

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

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

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 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 in a controlled, randomized and blinded study in 55 less than 33 weeks of gestational age babies. No differences in hematologic evolution neither growth in both studied groups. The number of transfusions 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 de la hemoglobina está determinada fundamentalmente por una falta de producción y liberación de eritropoyetina. También influyen la magnitud de la transfusión placentario-fetal al nacer, el volumen de sangre extraído por el procedimiento de extracción y el manejo nutricional^{1,2}. 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 con técnicas de micrométodo, que reduzcan el volumen de extracción para exámenes y con un protocolo estricto de los criterios de transfusión²⁻⁵.

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^{6,7}. La vitamina B12 tiene un papel fundamental en la hemopoiesis, pero no se había relacionado con la anemia del prematuro, hasta el reporte de Worthington-White en 1994⁸. Ellos informan un estudio controlado, aleatorizado, pero no ciego, que muestra una importante reducción de la concentración de hemoglobina en prematuros que reciben vitamina B12. En este estudio se mantienen altos los niveles de vitamina B12 plasmática, similares a los de cordón, con una menor anemización. Los valores de Hb referidos en el grupo suplementado son similares a los obtenidos con eritropoyetina recombinante⁸.

Por otra parte, estudios en madres embarazadas y pacientes insuficientes renales crónicos han documentado estrecha relación entre la actividad eritropoyética y la vitamina B12^{9,10}. Durante la gestación la vitamina B12 deposita a nivel hepático en el tercer trimestre, por un transporte activo materno fetal¹¹. Los niveles plasmáticos de 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^{8, 11-13}. ¿Es posible que los niveles plasmáticos altos de vitamina B12 modifique la evolución de la anemia del prematuro, disminuyendo la velocidad 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 clínicamente significativa 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, eritrofóresis, 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. El 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 sujetos sacados al azar. Los casos excluidos por fallecimiento o cirugía gastrointestinal o que abandonan el seguimiento fueron reemplazados 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) recibió 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 del 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 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 Celldyn 3500.

Los pacientes fueron controlados mensualmente en el policlínico de seguimiento desde el alta hasta los 40 semanas 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 28% basado en los resultados de valores mínimos de hemoglobina informados con suplemento de vitamina B12.

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.

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 (312)
Talla (cm)	40,3 (3,2)	40,5 (3,2)
CC (cm)	28,7 (1,9)	28,6 (1,9)
Edad gestacional (sem)	30,7 (2,4)	30,8 (1,9)
Sangre extraída:		
Al alta (ml)	12,6 (7,4)	12,4 (5,9)
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

