

## La vitamina B12 no modifica la evolución de la anemia del prematuro

Patricia Mena N.<sup>1</sup>, Enrica Pittaluga P.<sup>1</sup>, Alejandra Blanco G.<sup>2</sup>,  
Cecilia Castillo A.<sup>1</sup>, Hernán Taboada L.<sup>1</sup>

### Resumen

Se evalúa el efecto de 100 mg IM de vitamina B12 mensual por 4 veces, sobre la evolución de la anemia del prematuro, en un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego, en 55 niños de edad gestacional menor a 33 semanas. No se encontraron diferencias clínicamente significativas en la evolución hematológica ni en el crecimiento en los dos grupos estudiados. El número de transfusiones fue significativamente menor en ambos grupos que los reportados en la literatura.

(**Palabras clave:** vitamina B12, anemia, prematuro.)

### B12 vitamin does not change the evolution of the anemia in preterm babies

*The effect of 100 mg IM of vitamin B12, monthly, during 4 months, over anemia in premature infants was evaluated. A controlled, randomized and blinded study in 55 less than 33 weeks of gestational age babies was conducted. There was no differences in hematologic evolution neither growth in both studied groups. The number of transfusion was significantly lower in both groups than those reported in other studies.*

(**Key words:** vitamin B12, anemia, preterm newborn.)

### INTRODUCCIÓN

La anemia del prematuro es un problema frecuente en el período postnatal, caracterizado por una progresiva disminución de la concentración de hemoglobina durante los primeros meses de edad. Esta caída del hematocrito y la hemoglobina está determinada fundamentalmente por una falta de producción y liberación de eritropoyetina, pero también influyen la magnitud de la transfusión placentario-fetal al nacer, el volumen de sangre extraído para exámenes y el manejo nutricional<sup>1, 2</sup>. Cuando la anemia del

prematuro es sintomática requiere tratamiento con transfusiones, con los riesgos conocidos. La magnitud de la anemia y el uso de transfusiones puede reducirse significativamente al usar técnicas de micrométodo, que reduzcan el volumen de extracción para exámenes y con un protocolo estricto respecto a los criterios de transfusión<sup>2-5</sup>.

Los aspectos nutricionales que pueden influir en la evolución hematológica en el prematuro han sido bien estudiados en el caso de hierro, ácido fólico y vitamina E<sup>6, 7</sup>. La vitamina B12 tiene un papel fundamental en la hematopoyesis, y no se había relacionado con la anemia del prematuro, hasta el reporte de Worthington-White en 1994<sup>8</sup>. Estos autores informan un estudio controlado, aleatorizado, pero no ciego, que muestra una importante reducción de la caída de la hemoglobina en prematuros que reciben vitamina B12. En este estudio se mantienen altos los niveles de B12 a nivel plasmático, similares a los de cordón, con una menor anemia. Los valores de Hb referidos en

1. Pediatras. Unidad de Neonatología y Servicio de Pediatría Hospital Dr. Sótero del Río.

2. Matrona. Unidad de Neonatología y Servicio de Pediatría Hospital Dr. Sótero del Río.

Trabajo recibido el 28 de julio de 2000, devuelto para corregir el 14 de septiembre de 2000, segunda versión el 7 de diciembre de 2000, aceptado para publicación el 26 de diciembre de 2000.

el grupo suplementado son similares a los obtenidos con eritropoyetina recombinante<sup>8</sup>.

Por otra parte, estudios en madres embarazadas y pacientes insuficientes renales crónicos han documentado una estrecha relación entre la actividad eritropoyética y la vitamina B12<sup>9, 10</sup>. Durante la gestación la vitamina B12 se deposita a nivel hepático en el tercer trimestre, por un transporte activo materno fetal<sup>11</sup>. Los niveles plasmáticos de la vitamina B12 son entre tres y cuatro veces más altos en el recién nacido que en la madre y descienden marcadamente al nacer, pero se mantienen por encima de los niveles considerados deficitarios<sup>8, 11-13</sup>. ¿Es posible que la mantención de niveles plasmáticos altos de vitamina B12 modifique la evolución de la anemia del prematuro, disminuyendo la caída de la hemoglobina y del hematocrito?

