llevará a cabo en el ámbito de la atención primaria de salud de la Gerencia de Ferrol, en el Centro de Salud de O Val. Todos los profesionales (médicos, enfermera y administrador) están de acuerdo y no tienen ninguna objeción con la realización del estudio. Se muestran ampliamente cooperadores.

Se eligió este centro de salud por la amistad que se entabló con sus profesionales en el período de prácticas, y por tratarse de profesionales comprometidos con la salud y el bienestar de las personas a su cargo.

7.3. Período de estudio.

El estudio durará 3 años, en los que se valorarán cada 3 - 4 meses (para dar margen de elegir fecha a los participantes) los niveles séricos de cianocobalamina de los pacientes a estudio. Es importante recordar que, aunque el estudio dure tanto tiempo, las personas que participen en él pueden decidir abandonarlo por cualquier motivo en cualquier momento sin dar explicaciones, tal y como se explica en el consentimiento informado que se le dará a cada uno de ellos. Los pacientes que abandonen el estudio serán excluidos del análisis estadístico si así lo desean.

7.4. Criterios de inclusión.

- Paciente mayor de 18 años.
- Debe estar a tratamiento crónico con omeprazol con un mes de antelación, sin importar la dosis, para pertenecer al grupo experimental y no debe estar a tratamiento crónico con omeprazol para pertenecer al grupo control.

7.5. Criterios de exclusión.

- Paciente que consuma habitualmente drogas o alcohol.
- Pacientes con dietas vegetarianas o lactoovovegetarismo, o que no consuman carne por sus creencias religiosas.
- Pacientes que estén a tratamiento con vitamina B12.
- Gastrectomizados o intervenidos en íleon, enfermos de Crohn, pacientes con insuficiencia pancreática, gastritis atrófica, anemia perniciosa, celíacos, sobrecrecimiento bacteriano.
- Pacientes consumidores de otros fármacos que interfieren con la absorción de B12 como la metformina, ranitidina, neomicina, colchicina, colestiramina, etc...

7.6. Reclutamiento de profesionales.

Se propone a los profesionales del Centro de Salud de O Val la posibilidad de participar en el estudio. Los dos médicos (Portal González Lorenzo y Miguel de Santiago Boullón), las enfermeras (Sara y Mercedes) y el administrador (Francisco) acceden a participar en el estudio el tiempo que dure éste, salvo causa mayor.

También se propone participar a los técnicos del laboratorio del Arquitecto Marcide, los que también aceptan y se muestran muy cooperadores.

7.7. Reclutamiento de pacientes.

Los pacientes se captarán en sus visitas al centro de salud. Los profesionales que estén a su cargo, comprobarán en las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años que acudan a sus respectivas consultas si están a tratamiento crónico con omeprazol. En caso afirmativo les propondrán participar en el estudio como parte del grupo experimental y en caso negativo como parte del grupo control.

No se ofrecerá la posibilidad de participar en el estudio a aquellos usuarios que no cumplan los criterios de inclusión o cumplan algún criterio

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

de exclusión.

7.8. Justificación del tamaño muestral.

Para calcular el número de personas que deben de integrar cada grupo del estudio (grupo experimental y grupo control) utilizo la fórmula de comparación de dos proporciones junto a la hipótesis bilateral, que es la más conservador. Los datos son los siguientes:

- Nivel de riesgo (α) de 0,05, cuyo valor Z correspondiente en una hipótesis bilateral (Z_α) es de 1,960.
- Poder estadístico ($1-\beta$) de 0,80 (80%), cuyo valor Z correspondiente (Z_β) es de 0,842.
- Valor de la proporción en el grupo control (p_1) del 35% (0,35), obtenido por la bibliografía.
- Valor de la proporción en el grupo experimental (p_2) del 60% (0,6), para considerarlo clínicamente relevante.
- Media de las dos proporciones [$p = (p_1+p_2)/2$] de 0,475.

$$n = \frac{[Z_\alpha * \sqrt{2p(1-p)} + Z_\beta * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Comparación de dos proporciones.