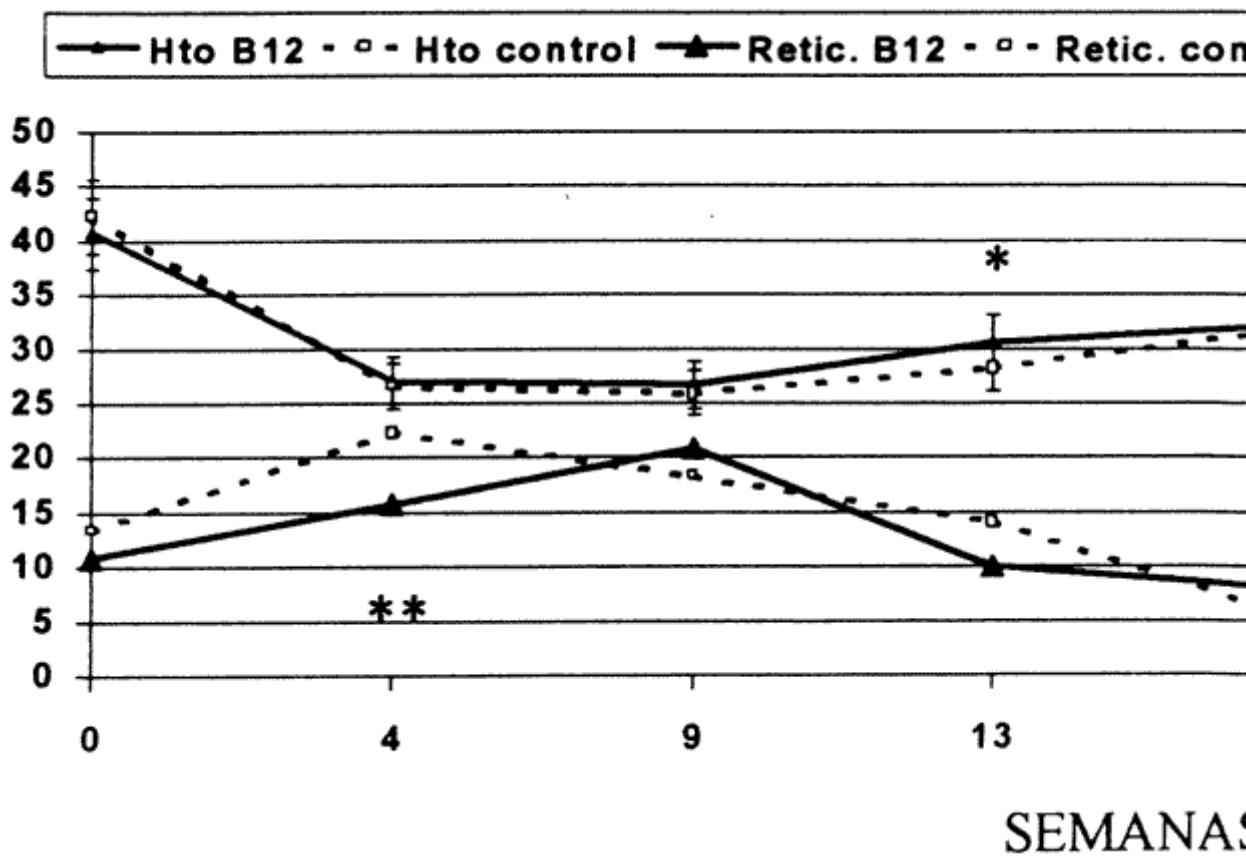


Figura 1: Evolución del hematocrito promedio y del recuento de reticulocitos durante el período de estudio. Grupo sup en línea continua, grupo control en discontinua. * y** señalan diferencias en el Hto (*) y en el recuento de reticulocitos < 0,05, pero sin importancia clínica.

