

## EFECTO DEL CONSUMO CRÓNICO DE OMEPRAZOL EN EL DESARROLLO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Fernanda Edith Valdez<sup>1</sup>  
Dianely Verján Andrade<sup>1</sup>  
Eliud Alfredo García Montalvo<sup>2</sup>  
Fátima López Alcaraz<sup>3</sup>  
Joel Cerna Cortés<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, Colima, México.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Veracruzana. Orizaba, Veracruz, México

<sup>3</sup>Facultad de medicina de la Universidad de Colima, Colima, México.

\*Correo-e: joelcerna@ucol.mx

### RESUMEN

*Introducción.* El omeprazol es un fármaco utilizado para combatir la enfermedad ácido-péptica, sin embargo, su uso inhibe la producción de factor intrínseco, que participa en la absorción de vitamina B12 en el intestino, cuya ausencia en el cuerpo ocasiona anemia megaloblástica. *Objetivo.* Evaluar el consumo de omeprazol en ratas *Wistar* y su participación en el desarrollo de anemia megaloblástica. *Metodología.* Se utilizó el modelo animal “ratas macho *Wistar*” sometido a un protocolo de administración de omeprazol durante un 1 año, teniendo como grupo control 10 ratas *Wistar* tratadas con agua. Al finalizar el tratamiento se realizó una citometría hemática completa. *Resultados.* El tratamiento con omeprazol durante un año no ocasiona el desarrollo de anemia megaloblástica (Eritrocitos  $\times 10^6/\mu\text{L}$ : “grupo control 7.86 vs grupo omeprazol 7.4 p-valor =0.1695”; volumen corpuscular medio en fL: “grupo control 50.69 vs grupo omeprazol 52.91 p-valor =0.0011”). *Conclusión.* Las reservas de vitamina B12 en el cuerpo son suficientes para tolerar un tratamiento crónico con omeprazol de 1 año y evitar el desarrollo de anemia megaloblástica en ratas *Wistar*.

*Palabras Clave:* Anemia megaloblástica, Omeprazol

### ABSTRACT

*Introduction.* Omeprazole is a drug used to treat acid-peptic disease. However, its use inhibits the production of intrinsic factor, which is essential for the absorption of vitamin B12 in the intestine. The absence of vitamin B12 in the body causes megaloblastic anemia. *Objective.* To evaluate the effect of long-term omeprazole consumption on the development of megaloblastic anemia in Wistar rats. *Methodology.* A total of

10 male Wistar rats were treated with 20 milligrams of omeprazole for 1 year, while another group of 10 Wistar rats received only water as a control. At the end of the treatment, a complete blood count (CBC) was performed. *Results.* One-year treatment with omeprazole does not lead to the development of megaloblastic anemia (Erythrocytes  $\times 10^6/\mu\text{L}$ : “control group 7.86 vs omeprazole group 7.4, p-value = 0.1695”; mean corpuscular volume in fL: “control group 50.69 vs omeprazole group 52.91, p-value = 0.0011”). *Conclusions.* Vitamin B12 stores in the body are sufficient to withstand one year of chronic omeprazole treatment and prevent the development of megaloblastic anemia in Wistar rats.

*Key words:* Megaloblastic anemia, Omeprazole.

## INTRODUCCIÓN

La anemia es una enfermedad en la que el número de glóbulos rojos o la concentración de hemoglobina en ellos es inferior a lo normal, esta condición afecta el transporte de oxígeno. A nivel mundial, se estima que el 40% de todos los niños de 6 a 59 meses, el 37% de las mujeres embarazadas y el 30% de las mujeres de 15 a 49 años la padecen. En casos graves, la anemia puede provocar un desarrollo cognitivo y motor deficiente en los niños. También puede causar problemas a las mujeres embarazadas y a sus bebés (Organización Mundial de la Salud, 2023).

