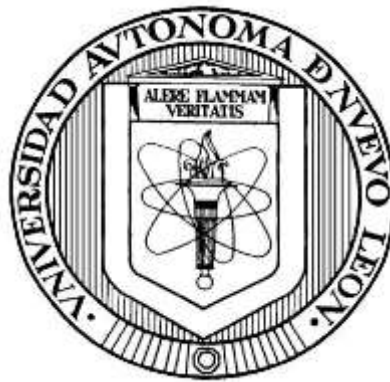


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Universitario**

**"Dr. José Eleuterio González"**



**"Manejo de anemia megaloblástica con una macrodosis de hidroxocobalamina (vitamina B12)"**

**Por:**

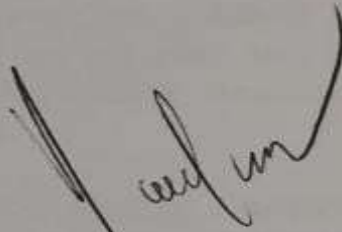
**César Octaviano Pezina Cantú**

**Como requisito para obtener el grado de subespecialista en  
Hematología clínica**

**Febrero, 2020**

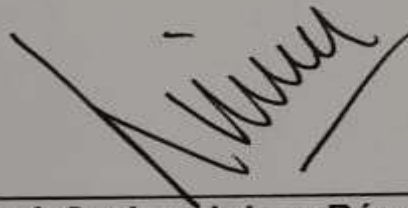
**“Manejo de anemia megaloblástica con una macrodosis de hidroxocobalamina (vitamina B12)”**

**Aprobación de la tesis:**



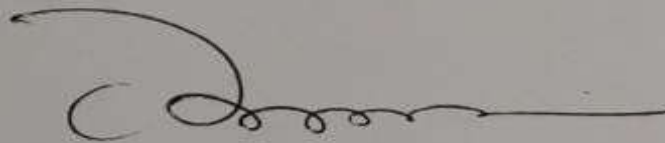
---

**Dr. David Gómez Almaguer**  
**Director de tesis y jefe del Departamento de Hematología**



---

**Dr. med. José Carlos Jaime Pérez**  
**Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## AGRADECIMIENTOS

Al *Dr. David Gómez Almaguer* por la ayuda y asesoría para el desarrollo del proyecto, así como al resto de profesores del departamento de hematología

Al personal de laboratorio y administrativo del departamento de hematología por las facilidades brindadas para la realización del presente trabajo.

A mis padres *Julián Pezina Cruz* y *María Elena Cantú Montiel* por su apoyo en cada una de las etapas de mi vida, así como a mis hermanos *Julián Pezina Cantú*, *Zenia Elena Pezina Cantú*, *Azalea Margarita Pezina Cantú* y a mi novia *Ilse Ivett Olmos Reguero*.

A mis compañeros *Diana García Camarillo*, *Oscar Márquez Pinedo*, *Andrés Gómez de León*, *Paola Santana Hernández*, por su colaboración.

A mis tíos que creyeron en mí y me dieron su apoyo,  
*Dr. Arturo Pezina Cruz †* y *Lic. Pedro Pezina Cruz*.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1.RESÚMEN.....	1
Capítulo II	
2.INTRODUCCIÓN.....	3
Capítulo III	
3.OBJETIVOS.....	7
Capítulo IV	
4.HIPOTESISYJUSTIFICACION.....	8
Capítulo V	
5.MATERIALYMÉTODOS.....	9

Capítulo VI

6.RESULTADOS.....	15
-------------------	----

Capítulo VII

7.DISCUSIÓN.....	23
------------------	----

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN. . . . .	26
------------------------	----

Capítulo IX

9.ANEXOS.....	27
---------------	----

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA.....	37
----------------------	----

Capítulo XI

11.RESUMENAUTOBIOGRÁFICO.....	40
-------------------------------	----

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
Tabla 1: Características basales y valores de laboratorio de 13 pacientes.....	17
Tabla 2: Análisis estadístico comparativo de los valores de la biometría hemática de 13 pacientes durante el estudio.....	19
Tabla 3: Resumen de la evolución de valores de laboratorio de 13 pacientes.....	20

## INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Diagrama de caja y bigote que muestra la evolución de los Niveles de hemoglobina durante el estudio.....	18

## LISTA DE ABREVIATURAS

**B12:** Vitamina B12

**HCY:** Homocisteína

**MMA:** Ácido metimalonico

**Hb:** Hemoglobina

**VCM:** Volumen corpuscular medio

**WBC:** Leucocitos

**Plt:** Plaquetas

**DHL:** Deshidrogenasa láctica

**BT:** Bilirrubina total

**PC:** Anticuerpos anti- células parietales

**IF:** Anticuerpos anti- factor intrínseco

**RP:** Respuesta parcial

**RC:** Respuesta completa

**Nx:** Síntomas neurológicos

## CAPÍTULO I

### Resumen

**Introducción:** La anemia perniciosa es la causa más frecuente de deficiencia de vitamina B12 a nivel mundial, es causada por autoinmunidad contra las células parietales lo cual impide la absorción de vitamina B12. El tratamiento usual de se basa en la administración frecuente de cobalamina por vía parenteral, debido a la necesidad de suplementación frecuente la adherencia de los pacientes puede ser limitada.

**Objetivo:** Como objetivo primario se pretende comprobar si la administración de una megadosis equivalente a 10,000µg de vitamina B12 es suficiente para inducir una respuesta hematológica, y documentar la duración de dicha respuesta. Como objetivo secundario se pretende documentar el tiempo hasta alcanzar respuesta hematológica, la evolución de los valores de homocisteina, ácido metimalónico y vitamina B12, así como identificar la presencia de anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco.

**Materiales y Métodos:** Realizamos un estudio piloto registrado en el comité de ética de nuestra institución y en Clinicaltrials.gov (**NCT03372447**). Previa firma de consentimiento informado incluimos a todos los pacientes con nuevo diagnóstico de anemia perniciosa  $\geq 18$  años. Se administro una dosis única de

un complejo multivitamínico que contiene hidroxocobalamina 10,000 µg, tiamina 100 mg y piridoxina 50 mg. Monitorizamos la respuesta con biometría hemática al día 15 y 30 tras lo cual se realizaron mensualmente por 6 meses. Además de se documentaron los niveles de HCY, MMA y B12 al inicio del estudio, tres y seis meses. La respuesta hematológica se definió en base a los siguientes criterios Respuesta parcial (RP) Hemoglobina (Hb)  $\geq 10$ g/dl, Leucocitos (WBC)  $> 3.5 \times 10^3$ /mL, Plaquetas (Plt)  $\geq 100 \times 10^3$ /mL. Respuesta completa (RC) Hb  $\geq 12$ g/dl para mujeres o  $\geq 13$ g/dl en hombres, WBC  $> 3.5 \times 10^3$ /mL, Plt  $\geq 150 \times 10^3$ /mL.