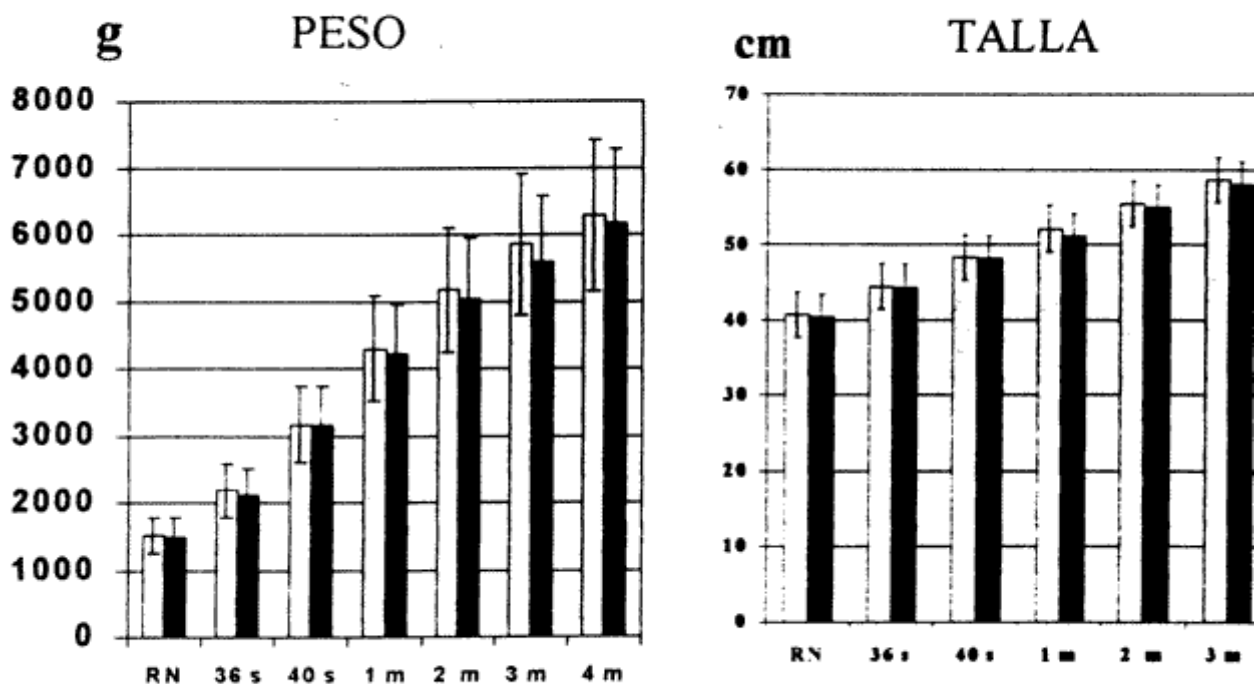


Figura 2: Evolución de peso y talla expresado en promedio y desviación estándar. En columna clara el grupo control y columna oscura el grupo que recibe el suplemento de B12. No hay diferencias significativas.

Respecto a los valores hematológicos se observaron discretas diferencias estadísticamente significativas: hematocrito a las 13 semanas ($30,2 + 2,3$ vs $28,5 + 2,8$; $p = 0,023$), sin diferencias significativas en hemoglobina a las 13 semanas ($10,8 + 0,8$ vs $9,6 + 1,1$; $p > 0,05$) y menor recuento de reticulocitos a las 4 semanas en el grupo suplementado ($2,7 + 1,1$ 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 al 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 un 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 medidas de volumen corpuscular de estos. Las principales características de los glóbulos rojos descritas fueron anisocitosis, poiquilocitosis, y en menor medida microcitosis. Todos los pacientes recibieron suplemento de hierro, no se observó 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 determinado por 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 segmentados menor de $1\ 500\ \text{mm}^3$, estando en adecuadas condiciones clínicas. El volumen corpuscular no disminuye durante la evolución.

Tabla 2

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

Edad	%	Hto g/l	Hb	Retic mm ³	vcm	Leuc	eos	bac	seg	linfo	mono
1-2 sem	v	41,1 5,2	14,1 1,7	1,3 0,9	103 5	9507 4886	3,9 3,1	3,6 2,9	43 11	39 16	10 5
	p	42,4 6,3	14,0 2,0	1,7 2,2	100 1	11770 4434	3,6 2,4	4,0 3,4	47 16	38 17	11 6
6-7 sem	v	26,8 4,1	9,0 1,4	1,8 1,0	91 4	7619 1497	4,1 2,9	1,3 0,5	23 7	61 8	12 5
	p	26,6 4,1	9,0 1,4	2,6 1,5	91 5	8685 1809	5,6 3,3	1,0 0,0	23 10	59 12	12 5
10-11 sem	v	26,6 2,2	8,8 0,7	2,2 1,6	84 2	8352 2559	4,4 2,7	1,3 0,6	22 11	63 12	11 4
	p	25,9 2,1	8,6 0,7	2,6 1,2	84 4	7853 1596	4,6 3,4	1,0 0,0	24 8	63 11	9 4
14-15 sem	v	30,2 23	10,1 0,8	1,1 0,5	80 3	7916 1661	3,2 1,7	1,0 0,0	20 7	69 8	7 3
	p	28,5 2,8	9,6 1,1	1,6 0,9	80 4	7585 2271	3,4 2,1	2,0 1,0	23 17	63 17	10 5
18-20 sem	v	32,1 2,5	10,8 0,8	0,9 0,5	77 2	8955 1636	4,0 2,4	1,8 0,0	24 9	64 10	8 3
	p	31,7 3,3	10,6 1,3	0,7 0,4	77 3	8760 2114	4,3 2,7	1,0 0,0	25 11	63 11	9 3

Valores expresados como promedio y desviación estándar.

