



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de bomba de protones

Douglas Eduardo Rodríguez Arciniegas

Hernando Marulanda Fernández

Adán José Lúquez Mindiola

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2015

Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de bomba de protones

Douglas Eduardo Rodríguez Arciniegas

Hernando Marulanda Fernández

Adán José Lúquez Mindiola

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:

MD. William Otero Regino

Línea de Investigación:

Gastroenterología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2015

*A Dios, por permitirnos llegar a este momento
tan especial en nuestras vidas.*

*Por los buenos momentos, pero más aún, por aquellos difíciles,
los cuales nos han permitido aprender
que de la perseverancia,
surgen los más valiosos resultados.*

*A nuestras familias, quienes nos han acompañado
durante todo este trayecto académico,
apoyo no solo económico,
valiosos consejos en momentos trascendentales
que hacen hoy las personas que somos.*

*A nuestros profesores, gracias por su tiempo,
y su intento permanente de transmitir sus conocimientos,
para nuestro desarrollo personal y profesional.*

*A cada uno de nuestros compañeros del trabajo de grado,
fue gracias al equipo que formamos,
lo que nos permitió llegar hasta el final de esta etapa*

Agradecimientos

Al Doctor William Otero director de la Unidad de gastroenterología de la Universidad Nacional de Colombia, cuya capacidad intelectual y de liderazgo es apabullante. Siempre presto a dedicar su tiempo, a enseñar, lo que le apasiona, reflejo del elevado nivel académico que lo caracteriza, sin cuya ayuda y orientación no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

Al departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia, representado en el comité asesor de carrera, quienes en cada una de las reuniones realizadas, aportaron valiosos comentarios y correcciones sin los cuales no hubiéramos obtenido la rigurosidad de los resultados que presentamos en este texto.

A nuestros compañeros de residencia quienes de forma desinteresada, leyeron el protocolo de estudio, y se apropiaron del instrumento de recolección de datos, aplicándolo de forma objetiva a cada uno de los pacientes valorados en consulta externa de la unidad de gastroenterología de la Clínica Fundadores.

Resumen

Introducción: La deficiencia de vitamina B12 se ha relacionado con el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones (IBPs). El objetivo del estudio es determinar los niveles séricos de vitamina B12 en pacientes en tratamiento con inhibidor de bomba de protones y describir los niveles de vitamina B12 de acuerdo al tipo de IBP, tiempo de uso, dosis, edad y género. **Diseño:** Estudio de corte transversal. **Materiales y métodos:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que acudieron a la consulta externa del servicio de gastroenterología de la clínica Fundadores, institución de tercer nivel, con diagnóstico de enfermedad gastrointestinal y consumo de IBPs. Se determinaron los niveles de vitamina B12. La información recolectada fue descrita y analizada mediante técnicas estadísticas convencionales con análisis estratificado según variables. **Resultados:** Se reclutaron 109 pacientes, el 78,9% fueron mujeres. La edad promedio fue 58,9 años. Los pacientes en tratamiento con IBPs durante >3 años tuvieron niveles de vitamina B12 significativamente más bajos comparados con el grupo ≤ 3 años ($p=0,022$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa de acuerdo al tipo de IBP ($p=0,881$; $p=0,098$ y $p=0,131$ para Esomeprazol, Omeprazol y Lansoprazol respectivamente), edad ($p=0,937$) y género ($p=0,519$). **Conclusiones:** El consumo por >3 años de IBPs se relaciona con una disminución en los niveles séricos de vitamina B12. La edad, género, tipo de IBP y la dosis utilizada no son factores independientes relacionados con esta disminución.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina B12, Inhibidores de bomba de protones, Enfermedades gastrointestinales.

Abstract

Introduction: Vitamin B12 deficiency has been associated with chronic use of proton pump inhibitors. The aim of the study was to determine serum vitamin B12 levels in patients on proton pump inhibitors (PPIs) and describe the levels of vitamin B12 according to the type of PPI, time of use, dose, age and gender.

Design: Cross-sectional study. **Materials and Methods:** Patients older than 18 years who attended the outpatient gastroenterology service in a third level institution with a diagnosis of gastrointestinal illness and treatment with PPIs were included. Vitamin B12 levels were determined. The information collected was described and analyzed by standard statistical techniques with stratified analysis according to variables. **Results:** 109 patients were enrolled, 78,9% were women. The average age was 58,9 years. Patients treated with PPIs during >3 years had levels of vitamin B12 significantly lower compared with the group ≤ 3 years ($p = 0,022$). No statistically significant difference according to the type of PPI ($p = 0,881$ $p = 0,098$ and $p = 0,131$ for Esomeprazole, Omeprazole and Lansoprazole respectively), age ($p = 0,937$) and gender ($p = 0,519$) was found. **Conclusion:** Consumption for >3 years of PPIs is associated with a decrease in serum levels of vitamin B12. Age, gender, type of PPI and the dose used are not independent factors associated with this decline.

Keywords: Vitamin B12 Deficiency, Proton Pump Inhibitors, Gastrointestinal Diseases.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de Figuras	XIII
Lista de Tablas	XIV
Introducción	1
1. Capítulo 1	3
1.1 Planteamiento del problema	3
2. Capítulo 2: Marco teórico	5
2.1 Inhibidores de bomba de protones.....	5
2.2 Vitamina B12	10
2.3 Mecanismos de reducción de los niveles de cobalamina sérica durante el tratamiento con IBPs	12
2.4 Estudios experimentales de la absorción de Vitamina B12 durante el tratamiento con IBPs	13
2.5 Ensayos clínicos y observacionales de los niveles de Cobalamina durante el tratamiento con IBPs	13
3. Capítulo 3	17
3.1 Objetivo General.....	17
3.2 Objetivos Específicos.....	17
3.3 Hipótesis.....	17
4. Capítulo 4: Metodología	19
4.1 Tipo de estudio	19
4.2 Población de estudio.....	19
4.3 Tamaño de muestra.....	19
4.3.1 Criterios de selección de pacientes	19
4.3.2 Criterios de exclusión	19
4.4 Procedimiento para la medición de los niveles de Vitamina B12.....	20
4.5 Análisis estadístico	20
4.6 Consideraciones éticas.....	21
5. Capítulo 5: Resultados y discusión	23
5.1 Resultados.....	23
5.2 Discusión	26

6. Conclusiones	29
A. Anexo: Formato de inclusión.....	31
Bibliografía	33

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 2-1: Inhibidores de Bomba de Protones. A. Inhibidores de la H ⁺ , K ⁺ ATPasa (Bomba de protones). B. Conversión del omeprazol a sulfenamida en el canalículo secretorio ácido de la célula parietal. Adaptado de Brunton y col (1)..	7
Figura 2-2: Estructura de la cobalamina. Adaptado de Forrelat y col (9).....	11

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 4-1: Definición de variables.....	21
Tabla 5-1: Características demográficas y clínicas de la población de estudio.	23
Tabla 5-2: Niveles séricos de vitamina B12 según tiempo de uso de IBP en la población de estudio.	24
Tabla 5-3: Niveles séricos de vitamina B12 según tipo de IBP en la población de estudio.	24
Tabla 5-4: Niveles de vitamina de B12 séricos de acuerdo a las dosis de IBP....	25
Tabla 5-5: Déficit de vitamina B12 según edad y género.	26

Introducción

Los más potentes supresores de la secreción ácida gástrica son los inhibidores de la H^+ , K^+ ATPasa (bomba de protones). En dosis habituales, disminuyen la producción de ácido entre un 80 y un 95% (1).