Realizando el cálculo con los datos anteriores, obtenemos que cada grupo del estudio (experimental y control) debe estar compuesto por 61 pacientes, con un total de 122 pacientes que deben participar en el estudio para que éste sea estadísticamente válido.

7.9. Mediciones.

Se valorarán las diferentes características de los participantes que puedan interferir en sus niveles séricos de vitamina B12 mediante un

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

cuestionario. Al final del estudio se analizará estadísticamente cuáles de esas variables están relacionadas con el déficit vitamínico. Esas mediciones son: Edad, sexo (en caso de ser mujer, si está o no en edad fértil), peso, talla, dieta, antecedentes personales y familiares, si está tomando o no omeprazol de forma crónica (en caso afirmativo motivo, dosis, pauta, marca comercial y tiempo que lo lleva tomando) y el tratamiento tanto crónico como agudo (deberá responder el fármaco, la dosis, la pauta, la marca comercial y el tiempo que lleva tomándolo). Además se pedirán el nombre y apellidos del participante y al menos un número de teléfono para poder estar en contacto.

Se medirán los niveles séricos de cobalamina en los pacientes del estudio cada 3-4 meses durante 3 años. Las muestras de sangre se obtendrán en una bioquímica (tubo de analítica con el tapón amarillo).

7.10. Limitaciones del estudio.

- Viajes, traslados, cambios de domicilio... de las personas que participen en el estudio.
- Pacientes que olviden tomar el tratamiento.
- Pacientes que olviden acudir al centro de salud para realizar las extracciones sanguíneas.
- A la hora de realizar el reclutamiento de pacientes (aquéllos que acudan al centro de salud), se está sesgando la muestra de pacientes, ya que acudirán al centro de salud aquéllas personas que tengan algún problema relacionado con su salud. Por lo que el muestreo no será aleatorio, sino sistemático.
- Se realiza un sesgo de memoria al hacer que los pacientes cubran el cuestionario ya que pueden olvidar datos de importancia para la validez del estudio.
- El cuestionario utilizado no está validado por ninguna entidad

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

correspondiente, por lo que no se ha demostrado su verdadera utilidad.
-Escaso control de factores de confusión en los estudios observacionales.

7.11. Estrategia de análisis estadístico.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresarán como **media** y **desviación típica** (expresa la dispersión de la distribución y se expresa en las mismas unidades de medida de la variables). Se estudiará la causalidad del tratamiento crónico con omeprazol y el déficit de vitamina B12 comparando ambos grupos mediante la **diferencia significativa** (indica si existe o no una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo experimental) y el **riesgo relativo** (indica la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad en los expuestos a un factor de riesgo en relación al grupo de los no expuestos).

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje.

La comparación de medias se realizará por medio del **test T-Student** (en caso de tratarse de una distribución normal de datos) o **test de Mann-Whitney** (prueba no paramétrica, en caso de que se trate de una distribución no gaussiana) según procediese tras comprobar la normalidad de las variables con el **test de Kolmogorov-Smirnov** (compara la función de distribución acumulada de los datos observados con la de una distribución normal, midiendo la máxima distancia entre ambas curvas, para determinar si se trata de una distribución normal o no) La asociación de variables cualitativas se estimará por medio del **estadístico Chi-cuadrado** (permite determinar si dos variables cualitativas están asociadas o no) o **exacto de Fisher**. Para determinar la asociación de diferentes variables entre sí se utilizarán modelos de regresión lineal múltiple y logística.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

8. PLAN DE TRABAJO

- Revisión bibliográfica:** A realizar por el equipo investigador (2 meses).
- Diseño del estudio:** A realizar por el equipo investigador (1 mes).
- Solicitud de evaluación por el comité de ética:** A realizar por el equipo investigador (1 mes)
- Aprobación del estudio por el comité de ética:** 3 meses
- Selección de los pacientes:** A realizar por los profesionales sanitarios del Centro de Salud de O Val (5 meses).
- Periodo para que los participantes firmen el consentimiento informado y cubran y entreguen el cuestionario:** 3 meses
- Periodo de extracciones sanguíneas:** Los volantes para las extracciones sanguíneas los realizarán los médicos del centro de salud, las extracciones sanguíneas las realizarán las enfermeras del centro de salud y el análisis de las muestras las realizarán los técnicos del laboratorio del hospital Arquitecto Marcide (3 años).
- Organización y análisis de los datos y resultados:** A realizar por el equipo investigador y las matemáticas de la UICEC A Coruña (1 mes).
- Difusión de los resultados:** A realizar por el equipo investigador (1 mes).