v: vitamina
p: placebo
sem:semanas

hto: hematocrito
Hb: hemoglobina
retic: reticulocitos
vcm: volumen corpuscular medio
leuc: leucocitos
eos: eosinófilos

bac: baciliformes
seg: segmentados
linfo: linfocitos
mono: monocitos
plaq: plaquetas

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 niños. 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 a 7, en este grupo de prematuros; comparadas con 6,8 transfusiones por caso en el estudio citado. En todo el estudio no tenía poder para comparar el número de transfusiones entre los grupos. En el grupo menor de promedio de transfusiones fue de 1,3 y la mediana de 0 (10 de 18 niños no recibieron transfusión). Widdowson muestra una importante reducción de las transfusiones, asociado a la aceptación de menores hematocritos antes de la transfusión 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 nacidos¹⁴.

El volumen de sangre extraída es variable, según las técnicas de laboratorio y la magnitud de las complicaciones durante el periodo postnatal, que son mayores a menor peso de nacimiento. En la última década se han modificado las técnicas de transfusión, disminuyéndose significativamente las transfusiones sin que se haya modificado la morbilidad. Actualmente, la reposición de sangre extraída no se considera por sí sola causal de transfusión. Aun así existe una gran variabilidad importante en la indicación y el número de transfusiones entre diferentes centros^{3-5, 14, 15}.

Los diferentes resultados entre nuestro estudio y el de Worthington-White pueden atribuirse a diferentes factores. El estudio de Worthington-White no era ciego, lo que posibilita que se haya producido un diferente manejo de la cantidad de sangre extraída o transfundida⁸. Por otra parte, en nuestro estudio habría sido importante realimentar con vitamina B12, de manera de controlar la disponibilidad de la vitamina en los niveles esperados. No puede asegurarse 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 vitamina¹⁶.

En la última década se han probado diferentes esquemas de administración de eritropoyetina recombinante con el fin de disminuir el uso de transfusiones y minimizar la anemia del prematuro¹⁷⁻¹⁹. 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 ahorro 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, 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.

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 14 de diciembre de 2000, aceptado para publicación el 26 de diciembre de 2000.

Referencias

1. Lutchmar-Jones L, Schwartz A, Wilson D: Hematologic problems in the fetus and neonate. In: Fanaroff AA, 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. Clin Perinatol 1995; 22: 657-69.
3. Figueras J, Carbonell X: Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. An Pediatr 1998; 49: 46-8.
[[Medline](#)]
4. Rodríguez A, Solís G, Ballesteros S, Llana J, Lagunilla L, Pérez M: Extracciones y transfusiones en

nacido pretérmino. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 55-9.

[[Medline](#)]

5. *Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M*: Blood sampling in very low birth weight infants receiving care 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 M (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). *Nutrition 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 B12 to prevent the severity of the anemia of prematurity. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 930-5.

[[Medline](#)]

9. *Carretti N, Eremita GA, Pizzichini M, Paternoster D, Grella P*: Relation between erythropoietin and hemoglobin in normal and anemic pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 83-7.

[[Medline](#)]

10. *Carretti N, Eremita GA, Porcelli B, Paternoster D, Grella P*: Pattern of vitamin B12 and folic acid deficiency during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 78-81.

[[Medline](#)]

11. *Pathak A, Godwin H*: Vitamin B12 and folic acid values in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 58-61.

[[Medline](#)]

12. *Loia A, Vaz-Pinto A, Arroyo P, et al*: Nutritional anemia. VI fetal hepatic storage of metabolites in the third trimester 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 deficiency in premature infants with low birth weights receiving enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 289-95.

[[Medline](#)]

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.

[[Medline](#)]

15. *Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Hallowell W*: Variation in transfusion practice in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.

[[Medline](#)]

16. *Hillman R*: Hematopoietic agents. Goodman & Gillman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. 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: 10-14.

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.

[[Medline](#)]

19. *Maier R, Obladen M, Kattner E, et al*: High vs low dose erythropoietin in extremely low birth weight. *Pediatr* 1998; 132: 866-70.

[[Medline](#)]