**Resultados:** Se recluto un total de 13 pacientes, se observó que tras una administración única de una megadosis de vitamina B12 todos los pacientes alcanzaron independencia transfusional al día 15, al día 30 se observó normalización del recuento plaquetario y leucocitario en 86.6% y 100% respectivamente. Tras tres meses de seguimiento 84.6% de los pacientes alcanzaron respuesta completa en el nivel de hemoglobina mientras que solo 92.3% lo mantuvo hasta el final del estudio. No se observaron efectos adversos significativos.

**Conclusiones:** El uso de una sola dosis de 10,000µg de vitamina B12 fue seguro y tolerado. Este régimen simplificado de suplementación es una opción efectiva para el tratamiento de anemia perniciosa.

## **CAPITULO II**

### **Introducción**

#### **2.1 Epidemiología**

En nuestro país existen pocos antecedentes que permitan documentar la frecuencia de deficiencia de cobalamina ( vitamina B12) en la población adulta sin embargo gracias a la encuesta nacional de salud 2012 (ENSANUT) contamos con información indirecta que nos permite determinar la relativa frecuencia de deficiencia de vitamina B12, en dicho estudio se identificó la deficiencia de vitamina B12 de hasta un 8.3% en mujeres sanas en edad reproductiva (20-49años).<sup>1,2</sup> Esto nos permite reconocer a la deficiencia de vitamina B12 como una patología frecuente y subreportada.<sup>3</sup>

#### **2.2 Fisiopatología**

La vitamina B12 participa en la síntesis de ADN como cofactor de dos enzimas muy importantes (metionina-sintetasa y metilmalonil-CoA-mutasa) dichas enzimas junto a los folatos participan en la síntesis de ADN.<sup>4</sup> La falta de la vitamina B12 como cofactor tiene un impacto en la medula ósea manifestándose primordialmente como megaloblastosis de la serie eritroide así como el arresto en la maduración en serie eritroide y mieloide lo cual conlleva al desarrollo de apoptosis debido a los defectos en el ADN.<sup>3</sup>

Existen diversos padecimientos que se encuentran relacionados a la deficiencia de vitamina B12 la entidad más frecuente es la secundaria a gastritis

autoinmune (anemia perniciosa) la cual es caracterizada por anticuerpos anti-células parietales y anti- factor intrínseco los cuales ocasionan daño a la mucosa gástrica causando una importante disminución en la secreción de factor intrínseco lo que conlleva una pobre absorción de dicha vitamina. Otras causas descritas son la presencia de gastrectomía parcial, resección ileal enfermedad inflamatoria intestinal, infección por *Helicobacter pylori*, así como el pobre aporte nutricional siendo esta última una causa prevalente en nuestro medio.<sup>3,4</sup>

### 2.3 Cuadro clínico

La anemia perniciosa es un padecimiento que es diagnosticado con relativa frecuencia por parte del hematólogo debido a que los primeros datos que manifiesta el paciente aquejado por dicha deficiencia es la presencia de síndrome anémico y/o purpúrico. Estos no son los únicos hallazgos encontrados, también es posible encontrar afección en diversos sistemas del organismo como SNC (defectos cognitivos, depresión, manía, degeneración combinada subaguda), infertilidad y desmielinización en sistema nervioso periférico.<sup>3 4</sup>

### 2.4 Diagnóstico

Los datos de laboratorio que sugieren el diagnóstico son la presencia de anemia macrocítica (>100fl) leucopenia y trombocitopenia además de la presencia de neutrófilos hipersegmentados (>5 núcleos) al realizar análisis morfológico de un extendido. Datos adicionales de laboratorio que apoyan el

diagnóstico es un recuento reticulocitario bajo lo cual sugiere una anemia arregenerativa, así como una elevación extrema en los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) y bilirrubinas particularmente elevación de bilirrubina no conjugada. Datos analíticos adicionales que apoyan el diagnóstico de anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de vitamina B12 son; niveles de vitamina B12 <200pg/ml, elevación de ácido metimalónico (MMA) >400nmol/L, elevación simultánea de homocisteína (HCY) >21mmol/L los cuales en conjunto a un cuadro clínico compatible confirman el diagnóstico con una sensibilidad y especificidad mayor al 98%.<sup>3</sup>

## 2.5 Tratamiento

Debido a que la anemia perniciosa (gastritis atrófica) es la causa más común de anemia megaloblástica en el mundo se sugiere administrar vitamina B12 de forma parenteral debido a la incapacidad del tracto gastrointestinal de absorber dicho nutriente. El esquema "clásico" más utilizado es el uso de 1000µg vía intramuscular cada 72 horas durante 2 semanas posterior a lo cual se aplica de manera semanal hasta completar un mes de tratamiento, una vez alcanzado este punto se continúa con la administración de 1000µg de manera mensual de por vida.<sup>3,4,5</sup> De manera más reciente se describen la suplementación oral con altas dosis de vitamina B12 equivalentes a 1000µg diariamente los cuales han demostrado ser efectivas para revertir manifestaciones hematológicas y neurológicas de la deficiencia de vitamina B12.<sup>6,7,9</sup> Si bien de forma histórica ambos esquemas de

tratamiento han demostrado su efectividad<sup>8, 10</sup> en la práctica hematológica diaria pueden resultar imprácticos debido a la necesidad de contacto frecuente con el personal de salud o la necesidad de un buen apego por parte del paciente.

Nuestro objetivo es administrar una macrodosis de uso comercial (Bedoyecta Tri) la cual contiene vitamina B12 10,000µg, Vitamina B1 100mg, Vitamina B6 50mg vía intramuscular como monodosis para el manejo de la anemia megaloblástica y vigilar su la evolución de nuestros pacientes.