El tiempo aproximado de duración del estudio será de 4 años y 5 meses, desde Febrero de 2017 a Junio de 2021.

Fase del estudio	Febrero-Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio-Agosto 2017	Septiembre 2017 -Enero 2018	Febrero-Abril 2018	Mayo 2018 -Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021
Revisión bibliográfica	X								
Diseño del estudio		X							
Solicitud de evaluación por el comité de ética			X						
Aprobación del estudio				X					
Selección de los pacientes					X				
Recogida de cuestionarios						X			
Extracciones sanguíneas							X		
Análisis de datos y resultados								X	
Difusión de los resultados									X

Tabla I: Plan de trabajo gráfico y estructurado.

9. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará siempre respetando lo establecido en los siguientes documentos:

- La Declaración de Helsinki (1964) de la Asociación Médica Mundial (AMM).
- El Convenio relativo a los Derechos Humanos y Biomedicina (BOE núm.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

251, de 20 de octubre de 1999).

-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 3/2001, del 28 de mayo Reguladora del Consentimiento Informado y de la Historia Clínica de los Pacientes.

-Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica.

-Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.

-Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Aunque en el cuestionario se pregunten nombre, apellidos y número de teléfono, los datos recogidos serán codificados con un valor numérico, de forma que tan solo el equipo de investigación tendrá acceso a esa información. Además, tal y como se especifica en el cuestionario, todas las preguntas a cubrir serán de carácter voluntario. Nadie tendrá que responder a nada que no quiera responder, aunque se garantiza su total confidencialidad.

En el consentimiento informado se explica el proceder del estudio, los riesgos e inconvenientes que puedan tener sus participantes. También se explica de forma clara que no es obligatoria la participación en el estudio, y se puede abandonar en cualquier momento sin dar explicaciones. En el consentimiento informado se garantiza que la relación y la forma en cómo traten los profesionales sanitarios al paciente no cambiarán en lo mas mínimo.

El estudio será evaluado por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (CAEIG), cuyo impreso de solicitud de evaluación está adjuntado en los anexos.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

10. PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

10.1. Congresos.

- Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
- Congreso Internacional y Nacional de Innovaciones en Psicología y Salud Mental (Colombia).
- Jornadas Nacionales de Innovación y Salud en Andalucía.
- Seminario Nacional de Enfermería: Desafíos Actuales e Innovaciones en la Práctica de Enfermería (Colombia).
- Congreso de Medicina Familiar (Panamá).

10.2. Revistas.

- "*Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica*". (España; Factor de impacto – 0,119).
- "*Enfermería Clínica*". (España; Factor de impacto – 0,245).
- "*Nure Investigación*". (España; Factor de impacto – 0,279).
- "*Gastroenterología y hepatología*". (España; Factor de impacto – 0.800).
- "*Revista de Psiquiatría y Salud Mental*". (España; Factor de impacto – 1,605).
- "*Neurología*". (España; Factor de impacto – 1,790).
- "*International Journal of Nursing Studies*". (Estados Unidos; Factor de impacto – 0,314).
- "*Journal of Advanced Nursing*". (Reino Unido; Factor de impacto – 0,192).

Se han seleccionado estos congresos y revistas en función de su materia, país y factor de impacto. Introducir el estudio en diversos países aumentará el número de citas y su repercusión en la población.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

11. FINANCIAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

11.1. Recursos necesarios.

-Infraestructura: El Centro de Salud de O Val y el laboratorio del hospital Arquitecto Marcide.