El bajo costo de la vitamina B12 y la administración IM una vez al mes agregan interés a la información de un efecto clínicamente significativo en la anemia del prematuro. Con estos antecedentes se realizó un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego para evaluar si la suplementación con vitamina B12 reducía la magnitud de la anemia del prematuro, como se había reportado.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 55 RN de menos de 34 semanas de edad gestacional, menos de 1 850 g de peso de nacimiento, adecuados o pequeños para edad gestacional. Se excluyeron pacientes con poliglobulia, eritroféresis, exsanguineotransfusión, malformaciones mayores, cirugía o antecedentes de hemorragia perinatal. Los niños que cumplieron estos requisitos entre los 7-10 días de vida, fueron aleatorizados a recibir vitamina B12 o placebo, previo consentimiento informado y firmado de alguno de los padres.

La aleatorización fue estratificada según peso al nacer, mayor o menor de 1 500 g y en bloques de 10 sobres cerrados sacados al azar. Los casos excluidos por fallecimiento o cirugía gastrointestinal o que abandonan el seguimiento fueron repuestos en el grupo correspondiente.

El grupo tratado (B12) recibió vitamina B12 en dosis de 100 mg IM (0,1 ml) una vez al mes por 4 veces. El grupo control (C) re-

cibió solución fisiológica 0,1 ml IM en igual esquema. La administración de la inyección fue realizada por una sola persona. El médico tratante durante la hospitalización y el seguimiento no tuvo información sobre el grupo asignado.

Desde el nacimiento se registraron los antecedentes de sangre extraída, hematocrito, volumen de sangre transfundida, tipo de alimentación, suplementos vitamínicos y de hierro y diagnósticos. Se realizó hemograma al ingreso al estudio y cada 4-5 semanas por 4 veces. El frotis del hemograma fue informado por uno de los autores (HT), y el recuento celular se realizó en equipo Celdyn 3500.

Los pacientes fueron controlados mensualmente en el policlínico de seguimiento desde el alta hasta los 4 meses de edad corregida (edad real 40, edad gestacional en semanas), lo que corresponde a alrededor de 6 meses de edad postnatal.

Se estimó un tamaño muestral de 17 casos en cada grupo para un error alfa de 5%, beta de 20%, y  $p < 0,05$ , para obtener un hematocrito mínimo promedio de 33% con el suplemento y un hematocrito promedio mínimo de 26%, basado en los resultados de valores mínimos de hemoglobina informados con suplemento de vitamina B12 y sin este<sup>1</sup>.

El análisis estadístico se realizó con Anova, chi cuadrado y regresión múltiple en programa SAS.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigaciones del Servicio.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen los antecedentes de los niños estudiados.

Se ingresaron 23 niños al grupo de estudio y 32 al grupo control, completaron el estudio 21 y 22 niños respectivamente. No hubo diferencias en los antecedentes, edad de ingreso, cantidad de sangre extraída, número de transfusiones ni evolución nutricional de ambos grupos. Los 12 niños que no completaron el estudio fueron: 2 RN fallecidos precozmente, un paciente excluido por presentar cirugía gastrointestinal después del ingreso. Un paciente inasistente desde las 40 semanas, 2 desde un mes de edad corregida, 3 desde los 2 meses y 3 inasistentes desde los 3 meses. El análisis se rea-

Tabla 1

Características generales de los grupos estudiados

	Vitamina B12	Control
Ingresan N	23	32
Terminan N	21	22
Hto. al nacer (%)	50,3	51,2
Edad ingreso días	9,3	9,7
Sexo M/F	16/7	20/12
Peso nacimiento (g)	1 505 (293)	1 518 (311)
Talla (cm)	40,3 (3,2)	40,5 (3,2)
CC (cm)	28,7 (1,9)	28,6 (1,8)
Edad gestacional (sem)	30,7 (2,4)	30,8 (1,9)
Sangre extraída:		
Al alta (ml)	12,6 (7,4)	12,4 (5,6)
A 4 meses (ml)	19,3 (11,5)	18,6 (6,9)
Nº transfusiones/caso	0,6	0,6
Rango de transfusiones	0-6	0-7

Promedio (desviación estándar)  
CC: circunferencia craneana

lizó en base a la intención primaria de tratamiento y con la información obtenida de todos los casos ingresados.

En la figura 1 se muestra la evolución del hematocrito y el recuento de reticulocitos en ambos grupos, con la característica disminución en los primeros 2 meses y la recuperación posterior.

Respecto a los valores hematológicos se observaron discretas diferencias estadísticamente significativas: mayor hematocrito a las 13 semanas (30,2 + 2,3 vs 28,5 + 2,8;  $p = 0,023$ ), sin diferencias significativas en hemoglobina (10,1 + 0,8 vs 9,6 + 1,1;  $p > 0,05$ ) y menor recuento de reticulocitos a las 4 semanas en el grupo suplementado con B12 (1,8 + 1 vs 2,6 + 1,5;  $p = 0,024$ ), diferencias sin importancia clínica. No hubo diferencias entre los niveles mínimos de hematocrito observado durante el estudio entre ambos grupos. El riesgo relativo de presentar hematocrito menor de 30% durante la evolución fue idéntico en ambos grupos, RR = 1.02.

El análisis de regresión múltiple se realizó considerando como variable dependiente la diferencia entre el hematocrito inicial y el mínimo observado y como variables independientes el grupo de estudio, la edad gestacional, el volumen de sangre extraído y las

transfusiones. La mayor diferencia en el hematocrito sólo se asocia significativamente con el mayor volumen de sangre extraído ( $p < 0,04$ ).

No se observaron diferencias en las características morfológicas de los glóbulos rojos al frotis ni en las mediciones de volumen corpuscular de estos. Las principales características de los glóbulos rojos descritas fueron anisocitosis y poiquilocitosis, y en menor medida microcitosis. Todos los pacientes recibieron suplemento de hierro, no detectándose hipocromía en ningún caso.

En la tabla 2 se describen los promedios y desviaciones estándar de los principales valores hematológicos, durante el estudio, de todos los casos. Se observaron algunas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: en el número de leucocitos y de plaquetas en el control de las 8 semanas y en el número de monocitos a las 13 semanas, pero estas diferencias no tuvieron importancia clínica, por lo cual consideramos que su hallazgo está dentro del azar, considerando el número de variables analizadas. Puede observarse la disminución del recuento absoluto de segmentados con la edad postnatal. Después del mes entre el 30 y 55% de los casos mostraba un recuento absoluto de segmentados menor de 1 500

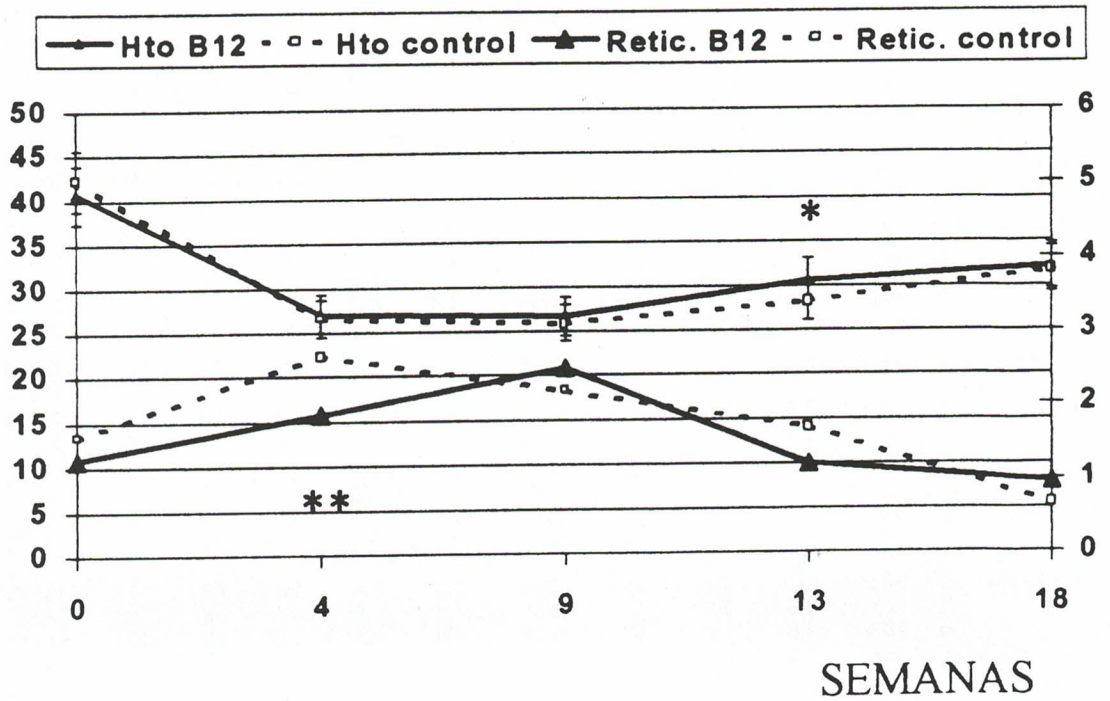


Figura 1: Evolución del hematocrito promedio y del recuento de reticulocitos durante el período de estudio. Grupo suplementado en línea continua, grupo control en discontinua. \* y \*\* señalan diferencias en el Hto (\*) y en el recuento de reticulocitos (\*\*), con  $p < 0,05$ , pero sin importancia clínica.

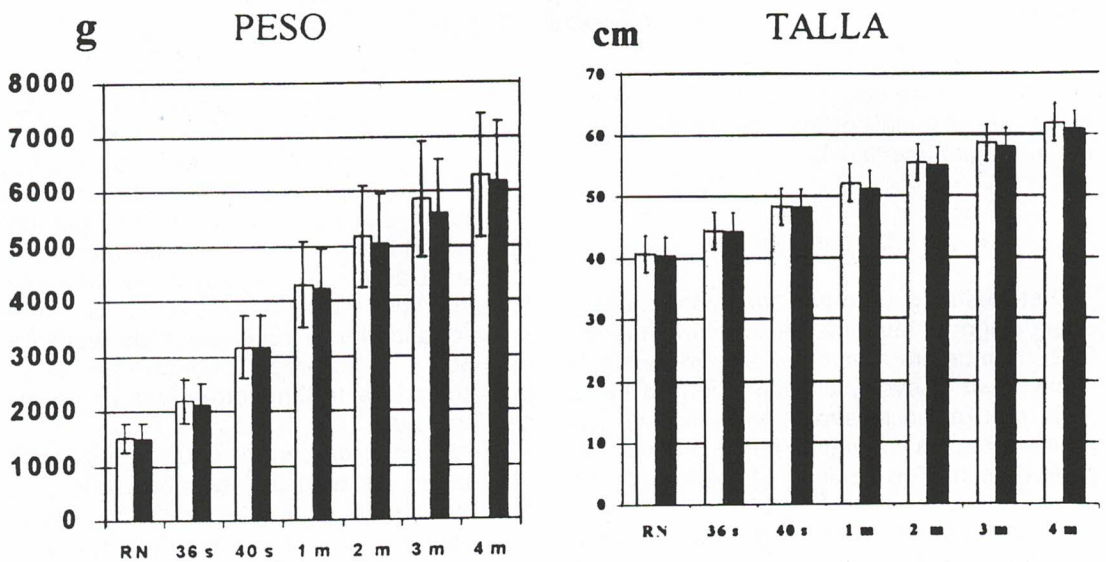


Figura 2: Evolución de peso y talla expresado en promedio y desviación estándar. En columna clara el grupo control y en columna oscura el grupo que recibe el suplemento de B12. No hay diferencias significativas.

Tabla 2

Evolución hematológica del grupo con vitamina B12 (v) y placebo (p)  
hasta los 4 meses de edad corregida

Edad		hto %	Hb g/l	retic %	vcm mm <sup>3</sup>	leuc	eos	bac	seg	linfo	mono	plaq
1-2 sem	v	41,1	14,1	1,3	103	9507	3,9	3,6	43	39	10	382429
		5,2	1,7	0,9	5	4886	3,1	2,9	11	16	5	153708
	p	42,4	14,0	1,7	100	11770	3,6	4,0	47	38	11	422500
		6,3	2,0	2,2	1	4434	2,4	3,4	16	17	6	142940
6-7 sem	v	26,8	9,0	1,8	91	7619	4,1	1,3	23	61	12	510333
		4,1	1,4	1,0	4	1497	2,9	0,5	7	8	5	137502
	p	26,6	9,0	2,6	91	8685	5,6	1,0	23	59	12	645588
		4,1	1,4	1,5	5	1809	3,3	0,0	10	12	5	146177
10-11 sem	v	26,6	8,8	2,2	84	8352	4,4	1,3	22	63	11	570059
		2,2	0,7	1,6	2	2559	2,7	0,6	11	12	4	100159
	p	25,9	8,6	2,6	84	7853	4,6	1,0	24	63	9	580000
		2,1	0,7	1,2	4	1596	3,4	0,0	8	11	4	237068
14-15 sem	v	30,2	10,1	1,1	80	7916	3,2	1,0	20	69	7	545533
		23	0,8	0,5	3	1661	1,7	0,0	7	8	3	127752
	p	28,5	9,6	1,6	80	7585	3,4	2,0	23	63	10	660111
		2,8	1,1	0,9	4	2271	2,1	1,0	17	17	5	284511
18-20 sem	v	32,1	10,8	0,9	77	8955	4,0	1,0	24	64	8	576000
		2,5	0,8	0,5	2	1636	2,4	0,0	9	10	3	123929
	p	31,7	10,6	0,7	77	8760	4,3	1,0	25	63	9	649714
		3,3	1,3	0,4	3	2114	2,7	0,0	11	11	3	229151

Valores expresados como promedio y desviación estándar.

v: vitamina  
p: placebo  
sem: semanashto: hematocrito  
Hb: hemoglobina  
retic: reticulocitos  
vcm: volumen corpuscular medio  
leuc: leucocitos  
eos: eosinófilosbac: baciliformes  
seg: segmentados  
linfo: linfocitos  
mono: monocitos  
plaq: plaquetas

mm<sup>3</sup>, estando en adecuadas condiciones clínicas. El volumen corpuscular medio disminuye durante la evolución.

### DISCUSIÓN

Este estudio randomizado, controlado y doble ciego de suplementación con vitamina B12, no muestra efectos clínicamente significativos en la evolución hematológica de la serie roja, ni en la evolución clínica de los prematuros. La magnitud de la anemia del prematuro no fue clínicamente diferente en ambos grupos.

Destaca el bajo número de transfusiones de 0,6 transfusiones promedio por caso, con una mediana de 0 y un rango de 0 a 7, en este grupo de prematuros; comparadas con 6,8 transfusiones por caso en el estudio citado. En todo caso, nuestro estudio no tenía

poder para comparar el número de transfusiones entre los grupos. En el grupo menor de 1 500 g el promedio de transfusiones fue de 1,3 y la mediana de 0 (10 de 18 niños no recibieron transfusión). Widness muestra una importante reducción de las transfusiones, asociado a la aceptación de menores hematocritos antes de transfundir, con menor mortalidad y morbilidad en los menores de 1 500 g en una evaluación de 12 años en una unidad de tratamiento intensivo de recién nacidos<sup>14</sup>.

El volumen de sangre extraída es variable, según las técnicas de laboratorio y la magnitud de las complicaciones en el periodo postnatal, que son mayores a menor peso de nacimiento. En la última década se han modificado los criterios de transfusión, disminuyéndose significativamente las transfusiones sin que se haya modificado la morbilidad. Actualmente, la reposición de san-

gre extraída no se considera por sí sola causal de transfusión. Aun así existe una variable importante en la indicación y el número de transfusiones entre diferentes centros<sup>3-5, 14, 15</sup>.

Los diferentes resultados entre nuestro estudio y el de Worthington-White pueden atribuirse a diferentes causas. El estudio de Worthington-White no era ciego, lo que posibilita que se haya producido un diferente manejo clínico en la cantidad de sangre extraída o transfundida<sup>8</sup>. Por otra parte, en nuestro estudio habría sido importante realizar niveles de vitamina B12, de manera de controlar la disponibilidad de la vitamina en los niveles esperados. No puede descartarse que la vitamina B12 empleada no haya logrado los niveles esperados, lo que habría determinado la diferencia entre ambos estudios pero parece poco probable considerando la estabilidad farmacológica y la dosis administrada de vitamina<sup>16</sup>.

En la última década se han probado diferentes esquemas de administración de eritropoyetina recombinante humana con el fin de disminuir el uso de transfusiones y minimizar la anemia del prematuro<sup>17-19</sup>. Estos estudios no han mostrado cambios en la ganancia de peso, la duración de la hospitalización, y solo han permitido reducir los volúmenes de sangre transfundida después de las dos semanas en los niños de extremo bajo peso, con un costo económico significativo, lo que no lo hace accesible a gran parte de los prematuros en el hospital. El uso de autotransfusiones a partir de sangre de placenta, asociado al uso de eritropoyetina, uso de micrométodos, racionalidad para solicitar exámenes de sangre y una política estricta para transfundir pueden minimizar el uso de transfusiones de glóbulos rojos. El uso de vitamina B12 en el prematuro no modifica la evolución de la anemia del prematuro.

## REFERENCIAS

1. *Lutchmar-Jones L, Schwartz A, Wilson D*: Hematologic problems in the fetus and neonate. In: Fanaroff A, Martin R, (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. St Louis, Mosby-Year Book Inc.. 1997: 1201-51.
2. *Bifano EM, Curran T*: Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trends and future prospects. *Clinic Perinatol* 1995; 22: 657-69.
3. *Figueras J, Carbonell X*: Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 46-8.
4. *Rodríguez A, Solís G, Ballesteros S, Llanaez J, Lagunilla L, Pérez M*: Extracciones y transfusiones en el recién nacido pretérmino. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 55-9.
5. *Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M*: Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr* 1998; 147: 399-404.
6. *Specker BL, DeMarini S, Tsang RC*: Vitamin and mineral supplementation. In: Sinclair JC, Bracken MB, (eds). Effective care of the newborn infant. New York: Oxford University Press 1992: 163-71.
7. *Ehrenkranz R*: Iron, folic acid and vitamin B12. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, (eds). Nutritional needs of the preterm infants. New York: Caduceus Medical Publishers, 1993: 177-94.
8. *Worthington-White DA, Behnke M, Gross S*: Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 930-5.
9. *Carretti N, Eremita GA, Pizzichini M, Paternoster D, Grella P*: Relation between erythropoietin and vitamin B12 in normal and anemic pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 83-7.
10. *Carretti N, Eremita GA, Porcelli B, Paternoster D, Grella P*: Pattern of vitamin B12 and folic acid during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 78-81.
11. *Pathak A, Godwin H*: Vitamin B12 and folic acid values in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 584-9.
12. *Loía A, Vaz-Pinto A, Arroyo P, et al*: Nutritional anemia. VI fetal hepatic storage of metabolites in the second half of pregnancy. *J Pediatr* 1977; 91: 569-73.
13. *Friel JK, Andrews WL, Long DR, Herzberg G, Levy R*: Thiamine, riboflavin, folate, and vitamin B12 status of infants with low birth weights receiving enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 289-95.
14. *Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG*: Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 129: 680-7.
15. *Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Halliwell W*: Variation in transfusion practice in neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.
16. *Hillman R*: Hematopoietic agents. Goodman & Gillman's The pharmacological basis of therapeutics. 9<sup>th</sup> Hardman J, Goodman A, Limbird L, (eds). Mc Graw Hill Company, Inc 1996: 1311-40.
17. *Ohls RK*: Erythropoietin to prevent and treat the anemia of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 108-14.
18. *Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Cristensen RD*: The effects of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants < 750 grams: a randomized double blind study. *J Pediatr* 1997; 131: 661-5.
19. *Maier R, Obladen M, Kattner E, et al*: High vs low dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132: 866-70.