



ALTAS DOSIS DE COBALAMINA Y ÁCIDO FÓLICO EN EL TRATAMIENTO DE LEUCOPENIAS POST COVID-19

HIGH DOSES OF COBALAMIN AND FOLIC ACID IN POST-COVID-19 LEUKOPENIA TREATMENT

Dr. Amaru Ricardo^{1,2}, Dra. Carrasco Mireya¹, Lic. Velarde Jeaneth¹, Lic. Mamani Reyna¹, Lic. Patón Daniela², Dra. Luna Julieta².

RECIBIDO: 31/05/21
ACEPTADO: 10/06/21

RESUMEN

Introducción: La leucopenia es una de las manifestaciones observadas en pacientes que padecieron COVID-19 y sus características son similares a las observadas en deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico.

Objetivo: Mostrar la utilidad de altas dosis de vitamina B12 y ácido fólico en el tratamiento de leucopenias post COVID-19.

Métodos: Estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. Se recolectó datos demográficos, clínicos y laboratoriales de pacientes (n=22) con leucopenia post COVID-19 que fueron tratados con dosis de vitamina B12 y ácido fólico. Se valoró seguimiento de datos clínicos y laboratoriales correspondientes tanto al diagnóstico como a las 4 y 8 semanas del tratamiento.

Resultados: El cuadro de leucopenia se revirtió totalmente, los leucocitos incrementaron hasta alcanzar valores normales. Los niveles de hemoglobina incrementaron, aunque sin alcanzar valores normales. Si bien los linfocitos no presentaron disminución al diagnóstico, estos incrementaron manteniéndose dentro de parámetros normales. El VCM se mantuvo con leves modificaciones y las plaquetas no presentaron modificaciones. La sintomatología remitió a los 2 meses.

Conclusiones: Los datos obtenidos pueden servir como parte de los fundamentos para el tratamiento del síndrome post COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; leucopenia; vitamina B12; ácido fólico

ABSTRACT

Introduction: Leukopenia is one of the persistent manifestations in patients who have suffered from COVID-19 and its characteristics are similar to those patients with vitamin B12 and folic acid deficiency.

Objective: To show the usefulness high doses of vitamin B12 and folic acid in post COVID-19 leukopenia treatment.

Material and methods: Retrospective descriptive cross-sectional study.

1. Instituto de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.
2. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA.

Referencia: Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Demographic, clinical and laboratory data were collected from patients (n = 22) with post COVID-19 leukopenia who were treated with doses of vitamin B12 and folic acid. Follow-up of clinical and laboratory data corresponding to diagnosis as well as 4 and 8 weeks after treatment was assessed.

Results: Leukopenia was totally reversed, leukocytes increased and reached normal values. Hemoglobin levels increased, although without reaching normal values. Lymphocytes increased within normal parameters though they were not decreased at diagnosis. MCV levels remained with slight modifications, and platelets without modifications. Patients symptoms subsided after 2 months treatment.

Conclusion: Data obtained can serve as part of treatment rationale in post-COVID-19 syndrome.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; leukopenia; vitamin B12; folic acid

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, ha provocado una pandemia de consecuencias incalculables ^(1, 2). Las manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2 se presentan principalmente a nivel del tracto respiratorio, pero también pueden comprometer otros tejidos tales como el hematopoyético ^(3, 4).

Estudios han reportado que durante el proceso de la enfermedad se presenta leucocitosis en el 11,4 % de los pacientes con enfermedad grave, comparada con el 4,8 % de los pacientes con enfermedad leve a moderada ⁽⁵⁾; conjuntamente, linfopenia presente en 75 % de los pacientes ⁽⁵⁻⁹⁾ y trombocitopenia en hasta el 57,7 % en pacientes con síntomas graves frente al 31,6 % en pacientes con síntomas COVID-19 leves ^(5, 10, 11).