-Recursos humanos: Todos los profesionales, tanto del centro de salud como los técnicos de laboratorio se han comprometido a participar en el estudio de forma gratuita siempre que se realice en sus horarios laborales (De lunes a viernes en horario de 8:30 de la mañana a 14:30 de la tarde). Además, se contará con el asesoramiento de 2 matemáticas de la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UICEC A Coruña), María Teresa Seoane Pillado y Vanesa Balboa Barreiro.

-Gastos de material:

Papel: 100 hojas – 1,66€. Para consentimiento informado, cuestionarios, resultados de los análisis, citas... (Calculo unas 2500 hojas, que supondrían un gasto de 41,50€).

Tinta de impresora: 1 cartucho – 17,90€ (Calculo 1 cartucho para cada 300 hojas, por lo que se necesitarían 9 cartuchos, que supondrían un gasto de 160€)

Bolígrafos: 1 bolígrafo – 0,36€ (Calculo unos 10 bolígrafos, que supondrían un gasto de 36€).

Guantes desechables: 1 caja de 100 unidades – 3,90€. (Calculo 2 guantes para cada extracción, por lo que se necesitarían 4.500 guantes, lo que supondría un gasto de 175,50€)

Compresores: 1 compresor – 0,36€ (Calculo 1 compresor para cada mes, por lo que se necesitarían 36 compresores, que supondrían un gasto de 13€).

Gasas: 5 gasas – 1,33€. (Calculo 5 gasas para cada extracción sanguínea, por lo que se necesitarían 11.000 gasas, que supondrían un

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

gasto de 2.926€).

Alcohol 96º: 1 botella de 250 ml – 1,25€. (Calculo una botella para cada 100 extracciones sanguíneas, por lo que se necesitarían 22 botellas, lo que supondría un gasto de 27,50€).

Palomillas: 1 caja de 100 unidades – 22,11€. (Calculo un palomilla para cada extracción sanguínea, por lo que se necesitarían 2.200 palomillas, lo que supondría un gasto de 485€).

Campanas con adaptador para tubo de vacío: 1 caja de 100 unidades – 27,04€. (Calculo una campana para cada extracción sanguínea, por lo que necesitarían 2.200 campanas, lo que supondría un gasto de 595€).

Tubos de bioquímica de 5ml: 1 caja de 100 unidades – 32,53€. (Calculo un tubo de bioquímica para cada extracción sanguínea, por lo que necesitarían 2.200 tubos, lo que supondría un gasto de 715€).

Esparadrapo: 1 caja con 12 esparadrapos – 52,79€. (Calculo un esparadrapo para cada 50 extracciones sanguíneas, por lo que necesitarían 44 esparadrapos, lo que supondría un gasto de 211€).

Análisis de vitamina B12 de las muestras sanguíneas: 1 análisis – 19€ en el laboratorio Echevarne. (Calculo 1 análisis para cada muestra de sangre, por lo que necesitarían 2.200 análisis, lo que supondría un gasto de 41.800€).

-Gastos en viajes: El transporte de las muestras se realizará con el transporte de muestras que no pertenezcan al estudio, por lo que no habrá que pagarlo.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

11.2. Posibles fuentes de financiación.

-Se solicitará la Ayuda de Formación en Gestión de la Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III.

-En caso de que se necesite más financiación por el largo periodo del estudio se solicitará una Beca Post-Especialización de la Fundación Profesor Novoa Santos.

Se escogieron estas subvenciones por ser las únicas que se ajustasen al tema del estudio y al periodo que dure éste.

12. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

-Se realizó una búsqueda en la biblioteca A Casa do Patín, situada en Esteiro (Ferrol), en el 2º piso, zona de enfermería. Se buscó en las asignaturas de fisiología, anatomía, farmacología y gastroenterología.

-Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las siguientes bases de datos:

1- Cochrane Plus: Se buscó a través de los caracteres "Omeprazol AND Vitamina B12" para que apareciesen en el título o en el resumen del artículo. Además, se acotó la búsqueda a artículos publicados entre 2012 y 2017. Se obtuvieron 0 resultados.