## CAPITULO III

### Hipótesis y Justificación

#### 3.1. Hipótesis

HA. El tratamiento con hidroxocobalamina en una dosis de 10,000µg en mono dosis un tratamiento efectivo para el manejo de anemia megaloblástica

HO. El tratamiento con hidroxocobalamina en una dosis de 10,000 µg en mono dosis no es un tratamiento efectivo para el manejo de anemia megaloblástica

#### 3.2. Justificación.

Los protocolos de manejo previamente descritos involucran la administración de dosis pequeñas de vitamina B12 equivalentes a 1000µg de forma frecuente sin embargo dichos estudios no toman en cuenta el perfil farmacocinético de la presentación de cobalamina utilizada ni los requerimientos mínimos diarios recomendados. Es importante resaltar que en nuestro país no se dispone de forma comercial la presentación intramuscular de 1000µg por lo que en la práctica diaria se utiliza frecuentemente la presentación de 10,000µg utilizando el esquema de suplementación “clásico” es posible que en la mayoría de los pacientes exista sobredosificación. Si bien la toxicidad o efectos adversos son infrecuente, el uso de la presentación antes descrita podría permitir un uso más racional lo cual se traduce en la optimización de la administración disminuyendo costos y mejorando el apego de los pacientes.

## **CAPITULO IV**

### **Objetivos**

#### **4.1. Objetivo principal**

Evaluar si una megadosis de 10,000µg de hidroxocobalamina es capaz de inducir respuesta hematológica

Valorar la duración de la respuesta posterior a la administración de Vitamina B12 intramuscular

#### **4.2. Objetivo secundario**

Medición de niveles de vitamina B12 al diagnóstico 3 y 6 meses.

Medición de niveles de homocisteina al diagnóstico 3 y 6 meses.

Medición de niveles de ácido metimalónico al diagnóstico 3 y 6 meses.

Determinar la presencia de anticuerpos anti- células parietales y anti-factor intrínseco

Evaluar el tiempo transcurrido hasta la respuesta hematológica

## **CAPITULO V**

### **Materiales y métodos**

#### **5.1. Diseño Metodológico**

Se realizó un estudio piloto prospectivo, experimental y no aleatorizado en el cual los sujetos de estudio fueron reclutados en la consulta del servicio de Hematología, así como al servicio de urgencias del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. El seguimiento de los pacientes reclutados se llevó a cabo en la consulta del servicio de hematología del mismo nosocomio.

Al ingreso al protocolo de investigación se obtuvieron niveles basales de vitamina B12, HCY, MMA, así como búsqueda de anticuerpos anti-FI y anti-CP. Durante cada una de las citas de seguimiento se realizó toma de biometría hemática además de realizar monitoreo de los niveles de vitamina B12, HCY y MMA al inicio del estudio, 3 y 6 meses de seguimiento.

#### **5.2. Criterios de inclusión.**

Paciente de >18 años

Sospecha clínica de anemia megaloblástica

Presencia de neutrófilos hipersegmentados en frotis de sangre periférica

Firma de consentimiento informado

### 5.3. Criterios de exclusión

Suplementación en los últimos tres años dosis de alguna presentación de cobalamina ya sea vía oral o intramuscular

Padecimientos neurológicos o psiquiátricos graves

Neoplasia hematológica conocida

Trastorno de la coagulación el cual contraindique administración de medicamentos vía intramuscular

Comorbilidades severas como enfermedad renal crónica terminal (TFG<15ml/min por MDRD), Hepatopatía Crónica Child-Pugh B o C

Pacientes embarazadas

Historia de infección por virus de Hepatitis B, C o VIH

Diagnóstico previo de síndrome mielodisplásico

Negativa a firmar consentimiento informado

### 5.4. Criterios de eliminación

Defunción

Pacientes que abandonen seguimiento

## 5.5. Procedimiento del estudio

Se identificaron a los pacientes con cuadro sugestivo de anemia megaloblástica posterior a lo cual durante la misma toma de la biometría hemática de rutina y utilizando la misma punción se procedió a obtener dos tubos sin anticoagulante (rojos) extra con la intención de proceder a su envío al laboratorio para su procesamiento (medición de niveles de vitamina B12, niveles de homocisteína y niveles de ácido metimalónico, anticuerpos anti- factor intrínseco y anti- células parietales). Se procedió en consulta a realizar un examen físico e historia clínica completa además de realizar un análisis morfológico de la sangre previamente obtenida bajo microscopia de luz a 100x con aceite de inmersión con la intención de identificar la presencia de neutrófilos hipersegmentados (>5 núcleos).

Siendo confirmada la impresión clínica de anemia megaloblástica se explicó de forma extensa y detallada las implicaciones y alcances del presente estudio de investigación. A su vez se proporcionó el consentimiento informado para fuera leído y analizado por parte del paciente **Anexo 1**. Se le pidió notificara al profesional de la salud al terminar la lectura del consentimiento informado, una vez que el profesional de salud fue notificado por parte del paciente se procedió a confirmar si existía alguna duda. En caso de que existiera se procedió a explicar de manera detallada la información en particular y en caso de que no existiera alguna pregunta se procedía a la firma del consentimiento.

Una vez firmado el consentimiento informado por parte del paciente y dos testigos y asegurando la viabilidad de las muestras obtenidas previamente se procedió a

la aplicación de vitamina B12 de 10,000µg (Bedoyecta Tri) con la jeringa y aguja provista por el fabricante.

Posterior a la aplicación del complejo multivitamínico se citó al paciente de forma quincenal durante el primer mes con la intención de valorar el seguimiento y la respuesta hematológica por medio de biometría hemática. Posterior a completar el primer mes de vigilancia (2 citas) se procedió a citar al paciente de forma mensual durante el periodo del estudio (6 meses) es importante hacer notar que a los 3 y 6 meses del inicio del protocolo se repetirá la toma de niveles de vitamina b12, niveles de homocisteina y niveles de ácido metimalónico.

Todos los pacientes fueron evaluados de manera completa y se decidió en caso de anemia sintomática o presencia de síndrome purpúrico proceder con transfusión de paquete globular o concentrados plaquetarios dependiendo del caso.

## 5.6 Definiciones

Se definió a la anemia perniciosa como causante del déficit de vitamina B12 a la presencia de positividad de anticuerpos anti- células parietales o anti- factor intrínseco acompañado de niveles  $\leq 200$ pg/ml de vitamina B12 y un incremento simultáneo en los niveles de HCY y MMA mayor a 21mmol/L and 400 nmol/L respectivamente.