Las principales causas de anemia son: la deficiencia de hierro en la dieta, la talasemia, la anemia falciforme, y la malaria (Global Health Metrics, 2019). Sin embargo, la anemia megaloblástica representa el segundo tipo de anemia más recurrente en el mundo, con una prevalencia del 2-5% (Jaime-Pérez y Gómez-Almaguer, 2009). “La anemia megaloblástica, se caracteriza por déficit de vitamina B12 y folatos los cuales son necesarios para la síntesis, duplicación y maduración del ADN en los glóbulos rojos y otras líneas celulares (glóbulos blancos, plaquetas y epitelios). Esta condición altera la estructura y maduración del núcleo con respecto al citoplasma, dando origen a glóbulos rojos macrocíticos con un volumen corpuscular medio elevado, mayor de 100 femtolitos (fL), pero sin alterar la formación de hemoglobina (Jaime-Pérez y Gómez-Almaguer, 2009). La causa más frecuente de anemia megaloblástica es la anemia perniciosa la cual se origina debido a una respuesta autoinmune en la que se destruye la mucosa gástrica cuya función es la producción de ácido clorhídrico o ácido gástrico necesario para liberar a la vitamina B12 de las proteínas alimenticias. Las células parietales de la mucosa gástrica al producir el ácido clorhídrico (mediante de bomba de protones) también producen el factor intrínseco, una glucoproteína que es necesaria para la absorción intestinal de la

vitamina B12 (Koeppen y Stanton, 2009). La aclorhidria inducida por enfermedades inmunológicas o por la ingestión de inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol), utilizados para tratar condiciones como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y úlceras gástricas afecta la absorción de vitamina B12 ya que impiden la producción de ácido clorhídrico y de factor intrínseco (López, Arteaga-Erazo, González-Hilamo y Montero-Carvajal, 2021).

En pacientes con sospechas de deficiencia de vitamina B12, los análisis de laboratorio incluyen un hemograma completo, con frotis de sangre periférica, así como análisis de la concentración en sangre de vitamina B12 y folato. En los casos en los cuales el diagnóstico no es claro a pesar de las pruebas iniciales, la valoración de la concentración de ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína pueden ser útiles. Cuando existe deficiencia de vitamina B12, el hemograma puede mostrar presencia de anemia, lo cual queda evidenciado con los valores de hemoglobina y hematocrito. Además, el volumen corpuscular medio (VCM), mide el tamaño de los glóbulos rojos y un incremento mayor de 100fL concuerda con el diagnóstico de anemia macrocítica. El frotis de sangre periférica puede mostrar neutrófilos hipersegmentados, con una porción de neutrófilos con más de cinco lóbulos.

La vitamina B12 sérica, así como la concentración de folatos pueden analizarse. La deficiencia de ácido fólico deriva en anemia macrocítica la cual puede confundirse con la deficiencia de vitamina B12. El análisis de la concentración sérica de folato y vitamina B12 puede ayudar a diferenciar entre ambos procesos. Una concentración sérica de vitamina B12 superior a 300pg/mL indican niveles saludables. La concentración mínima saludable de vitamina B12 oscila entre 200 y 300pg/mL. Mientras que la concentración de vitamina B12 inferior a 200pg/mL indica deficiencia de esta vitamina. Sin embargo, concentraciones bajas de vitamina B12 no determinan la etiología de la enfermedad (Institute of Medicine, 1998).

Cuando se encuentran concentraciones séricas límite de vitamina B12 (200 a 300pg/mL), se pueden utilizar pruebas enzimáticas ya que la deficiencia de esta vitamina produce la acumulación de MMA y homocisteína, de esta manera la concentración de MMA y homocisteína pueden estar elevadas en los casos de deficiencia de vitamina B12, lo que pueden ayudar a distinguir entre la deficiencia de vitamina B12 de la deficiencia de folato. En esta última, los niveles de homocisteína son elevados, pero la concentración sérica de MMA son normales (Green, 2017).

Después de haber confirmado la deficiencia de vitamina B12, la etiología debe enfocarse en primer lugar al historial quirúrgico considerando gastrectomías, resección de íleo terminal, bypass gástrico. Si no existe

una historia clínica pertinente, lo adecuado es analizar si el origen etiológico se debe a una malabsorción como ocurre en la enfermedad celiaca o enfermedad de Crohn. En otros casos se debe indagar si el paciente es vegetariano estricto. Si los antecedentes gastrointestinales y de dieta vegetariana son negativos, el origen puede ser de tipo auto-inmunológico. Se debe analizar la presencia en sangre de anticuerpos anti-factor intrínseco, lo cual indicaría que el paciente padece anemia perniciosa. Anteriormente la anemia perniciosa se diagnosticaba a través de una prueba conocida como prueba de Schilling en la cual se administraba al paciente vitamina B12 marcada radiactivamente y se analizaba su excreción a través de la orina (Bhat et al., 2018; Coskun y Sevenscan, 2018; Guan, Yang, Chen, Yang y Wang, 2018).

En un paciente en el que se halla identificado deficiencia de vitamina B12 debido a enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca, se deben realizar análisis de rutina para monitorear la concentración sérica de vitamina B12. Si el paciente empeora y la concentración sérica de vitamina B12 disminuye, se indica la administración de tratamiento. No se aconseja la administración de vitamina B12 como medida profiláctica mientras la concentración sérica de esta vitamina no disminuya (Freedberg, Kim y Yang, 2017).

Durante las décadas 1980 y 1990 se desarrollaron los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol y Rabeprazol), los cuales inhiben la acidez estomacal durante el día y actualmente son utilizados como medicamentos de primera elección para tratar enfermedades relacionadas con acidez gástrica (Iwakiri et al., 2016; Lanas, 2016). El consumo de omeprazol impide la producción de ácido clorhídrico y el factor intrínseco que son necesarios para que la vitamina B12 sea absorbida en la segunda porción del intestino delgado (Kinoshita et al., 2018). Siendo la Vitamina B12 necesaria para la producción de glóbulos rojos normales, el presente trabajo Evaluó el efecto del consumo de omeprazol durante 1 año en ratas *Wistar*, en el desarrollo de anemia megaloblástica tomando como parámetro, el volumen corpuscular medio de los eritrocitos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental en un grupo de 10 ratas *Wistar* macho tratadas cada día durante 1 año con 20 miligramos de omeprazol diluidos en 600 mililitros de agua, teniendo como grupo control a 10 ratas macho de la cepa *Wistar* a las cuales se les dio a beber agua natural a la par y bajo el mismo esquema del grupo tratado con omeprazol. Al término del tratamiento se procedió a colectar aproximadamente 7 gotas

de sangre de la cola de cada rata la cuál fue recibida en tubos de polietileno de 0.7mL. los cuales contenían ácido etilen-diamino-tetraacético (EDTA). Las muestras de sangre fueron analizadas con el equipo semiautomatizado Hemat 18 Licon, a través del cual se obtuvo la citometría hemática completa. El manejo de los animales se realizó de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

## RESULTADOS

Los resultados mostraron que el tratamiento con omeprazol durante un año aumenta ligeramente el volumen corpuscular medio de los eritrocitos. Sin embargo, dicho incremento no fue mayor de 100fL; dicho tratamiento tampoco afectó, los valores de hemoglobina, y el número de leucocitos, por lo cual concluimos que el consumo de omeprazol durante un año no ocasionó el desarrollo de anemia megaloblástica. Por otra parte, los resultados mostraron que el consumo de Omeprazol produjo una disminución del número de plaquetas de manera estadísticamente significativa, aunque dicha reducción está dentro de los límites normales, los valores de peso, creatinina, proteína total, hemoglobina y albúmina no fueron afectados por lo cual se puede inferir que el consumo de omeprazol durante un año no afecta el estado nutricional de las ratas *Wistar* (Tabla 1).

TABLA 1. EFECTO DEL CONSUMO DE OMEPRAZOL DURANTE UN AÑO EN EL DESARROLLO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA Y EL ESTADO NUTRICIONAL DE RATAS *WISTAR*

INDICADORES DE LA CITOMETRÍA HEMÁTICA	CONTROL (AGUA)	OMEPRAZOL	P-VALOR	VALORES NORMALES
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
Hematocrito (%)	39.96	40.14	0.872	33 - 41
Hemoglobina (g/dL)	14.16	14.06	0.8069	11.80 - 15.52
Eritrocitos $\times 10^6/\mu\text{L}$	7.86	7.4	0.1695	6.3 - 7.7
Volumen Corpuscular medio (fL)	50.69	52.91	0.0011 **	53.7 - 59.0
Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)	35.55	34.85	0.3614	30.6 - 40.6
Hemoglobina corpuscular media (pg)	16.97	18.52	0.0067 **	17.2 - 22.2
Leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	4.1	4.1	0.8374	3.99 - 10.70
Neutrófilos totales (%)	4	3	0.0208 *	1.99 - 14.50
Linfocitos (%)	87	90	0.1061	85.0 - 97.1
Monocitos (%)	8.6	8.4	0.78	0 - 2.5
Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$	629500	448000	0.0039 **	436000 - 916000
Peso (g)	430	452	0.3398	
Creatinina mg/dL	0.625	0.625	0.5747	0.7 - 1.4
Proteína sérica total (g/dL)	6.031	5.98	0.7568	6.3 - 8.3
Albúmina sérica (g/dL)	3.3	3.82	0.0006 **	3.5 - 5.0

NOTA: T DE STUDENT \* INDICA P-VALOR <0.05; \*\* INDICA P-VALOR <0.005.

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL TRABAJO DE CAMPO.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) se utilizan ampliamente entre la mayoría de la población mundial como medicamentos supresores de ácido estomacal, y la mayoría de los pacientes que reciben estos medicamentos lo hacen durante al menos un año sin una indicación clara (Targownik, Fisher, Saini, 2022).

El presente estudio mostró que el tratamiento de ratas *Wistar* durante 1 año con omeprazol no ocasiona el desarrollo de anemia megaloblástica ya que el volumen corpuscular medio tras el tratamiento no fue mayor de 100fL. Sin embargo, estudios realizados en humanos muestran que el uso crónico de los IBP de las células parietales de la mucosa intestinal, incrementa el riesgo de insuficiencia de vitamina B12 debido a una mala absorción de la vitamina, así como un crecimiento exacerbado del microbiota intestinal (Qorraj-Bytyqi, Hoxha, Sadiku, Bajraktari, Sopjani, Thaçi, Thaçi, Bahtiri 2018). En estudio realizado en personas sanas se observó que el consumo de Omeprazol durante dos semanas ocasiona una reducción dosis-dependiente de absorción de vitamina B12 en intestino (Marcuard, Albernaz, Khazanie, 1994). Termanini et al., realizaron un estudio prospectivo en pacientes que consumieron omeprazol durante 4.5 años y antagonistas del receptor H2 durante 10 años, en el cuál observaron una reducción de la concentración en sangre de vitamina B12, sin alteraciones en los parámetros hematológicos, así como tampoco en la concentración sérica de folato (p-valor= 0.03). Siendo esta tendencia de mayor significancia estadística (p-valor= 0.0014) en pacientes con hiposecreción gástrica y en aquellos que mostraron aclorhidria completa (p-valor< 0.0001) (Termanini, Gibril, Sutliff, Yu, Venzon y Jensen, 1998).

Un adulto requiere de un consumo de vitamina B12 de 2 microgramos/día, lo cual puede obtenerse a través de una dieta mixta normal que contenga de 5 a 30 microgramos de esta vitamina. Del total de la vitamina B12 consumida, el intestino absorbe una quinta parte según Food and Nutrition Board, 1968. Además, en lo general, el organismo humano pierde 0.1% (1.3 microgramos) de vitamina B12/día a través de la orina, las heces fecales y las descamaciones (Vives, 1988).

Se estima que las reservas de vitamina B12 en los adultos son de 2 a 2.5mg, de los cuales 1mg se encuentra almacenado en el hígado, por lo cual se estima que dichas reservas son suficientes para cubrir los requerimientos de esta vitamina por un periodo de tiempo estimado de entre 3 a 4 años, durante los cuales su ingesta o absorción haya sido nula (Kanazawa y Herbert, 1983).

## CONCLUSIÓN

El uso de inhibidores de la bomba de protones debe ser prescritos por tiempos breves, menores a 4 años de tratamiento. Del mismo modo, los pacientes deben llevar una vigilancia regular durante su utilización, así como una suplementación adecuada de vitamina B12, las cuales son estrategias clave en estos pacientes con la finalidad de evitar riesgos hematológicos bajo tratamiento prolongado con omeprazol, considerando el amplio uso de estos medicamentos en la población en general.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHAT, D.S., GRUCA, L.L., BENNETT, C.D., KATRE, P., KURPAD, A.V., YAJNIK, C.S., KALHAN, S.C. (2018). Evaluation of tracer labelled methionine load test in vitamin B-12 deficient adolescent women. *PLoS One*. 13(5).
- COSKUN, M., & SEVENCAN, N.O. (2018). The Evaluation of Ophthalmic Findings in Women Patients With Iron and Vitamin B12 Deficiency Anemia. *Transl Vis Sci Technol*. 7(4). 16.
- FOOD AND NUTRITION BOARD. (1968). National Research Council: Recommended dietary allowances. 7th ed. Washington DC: National Acad Sciences.
- FREEDBERG, D.E., KIM, L.S., YANG, Y.X. (2017). The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 152(4). 706-715.
- GLOBAL HEALTH METRICS. ANAEMIA–LEVEL 1 IMPAIRMENT. (2019). *Lancet*. 393  
[https://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/anemia-level-1-impairment](https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/anemia-level-1-impairment)
- GUAN, B., YANG, J., CHEN, Y., YANG, W., WANG, C. (2018). Nutritional Deficiencies in Chinese Patients Undergoing Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: Prevalence and Predictors. *Obes Surg*. 28(9). 2727-2736.
- INSTITUTE OF MEDICINE. (1998). Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academies Press.
- IWAKIRI, K., KINOSHITA, Y., HABU, Y., OSHIMA, T., ET AL. (2016). Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 51. 751-767.
- JAIME-PÉREZ, J.C., & GÓMEZ-ALMAGUER, D. (2009) Anemia megaloblástica. En: Jaime-Pérez JC, Gómez Almaguer D. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 2º ed. México, D.F: Mc Graw Hill.
- KANAZAWA, S., & HERBERT, V. (1983). Noncobalamin vitamin B12 analogues in human red cells, liver and brain. *Am J Clin Nutr*. 37. 774-780.

- 
- KINOSHITA, Y., ISHIMURA, N., ISHIHARA, S. (2018). Ventajas y desventajas del uso prolongado del inhibidor de la bomba de protones. *J Neurogastroenterol Motil.* 24(2). 182–196.
- KOEPPEN, B.M., STANTON B.A. (2009). *Berne y Levi Fisiología* (Sexta edición). Elsevier Mosby. p. 506.
- LANAS, A. (2016). We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Am J Gastroenterol.* 111. 1085-1086.
- LÓPEZ, D., ARTEAGA-ERAZO, C.F., GONZÁLEZ-HILAMO, I.C., MONTERO-CARVAJAL, J.B. (2021). Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico revisión descriptiva. *Revista archivos de medicina.* 21 (1). 165-181.
- MARCUARD, S.P., ALBERNAZ, L., KHAZANIE, P.G. (1994). Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med.* 120(3). 211-215.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-062-ZOO-1999.  
[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999\\_220801.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf)
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia#:~:text=Globally%2C%20it%20is%20estimated%20that,age%20are%20affected%20by%20anaemia.>
- QORRAJ-BYTYQI, H., HOXHA, R., SADIKU, S., BAJRAKTARI, I.H., SOPJANI, M., THAÇI, K., THAÇI, S., BAHTIRI, E. (2018). Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Maced J Med Sci.* 6(3). 442-446.
- TARGOWNIK, L.E., FISHER, D.A., SAINI, S.D. (2022). AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology.* 162(4). 1334-1342.
- TERMANINI, B., GIBRIL, F., SUTLIFF, V.E., YU, F., VENZON, D.J., JENSEN, R.T. (1998). Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med.* 104(5). 422-430.
- VIVES, J. L. (1988). Macroцитosis y anemia macrocítica. En: *Hematología clínica*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Doyma.