2- Pubmed: Se buscó a través de los caracteres "Omeprazole AND Vitamina B12", en aquellos artículos cuyo texto completo estuviese disponible y se publicasen en los últimos 10 años. Se obtuvieron 11 resultados.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

3- Google académico: Se buscó a través de los caracteres "Omeprazol y vitamina B12", artículos que fuesen publicados entre el 2012 y el 2017 y en cualquier idioma. Se obtuvieron 534 resultados.

También se buscó a través de los caracteres "Anemia perniciosa" en cualquier idioma, de los cuáles se revisaron 3 de ellos.

13. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Rodney A. Rhoades, David R. Bell. Fisiología Médica. Fundamentos de Medicina Clínica. 4ºed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;2013.
- 2) Susan K. Grove, Jennifer R. Gray, Nancy Burns. Investigación en enfermería. Desarrollo de la práctica enfermera basada en la evidencia. 6ºed. España: Elsevier; 2016.
- 3) Linda Lane Lilley, Robert S. Aucker. Enfermería Mosby. Farmacología en Enfermería. 2ºed. Madrid: Harcourt; 1999.
- 4) Richard L. Drake, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell. Anatomía para estudiantes. 1ºed. Madrid: Elsevier; 2005.
- 5) Robin R. Preston, Thad E. Wilson. Fisiología. 1ºed. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- 6) Dee Unglaub Silverthorn. Fisiología Humana. Un enfoque integrado. 6ºed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2013.
- 7) Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Jun;41(11):1162-1174. [PubMed]

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

- 8) Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista médica de Chile* 2012;140(11):1464-1475.
- 9) Camacho Mora IA, Gracia Vásquez SL, González Barranco P, Rodríguez Marroquín MB, Chávez García MJ. Detección de posibles efectos secundarios del omeprazol en pacientes con terapia a largo plazo en la clínica de servicios médicos de la Universidad Autónoma de Nuevo León. *Química hoy.Chemistry sciences* 2014;4(A):32-33.
- 10) Cardona-Ospina JA, Medina-Morales DA, Rodríguez-Morales AJ, Machado-Alba JE. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2016;31(4).
- 11) Caricol FC. Seguridad del omeprazol: ¿ es adecuada la duración de los tratamientos. *Farm Comunitarios* 2015;7(1):5-9.
- 12) Contreras Zúñiga E, Ramírez Cheyne JA, Vallejo Serna RA, Zúñiga Correa LP. Anemia perniciosa: descripción de un caso clínico. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2008;23(1):83-88.
- 13) González-Martínez KI, Farell-Rivas J, Bautista-Piña V. Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B 12. *Medicina Interna de México* 2016;32(3).

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

- 14) 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):2435-2442.
- 15) Regalado Veloz AI, Sánchez Perera LM, Mancebo Dorvigny B. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. *Revista Cubana de Farmacia* 2012;46(1):127-137.
- 16) Rodríguez Arciniegas DE, Marulanda Fernández H, Lúquez Mindiola AJ. Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de bomba de protones 2015.
- 17) Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutrición Hospitalaria* 2014;29(6):1394-1400.
- 18) Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998 May;104(5):422-430. [PubMed].
- 19) Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010 May 21;16(19):2323-2330. [PubMed]

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

- 20) Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. Expert review of clinical pharmacology 2013;6(4):443-45.
- 21) García Torrecillas JM, Ataz López P, Rojas Ortiz AM, Bendezú García RÁ, Fernández Sánchez C, Berenguel Ibáñez MM, et al. ¿Son seguros los inhibidores de la bomba de protones? En: Juan Manuel García Torrecillas y Héctor Mateo Carrasco, editor. Sesiones Hospitalarias 2011-2012 Complejo Hospitalario Torrecárdenas. 1º ed. Almería: Complejo Hospitalario Torrecárdenas; 2012. p. 39-52.
- 22) Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede web]. Lugo: Laboratorios Asociados Nupel S.L., 2006 [actualizado en septiembre 2006; acceso el 19 de abril de 2017]. Ficha técnica Omeprazol Nupral [10 pantallas]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima//pdfs/es/ft/68041/FT_68041.pdf
- 23) ACIS, Axencia de Coñecemento en Saúde [sede web]. Galicia: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade y Servicio Galego de Saúde [acceso 27 de abril de 2017]. Modelos de documentos [1 página]. Disponible en: <http://acis.sergas.es/Paxinas/web.aspxtipo=paxtab&idLista=3&idContido=83&migtab=83&idTax=15534>.