La respuesta hematológica fue definida de manera arbitraria utilizando las siguientes definiciones:

- Respuesta parcial (RP) Hemoglobina (Hb)  $\geq 10$ g/dl, Leucocitos (WBC)  $> 3.5 \times 10^3$ /mL, Plaquetas (Plt)  $\geq 100 \times 10^3$ /mL.
- Respuesta completa (RC) Hb  $\geq 12$ g/dl para mujeres o  $\geq 13$ g/dl en hombres, WBC  $> 3.5 \times 10^3$ /mL, Plt  $\geq 150 \times 10^3$ /mL.

## 5.7 Tamaño de muestra

Debido a lo infrecuente del padecimiento estudiado se decidió utilizar un cálculo de muestra basado en el trabajo Andrés et. al.<sup>11</sup> En el cual ellos incluyeron un total de 10 pacientes con la intención de encontrar diferencia significativa en la efectividad del uso de vitamina B12 vía oral para el manejo de anemia perniciosa. Utilizando dicho trabajo se decidió en primera instancia duplicar la muestra, sin embargo, ante los resultados positivos y el pobre reclutamiento de pacientes se concluyó el estudio de manera prematura con 13 pacientes.

## 5.8 Análisis estadístico.

Se realizó análisis descriptivo utilizando mediana con rango y porcentajes. Se evaluó la normalidad de las variables utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Para variables de distribución no normal se realizó prueba de Wilcoxon mientras que para variables con distribución normal se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas. En cualquier caso, un valor de  $P \leq 0.05$  fue considerado significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS V.25

## 5.9 Aprobación por comité de ética

El presente trabajo fue aprobado y registrado ante la subdirección de investigación y comité de ética con el número HE17-0023 **Anexo 2**.

## CAPITULO VI

### Resultados

#### 6.1 Características generales.

Se recluto un total de 13 pacientes de diciembre 2017 a diciembre de 2018. La mediana de edad fue de 58 años, 8 (61.5%) fueron hombres mientras que 5 (38.4%) fueron mujeres. Al momento del reclutamiento ningún paciente describió síntomas neurológicos. La mediana de laboratorios al ingreso fue de Hb 6.4g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 109.75fl, WBC  $2.72 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Plt  $96.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ , B12 83pg/ml, HCY 153.73 mmol/L, MMA 24,530 nmol/L bilirrubina total 2mg/dl y DHL 3,000UI/L respectivamente. En **Tabla 1** se resumen las características basales de los pacientes reclutados.

#### 6.2 Monitoreo de valores de laboratorio

Al día 15 de seguimiento todos los pacientes alcanzaron la independencia transfusional; para el día 30 se alcanzó RC de Plt en 11 (86.6%) y 13 (100%) de WBC mientras que en el caso de Hb 9 (69.2%) de los pacientes alcanzaron RP. La mediana de incremento en los niveles de Hb desde el inicio del estudio hasta el día 30 fue de +5.7g/dl (rango +3.3-7.74) siendo estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.001$ .

Al tercer mes de seguimiento 11 (84.6%) pacientes alcanzaron una RC en el valor de Hb, incrementos posteriores al tercer mes no fueron significativos  $p=0.44$ , información adicional sobre la evolución de los valores de hemoglobina puede

ser revisada en la **Figura 1**. Con respecto a la evolución en los valores de VCM se observó una mejoría sostenida y progresiva tras el día 15 del estudio  $p=0.01$ , alcanzando una meseta al tercer mes de seguimiento.

En el caso de los valores de Plt se observó un incremento sostenido hasta el día 30 tras el cual el incremento no fue significativo  $p=1$ . En relación a la evolución de WBC se observó una distribución no-normal por lo que se realizó un análisis post-hoc encontrando la ausencia de un incremento significativo en los valores tras el día 15  $p=0.86$  un resumen del análisis estadístico de los valores de laboratorio puede ser observado en **Tabla 2**.

Con respecto a la evolución en los niveles de B12, HCY y MMA la mediana de valores a los 3 meses fue de 317 pg/ml, 9.39 mmol/L and 371 nmol/L respectivamente, mientras que para el fin del estudio los valores fueron B12 218pg/ml, HCY 13.02 mmol/L and MMA 682.5 nmol/L.

Un resumen de la evolución de valores de laboratorio puede ser observado en **Tabla 3**.

Tabla 1. Características basales y valores de laboratorio de 13 pacientes con anemia perniciosa.

Paciente	Edad/sexo	IF	PC	Hb	VCM	WBC	PLT	B12	MMA	HCY	DHL	BT	Nx	Transfusiones/numero
1	25/H	+	+	4.56	121	2.19	74	83	22460	154.45	3165	3.1	-	No
2	66/M	+	+	4.9	101	5.17	127	83	95700	149.8	3276	1.9	-	Sí/2
3	82/H	+	-	6.5	94.6	1.27	9.75	90.92	22550	182.44	3000	1.8	-	Sí/1
4	50/H	+	-	6	96	2.56	96.3	83	20530	83.79	2105	1.7	-	No
5	33/M	+	+	5.8	117.4	1.26	142	86	26320	178.63	3340	2.2	-	Sí/1
6	36/M	+	+	6.4	109	4	112	83	5175	84.59	5120	4.9	-	Sí/1
7	71/H	+	-	10.7	122.9	3.81	156	85	34450	153.73	439	0.67	-	No
8	58/M	+	+	7.1	122.2	6.08	48	83	8846	55.53	9840	2.7	-	No
9	61/H	-	+	6.4	103.8	3.01	57	83	8017	65.72	2000	2	-	Sí/1
10	50/H	-	+	5.8	109.7	2.63	73	93	24620	191.67	10500	1.73	-	No
11	60/H	+	-	4.67	116	1.46	75.1	83	33080	161.1	739	2.5	-	Sí/3
12	73/M	+	+	7.5	108.8	2.72	123	83	24540	210.67	580	1.6	-	Sí/1
13	22/H	+	+	8.6	118.2	4.12	245	83	24530	140.3	1708	3.2	-	No
<b>Mediana</b>	58 (22-82)			6.4	109.7	2.72	96.3	83	24530	153.73	3000	2		
<b>(rango)</b>				(4.5-10-9)	(94.6-122)	(1.2-6.0)	(9.75-245)	(83-93)	(5175-95700)	(55.5-210.6)	(439-10500)	(0.67-4.9)		

IF= anticuerpos anti- factor intrínseco; PC= anticuerpos anti- células parietales; Hb= hemoglobina (g/dl); VCM= volumen corpuscular medio (fL);

WBC= leucocitos totales ( $10^3/\mu\text{l}$ ); PLT= cuenta de plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ ); B12= niveles de cobalamina (pg/ml); MMA= ácido metimalónico (nmol/L);

HCY= homocisteína (mmol/L); DHL= deshidrogenasa láctica (UI/L); BT= bilirrubina total (mg/dl); Nx= síntomas neurológicos.