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) se encuentran entre los medicamentos más frecuentemente prescritos en el mundo. Usualmente se utilizan en el tratamiento a largo plazo de una variedad de desórdenes ácido pépticos que incluyen la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad ácido péptica asociada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos y estados hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison (2).

La vitamina B12 (cobalamina) es un cofactor para dos enzimas: la metionina sintetasa y la L-metilmalonil-coenzima A mutasa. El espectro de enfermedades asociadas a la deficiencia de la vitamina B12 es amplio, varían desde la ausencia de síntomas hasta la pancitopenia o síntomas cerebrales que suelen ir acompañados de parestias y signos de mielopatía o neuropatía (3).

El uso a largo plazo de los IBPs es eficaz y seguro. Sin embargo, hay evidencia clínica que sugiere que su empleo a largo plazo puede producir una reducción de los niveles séricos de vitamina B12 (4).

La inhibición de la secreción ácida gástrica por los IBPs puede teóricamente promover la malabsorción de cobalamina por una variedad de mecanismos, entre los cuales se encuentran: Primero, la elevación del pH intragástrico que puede alterar la extracción de la cobalamina de las proteínas dietarias y su subsecuente unión a las proteínas R salivares. Como segundo punto, la reducción de la cantidad de ácido gástrico que ingresa al intestino delgado superior puede promover el sobrecrecimiento bacteriano con el subsecuente incremento en el

consumo bacteriano de cobalamina. Tercero, la inhibición de la función de las células parietales puede teóricamente reducir la secreción del factor intrínseco (4).

El presente estudio pretende conocer los niveles de vitamina B12 séricos en una muestra de pacientes adultos en tratamiento con IBP de un hospital de tercer nivel que acuden a consulta externa del servicio de gastroenterología.

1. Capítulo 1

1.1 Planteamiento del problema

Estudio Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la bomba de protones de las células parietales de la mucosa gástrica, disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso.

Actualmente en Colombia se comercializan cinco moléculas de la familia de los IBPs: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol, sin existir muchas veces, claridad en su formulación, indicación, dosificación, interacciones medicamentosas y efectos secundarios.

Ante cualquier sintomatología gastrointestinal en el hemiabdomen superior, se inician las denominadas pruebas terapéuticas con IBPs y en caso de no obtener la respuesta inicial deseada, se incrementa de forma progresiva su dosificación excediendo inclusive las recomendaciones derivadas de estudios de farmacología clínica y ensayos clínicos. Otro contexto clínico frecuente, son aquellos pacientes asintomáticos, preocupados por el uso de múltiples medicamentos en relación a sus comorbilidades, en quienes de forma empírica se decide el inicio de IBPs de manera profiláctica. La decisión es conciliada con el personal médico y dado que la mayoría de dichas patologías son de curso crónico, su uso se mantiene de forma permanente, siendo la muerte la principal causa de su suspensión.

Por tanto, se ha logrado establecer un aumento considerable en el uso de IBPs a nivel mundial y nacional, siendo en la actualidad uno de los grupos farmacológicos más recetados, de mayores niveles de facturación y de alto consumo.

Con todas estas aplicaciones, en el curso del tiempo se han venido observando efectos secundarios o deletéreos atribuidos a su administración por tiempo prolongado.

En muchos casos son prescritos en forma indiscriminada, lo que ha motivado múltiples publicaciones científicas en relación a los riesgos del uso crónico de estos medicamentos.

Reportes recientes en la literatura científica describen un incremento del riesgo de deficiencia de vitamina B12 asociada al consumo crónico de IBPs principalmente en población anciana.

Sin embargo no se cuenta con estudios que describan la asociación del uso crónico de los IBPs con el descenso en los niveles de Vitamina B12 en la población Colombiana, por lo que se hace necesario una aproximación inicial, con el fin de describir y advertir la situación en uno de los centros de referencia del país, en un servicio de consulta externa de gastroenterología en la ciudad de Bogotá, para de esta manera determinar la necesidad de realizar estudios e intervenciones de mayor rigurosidad de forma posterior.

Ante la gravedad que reviste la deficiencia de vitamina B12 no advertida y por tanto no tratada pudiendo progresar a daño neurológico permanente, deterioro cognitivo, anemia sintomática, efectos inherentes potencialmente deletéreos del soporte transfusional y otras complicaciones potencialmente irreversibles, resulta el planteamiento de nuestro trabajo de grado, en un intento por realizar un aporte sobre la relación entre el consumo crónico de IBPs y la reducción de los niveles de vitamina B12 séricos.

2. Capítulo 2: Marco teórico

2.1 Inhibidores de bomba de protones

Los inhibidores de bomba de protones (IBPs) son inhibidores potentes y altamente selectivos de la enzima H^+ , K^+ -adenosintrifosfatasa (ATPasa), que cataliza el paso final en la secreción de ácido gástrico. Por su mayor efectividad que los antagonistas de los receptores de histamina, los han reemplazado ampliamente para el tratamiento de las enfermedades ácido pépticas (5).

- Revisión de la secreción Ácida

La secreción de ácido gástrico ocurre en respuesta a estímulos neurocrinos, paracrinos y endocrinos. Específicamente, los receptores se localizan en la membrana basolateral de la célula parietal y responden a la estimulación de la acetilcolina, histamina y la gastrina. La gastrina puede estimular la secreción ácida directamente; sin embargo, más importante, es un potente activador de las células enterocromafines para liberar histamina, la cual activa el receptor localizado en la superficie basolateral de la célula parietal (6). La activación de los receptores basolaterales conduce a una liberación de segundos mensajeros que activan protein cinasas. El paso final en la secreción de ácido gástrico es la activación de la enzima H^+ , K^+ ATPasa, comúnmente referida como la bomba de protones. Cuando es estimulada la secreción ácida, la célula parietal se somete a una dramática transformación morfológica, la enzima H^+ , K^+ ATPasa y los importadores de potasio y cloro son transportados desde las tubulovesículas y se fusionan con los canalículos secretores. La bomba de protones intercambia los iones de hidrógeno intracelulares por iones de potasio lumbales uno a uno para mantener la electroneutralidad intracelular y bombea iones de hidrógeno en el lumen. Por tanto la estimulación de la enzima H^+ , K^+ ATPasa es la vía final común para la secreción ácida. Aunque los antagonistas de los receptores de histamina bloquean uno de los primeros pasos de la secreción ácida, el receptor de histamina

localizado en la membrana basolateral de la célula parietal, los IBPs bloquean la vía final común (7).