- 24) MedlinePlus, Información de salud para usted [sede web]. España: Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU; 1998 – [actualizada el 6 de junio de 2017: acceso el 23 de abril de 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/.com>
- 25) Fistera.com, Atención Primaria en la Red [sede web]. La Coruña: Fistera.com; 1990 [actualizada 10 de diciembre de 2001; acceso 18 de abril de 2017]. La distribución normal [aproximadamente 20 pantallas]. Disponible en: http://www.fistera.com/mbe/investiga/distr_normal/distr_normal.asp#top.com
- 26) Fistera.com, Atención Primaria en la Red [sede web]. La Coruña: Fistera.com; 1990 [actualizada 23 de marzo de 2001; acceso 18 de abril de 2017]. Métodos paramétricos para la comparación de dos medias. t de Student [aproximadamente 16 pantallas]. Disponible en: http://www.fistera.com/mbe/investiga/t_student/t_student.asp.com
- 27) Fistera.com, Atención Primaria en la Red [sede web]. La Coruña: Fistera.com; 1990 [actualizada 17 de agosto de 2007; acceso 18 de abril de 2017]. Métodos no paramétricos para la comparación de dos muestras [aproximadamente 16 pantallas]. Disponible en: <http://www.fistera.com/mbe/investiga/noParametricos/noParametricos.asp.com>

- 28)Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [sede web]. La Coruña: Fisterra.com; 1990 [actualizada 1 de diciembre de 2010; acceso 19 de abril de 2017]. Determinación del tamaño muestral [aproximadamente 9 pantallas]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp.com>
- 29)DH Material Médico [sede web]. Barcelona: DH Material Médico.com ;1994 [actualizado 17 de mayo de 2017; acceso 12 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.dhmaterialmedico.com>

14. ABREVIATURAS

- IBP: Inhibidor de la Bomba de Protones.
- HCl: Ácido Clorhídrico.
- FI: Factor Intrínseco.
- Na: Sodio.
- K: Potasio.
- H⁺: Protón.
- Cl: Cloro.
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- SH: Sulfhidrilo.
- AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos.
- ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.
- RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.
- CYP2C19: Citocromo P450 2C19.
- HoloTC: Holo Transcobalamina.
- CAEIG: Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia.
- UICEC: Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos.
- µg: micro gramos= 10^{-6} gramos.
- fL: fento Litro= 10^{-15} Litros.
- mmol: milimol= 10^{-3} moles.
- pmol: picomol= 10^{-12} moles.

15. ANEXOS

15.1. Cuestionario.

CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DE LOS POSIBLES FACTORES DE RIESGO DE DÉFICIT DE VITAMINA B12

Hola, quiero aprovechar este cuestionario para agradecerle en nombre de todo el equipo de investigación que haya decidido participar en el presente estudio. Le aseguro que haremos todo lo posible para facilitarle su colaboración.

Este cuestionario está dirigido a personas adultas que hayan aceptado participar en el estudio "Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12". Usted puede estar tomando o no omeprazol de forma crónica, en ambos casos es muy valiosa para nosotros su participación.

Lo que queremos encontrar con este cuestionario son las posibles características de las diferentes personas que puedan alterar de alguna manera sus niveles en sangre de vitamina B12.

Gracias a la información que obtengamos de este cuestionario, podremos definir qué variables afectan a los niveles de vitamina B12 y cuáles no.

Es importante que si en algún momento sufre cansancio, falta de apetito, hormigueo en manos y pies o algún problema neurológico contacte con nosotros, ya que puede deberse a un déficit de vitamina B12.