Figura 1. Diagrama de caja y bigotes que muestra la evolución de los niveles de hemoglobina de 13 pacientes.

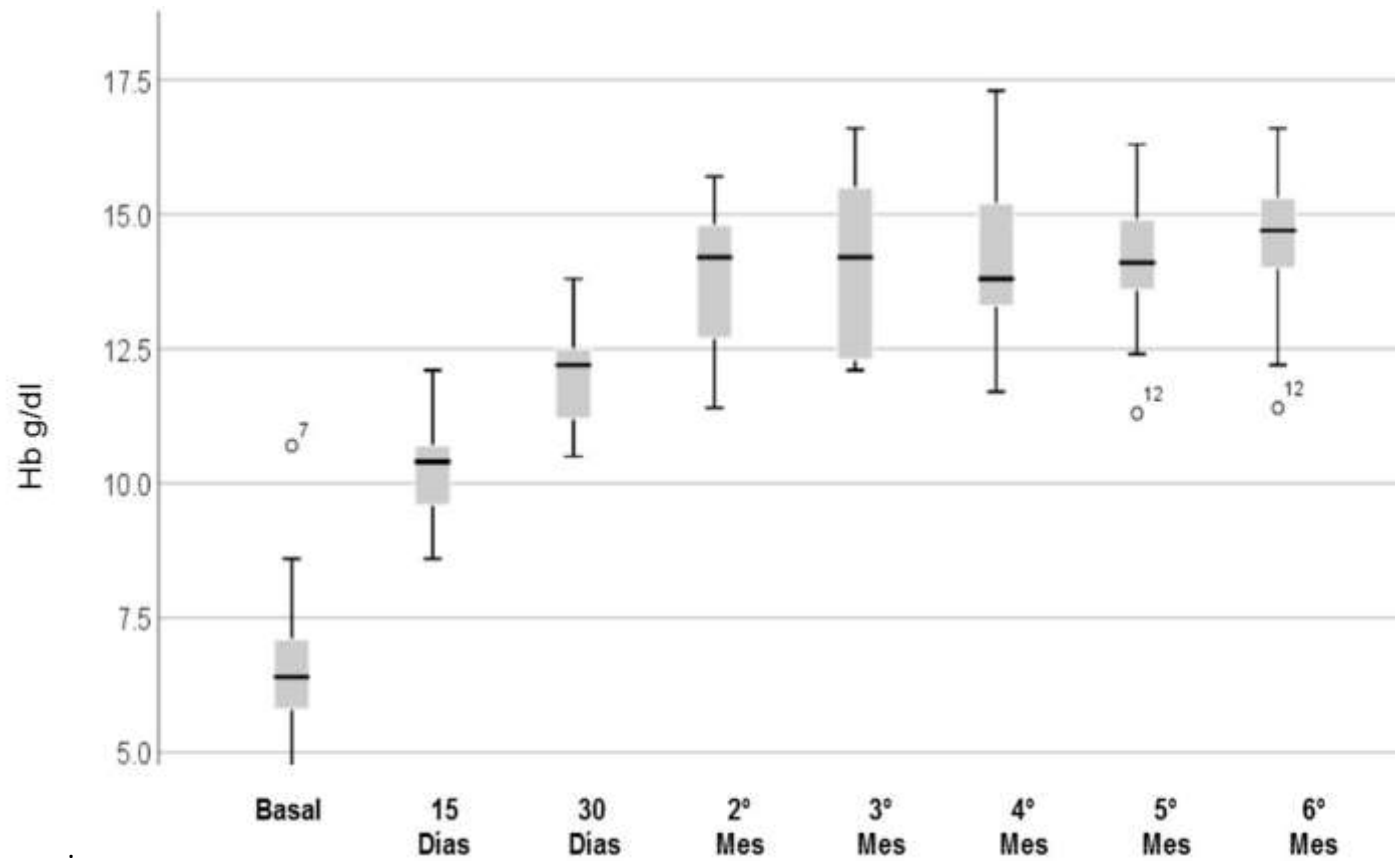


Tabla 2. Análisis estadístico comparativo de los valores de la biometría hemática de 13 pacientes durante el estudio

	0 vs 15 días	15 vs 30 días	1er vs 2° mes	2° vs 3° mes	3° vs 4° mes	4° vs 5° mes	5° vs 6° mes
<b>Hemoglobina*</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.445</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0.083</b>
<b>VCM*</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1</b>	<b>0.632</b>	<b>1</b>
<b>Leucocitos+</b>	<b>0.002</b>	<b>0.861</b>	<b>0.529</b>	<b>0.972</b>	<b>0.917</b>	<b>0.421</b>	<b>0.507</b>
<b>Plaquetas*</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

\*= Anova de medidas repetidas, += Prueba de Wilcoxon, P≤0.05 significativa

Tabla 3 Resumen de la evolución de los valores de laboratorio de 13 pacientes

	15 días	30 días	2° Mes	3° Mes	4° Mes	5° Mes	6° Mes
<b>Hb (g/dl)</b>	10.4 (8.6-12.1)	12.2 (10.5-13.8)	14.2 (11.4-15.7)	14.2 (12.1-16.6)	13.8 (11.7-17.3)	14.1 (11.3-16.3)	14.7 (11.4-16.6)
<b>MCV (fL)</b>	104.4 (96.4-123)	96.9 (84.6-103.9)	87.7 (79.3-98.6)	83.8 (78-96.2)	85.6 (77.7-96.2)	85.4 (80.1-95.7)	87.3 (81.1-95.8)
<b>WBC (10<sup>3</sup>/μL)</b>	5.9 (3.76-10.4)	5.7 (4.44-9.06)	5.4 (3.57-9.39)	6.11 (3.44-8.44)	5.43 (3.84-8.5)	5.89 (3.98-7.5)	5.21 (4.0-8.2)
<b>Plt (10<sup>3</sup>/μL)</b>	370 (173-642)	201 (120-347)	209 (120-309)	210 (133-282)	221 (139-282)	223 (137-311)	191 (118-293)
<b>HCY (mmol/L)</b>				9.39 (6.78-14.3)			12.3 (6.61-15.72)
<b>MMA (nmol/L)</b>				371 (155-1006)			679 (233-2569)
<b>B12 (pg/ml)</b>				317 (169-1438)			218 (89-321)

Hb= hemoglobina (g/dl); VCM= volumen corpuscular medio (fL); WBC= leucocitos totales (10<sup>3</sup>/μl); PLT= cuenta de plaquetas (10<sup>3</sup>/μl); B12= niveles de cobalamina (pg/ml); MMA= ácido metimalónico (nmol/L); HCY= homocisteína (mmol/L). Todos los valores son expresados en mediana con (rango).

### 6.3 Seguimiento

Al final del primer mes de seguimiento el paciente 7 experimento una respuesta completa de Hb y WBC mientras que en el caso de plaquetas solo se observó una RP la cual fue mantenida sin cambios durante el resto del estudio. Al tercer mes de seguimiento se observó en 8 (61.5%) de los pacientes un incremento en niveles de MMA sin embargo dicho incremento no fue acompañado de citopenias, solo en un caso se documentó una caída en los niveles de B12 de <200pg/ml en ese paciente se observó una disminución transitoria de los niveles de WBC. Al cuarto mes de seguimiento 2 pacientes experimentaron una caída en el nivel de hemoglobina alcanzando una respuesta parcial, en ambos pacientes los niveles de B12 se encontraban en el rango de la normalidad por lo que se realizó un abordaje para identificar causas secundarias de la caída de Hb sin embargo ninguna fue identificada. En los pacientes que presentaron caída de Hb al continuar su seguimiento se observó una resolución espontanea para el quinto mes de seguimiento.

Al concluir el seguimiento de los pacientes solo 11 (86.6%) sostuvieron una RC de Plt, 12 (92.3%) mantuvieron RC en el nivel de Hb mientras que todos los pacientes sostuvieron RC de WBC. Con respecto a los niveles de B12 al final del estudio 5 (38.4%) de los pacientes experimentaron una caída en los niveles, 11 (84.6%) experimentaron un incremento en el nivel de MMA mientras que ningún paciente mostro incremento en los niveles de HCY.

## 6.4 Efectos adversos

El evento adverso más frecuente tras la administración del suplemento multivitamínico fue dolor en el sitio de aplicación siendo grado 1 en base a CTCAE v5.0.

## CAPITULO VII

### Discusión

La suplementación de individuos con deficiencia de B12 requiere dos consideraciones importantes. La primera es que no existe una definición estándar de la ingesta mínima diaria por lo que en la literatura se describen valores que van desde los 2.4 a 4µg/día.<sup>11, 12</sup> El Segundo factor a considerar es la absorción de solo un 10 a 15% de la dosis administrada vía intramuscular.<sup>3, 13</sup> Debido a esto la suplementación tradicional de 1000µg de B12 involucra como mínimo la administración de 15 ampolletas durante el primer año<sup>3</sup>. Tomando en cuenta que la suplementación diaria recomendada, así como la absorción tras la administración de una dosis de 10,000µg teorizamos que una sola megadosis podría ser suficiente para alcanzar y mantener una respuesta hematológica por 250 días como mínimo.

Existen diversas presentaciones para la suplementación de individuos deficientes de vitamina B12, las dos presentaciones más frecuentes con cobalamina e hidroxocobalamina. Existen publicaciones que demuestran que hidroxocobalamina podría ser superior a cobalamina debido a su alta afinidad a proteínas lo cual traducido a la práctica clínica permitirá disminuir la frecuencia de administración.<sup>13</sup> sin embargo esta diferencia teórica posiblemente tenga pocas implicaciones clínicas debido a que evidencia reciente sugiere que el

almacenamiento y la reducción de los niveles de B12 en plasma es similar entre ambas formulaciones.<sup>14</sup> En nuestro estudio se utilizó una formulación de B12 de venta libre la cual contiene tiamina, piridoxina. Debido a la presencia de ambas vitaminas se buscó de manera intencionada el impacto en las determinaciones de HCY, así como su impacto en la absorción de la formulación sin embargo no se encontró evidencia que esto tuviera algún tipo de impacto en su uso.<sup>6,15</sup> Siete pacientes requirieron soporte transfusional previo al reclutamiento debido a síntomas severos de anemia o presencia de trombocitopenia que requiriera transfusión profiláctica de concentrados plaquetarios. Si bien los productos sanguíneos contienen pequeñas cantidades de B12, la cantidad es tan escasa que no se esperaba ningún tipo de impacto en la medición de los niveles de B12, HCY o MMA al diagnóstico o seguimiento.<sup>16</sup> Durante el seguimiento 5 (38.4%) de los pacientes presentaron una caída de los niveles de B12, 11 (84.6%) experimentaron un incremento de MMA. De los 5 pacientes que presentaron ambas alteraciones solo uno presentó caída de los niveles de Hb. Si bien el paciente fue tratado nuevamente con una dosis de vitamina B12 de manera simultánea fue posible evidenciar la presencia de deficiencia de hierro debido a un sangrado gastrointestinal oculto. En el resto de los pacientes que experimentaron caída del nivel de B12 acompañado de incremento de MMA no fue posible evidenciar una disminución en los niveles de Hb, esto puede ser explicado por observaciones previas que resaltan que la presencia aislada de alteraciones en los niveles de B12 y/o MMA no predicen manifestaciones hematológicas.<sup>17</sup>

Al reclutamiento no fue posible identificar la presencia de manifestaciones neurológicas relacionadas a la deficiencia de B12. Este hallazgo puede ser explicado debido a observaciones previas que describen una correlación inversa

entre el grado de anemia y síntomas neurológicos.<sup>3,19, 20</sup> A pesar de mostrar una mejoría notable de los parámetros hematológicos tras la administración de una megadosis de vitamina B12 el uso de esta estrategia de tratamiento no puede ser generalizado a pacientes que presentan manifestaciones neurológicas y en caso de decidir utilizar esta estrategia, su uso deberá de ser con estrecha vigilancia.

La mediana de seguimiento fue de 253 días (rango, 180-734), 7 pacientes recibieron una nueva dosis de B12 a una mediana de 335 días (rango, 160-559) ningún paciente presentó recaída. Estos datos confirman que una dosis de 10,000µg de vitamina B12 es efectiva para mantener la respuesta hematológica por un mínimo de 6 meses. Si bien los hallazgos del estudio fueron muy positivos únicamente un estudio aleatorizado y comparativo contra el esquema “clásico” permitiría definir si esta estrategia es igual o superior. Sin embargo, este enfoque novedoso de manejo podría relacionarse con un incremento al apego de los pacientes, así como con una importante disminución del costo de manejo.

## **CAPITULO VIII**

### **Conclusión**

El uso de una sola dosis de 10,000µg de vitamina B12 fue segura y tolerada. Este régimen simplificado de suplementación es una opción efectiva para el tratamiento de anemia perniciosa.

# CAPITULO IX

## ANEXOS

Anexo 1.- Copia del consentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio.

1

**UANL**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓNFACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNYUPATARIO

**FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

<b>Título del Estudio</b>	"Manejo de anemia megaloblástica con una macrodosis de hidroxocobalamina (Vitamina B12)"
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dr. David Gómez Almaguer
<b>Servicio / Departamento</b>	Hematología / Medicina Interna
<b>Teléfono de Contacto</b>	83338111
<b>Persona de Contacto</b>	Dr. César Octaviano Pezina Cantú
<b>Versión de Documento</b>	2.0
<b>Fecha de Documento</b>	20 de Octubre de 2017

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

**¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?**

El tratamiento actualmente para la anemia megaloblástica es a base de un suplemento de vitaminas que se toman vía oral o que se administra por inyección en la nalga. Dicho suplemento de vitaminas le brinda los nutrientes necesarios a su cuerpo para volver a producir células en su sangre e inclusive mejorar algunos otros síntomas como cansancio, fatiga, mareos.

La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera descubrir si una sola dosis de vitamina B12 aplicada en la nalga es suficiente para mantener a un paciente libre de enfermedad por un periodo de 6 meses, con lo cual se conseguiría que más pacientes tuvieran buen apego a su tratamiento y mejoraran su calidad de vida.

**¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?**

La duración del estudio será de seis meses mientras en el cual se recibirá una sola dosis de vitamina B12 aplicada en su nalga, posterior a lo cual usted únicamente necesitará acudir a sus citas con regularidad. Al principio serán citas de seguimiento cada semana, posteriormente una vez por mes, durante este tiempo se monitorizará mediante estudios de sangre si está respondiendo adecuadamente al tratamiento y de no ser así se le informará con que otras opciones de manejo se cuenta. Se planea incluir aproximadamente 100 participantes.

**¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?**

El médico del estudio revisará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.



**CENTRO INVESTIGADOR  
CONTRA EL CÁNCER  
U A N L  
HEMATOLOGÍA**

**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México.  
Tels. - 8348-6138, 8348-8310 y 8675-6716 Fax- 8675-6717  
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V2.0



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Puede ser incluido en el estudio si es mayor de 18 años, pueden participar hombres y mujeres que tengan la sospecha de un diagnóstico de anemia megaloblástica (anemia por falta de vitamina B12) por datos clínicos y hallazgos al examen de su sangre a través del microscopio. Los pacientes que deseen participar en el estudio, que cumplan con los criterios antes descritos y que hayan firmado este consentimiento informado pueden ser incluidos.

Usted no podrá participar en el estudio si recibió aporte de vitamina B12 vía oral o intramuscular en los últimos 3 años. Si usted tiene algún padecimientos neurológicos o psiquiátricos grave, algún cáncer de la sangre, algún problema en la coagulación de la sangre (problemas que favorezcan sangrados), padecer insuficiencia renal crónica que requiera diálisis, padecer cirrosis severa, diagnóstico previo de una enfermedad de la sangre conocida como síndrome mielodisplásico, embarazo, infección por virus crónicos como la hepatitis B y C además de infección por virus de inmunodeficiencia humana VIH. Se excluirán también los pacientes que no acepten a firmar este consentimiento informado

**¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

Consiste en la administración de una dosis de un medicamento con 3 vitaminas con las siguientes dosis vitamina B12 10,000µg, Vitamina B1 100mg y Vitamina B6 50mg aplicado vía intramuscular en la nalga en una sola ocasión.

El medicamento se proporcionará en el servicio de hematología, dicho medicamento no tendrá ningún costo para usted. Al inicio del estudio las citas serán de forma semanal para valorar la respuesta al tratamiento y vigilar posibles efectos secundarios, posteriormente serán una vez al mes, según la evolución clínica.

Durante cada visita se realizarán exámenes sanguíneos (biometría hemática) es importante informarle que al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses se tomaran muestras adicionales a la biometría hemática siendo estos dos tubos de color rojo con una cantidad de sangre aproximada a los 10ml adicionales a lo que se toma en su cita usual.

**¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?**

Se realizarán visitas al servicio de hematología para recibir el medicamento descrito; durante las visitas de seguimiento (consultas) se le tomará un examen de sangre: una biometría hemática para medir el número de sus células rojas, la cantidad de hemoglobina como se encuentran sus leucocitos (células de la defensa) y plaquetas (células que evitan sangrado).

Se le realizará asimismo en la primera cita tres exámenes los cuales se llaman niveles de vitamina B12, niveles de homocisteina y niveles de ácido metilmalónico los cuales se repetirán en el mes 3 y 6 del estudio.

**¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que acuda a las citas de seguimiento sin falta. Sus responsabilidades consistirán principalmente asistir de forma regular a cada una de sus citas y proporcionar la toma de muestra.

*[Handwritten signature]*  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



**SERVICIO DE HEMATOLOGIA**  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-8136, 8348-6510 y 8675-6728 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanel.com



**UANL**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

**¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio

**¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

No se almacenarán muestras de sangre ni tejidos para futuras investigaciones en este estudio.

**¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

**¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento que usted así lo desee.

**¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención medica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-8718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V2.0





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

UANL



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesite algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

#### ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



CENTRO UNIVERSITARIO  
CONTRA EL CÁNCER  
UANL  
HEMATOLOGÍA

#### SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6138, 8348-8510 y 8075-6716 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V2.0



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

**SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al Lic. Antonio Zapata de la Riva en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.



CENTRO UNIVERSITARIO  
CONTRA EL CÁNCER  
UANL  
HEMATOLOGÍA

**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**

Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6716 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanel.com

  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Formato de Consentimiento Informado V2.0





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.  
CP 66480  
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874  
Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

**RESUMEN CONSENTIMIENTO**

**PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**

Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64480 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6136, 8348-6510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
[www.hematologia-uanel.com](http://www.hematologia-uanel.com)

Formato de Consentimiento informado V.2.0



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

  
 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



**SERVICIO DE HEMATOLOGIA**  
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
 Tels.: 8348-8136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
 www.hematologia-uani.com

Formulario de Consentimiento Informado V2-0



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**SEGUNDO TESTIGO**

Nombre del Segundo Testigo \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Relación con el Sujeto de Investigación \_\_\_\_\_

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



**SERVICIO DE HEMATOLOGIA**  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-8136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V2.0

**Anexo 2.- Carta de autorización del comité de ética**



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. DAVID GOMEZ ALMAGUER**

Investigador principal  
Servicio de Hematología  
Presente. -

Estimado Dr. Gomez:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso P117-00309 con fecha del 26 de Septiembre del 2017, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-15, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

**"Manejo de anemia megaloblástica con una macrodosis de hidroxocobalamina (Vitamina B12)"** registrado con la clave HE17-00023.

De igual forma los siguientes documentos:

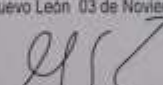
- Protocolo escrito en extenso, versión de fecha 20 de Octubre del 2017.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Atentamente -  
"Aere Flammas Veritas"  
Monterrey, Nuevo León 03 de Noviembre del 2017

  
DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS  
Presidente del Comité de Investigación



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero y Av. González s/n, Col. Miras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México  
Teléfono: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874 Correo Electrónico: investigacionetica@meduanel.com



Subdirección de Investigación



**DR. DAVID GOMEZ ALMAGUER**

Investigador principal  
Servicio de Hematología  
Presente.-

Estimado Dr. Gomez:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio Gonzalez", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Manejo de anemia megaloblástica con una macrodosis de hidroxicobalamina (Vitamina B12)**" registrado con la clave **HE17-00023**, participando además el Dr. César Octaviano Pezina Cantú, Dr. Andrés Gómez de León, Dra. Paola Santana Hernández, Dra. Diana Edith García Camarillo Dr. Oscar Octavio Márquez Pinedo, Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez, Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre, Dra. Luz Tarín Arzaga y la Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza como Co-Investigadores. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo escrito en extenso, versión de fecha 20 de Octubre del 2017.
- Formato de Consentimiento Informado, V2.0 de fecha 20 de Octubre de 2017.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,

"Alere Flammas Veritatis"

Monterrey N L., 03 de Noviembre de 2017

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

**Comité de Ética en Investigación**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: [investigacionclinica@meduani.com](mailto:investigacionclinica@meduani.com)



September 13, 2014

## CAPITULO X

### Bibliografía

1. Shamah-Levy T, Villalpando S, Mejía-Rodríguez F, et al. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiencies in 20 to 49 years old women: Ensanut 2012. *Salud Publica Mex.* 2015;57(5):385-393.
2. Dommarco JÁR. Deficiencias de micronutrientos en México: Un problema invisible de salud pública. *Salud Publica Mex.* 2012;54(2):101-102.
3. Green R. Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603-2611. doi:10.1182/blood-2016-10-569186.
4. Stabler SP. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-160. doi:10.1056/NEJMcp1113996.
5. Shahab-Ferdows S, Anaya-Loyola MA, Vergara-Castaneda H, et al. Vitamin B-12 Supplementation of Rural Mexican Women Changes Biochemical Vitamin B-12 Status Indicators but Does Not Affect Hematology or a Bone Turnover Marker. *J Nutr.* 2012;142(10):1881-1887. doi:10.3945/jn.112.165712.
6. Chan CQH, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B12 Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Front Med.* 2016;3(August):1-6. doi:10.3389/fmed.2016.00038.

7. Kuzminski a M, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92(4):1191-1198. <http://www.bloodjournal.org.ore.uab.cat/content/92/4/1191.abstract>.
8. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB12). *BMC Public Health*. 2012;12(1):394. doi:10.1186/1471-2458-12-394.
9. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12 Formulation and Intermittent Intramuscular Vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A Randomized, Open-Label, Parallel- Group Study. *Clin Ther*. 2011;33(3):358-371.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2011.03.003.
10. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: Comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):635-638. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01907.x.
11. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 µg/d in the treatment of pernicious anemia: An open-label, prospective study in ten patients. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2005;66(1):13-22. doi:10.1016/j.curtheres.2005.02.001.
12. 9 Vitamin B12." Institute of Medicine. 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/6015.

13. Opinion, S. (2015). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin. *EFSA Journal*, 13(7), 1–64. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4150>
14. Trial, C., Tannate, C., & Spray, G. H. (1967). Patient Variation in Pernicious Anaemia, as Shown in a Clinical Trial of Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin and Cyanocobalamin-Zinc Tannate. *British Journal of Haematology*, 13(2), 216–228.
15. Sugrue, A. (2014). Author' s reply to Charkin, 5391(September), 5391. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5391>
16. Hsu, J. M., Chow, B. F., & Co, O. (1957). Effect of Pyridoxine Deficiency on the Absorption of Vitamin B12. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 72(2), 322–330.
17. Berz, D., Singh, H., McCormack, E., & Mazur, E. (2006). Modification of Anemia Parameters after Blood Transfusion. *Blood*, 108(11), 966 LP-966. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/108/11/966.abstract>
18. Increased Plasma Methylmalonic Acid Level Does Not Predict Clinical Manifestations of Vitamin B 12 Deficiency. *Arch Intern Med*, 161(12), 1534–1541. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.12.1534>
19. Stabler, B. S. P., Allen, R. H., Savage, D. G., & Lindenbaum, J. (1990). Clinical Spectrum and Diagnosis of Cobalamin Deficiency. *Blood*, 76(5), 871–881.
20. Devalia, V., Hamilton, M. S., Molloy, A. M., & Committee, B. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders, (June), 496–513. <https://doi.org/10.1111/bjh.12959>

**CAPITULO XI**  
**RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Nombre: César Octaviano Pezina Cantú

Candidato para el Grado de Subespecialista en Hematología clínica

Tesis: Manejo de anemia megaloblástica con una macrodosis de  
hidroxocobalamina (vitamina B12)

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey Nuevo León, el día 9 de septiembre de  
1988, hijo de Julián Pezina Cruz y María Elena Cantú Montiel.

Educación: Egresado de la licenciatura como Medico, Cirujano y Partero en el  
año 2012 así como del programa de especialización en medicina interna en el  
año de 2017 ambos cursados en la Facultad de Medicina y Hospital  
Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Actualmente desde marzo del 2017 se encuentra cursando la subespecialidad  
en Hematología clínica en la misma institución.