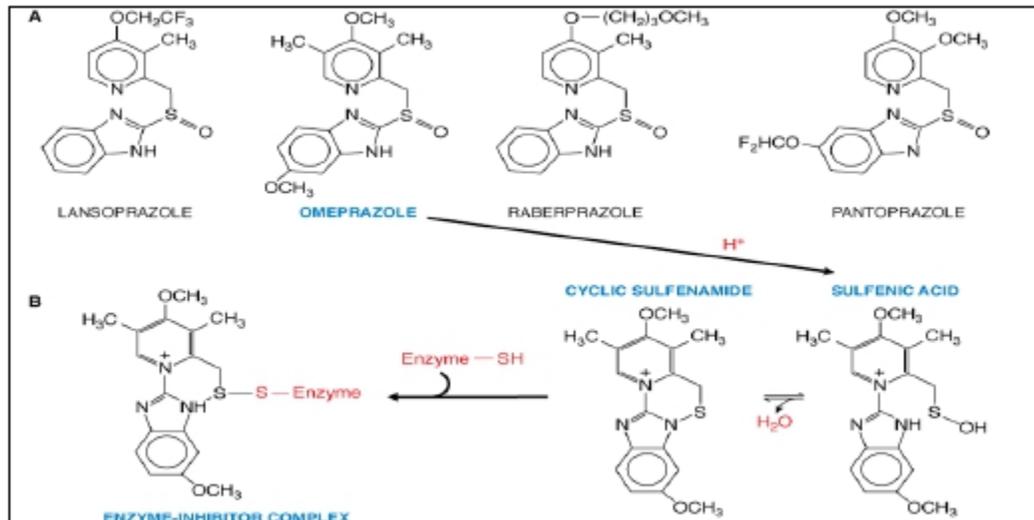
- H⁺, K⁺ ATPasa gástrica

La H⁺, K⁺ ATPasa gástrica es un miembro de las ATPasas tipo P2. El primer caso de la reacción es la fosforilación de la subunidad catalítica por el MgATP con la expulsión de protones; este paso es seguido por la desfosforilación dependiente de potasio luminal y la reabsorción de potasio. El resultado es el intercambio electroneutral de protones citoplasmáticos por potasio exoplásmico. La H⁺, K⁺ ATPasa gástrica se compone de 2 subunidades: una subunidad catalítica α y una subunidad β . La subunidad catalítica consta de 1033 o 1034 aminoácidos con 10 segmentos transmembrana en todas las especies. Los estudios funcionales demostraron que el ATP cataliza un intercambio electroneutral de H por K. La subunidad β consta de 391 aminoácidos y contiene seis o siete sitios de N-glicosilación con un segmento transmembrana. La H⁺, K⁺ ATPasa gástrica está completamente ensamblada durante su biosíntesis en el retículo endoplásmico y es liberada a la membrana apical como un oligómero heterodimérico. La N-glicosilación de la subunidad β ha sido identificada como responsable del tránsito a la membrana canalicular (8).

- Química y mecanismo de acción de los IBPs

Los IBPs se unen de manera covalente a la H⁺, K⁺ ATPasa en la célula parietal y por tanto inhiben la secreción de ácido. Tienen diferentes sustituciones en sus grupos de piridina y/o benzimidazol pero sus propiedades farmacológicas son muy similares. Son asimétricos en su estructura lo que conduce a la formación de dos idénticas pero no superpuestas moléculas en espejo (isómeros o enantiómeros). El omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol contienen iguales cantidades de R- y S- enantiómeros, ver figura 2-1. El esomeprazol, que solo contiene el S-enantiómero del omeprazol, se elimina más despacio que el R-omeprazol, lo que teóricamente le confiere una ventaja terapéutica por incremento en su vida media (5).

Figura 2-1: Inhibidores de Bomba de Protones. A. Inhibidores de la H⁺, K⁺ ATPasa (Bomba de protones). B. Conversión del omeprazol a sulfenamida en el canalículo secretorio ácido de la célula parietal. Adaptado de Brunton y col (1).



La sulfenamida interactúa covalentemente con los grupos sulfhidrilos en la bomba de protones, inhibiendo irreversiblemente su actividad. Los otros tres inhibidores de bomba de protones presentan conversiones análogas.

Todos los IBPs son profármacos que requieren un medio ácido para convertirse en su forma activa. El omeprazol, lansoprazol y esomeprazol están disponibles como cápsulas de liberación retardada y cubierta entérica, el pantoprazol y rabenprazol como tabletas para proteger sus componentes de la activación prematura en el lumen gástrico. Una vez alcanzan el duodeno donde el PH es de 5.6 o mayor, la cubierta entérica se disuelve y la prodroga no protonada se absorbe. El compuesto no protonado penetra las membranas celulares, incluyendo las células parietales, atraviesa la célula parietal y es expuesto al medio ácido en los canalículos secretores donde es protonado. El medicamento es atrapado en la célula parietal cuando es protonado. La protonación de la prodroga comienza una serie de reajustes químicos que terminan con la formación de una sulfenamida tetracíclica, la cual es la forma inhibitoria activa (5).

Los IBPs son bases débiles con un PKa 1 entre 3.8 y 4.9. Esta característica facilita que los IBPs se acumulen selectivamente en el espacio ácido de los canalículos secretores de la célula parietal estimulada, donde el PH es cerca de

1.0. La concentración de los IBPs en el espacio ácido es la propiedad que determina su índice terapéutico, dando una concentración en la superficie luminal de la bomba que es cerca de mil veces mayor que en la sangre (8).

- Farmacocinética

Debido a que se requiere del PH ácido de la célula parietal para activación del medicamento y los alimentos estimulan la producción de ácido, los IBPs idealmente deben administrarse 30 minutos antes de las comidas. La administración concomitante de alimentos puede reducir en alguna medida su tasa de absorción (1).

Una vez en el intestino delgado, los IBPs son rápidamente absorbidos, altamente unidos a proteínas y extensamente metabolizados por los CYP hepáticos, particularmente CYP2C19 y CYP3A4 (1). La vida media de los IBPs es cerca de 1 hora, pero la duración de la inhibición del ácido es de 48 horas por su inhibición irreversible a la H⁺, K⁺ ATPasa. La concentración plasmática máxima y el grado de supresión ácida no se correlacionan, pero el área bajo la curva se correlaciona con el grado de supresión ácida. La biodisponibilidad de los IBPs es alta: 77% para pantoprazol 80-90% para lansoprazol y 89% para esomeprazol (8).

No todas las bombas o las células parietales se activan simultáneamente, la máxima supresión de la secreción ácida requiere varias dosis de IBP. Por ejemplo, puede tomar entre 2 y 5 días de terapia con una dosis diaria, alcanzar el 70% de inhibición de la bomba de protones. Una dosis inicial más frecuente, dos veces al día, reducirá el tiempo en alcanzar una inhibición completa pero no ha probado mejorar los resultados en los pacientes (8).

La enfermedad renal crónica no conduce a la acumulación del medicamento con dosificación una vez al día. La enfermedad hepática sustancialmente reduce la depuración del esomeprazol y el lansoprazol. Por tanto en pacientes con enfermedad hepática severa, se recomienda la reducción de la dosis del esomeprazol y el lansoprazol (1).

- Efectos adversos e interacciones medicamentosas.

Los IBPs generalmente producen pocos efectos adversos. Los más comunes son náusea, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea. También se ha reportado miopatía subaguda, artralgias, cefalea y exantema. Pueden interferir con la eliminación de otros medicamentos por su metabolismo por los CYPs hepáticos. Se ha observado que interactúan con la warfarina (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol), diazepam (esomeprazol, omeprazol), ciclosporina (omeprazol, rabeprazol). Entre los IBPs solo el omeprazol inhibe el CYP2C19, disminuyendo el aclaramiento del disulfiram y la fenitoina entre otras; induce la expresión del CYP1A2, incrementando el aclaramiento de la imipramina, antipsicóticos, tacrina y teofilina. Hay evidencia emergente que sugiere que el omeprazol puede interactuar de forma adversa con los agentes antiagregantes plaquetarios, clopidogrel, inhibiendo la conversión del clopidogrel en su forma activa. El tratamiento crónico con omeprazol puede disminuir la absorción de la vitamina B12. La reducción de la acidez gástrica puede afectar la biodisponibilidad de medicamentos como el ketoconazol, ampicilina y sales de hierro. El uso crónico de IBPs se ha asociado con el incremento del riesgo de fracturas óseas y el incremento en la susceptibilidad de ciertas infecciones (neumonía adquirida en el hospital, Clostridium difficile adquirido en la comunidad). La hipergastrinemia, que puede predisponer a hipersecreción ácida tras la discontinuación de la terapia y puede promover al crecimiento de tumores gastrointestinales (1).

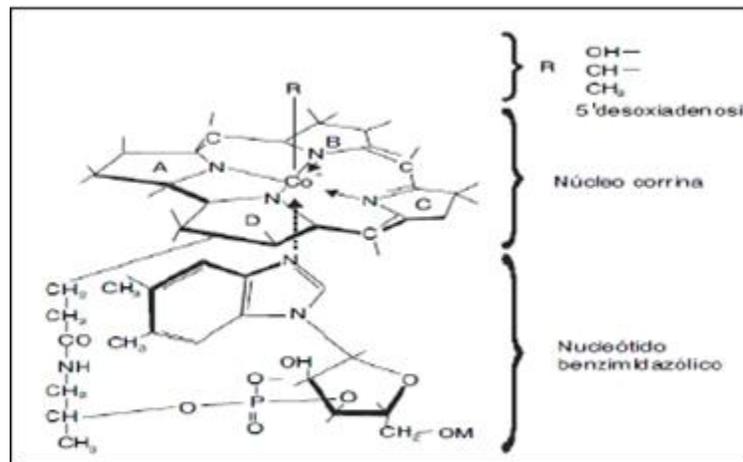
- Usos terapéuticos

Los IBPs se usan para promover la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales y para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, incluyendo la esofagitis erosiva. Los IBPs también son la terapia principal de condiciones hipersecretoras patológicas incluyendo el síndrome de Zollinger-Ellison. El lansoprazol y el esomeprazol están aprobados por la FDA para el tratamiento y prevención de las úlceras gástricas asociadas a antiinflamatorios no esteroideos en pacientes quienes continúan su uso. Todos los IBPs están aprobados para reducción del riesgo de recurrencia de las úlceras duodenales asociadas con las infecciones por H. pylori (1).

2.2 Vitamina B12

La vitamina B12 o cobalamina resulta de la unión asimétrica de cuatro anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico casi planar (núcleo corrina) en torno a un átomo central de cobalto (Co). Ésta estructura se une a un seudonucleótido complejo, el 5,6 dimetilbencimidazol y a diferentes radicales originando los diversos derivados de la cobalamina (9). La estructura química de la cobalamina se muestra en la Figura 2-2. La vitamina B12 solamente se encuentra de manera natural en alimentos de origen animal, principalmente las vísceras como el hígado, los riñones o el corazón y los bivalvos como almejas y ostras (9,10). Los requerimientos diarios de vitamina B12 en adultos oscila alrededor de 2 µg (9).

El ambiente ácido del estómago facilita la liberación de la cobalamina unida a los alimentos, una vez libre en el estómago la cobalamina se une a las cobalofilinas, también llamadas haptocorrinas o proteínas R quienes la transportan al intestino. En el duodeno las proteasas pancreáticas a pH alcalino degradan las proteínas R dejando libre la cobalamina (9,11,12). La absorción depende principalmente del factor intrínseco (FI) el cual es secretado por las células parietales en el estómago, se une a la cobalamina liberada de las proteínas R a nivel del duodeno para formar el complejo vitamina B12-FI que es reconocido por receptores específicos en el íleon distal, proceso que requiere la presencia de cationes divalentes especialmente calcio (Ca^{+2}), posteriormente el receptor unido al complejo vitamina B12-FI es internalizado por endocitosis, se libera la cobalamina en los lisosomas y se une a la transcobalamina II que se encarga de la distribución a los tejidos y hematíes(9-12). Este mecanismo es responsable para la absorción de al menos el 60% de la cobalamina oral, entre 1-5% se absorbe por difusión pasiva (12). Una vez metabolizada, la cobalamina es un cofactor y coenzima para muchas reacciones bioquímicas, incluyendo síntesis de ADN, síntesis de metionina desde homocisteína por la metionina sintasa y conversión de propionil a succinil coenzima A desde metilmalonato por la L-metilmalonil-coenzima A mutasa (12,13).

Figura 2-2: Estructura de la cobalamina. Adaptado de Forrelat y col (9).

La deficiencia de cobalamina se define en términos de los valores séricos de vitamina B12 ($< 200 \text{ pg/mL}$), homocisteína ($> 13 \text{ } \mu\text{mol/L}$) y ácido metilmalónico ($> 0.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$) (12,13) y estado marginal se define como una concentración de vitamina B12 de $200\text{-}299\text{pg/mL}$ (14). El indicador “gold-standard” es el ácido metilmalónico sérico elevado, sin embargo, las limitaciones como un indicador incluyen el costo elevado del examen, la necesidad de espectrometría de masas y, especialmente en países en desarrollo, la posibilidad de concentraciones elevadas por sobrecrecimiento bacteriano (14).

La deficiencia de vitamina B12 es mayor en países asiáticos y africanos, particularmente en ancianos y pobres (14), la prevalencia está alrededor del 20% (5% a 60% según la definición usada) (12,13).

La vitamina B12 se almacena en el hígado ($1000 - 3000\mu\text{g}$), por esta razón, las manifestaciones de deficiencia se producen 3 a 6 años después de iniciada la deficiencia (10). Las manifestaciones clínicas incluyen alteraciones hematológicas, cardiovasculares y neuro-psiquiátricas. Las manifestaciones hematológicas son principalmente macrocitosis con o sin anemia e hipersegmentación de neutrófilos y las manifestaciones neuro-psiquiátricas que pueden preceder los hallazgos hematológicos incluyen mielopatía, neuropatía, demencia y menos frecuentemente atrofia del nervio óptico (11,15).

El diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 se basa en marcadores bioquímicos principalmente niveles bajos de cobalamina y aumento de homocisteína total y ácido metilmalónico, sin embargo, se están haciendo ensayos clínicos para determinar marcadores bioquímicos más tempranos y con mejor sensibilidad para detectar deficiencia como los niveles de holotranscobalamina (16,17).

El régimen de tratamiento usual es cianocobalamina 1000µg intramuscular (IM) diario durante 1 semana seguido por inyecciones semanales el siguiente mes y después inyecciones mensualmente (17), sin embargo, la administración oral de cianocobalamina es suficiente para mantener niveles normales de vitamina B12 (18).

2.3 Mecanismos de reducción de los niveles de cobalamina sérica durante el tratamiento con IBPs

La inhibición de la secreción ácida gástrica por los IBPs podría teóricamente promover la malabsorción de cobalamina por una variedad de mecanismos. Primero, la elevación del PH intragástrico puede alterar la extracción de la cobalamina de las proteínas dietarias y su subsecuente unión a las proteínas salivares R. La escisión de la cobalamina de las proteínas de la dieta es en parte por la acción directa del ácido y por acción de la pepsina, la cual requiere un ambiente ácido. Segundo, la reducción en la cantidad de ácido gástrico que ingresa al intestino delgado puede promover el sobrecrecimiento bacteriano con un subsecuente incremento en el consumo bacteriano de cobalamina. Se ha documentado un incremento en los conteos bacterianos en el intestino delgado durante el tratamiento con IBPs, pero no ha sido asociado con alguna consecuencia nutricional adversa. Tercero, la inhibición de la función de la célula parietal puede teóricamente reducir la secreción del factor intrínseco. Sin embargo, la disminución de la secreción del factor intrínseco no ha ocurrido durante el tratamiento con IBPs (2).

2.4 Estudios experimentales de la absorción de Vitamina B12 durante el tratamiento con IBPs

Marcuard y col, organizaron un test modificado de Schilling con cianocobalamina unida a proteínas en 10 hombres saludables antes y después de un curso de 2 semanas de omeprazol 20mg o 40mg día. En los sujetos que recibieron omeprazol 20mg día, la absorción de cobalamina disminuyó desde un 3.2% a 0.9% ($p < 0.05$); en aquellos que recibieron omeprazol 40mg día, la absorción disminuyó desde un 3.4% a 0.4% ($p < 0.05$) (19).

Saltzman y col, encontraron que la absorción de la vitamina B12 unida a proteínas fue menor en ocho pacientes ancianos tratados con omeprazol que en ocho ancianos sanos no tratados (0.50% vs. 1.21%; $p < 0.001$) (20).

Schenk y col, realizaron un test modificado de Schilling antes y después de un curso de 9 días de omeprazol 20 o 40mg día en ocho pacientes con úlcera duodenal. El omeprazol no afectó la absorción y subsecuente excreción de cianobobalamina libre, aunque la excreción de cianocobalamina unida a proteínas se redujo significativamente. La excreción urinaria en 24 horas de la cobalamina disminuyó desde 1.31% a 0.54% con omeprazol 20mg ($p < 0.02$) y desde 1.25% a 0.29% con omeprazol 40mg ($p < 0.02$) (21).

2.5 Ensayos clínicos y observacionales de los niveles de Cobalamina durante el tratamiento con IBPs

Koop reportó niveles seriales de cobalamina en 34 pacientes recibiendo omeprazol hasta por cuatro años. No hubo cambios significativos durante los primeros tres años. Los autores concluyeron que la malabsorción de cobalamina es improbable dentro de los primeros 3 años de uso continuo de IBPs (22).

Schenk y col, midieron los niveles seriados de cobalamina sérica en 25 pacientes con ERGE en tratamiento continuo a largo plazo con omeprazol 20 a 60mg día. Recibieron tratamiento por 3 a 7 años. Lo niveles medios de cobalamina sérica fueron 298 pg/mL antes del tratamiento y 261 pg/mL al final del tratamiento ($p =$

0.24). Los niveles absolutos de cobalamina no se correlacionaron significativamente con la dosis de omeprazol ni la duración del tratamiento (21).

Termanini y col, siguieron una cohorte de pacientes con síndrome de Zollinger Ellison en quienes se monitorearon los niveles de cobalamina sérica durante años de tratamiento con IBPs. 107 pacientes recibieron omeprazol continuo diariamente por una media de 4.5 años. Sus niveles medios de cobalamina sérica fueron 459 pg/mL. Ocho (7.2%) tuvieron niveles de cobalamina sérica que estuvo por debajo del límite normal de laboratorio (200 pg/mL). Uno tuvo macrocitosis, pero ninguno anemia o evidencia de neuropatía periférica. Los niveles séricos de cobalamina disminuyeron un 27% ($p < 0.001$) en los 21 pacientes con aclorhidria inducida por medicamentos. No hubo reducción significativa en los niveles de cobalamina en 47 pacientes sin aclorhidria sostenida ($P = 0.15$). No hubo evidencia del desarrollo de gastritis atrófica o anemia perniciosa en estos pacientes (23).

Valuck y col, realizaron un estudio de casos y controles en pacientes mayores de 65 años con niveles documentados de vitamina B12, 53 casos de deficiencia de vitamina B12 fueron comparados con 212 controles en relación al uso pasado o actual de IBPs o antagonistas de receptores de histamina (ARH2). Los resultados mostraron que la infección por *H. pylori*, el uso actual de IBPs/ARH2, se asoció con incremento en el riesgo de deficiencia de vitamina B12 (OR 4.45; 95% CI 1.47–13.34). No se encontró asociación entre el uso pasado y la deficiencia de vitamina B12 (24).

Hirschowitz y col, seleccionaron 61 pacientes con estados hipersecretorios (gasto basal ácido >15 mmol/h), 46 con gastrinoma (Zollinger Ellison) y 15 sin gastrinoma (pseudo ZE), fueron tratados con lansoprazol para determinar su eficacia clínica y farmacológica a largo plazo hasta por 18 años y su seguridad, en relación a la malabsorción de vitamina B12. De los 61 pacientes, seis (10%) tuvieron niveles bajos de vitamina B12. Pruebas adicionales detectaron deficiencia de vitamina B12 en 13 (31%) de 41 pacientes a pesar de niveles normales de vitamina B12. El reemplazo de vitamina B12 redujo los niveles elevados de homocisteína y ácido metilmalónico, soportando el diagnóstico. Así mismo, se midieron la secreción

gástrica basal y estimulada, encontraron que la supresión ácida no fue ni prolongada ni profunda para explicar la deficiencia. La conclusión del estudio fue que en pacientes con IBP por periodos prolongados, la deficiencia de B12 fue más frecuente (29%) que la detectada que la detectada por medición única los niveles séricos de B12 y no hubo suficiente supresión ácida para explicar esta deficiencia (25).

Cotter y col, llevaron a cabo un estudio retrospectivo observacional de casos y controles en pacientes mayores de 65 años. Se emparejaron los casos deficientes de vitamina B12 ($B12 < 150 \text{ pmol/l}$) con los no deficientes ($B12 > 300 \text{ pmol/l}$). Se revisaron 59 casos y 218 controles. 22 pacientes (35.3%) con deficiencia de vitamina B12 en el grupo de casos y 82 (37.6%) de los controles se encontraban recibiendo IBPs. El uso de IBPs no se asoció con deficiencia de vitamina B12 (OR 0.92, 95% CI 0.53–1.60) (26).

Den Elzen y col, investigaron si el uso a largo plazo de IBPs se asociaba con niveles anormales de vitamina B12 en pacientes ancianos. 125 usuarios de IBPs por más de tres años, de 65 o más años fueron seleccionados. 125 pacientes que no usaban IBPs fueron el grupo control. Se determinaron los niveles séricos de vitamina B12, homocisteina y volumen corpuscular medio. No se encontraron diferencias en los niveles medios de vitamina B12 entre los dos grupos (345, d.e. 126, vs. 339, d.e. 133 pM, $p = 0.73$) Cuatro usuarios de IBPs y 3 del grupo control tuvieron niveles de vitamina B12 $< 150 \text{ pM}$ (3% vs. 2% $P = 1.00$). No se observaron diferencias en los niveles de homocisteina y el volumen corpuscular medio (27).

Dharmarajan y col, evaluaron la relación entre los niveles séricos de vitamina B12 en adultos ancianos en tratamiento con antagonistas del receptor de histamina H2 o inhibidores de bomba de protones durante seis años. Fue un estudio de corte transversal de 659 adultos entre los 65 y 102 años en el Bronx, Nueva York. Los bloqueadores H2 no influenciaron los niveles de vitamina B12 ($P = 0.1036$), mientras que los IBPs se asociaron con disminución de los niveles de vitamina B12 ($P < 0.0005$) (28).