Aunque lo primero a contestar sea su nombre y apellidos, le aseguro que sus datos personales estarán codificados con un valor numérico de tal forma que solo el equipo de investigación pueda acceder a ellos, tal y como se explica en el Consentimiento informado.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

Recalco que ninguna de las preguntas es de respuesta obligatoria, puede contestar a lo que usted crea conveniente y dejar en blanco las que quiera sin ningún tipo de inconveniente, aunque agradecemos que conteste a todas las preguntas.

Ahora comienza el cuestionario, tómese el tiempo que necesite y conteste lo mejor que pueda.

Nombre:

Apellidos:

Sexo:

Edad:

En caso de ser mujer: ¿**Está en edad fértil?** **Si ()** **No()**

Peso (Kg):

Talla (m):

Dieta (número aproximado de veces que toma a la semana los siguientes productos, rodear el número correcto):

-Carne 0 1 2 3 4 5 6 7

-Pescado 0 1 2 3 4 5 6 7

-Huevos 0 1 2 3 4 5 6 7

Antecedentes personales (enfermedades, cirugías...)

Antecedentes familiares (enfermedades de mala absorción, enfermedades genéticas, cáncer...)

¿Está tomando omeprazol de forma crónica?

-Si ()

No ()

En caso afirmativo conteste: En caso negativo no contestar.

-Motivo por el que toma omeprazol:

-Dosis:

-Pauta:

-Marca comercial:

-Tiempo que lo lleva tomando:

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

Medicación que está tomando ahora (crónica o aguda) Si no toma medicación dejar en blanco.

<u>Fármaco</u>	<u>Dosis</u>	<u>Pauta</u>	<u>Marca comercial</u>	<u>Tiempo que lo lleva tomando</u>

Teléfono de contacto (en caso de duda o para avisar de las fechas de las extracciones sanguíneas)

-

-

Si en cualquier momento del estudio desea conocer sus datos clínicos o abandonar el estudio, por favor, póngase en contacto con nosotros en el correo electrónico: XXXXXXXXXX

Muchas gracias por su participación.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

15.2. Modelo de hoja informativa del estudio.**MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN DE TIPO OBSERVACIONAL QUE NO EVALÚAN MEDICAMENTOS NI PRODUCTOS SANITARIOS**

Título del estudio: Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12.

INVESTIGADOR: José María Gude López

CENTRO: Centro de Salud de O Val

Este documento tiene como objetivo ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Ferrol.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que necesite para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Vd. puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo del presente estudio es demostrar que el tratamiento crónico con omeprazol provoca a largo plazo un déficit de vitamina B12.

Debido a que cada vez hay mas personas que están a tratamiento crónico

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

con omeprazol por muchos motivos, algunos justificados y otros no justificados, es importante conocer sus efectos secundarios a largo plazo, para poder prevenirlos y que no sean una amenaza para los consumidores de este fármaco.

Para poder realizar correctamente el estudio se necesita un grupo de personas que estén a tratamiento crónico con omeprazol y otro grupo que no lo esté tomando. A ambos grupos se les entregará un cuestionario y se someterán a una extracción sanguínea cada 3 o 4 meses, según le venga mejor al participante.

¿Por qué me ofrecen participar a mi?

Usted es invitado a participar porque se encuentra actualmente con un tratamiento crónico de omeprazol (en caso de pertenecer al grupo experimental) o porque no está a tratamiento crónico con omeprazol (en caso de pertenecer al grupo control) y cumple los criterios de inclusión y ninguno de exclusión del estudio.

¿En qué consiste mi participación?

En el caso de que usted decidiese participar en el estudio tendrá que cubrir un cuestionario sobre las diferentes características que tenga que puedan afectar a sus niveles plasmáticos de vitamina B12, además de realizar varias extracciones sanguíneas a lo largo del estudio, una extracción cada 3 o 4 meses en el Centro de Salud de O Val. Las muestras de sangre se trasladarán al hospital de Ferrol Arquitecto Marcide, donde se analizarán para conocer sus niveles de vitamina B12.

Las fechas de las extracciones le serán facilitadas por los profesionales sanitarios del Centro de Salud de O Val.

Una vez que termine el estudio, no se tiene previsto realizar mas, por lo

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

que es improbable que volvamos a contactar con usted para participar en otro estudio.