Así también, se ha observado cambios en la eritropoyesis caracterizados por la disminución de la hemoglobina en el 50 % de los casos y una disminución del VCM ^(7, 12, 13). Con ello, varios estudios han reportado que los pacientes COVID-19 en estadios severos presentan leucopenia, linfopenia y plaquetopenia ^(4, 14-16), más aun se ha reportado casos de neutropenia severa posterior a COVID-19 ⁽¹⁷⁾.

Otro dato adicional es que, durante la enfermedad por COVID-19, se suscitan alteraciones sustanciales en el transcriptoma y proteoma plaquetario con subsecuente hiperreactividad

plaquetaria que explicarían, además de las alteraciones de coagulación conocidas, la fisiopatología de la coagulopatía ⁽¹⁸⁾.

Considerando todo lo anterior, se suscitan mielodisplasias transitorias de las células sanguíneas y a su vez, estas pueden estar relacionadas a deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico ⁽¹⁹⁻²⁴⁾, como en el caso de neutropenias severas. Por lo que, cabe considerar la administración de altas dosis de vitamina B12 y ácido fólico como una alternativa de tratamiento para los pacientes con leucopenia post COVID-19 en particular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. Se analizó las historias clínicas de pacientes (n= 22) referidos, al Centro de Oncohematología, por leucopenia con antecedente de haber cursado COVID-19 (entre 2 a 3 meses). Se recolectó los datos demográficos (edad, sexo), clínicos (astenia, mialgia e hiporexia) y laboratoriales (hemograma, prueba PCR para SARS-CoV-2) en el momento de la primera consulta y luego cada 4 semanas. También, se registró las enfermedades de base existentes tales como obesidad, Hipertensión Arterial Sistémica, diabetes y enfermedades crónicas (eritrocitosis y neoplasias hematológicas).

Se documentó tanto la positividad de PCR a SARS-CoV-2 al diagnóstico, como la negativización por PCR en todos los pacientes; asimismo, la valoración de

leucopenia fue registrada considerando 2 estudios de hemograma, es decir, el primero procedente de los laboratorios donde fueron atendidos previamente y el segundo correspondiente al realizado en el Centro de Oncohematología.

Respecto al tratamiento, todos los pacientes recibieron una ampolla intramuscular de Vitamina B altas dosis (Tiamina hidrocloreuro 100 mg, Piridoxina hidrocloreuro 100 mg, Cianocobalamina 5000 ug) y una ampolla intravenosa de ácido fólico altas dosis (folinato de Calcio 50 mg) cada semana por 8 ciclos.

El seguimiento de los pacientes se realizó por consultorio externo y estudios de hemograma de muestras de sangre venosa periférica, empleando contador hematológico automático Micros 60 (Horiba ABX diagnostics, Francia). Se

recolectó los datos de hemograma tanto del momento del diagnóstico como del primer mes y a los dos meses del iniciado el tratamiento.

RESULTADOS

De los 22 pacientes con leucopenia posterior a COVID-19, 8 varones (36 %) y 14 mujeres (64 %), se observó que 20 de ellos correspondieron a estadio moderado de COVID-19 (etapa II) y 2 a estadio severo (etapa III). Los principales síntomas reportados fueron astenia, mialgia e hiporexia, y 6 pacientes presentaban enfermedad de base. Adicionalmente, la concentración de hemoglobina tanto en mujeres como en varones correspondió al rango de anemias. Las características de los pacientes estudiados están descritas en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Datos demográficos, clínicos y laboratoriales al diagnóstico

Número de pacientes	22
Masculino/Femenino	8/14
Edad años (media DS)	48,4 + 14,8
Astenia, No (%)	22 (100%)
Mialgia, No (%)	21 (95%)
Hiporexia, No (%)	22 (91%)
IMC (media DS)	28 + 7
HAS, No (%)	2 (9%)
Diabetes, No (%)	0 (0%)
Obesidad, No (%)	5 (23%)
Eritrocitosis, No (%)	6 (27%)
Enfermedad oncohematológica	4 (18%)
Hb (g/dl) (media DS)	13 + 4,2
VCM (fl) (media DS)	88,4 + 14,2
Leucocitos (/ul) (media DS)	3882 + 872
Neutrófilos (/ul) (media DS)	2123 + 605
Linfocitos (/ul) (media DS)	1522 + 450
Plaquetas (10 ³ /ul) (media DS)	224 + 84

Datos expresados en porcentaje, media aritmética y desviación estándar, respectivamente.

Remisión de la sintomatología

Respecto de la sintomatología, valorada a los 2 meses de tratamiento con

neurobión y leucovorina, se evidenció que la hiporexia remitió totalmente, mientras que la mialgia y la astenia remitieron parcialmente (Cuadro 2).

Cuadro 2. Respuesta clínica al tratamiento

	Pre tratamiento	Post tratamiento
Astenia, No (%)	22 (100%)	10 (45%)
Mialgia, No (%)	21 (95%)	4 (18%)
Hiporexia, No (%)	22 (91%)	0 (0%)

Valoración de la respuesta posterior a 2 meses del tratamiento.

Remisión del cuadro hematológico

Con relación a los datos hematológicos posterior al tratamiento, se percibió que el VCM se mantuvo con leves modificaciones; los niveles de hemoglobina se incrementaron mínimamente tanto en mujeres como varones, pero sin alcanzar los valores de normalidad (15 - 18 g/dl en varones y 14 - 17 g/dl en mujeres); concernientemente, los leucocitos incrementaron hasta

alcanzar valores normales, seguidos de los neutrófilos que también incrementaron y se mantuvieron en rangos normales. Si bien los linfocitos no reflejaron disminución menor a 800/ul (parámetro para denominar linfopenia) estos incrementaron dentro de parámetros normales. Adicionalmente, durante el tratamiento no se observó modificaciones en las plaquetas, estas se mantuvieron en los parámetros normales. Cuadro 3.

Cuadro 3. Respuesta hematológica al tratamiento

	Pre tratamiento	Post tratamiento Primer mes	Post tratamiento Segundo mes
Hb (g/dl) (media DS)	13,0 ± 4,2	13,0 ± 3,9	13,4 ± 4,6
VCM (fl) (media DS)	88,4 ± 14,2	91,3 ± 17,3	91,2 ± 8,8
Leucocitos (/ul) (media DS)	3882 ± 872	4460 ± 1231	5100 ± 1330
Neutrófilos (/ul) (media DS)	2123 ± 605	2760 ± 1084	2877 ± 1417
Linfocitos (/ul) (media DS)	1522 ± 450	1380 ± 557	1902 ± 724
Plaquetas (10 ³ /ul) (media DS)	224 ± 84	200 ± 67	195 ± 51

Datos expresados en media aritmética y desviación estándar.

DISCUSIÓN

La repercusión hematológica acaecida por COVID-19 es variable, pero se tiene consenso de que en las formas severas la leucopenia asociada a linfopenia representan las repercusiones más manifiestas, además que la serie roja refleja anemia con VCM aumentado. Estos datos resultan ser similares al cuadro hematológico mielodisplásico que presentan pacientes usuales con déficit de vitamina B12 y ácido fólico; por lo que, emerge propositivo que los pacientes post COVID-19 asociados a leucopenia puedan ser tratados con altas dosis de vitamina B12 y ácido fólico, vía administración parenteral para evitar las dificultades de absorción de la vitamina B12 ya bastante bien conocidas. Cabe recalcar, asimismo, la utilidad de la vitamina B12 en el tratamiento por su

actividad antiinflamatoria y antioxidante (25-28).

Los datos obtenidos en este estudio evidencian la utilidad de administrar dosis altas de vitamina B12 y ácido fólico en pacientes con leucopenia post COVID-19. Se observó que, tras 8 semanas de tratamiento la leucopenia fue revirtiéndose y los niveles de linfocitos aumentaron. La hemoglobina incrementó, aunque sin llegar a niveles normales considerando la altura de la ciudad de La Paz-Bolivia. Asimismo, la remisión de la sintomatología post covid-19 fue importante.

Estos datos también permiten especular que, en alguna fase, el virus SARS-CoV-2 interfiere con el metabolismo de las vitaminas B12 y ácido fólico, cuya acción molecular sobre la hematopoyesis sucede en forma conjunta.

De esta manera, los datos emanados de este estudio pueden servir como parte de los fundamentos para el tratamiento del síndrome post COVID-19.

REFERENCIAS

1. Del Carpio-Orantes L, García-Méndez S, Contreras-Sánchez ER, González-Segovia O, Ahumada-Zamudio A, Velasco-Caicero AR, Aparicio-Sánchez EE, García-Hernández O, Munguía-Sereno ÁE, Escobar-Huerta A. Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México. *Revista de Hematología*. 2020;21(4):205-209.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D. China medical treatment expert group for Covid-19. *Clinical characteristics of coronavirus disease*. 2019:1708-1720.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-481.
4. Villa Palacio MI, López Henao E. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *NOVA: Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*. 2020;18(35).
5. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1063-1069.
6. Li Y, Wu W, Yang T, Zhou W, Fu Y, Feng Q, Ye J. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2020;59:E003-E003.
7. Khartabil T, Russcher H, van der Ven A, De Rijke Y. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(6):415-431.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1131-1134.
10. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020;506:145-148.
11. Zou Z, Yang Y, Chen J, Xin S, Zhang W, Zhou X, Mao Y, Hu L, Liu D, Chang B. Prognostic factors for severe acute respiratory syndrome: a clinical analysis of 165 cases. *Clinical infectious diseases*. 2004;38(4):483-489.
12. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;505:190.
13. Yu H, Li D, Deng Z, Yang Z, Cai J, Jiang L, Wang K, Wang J, Zhou W, Wei X. Total protein as a biomarker for predicting coronavirus disease-2019 pneumonia. 2020.
14. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziapas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*. 2020;95(7):834-847.
15. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):1-3.
16. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui D.S. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-1720.
17. Bouslama B, Pierret C, Khelifaoui F, Bellanné-Chantelot C, Donadieu J, Héritier S. Post-COVID-19 severe neutropenia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020.
18. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, Petrey AC, Tolley ND, Guo L, Cody M, Weyrich AS, Yost CC, Rondina MT, Campbell RA. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-1329. doi:10.1182/blood.2020007214.
19. Ortega SS. Resolución de un síndrome constitucional y marcada pancitopenia tras corregir déficit vitamina B12.
20. Cabrerizo-García JL, Sebastián-Royo M, Montes N, Zalba-Etayo B. Degenaración combinada subaguda medular y pancitopenia secundaria a déficit severo de vitamina B12. *Sao Paulo Medical Journal*. 2012;130(4):259-262.

21. Ruani I, Realini M. "Mujer de 48 años, con pancitopenia, anemia macrocítica y síndrome constitucional" a cargo de.
22. Wenceslau JCS, da Silva HF, de Sousa Oliveira D. Pancitopenia em pacientes com anemia perniciosa. Estudo descritivo de 33 casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2017;15(4):222-225.
23. Lessa AC, Machado EC, dos Santos Souza F, Júnior CP, Joviano R, Medeiros Filho WV. PANCITOPENIA POR DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO, UM RELATO DE CASO. *Anais do Congresso Regional de Emergências Médicas (CREMED-CO)*; 2020. (no. 03).
24. Felipe González-Martínez D, Ernesto Cabrera-Velasco C, Andrés Chilitio-Zemanate P, Luis Verhelst-Solano J. Pancitopenia inducida por bajas dosis de metotrexato. *CES Medicina*. 2019;33(2).
25. Manzanares W, Hardy G. Farmaconutrición de la vitamina B12 para COVID-19. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*.65.
26. Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, Williams JH. A novel role for vitamin B12: cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(2):184-188.
27. Corcoran T, O'Neill M, Webb S, Ho K. Inflammation, vitamin deficiencies and organ failure in critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2009;37(5):740-747.
28. Wheatley C. A scarlet pimpernel for the resolution of inflammation? The role of supra-therapeutic doses of cobalamin, in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic or traumatic shock. *Medical hypotheses*. 2006;67(1):124-142.