Lam y col, realizaron un estudio de casos y controles para evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina B12 y el uso previo de antagonistas de receptor de histamina H2 (ARH2) o inhibidores de bomba de protones (IBPs). 25956 casos de deficiencia de vitamina B12 se compararon con 184199 controles. El uso durante 2 o más años de IBPs (OR 1.65; 95% CI 1.58-1.73) y ARH2 (OR 1.25; 95% CI 1.17- 1.34) se asoció con un riesgo aumentado de deficiencia de vitamina B12, adicionalmente las dosis mayores de 1.5 pastillas/día se asociaron con más fuerza a deficiencia de vitamina B12 (OR 1.95; 95% CI 1.77-2.15) que dosis menores de 0.75 pastillas/día (OR 1.63; 95% CI 1.48-1.78) (29).

3. Capítulo 3

3.1 Objetivo General

Determinar los niveles de vitamina B12 séricos en pacientes en tratamiento con inhibidor de bomba de protones que asisten a consulta externa del servicio de gastroenterología de una institución hospitalaria de tercer nivel en Bogotá.

3.2 Objetivos Específicos

- Describir los niveles de vitamina B12 séricos de acuerdo al tiempo de uso de los IBPs.
- Conocer los niveles de vitamina B12 séricos de acuerdo al tipo de IBP usado.
- Determinar los niveles de vitamina de B12 séricos de acuerdo a las dosis de los diferentes IBPs.
- Establecer los niveles de vitamina B12 séricos de acuerdo a edad y género.

3.3 Hipótesis

Ho: La concentración de vitamina B12 sérica en los pacientes que toman IBP más de tres años es igual que la concentración de vitamina B12 en los pacientes que toman IBP tres o menos años.

H1: La concentración de vitamina B12 sérica en los pacientes que toman IBP más de tres años es diferente que la concentración de vitamina B12 en los pacientes que toman IBP tres o menos años.

4. Capítulo 4: Metodología

4.1 Tipo de estudio

Estudio analítico de corte transversal

4.2 Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años de una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá, que asisten a consulta externa del servicio de gastroenterología.

4.3 Tamaño de muestra

Se calculó un tamaño de muestra con el programa estadístico STATA 12.0 de 86 personas para encontrar una diferencia de 35pg/mL entre el grupo de consumo de IBP menor o igual a tres años y el grupo de consumo de IBP mayor a tres años, con una desviación estándar de 50pg/mL, valor alfa 0,05 y poder del 90%.

4.3.1 Criterios de selección de pacientes

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Antecedente de patología gastrointestinal en tratamiento continuo con IBP.
- Uso de IBP mayor o igual a 6 meses en historia clínica.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con dieta estricta vegetariana.
- Antecedente de anemia perniciosa.
- Antecedente de malabsorción intestinal.
- Pacientes con diarrea crónica.

- Antecedente de insuficiencia pancreática.) Antecedente de gastrectomía o resección intestinal.
- Antecedente de cáncer gástrico.
- Antecedente de gastritis atrófica.
- Consumo reciente (últimos tres meses) de suplementos cálcicos, metformina, vitamina B12.

4.4 Procedimiento para la medición de los niveles de Vitamina B12

Se tomará la muestra de sangre venosa para determinar niveles séricos de vitamina B12 las cuales serán enviados y procesados en el laboratorio clínico. Se determinarán los niveles séricos de vitamina B12 (vitamina B12) por la técnica de electroquimioluminiscencia (ECLIA-Roche), que es un ensayo de competición en donde la muestra compite con la vitamina B12 añadida marcada con biotina, utiliza factor intrínseco purificado.

Se consideran anormales (déficit de vitamina b12) niveles inferiores a 200 Pg/ml, deficiencia marginal niveles entre 200 - 299 Pg/ml y niveles normales mayores o iguales a 300 Pg/ml.

4.5 Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables, en donde las cualitativas se expresarán en números absolutos y porcentajes, para las variables cuantitativas se emplearán las medidas de dispersión como promedio y desviación estándar en caso de que se distribuyeran normalmente, en caso contrario se presentaran en forma de medianas y rangos intercuartílicos. La normalidad de las variables se evaluará con la prueba estadística Shapiro-Wilk.

Para establecer diferencias en los niveles de vitamina B12 se empleará la prueba t- de student en caso de seguir una distribución normal y la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis en caso de no seguir dicha distribución.

Se realizara un análisis estratificado por el tipo de IBP, dosis del medicamento, edad (menor de 65 años y mayor o igual a 65 años) y género.

Tabla 4-1: Definición de variables

No.	Variable	Tipo	Nivel de medición	Definición operativa
1	Edad	Cuantitativa	Razón	En años
2	Género	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
3	Tipo de IBP	Cualitativa	Nominal	Omeprazol Lanzoprazol Esomeprazol
4	Tiempo de uso de IBP	Cualitativa	Nominal	Menor o igual a 3 años Mayor de 3 años
5	Dosis de IBP	Cuantitativa	Razón	En mg
6	Niveles de vitamina B12	Cuantitativa	Proporción	En pg/ml

4.6 Consideraciones éticas

El presente estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. De acuerdo al artículo 11 de la misma resolución se considera que el presente estudio es de riesgo mínimo teniendo en cuenta que se extrae una muestra de sangre venosa periférica de aproximadamente 20cc para la medición de los niveles de vitamina B12.

La participación de los individuos en el estudio fue completamente voluntaria, se obtuvo consentimiento informado verbal para la toma de las muestras de sangre venosa. No fue obligatoria la obtención de consentimiento informado escrito de acuerdo a las disposiciones del comité de ética de la Clínica Fundadores y en concordancia con el párrafo primero del Título II, capítulo 1 de la resolución 8430 de 1993.

El compromiso de los investigadores es cumplir con las normas de ética científicas en lo referente al manejo de datos, resultados y conclusiones, para cumplir los objetivos trazados, sin ir en contra de la buena práctica clínica.

5. Capítulo 5: Resultados y discusión

5.1 Resultados

Se incluyeron 109 pacientes, el 78,9% correspondientes al género femenino (n=86), con una edad promedio de 58,9 años (DE= 10,2). El 49,5% de los pacientes incluidos habían usado inhibidores de la bomba de protones (IBP) por más de 3 años (n=54). Las principales características demográficas y clínicas de la población de estudio se presentan en la Tabla 5-1.

Tabla 5-1: Características demográficas y clínicas de la población de estudio.

	Uso de IBP	
	≤3 años (n=55)	>3 años (n=54)
Edad Promedio (DE)	58,4 (11,1)	59,5 (9,2)
Género Mujer n (%)	43 (78,2)	43 (79,6)
Niveles séricos de vitamina B12	478,4	434,9
Mediana (Rango)	(138,9 – 1325,0)	(132,7-900,8)
Esomeprazol Dosis/Día (mg) n(%)		
20	4 (7,3)	0 (0,0)
40	8 (14,5)	4 (7,4)
80	11 (20,0)	11 (20,4)
Omeprazol Dosis/Día (mg) n(%)		
20	8 (14,5)	8 (14,8)
40	7 (12,7)	12 (22,2)
Lansoprazol Dosis/Día (mg) n(%)		
30	8 (14,5)	4 (7,4)
60	9 (16,4)	13 (24,1)
90	0 (0,0)	2 (3,7)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles séricos de vitamina B12 al compararlos según el tiempo de uso de los IBP (≤ 3 años/ >3 años) ($P=0,022$).

El déficit de vitamina B12 se consideró cuando se encontraron niveles séricos inferiores a 200 pg/ml. Se estableció una categoría de déficit marginal cuando los niveles se encontraban entre 200 y 299 pg/ml y normalidad cuando los niveles fueran mayores o iguales a 300 pg/ml. El 87% de la población de estudio se categorizó en normalidad ($n=87$), el 15,6% en déficit marginal ($n=17$) y el 4,6% restante con déficit de vitamina B12 ($n=5$). La proporción de pacientes con cualquiera de los 3 estadios de vitamina B12 descritos anteriormente, de acuerdo al tiempo de uso de IBP (≤ 3 años/ >3 años) se encuentra en la tabla 6-2. El evaluar cada una de estas tres categorías por separado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al tiempo de consumo de IBP, encontrando mayor proporción de pacientes con déficit de vitamina B12 y deficiencia marginal en el grupo con consumo de IBP >3 años comparado con el grupo con consumo de IBP ≤ 3 años.

Tabla 5-2: Niveles séricos de vitamina B12 según tiempo de uso de IBP en la población de estudio.

Niveles de Vitamina B 12	≤ 3 años	>3 años	<i>P</i>
Déficit (≤ 200 pg/ml)	1 (1,8)	4 (7,4)	$<0,001$
Déficit marginal (200-299 pg/ml)	6 (10,9)	11 (20,4)	$<0,001$
Normalidad (≥ 300 pg/ml)	48 (87,3)	39 (72,2)	$<0,001$

La proporción de pacientes con cualquiera de los 3 estadios de vitamina B12 descritos anteriormente, de acuerdo al tipo de IBP utilizado, se encuentra en la Tabla 5-3.

Tabla 5-3: Niveles séricos de vitamina B12 según tipo de IBP en la población de estudio.

Niveles de Vitamina B 12	Esomeprazol	Omeprazol	Lansoprazol
Déficit (≤ 200 pg/ml)	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Déficit marginal (200-299 pg/ml)	8 (47,1)	3 (17,6)	6 (35,3)
Normalidad (≥ 300 pg/ml)	29 (33,3)	30 (34,5)	28 (32,2)

Las niveles de vitamina de B12 séricos de acuerdo a las dosis de los diferentes IBP se presentan en la Tabla 5-4. Cabe resaltar que en todas las dosis de los diferentes IBP prescritos en esta población, el 50% de la misma tiene niveles superiores a 300 pg/ml, es decir niveles normales de vitamina B12. En el caso particular de Esomeprazol en dosis/día de 40 mg los niveles de vitamina B12 pueden alcanzar la categoría de déficit (dato mínimo=132,7 pg/ml), así como es el caso de Omeprazol en dosis/día de 20 y 40 mg (dato mínimo=188,9 pg/ml y 198,2 pg/ml, respectivamente) y Lansoprazol en dosis/día de 60 mg (dato mínimo=138,9 pg/ml). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina B12 y la dosis del IBP utilizada ($p=0,881$; $p=0,098$ y $p=0,131$ para Esomeprazol, Omeprazol y Lansoprazol respectivamente).

Tabla 5-4: Niveles de vitamina de B12 séricos de acuerdo a las dosis de IBP.

	Niveles de Vitamina B 12 pg/ml Mediana (Rango)	P
Esomeprazol Dosis/Día (mg)		
20	471,5 (293,4 - 1148,0)	0,881
40	509,2 (132,7 - 749,5)	
80	452,3 (202,9 - 1110,0)	
Omeprazol Dosis/Día (mg)		
20	439,4 (188,9 - 655,8)	0,098
40	554,2 (198,2 - 1325,0)	
Lansoprazol Dosis/Día (mg)		
30	470,5 (295,7 - 658,4)	0,131
60	470,8 (138,9 - 900,8)	
90	240,9 (214,3 - 267,5)	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar déficit de vitamina B12 (si/no) versus edad (<65 años/≥65 años) y género (femenino/masculino) en la población de estudio (n=109). Los resultados se encuentran en la Tabla 5-5.

Tabla 5-5: Déficit de vitamina B12 según edad y género.

Niveles de Vitamina B 12	Déficit (<300 pg/ml)	No déficit (≥300 pg/ml)	P
Edad <65 años (n=80)	16 (20,0)	64 (80,0)	0,937
Género femenino (n=86)	17 (19,7)	69 (80,2)	0,519

5.2 Discusión

Se realizó un estudio de corte transversal analítico con el objetivo de describir el comportamiento de los niveles de vitamina B12 en relación al consumo de IBPs y explorar el efecto entre el tipo de medicamento, dosis, género y edad de los pacientes como factores relacionados sobre la variación en los niveles de cobalamina.

En términos generales e independientemente del medicamento utilizado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de vitamina B12 en relación al tiempo de consumo. Aquellas personas con un consumo de IBP mayor a 3 años presentaron niveles más bajos de vitamina B12. Adicionalmente, se encontró que la proporción de pacientes con deficiencia de vitamina B12 definida por concentraciones séricas menores a 200pg/ml fue mayor en el grupo con consumo de IBP mayor a 3 años, de 7,4%, comparada con el grupo con consumo de IBP menor o igual a 3 años que fue del 1,8% ($P < 0.001$).

Comparado con otros estudios latinoamericanos, donde se documentó que el déficit de vitamina B12 alcanza una prevalencia de al menos el 40% en la población general y la deficiencia marginal por lo menos un 20% (30); en nuestro estudio se evidenció que el 4,6% del total de la muestra presentó déficit de vitamina B12 y el 15,6% deficiencia marginal, muy por debajo de los valores encontrados en los estudios latinoamericanos. En el presente estudio no tuvimos en cuenta un grupo control, sin consumo de IBPs, para determinar sus niveles de vitamina B12; por tanto, es importante que en Colombia se realice un estudio para establecer cuál es la prevalencia de la deficiencia de cobalamina en la población general.

Igualmente es importante establecer cuál es el consumo de cobalamina en la población colombiana. Al respecto, en Bucaramanga se realizó un estudio en 97 personas de distintos estratos socioeconómicos, donde se evaluó el consumo de micronutrientes. Se determinó que el 10,2% de la población valorada tenía consumos de vitamina B12 por debajo de las recomendaciones dietarias diarias (31).

Haría falta determinar en qué grado el bajo consumo de vitamina B12 explica el número de pacientes que en nuestro estudio se encontraron con déficit y qué porcentaje se debe únicamente al consumo crónico de IBP.

Sin embargo, Consideramos al respecto, que al evaluar de forma independiente dos subgrupos clasificados por el tiempo de exposición, se diluye el efecto relacionado a aspectos nutricionales, ya que de esta manera, se otorga a cada uno de los individuos, sujetos a estudio la posibilidad de presentar dicho sesgo, lo cual homogeniza la población. Adicionalmente, y en relación a los resultados obtenidos, se plantea la necesidad de hacer una evaluación en extenso de las manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas y las hematológicas de la población con deficiencia de vitamina B12. Dado que el tamaño de la muestra no se calculó para discriminar variables clínicas entre las personas con déficit de vitamina B12 o no, probablemente se necesite un número más alto de sujetos de investigación.

Si bien existen estudios que permiten correlacionar la deficiencia de vitamina B12 con ciertas manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y hematológicas, estas pueden variar en las poblaciones estudiadas, sean estos adultos mayores, o por región geográfica.

Es difícil determinar con precisión el porcentaje de alteraciones clínicas que son explicadas por este déficit nutricional. Por ejemplo, en una población geriátrica en Colombia se encontró déficit de vitamina B12 al ingreso de la estancia hospitalaria en el 7% y anemia en 76,4%. ¿En qué porcentaje de los pacientes con anemia esta puede ser explicada por la deficiencia en la vitamina B12? Esa relación de causalidad queda por determinar (32).

Se propone por lo tanto hacer una evaluación de cohorte retrospectiva. Ya conociendo que el consumo crónico de IBP se relaciona con bajos niveles de vitamina B12, tiene gran valor conocer en pacientes que tengan un periodo más prolongado de consumo de IBP, su compromiso clínico (alteraciones hematológicas y neuropsiquiátricas). De encontrar diferencias entre el tiempo de consumo de IBP y el porcentajes de personas con algunas de las complicaciones por la deficiencia de vitamina B12, se podrían correlacionar las variables a) enfermedad y b) tiempo de consumo y asociarse indirectamente a los niveles de vitamina B12, incluso sin hacer mediciones de cobalamina.

Se hace necesario además, evaluar si los suplementos de vitamina B12, ya sea a partir de una alimentación más rica en esta vitamina o con suplementos farmacológicos, permiten hacer una corrección de sus niveles séricos sin que haya una necesidad de suspender el uso de los IBPs.

Por último, quisiéramos resaltar los hallazgos en cuanto las dosis utilizadas en cada uno de los medicamentos. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre una u otra dosis, para ninguno de los tres IBP. Una vez más, no podremos determinar si esta ausencia de diferencias se deba o no al azar dado el poco número de sujetos que se encontraban en uno u otro grupo. Al hacer la división de la población en subgrupos de medicamentos y de dosis de este medicamento, surge un total de 8 subgrupos, cada uno con un número muy bajo de sujetos, lo que hace difícil demostrar hipótesis de correlación. Un último punto a profundizar debe ser entonces comparar una muestra más grande de pacientes que consuman una dosis con otro grupo de distintas dosis permitirá obtener una conclusión.

6. Conclusiones

El consumo prolongado (mayor a 3 años) de IBPs se relaciona con una disminución en los niveles séricos de vitamina B12 y con una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina B12. La edad, el tipo de IBP, el género y la dosis utilizada no son factores independientes relacionados a esta disminución, en este estudio.

Dado los hallazgos mencionados consideramos prudente, recomendar para nuestra población, la realización de mediciones séricas de vitamina B12 de forma rutinaria, a aquellos pacientes con un uso mayor a tres años de inhibidores de bombas de protones, independiente de su indicación, subtipo, o dosis.

Si bien existe plausibilidad biológica en relación a que a mayores dosis de IBPs, existe una mayor inhibición de la secreción ácida a nivel gástrico, y por ende un mayor efecto supresor en la absorción intestinal de cobalamina y consecuentemente reducción en los niveles séricos de vitamina B12; no hay evidencia suficiente en nuestro estudio que así lo sustente. Para determinarlo, se ha planteado, por el grupo de investigación, dar continuidad al protocolo, ampliando el tamaño de la muestra partiendo de esta hipótesis (relación dosis IBP- niveles de vitamina B12).

A. Anexo: Formato de inclusión

Nombre:

Género:

Edad:

Cédula:

EPS:

Teléfono:

1. ¿Cuál inhibidor de bomba de protones consume?:

a) Omeprazol b) Lansoprazol c) Esomeprazol

2. ¿Cuál es la dosis diaria del inhibidor de bomba de protones?:

3. ¿Cuánto tiempo lo ha consumido?:

a) tres años o menos pero más de 6 meses b) Más de tres años.

4. ¿Cuál es la indicación del uso del inhibidor de bomba de protones?:

a) ERGE b) Dispepsia c) Úlcera péptica d) Otra, cuál

5. Señale si usted ha consumido alguno de los siguientes medicamentos en los últimos tres meses:

a) Suplementos de calcio b) Metformina c) Suplementos vitamínicos d) Ninguno de los anteriores

6. ¿Tiene usted alguno de los siguientes antecedentes?

Dieta estricta vegetariana. Si) No)

Antecedente de anemia perniciosa. Si) No)

Antecedente de malabsorción intestinal. Si) No)

Diarrea crónica. Si) No)

Antecedente de insuficiencia pancreática. Si) No)

Antecedente de gastrectomía o resección intestinal. Si) No)

Antecedente de cáncer gástrico. Si) No)

Antecedente de gastritis atrófica. Si) No)

Niveles de Vitamina B12:

Bibliografía

1. Wallace JL, Sharkey KA. Chapter 45. Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
2. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30: 29–33.
3. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149-60.
4. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole Therapy Causes Malabsorption of Cyanocobalamin (Vitamin B12). *Ann Intern Med.* 1994; 120:211-215.
5. Welage LS. Pharmacologic Properties of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(10 Pt 2):74S–80S.
6. Feldman M. Gastric secretion: normal and abnormal. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and liver disease.* Philadelphia: WB Saunders. 1998:587–603.
7. Metz DC, Ferron GM, Paul J, et al. Proton pump activation in stimulated parietal cells is regulated by gastric acid secretory capacity: a human study. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:512–19.
8. Shin M. J, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 10(6): 528–534.

9. Forrelat M, Gomis I, Gautier du Défaix H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1999;15:159-174.
10. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, Uauy R. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev Med Chile.* 2012;140:1464-1475.
11. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003;67:979-986.
12. Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *Q JMed.* 2009;102:17-28.
13. Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171:251-259.
14. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr.* 2009;89 (suppl):693S-696S.
15. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients.* 2013;5:4521-4539.
16. Snow C. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med.* 1999;159:1289-1298.
17. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica.* 2006;91:1506-1512.
18. Andrés E. Oral cobalamin therapy: It may be perhaps time to propose international recommendations? *Press Med.* 2012;41:895-898.

19. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med.* 1994;120:21-215.
20. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr.* 1994;13:584-91.
21. Schenk BE, Festen HPM, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Alimentary Pharmacol Therap.* 1996;10:541-45.
22. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Alimentary Pharmacol Therap.* 1992;6:399-406.
23. 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; 104:422-30.
24. Valucka R.J, Ruscini J. M. 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: 422–428.
25. Hirschowitz B. I, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 1110–1121.
26. Cotter P.E, O’Keeffe S.T. Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study. *EGM.* 2011; 2: 253–255.
27. Den Elzen W. P. J, Groeneveld Y, De Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 491–497.

28. Dharmarajan T. S, Kanagala M. R, Murakonda P, Lebelt A. S, Norkus E. P. Do Acid-Lowering Agents Affect Vitamin B12 Status in Older Adults?. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9: 162–167.
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: 2435-2442.
30. Allen LH. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev* 2004;62:S29–33.
31. Herrán OF, Prada GE, Quintero DC. Ingesta usual de vitaminas y minerales en Bucaramanga, Colombia. *Rev Chil Nutr.* 2007; 34 (1): 1-25
32. Cardona D, Segura A, Espinosa AM. Mortalidad de adultos mayores por deficiencias nutricionales en los departamentos de Colombia. *Rev. Salud Pública.* 2012; 14 (4): 584-597.