Su participación tendrá una duración total estimada de 3 años. Durante ese tiempo, usted tendrá que cubrir el cuestionario al empezar el estudio, lo que le podrá llevar unos 10-15 minutos, y deberá acudir a realizar las extracciones sanguíneas al Centro de Salud de O Val, a lo que le tendrá que dedicar unos 30 minutos cada 3 o 4 meses.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación. En todo caso le informaremos de los motivos de su retirada.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene?

Las molestias que puede pasar usted son las de tener que cubrir el cuestionario con algún dato personal (que puede decidir no contestar) y las relacionadas con las extracciones sanguíneas. El día de la extracción tendrá que acudir al centro de salud en ayunas. Allí le darán un pinchazo en un brazo con una aguja y le extraerán una pequeña cantidad de sangre (5ml). Existe una pequeña posibilidad de infección por atravesar la piel con una aguja.

No tendrá que esperar su vez en el centro de salud porque sus extracciones serán siempre las primeras en realizarse, a no ser que, por cualquier motivo no llegue a tiempo, en cuyo caso se le realizará la extracción cuando se pudiese, sin demorarlo mucho.

Con esto lo que buscamos es que usted sufra los menores inconvenientes posibles por participar en el estudio.

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos y poco claros sobre el tratamiento crónico con omeprazol y la carencia de vitamina B12. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

También podrá recibir los resultados de las pruebas que se realicen con sus muestras si así lo solicita dirigiéndose al investigador. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos y muestras?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se realizará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todos momento, usted podrá acceder a sus datos, oponerse , corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador.

Solo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, a lo exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos y muestras biológicas serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de forma **CODIFICADA**, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quién pertenecen.

El responsable de la custodia de los datos y muestras es José María Gude López, y el lugar de realización de los análisis previstos en este estudio es el Centro de Salud de O Val.

Al terminar el estudio, conforme al RD 1716/2011, sus muestras biológicas serán **DESTRUIDAS**.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación es promovida por la Gerencia de Gestión Integrada de Ferrol con fondos aportados por el Instituto de Salud Carlos III.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Usted no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, usted no participará en los beneficios económicos originados.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Usted puede contactar con José María Gude López en el teléfono [REDACTED] o en la dirección electrónica [REDACTED]

Muchas gracias por su colaboración.

15.3. Consentimiento informado.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12.

Yo, _____

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Respecto a los resultados de las pruebas realizadas:

- DESEO conocer los resultados de mis pruebas.
- NO DESEO conocer los resultados de mis pruebas.

Fdo.: El/la participante
que

Fdo.: El/la investigador/a
solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha:

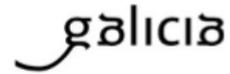
Fecha:

Tratamiento crónico con omeprazol y déficit de vitamina B12

15.4. Impreso de solicitud de evaluación del CAEIG.



Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética de la investigación de Galicia
Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881 546425



CARTA DE PRESENTACIÓN DA DOCUMENTACIÓN Á REDE DE COMITÉS DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

D/Dª:

con teléfono:

e correo electrónico:

SOLICITA a avaliación de:

- Protocolo novo de investigación
 Resposta ás aclaracións solicitadas polo Comité
 Modificación ou Ampliación a outros centros dun estudio xa aprobado polo Comité

DO ESTUDO:

Título:

Promotor:

MARCAR se o promotor é sin ánimo comercial e confirma que cumpre os requisitos para a exención de taxas da Comunidade Autónoma de Galicia (mais información na web dos comites)

Tipo de estudio:

- Ensaio clínico con medicamentos
 Investigación clínica con produto sanitarios
 Estudio Posautorización con medicamento de seguimiento Prospectivo (EPA-SP)
 Outros estudos non catalogados nas categorías anteriores.

Investigadores e centros en Galicia:

E xunto envío a documentación en base aos requisitos que figuran na web da Rede Galega de CEIs, e me comprometo a ter dispoñibles para os participantes os documentos de consentimento aprobados en galego y castelán.

A

Firmado: