



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

## Administración oral versus intramuscular de vitamina B12 para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12

Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: [info@update.co.uk](mailto:info@update.co.uk)

Sitio web: <http://www.update-software.com>

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd. Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).



## ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS.....	2
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	4
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	5
CALIDAD METODOLÓGICA.....	7
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	8
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	9
AGRADECIMIENTOS.....	10
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	10
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	10
REFERENCIAS.....	10
TABLAS.....	14
Characteristics of included studies.....	14
Characteristics of excluded studies.....	15
Table 01 Methodological quality of included studies.....	17
Table 02 Search strategy.....	17
Table 03 Data extraction sheet.....	19
CARÁTULA.....	20

# Administración oral versus intramuscular de vitamina B12 para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12

Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A

## Esta revisión debería citarse como:

Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Administración oral versus intramuscular de vitamina B12 para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**Fecha de la modificación más reciente:** 25 de mayo de 2005

**Fecha de la modificación significativa más reciente:** 25 de mayo de 2005

## RESUMEN

### Antecedentes

La deficiencia de vitamina B12 es frecuente y aumenta con la edad. La mayoría de las personas con deficiencia de vitamina B12 son tratadas en los centros de atención primaria con vitamina B12 intramuscular, lo que representa una fuente considerable de trabajo para los profesionales de asistencia sanitaria. Varios estudios de casos y controles, y de series de casos han informado la misma eficacia con la administración oral de vitamina B12, pero rara vez se la receta de esta forma, excepto en Suecia y Canadá. Es posible que los médicos no prescriban las formulaciones orales porque desconocen esta opción o porque tienen inquietudes acerca de su efectividad.

### Objetivos

Evaluar la efectividad de administración oral versus intramuscular de la vitamina B12 oral para tratar la deficiencia de dicha vitamina.

### Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en *The Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE y Lilacs a principios de 2005. Se realizaron búsquedas en las bibliografías de todos los documentos pertinentes identificados con esta estrategia. Además, se estableció contacto con los autores de estudios e investigaciones sobre vitamina B12 pertinentes identificados, y con las compañías farmacéuticas para obtener información sobre otros estudios publicados y no publicados y ensayos en curso.

### Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que examinan el uso de vitamina B12 oral o intramuscular para tratar la deficiencia de vitamina B12.

### Recopilación y análisis de datos

Dos revisores examinaron de forma independiente todos los resúmenes o títulos identificados por las búsquedas electrónicas. Cuando apareció alguna discrepancia entre los revisores, se obtuvo y revisó una copia impresa de los artículos y se tomaron decisiones por consenso. Se obtuvo una copia de todos los documentos preseleccionados y dos investigadores extrajeron de forma independiente los datos de estos estudios mediante formularios probados de extracción de datos. Todo el grupo verificó si se cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y los desacuerdos se resolvieron por consenso. Dos investigadores evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los estudios incluidos, y los desacuerdos se compartieron con todo el grupo y se resolvieron por consenso.

### Resultados principales

Dos ECA que comparaban la administración oral e intramuscular de vitamina B12 cumplieron los criterios de inclusión. Los ensayos incluyeron un total de 108 participantes y realizaron un seguimiento de 93 durante un período de 90 días a cuatro meses. Las dosis orales altas de B12 (1000 mcg y 2000 mcg) fueron tan efectivas como la administración intramuscular para lograr respuestas hematológicas y neurológicas.

### Conclusiones de los autores

Las pruebas derivadas de estos estudios limitados indican que las dosis de 2000 mcg de vitamina B12 oral diaria y las dosis de 1000 mcg inicialmente diaria, posteriormente semanal y luego mensual, pueden ser tan efectivas como la administración intramuscular para obtener respuestas hematológicas y neurológicas a corto plazo en pacientes con deficiencia de vitamina B12.

---

◆

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Las dosis altas de vitamina B12 administradas por vía oral todos los días pueden ser tan efectivas como las inyecciones intramusculares

La deficiencia de vitamina B12 puede provocar anemia y complicaciones neurológicas. La vitamina B12 rara vez se prescribe en su forma oral en la mayoría de los países. En esta revisión se incluyeron dos estudios controlados aleatorios. Los ensayos incluyeron un total de 108 participantes y realizaron un seguimiento de 93 durante un período de 90 días a cuatro meses. Las pruebas derivadas de estos estudios limitados indican que las dosis altas de B12 oral (1000 mcg y 2000 mcg) podrían ser tan efectivas como la administración intramuscular para lograr respuestas hematológicas y neurológicas.

---

◆

### ANTECEDENTES

Las vitaminas son un grupo de sustancias requeridas para un metabolismo humano eficaz. En circunstancias normales es esencial que estén presentes en la dieta de una persona porque, con pocas excepciones, el cuerpo humano no puede elaborarlas por sí mismo. Las vitaminas a menudo colaboran con enzimas, cofactores y otras sustancias. La vitamina B12 (cobalamina) es necesaria para el desarrollo de los eritrocitos, el crecimiento y el mantenimiento del sistema nervioso. Las únicas fuentes dietéticas de vitamina B12 son los productos de origen animal, como los huevos, los pescados y las carnes. Los requerimientos diarios están relacionados con la edad; las cantidades dietéticas recomendadas para los adultos y neonatos son 1,5 mcg y 0,4 mcg respectivamente (FAO/WHO 1988, DH 1991).

La vitamina B12 se absorbe en el íleo terminal. Esta absorción depende casi enteramente del factor intrínseco (FI), una glucoproteína secretada por las células parietales situadas en la mucosa del estómago. El FI se une a la Vitamina B12 y el complejo se transporta a través de la membrana celular ligado a otra glucoproteína llamada transcobalamina. La causa más frecuente de la deficiencia de vitamina B12 es la anemia perniciosa autoinmune, un trastorno que conlleva un mayor riesgo de cáncer gástrico. En la anemia perniciosa la absorción está deteriorada debido a la deficiencia del FI provocada por la destrucción autoinmune de las células parietales. Otras causas frecuentes de la deficiencia de vitamina B12 incluyen gastrectomía, resección ileal, insuficiencia pancreática y síndromes de malabsorción incluídas la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca. Otras causas menos frecuentes incluyen el uso de fármacos, como biguanidas (metformina), antiácidos (inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2), antibiótico aminoglucósidos, colchicina, y rara vez, la malabsorción debida a sobrecrecimiento bacteriano

gastrointestinal e infestación. La deficiencia puramente nutricional es rara y generalmente ocurre sólo en vegetarianos estrictos (EVM 2002).

Todavía es incierta la verdadera prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en la población general, pero hay pruebas de que es frecuente, especialmente en los ancianos. La incidencia de la deficiencia de vitamina B12 aumenta con la edad, probablemente debido al hecho de que las personas ancianas tienen mayor probabilidad de sufrir la malabsorción de la cobalamina de los alimentos. Esta malabsorción está causada principalmente por la atrofia gástrica pero también por el estado de portador crónico de *Helicobacter pylori*, el uso a largo plazo de metformina e inhibidores de la bomba de protones y mayores perspectivas de una cirugía gástrica (Andres 2004). La prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en las personas ancianas varía de manera significativa en diferentes estudios, en gran parte debido a los criterios de diagnóstico inconsistentes para la deficiencia de vitamina B12. Se han informado cifras de prevalencia entre un 1,5% y un 15% (Clarke 2004; Figlin 2003; Pennypacker 1992; Rajan 2002; van Walraven 1999). Además de variar con la edad, la prevalencia también varía según el sexo y el grupo étnico; los hombres ancianos tienen mayor probabilidad de tener niveles bajos de vitamina B12 que las mujeres ancianas y la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 es mayor en Europa que en EE.UU. (Lindenbaum 1994; Pennypacker 1992).

La deficiencia de vitamina B12 provoca síntomas muy similares a la deficiencia de folato: anemia megaloblástica, cansancio crónico, pérdida del apetito y trastorno del estado de ánimo. Si no se trata, aparecen graves complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas. La deficiencia de vitamina B12 también se ha asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; sin embargo, este vínculo no ha

demostrado ser causal y se mantiene en la relación entre los altos niveles de homocisteína y los eventos cardiovasculares (Nygard 1997, Carmel 2003). El diagnóstico de la deficiencia de vitamina B12 se basa principalmente en las mediciones sanguíneas de la vitamina B12 sérica, complementado con pruebas de segunda línea, incluidas la cantidad total de homocisteína y los niveles de ácido metilmalónico, que son indicadores metabólicos de deficiencia de vitamina B12. Los estudios han indicado que algunos pacientes, principalmente los ancianos, pueden presentar síntomas neuropsiquiátricos en ausencia de anomalías hematológicas (Lindenbaum 1988).

La vitamina B12 (cobalamina) se aisló por primera vez en su forma ciano en 1948 (Rickes 1948; Smith 1948), y ahora se utiliza ampliamente para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12. El reemplazo de vitamina B12 se ha administrado tradicionalmente por vía intramuscular. Sin embargo, varios estudios de casos y controles y de series de casos, han sugerido igual eficacia y seguridad por vía oral (Chalmers 1958; Ross 1954; Spies 1949). El mecanismo más probable para esta vía oral es que la vitamina B12 libre se absorba tanto pasivamente (sin unión al FI) como activamente (con unión al FI) en el íleo terminal. La difusión pasiva representa un 1,2% de la absorción total, con una biodisponibilidad no afectada en pacientes con anemia perniciosa o resección quirúrgica gastroduodenal (Berlin 1968; Berlin 1978). Las dosis altas de vitamina B12 oral (p.ej. 1000 microgramos diarios) quizás puedan producir una absorción adecuada de vitamina B12 aun en presencia de deficiencia del FI y por consiguiente, ser una opción a la vía intramuscular en muchos pacientes.

A pesar de la disponibilidad en la mayoría de los países y de un registro de seguimiento muy seguro, la vitamina B12 se prescribe rara vez de forma oral. Sin embargo, en Suecia en el año 2000, la vitamina B12 oral representó el 73% del total de vitamina B12 prescrito (Norberg 2001; Nilsson 2005). La vitamina B12 oral también se utiliza ampliamente en Canadá. Las razones posibles por las que los médicos no prescriben las formulaciones orales incluyen ignorancia de la existencia de esta opción o preocupación con respecto a una absorción impredecible (Lederle 1991; Lederle 1998). En el Reino Unido, la vitamina B12 oral no está actualmente disponible en la prescripción del NHS en formulaciones de dosis altas.

La mayoría de los individuos con deficiencia de vitamina B12 en el Reino Unido y en otros países son tratados con vitamina B12 intramuscular. La vitamina B12 intramuscular se puede administrar de dos formas diferentes: cianocobalamina e hidroxocobalamina. En algunos países la hidroxocobalamina ha reemplazado completamente a la cianocobalamina como primera elección para el tratamiento con vitamina B12, porque se retiene más tiempo en el cuerpo y se puede administrar a intervalos de hasta tres meses (BNF 2004). Las inyecciones intramusculares son una "fuente considerable de trabajo" para los profesionales de asistencia sanitaria, principalmente los médicos generales y las enfermeras de la comunidad (Middleton 1985), y pueden ocasionar dolor significativo en pacientes

delgados (Elia 1998). Aunque las reacciones adversas graves son raras, las inyecciones pueden ser peligrosas en pacientes anticoagulados. Hay poca diferencia en el costo del tratamiento oral versus intramuscular cuando se considera la medicación únicamente. Sin embargo, la administración intramuscular a menudo incluye un viaje especial a un establecimiento de salud o una visita domiciliaria por un profesional de la salud que aplique la inyección (Lederle 1991). Por consiguiente, el tratamiento oral permitiría ahorrar considerablemente los recursos del Servicio de salud.

Archie Cochrane, durante su trabajo en Gales del Sur, fue uno de los primeros en identificar que podían realizarse ahorros económicos considerables a partir de más prescripciones de vitamina B12 basadas en pruebas. Su foco se centró en la prescripción excesiva de vitamina B12 (Cochrane 1971). Más recientemente, un estudio canadiense (van Walraven 2001) calculó que si se cambiaba a los pacientes ancianos de más de 65 años con reemplazo de B12 de la forma intramuscular a la oral, se podrían ahorrar entre \$ 2,9 y \$ 17,6 millones (2,5 y 15,3 millones de Euros) a lo largo de cinco años en Ontario solamente.

Durante las últimas cinco décadas ha habido varios estudios de casos y controles y no aleatorios que evaluaron la efectividad de la vitamina B12 oral (p.ej. Andres 2001; Andres 2003a; Berlin 1968; McIntyre 1960; Spies 1949). Se identificó una revisión narrativa (Lane 2002) pero no se identificó una revisión sistemática que comparase la administración de vitamina B12 oral con la intramuscular.

## OBJETIVOS

Evaluar los efectos de la administración oral versus la intramuscular de vitamina B12 para la deficiencia de dicha vitamina.

## CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

### Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorios que examinan el uso de vitamina B12 oral versus intramuscular para tratar la deficiencia de vitamina B12.

Ninguna restricción con respecto a la duración mínima del ensayo o al seguimiento postintervención.

Exclusiones:

- Estudios que examinan la función de la vitamina B12 en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, porque la dosis de vitamina B12 utilizada en estos estudios puede ser diferente de la dosis utilizada para tratar la deficiencia de vitamina B12, y la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios no tienen deficiencia de vitamina B12;

- Estudios de pacientes con deficiencia primaria de folato, porque el uso concomitante de folato quizá confunda las medidas de resultado metabólicas;
- Estudios de pacientes con enfermedad renal terminal o en hemodiálisis, porque la enfermedad renal quizá confunda las medidas de resultado metabólicas.

### Tipos de participantes

Participantes del estudio con niveles bajos de vitamina B12 sérica, que cumplan los criterios para el tratamiento de reemplazo de vitamina B12. Se utilizó un punto de corte de 180 pmol/L (ó 240 pg/mL) como nivel sérico umbral para la deficiencia de vitamina B12. A pesar de que ha habido cierta controversia con respecto al punto de corte para definir la deficiencia de vitamina B12, se han utilizado sistemáticamente los valores entre 120 pmol/L y 180 pmol/L, y 180 pmol/L es un valor que asegura una inclusión mayor de estudios.

### Tipos de intervención

Vitamina B12 oral versus vitamina B12 intramuscular.

### Tipos de medidas de resultado

#### Medidas de resultado principales

- Niveles séricos de vitamina B12;
- Síntomas y signos clínicos de la deficiencia de vitamina B12 (p.ej., depresión, cansancio, parálisis, demencia).

#### Medidas de resultado adicionales

- Hemoglobina y volumen corpuscular medio (VCM);
- Cantidad total de homocisteína y niveles séricos de ácido metilmalónico;
- Costos;
- Efectos adversos del tratamiento oral e intramuscular de vitamina B12;
- Aceptabilidad de los pacientes;
- Calidad de vida (medida idealmente con un instrumento validado).

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

No hubo restricciones de idioma.

### A. Bases de datos electrónicas

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos:

- *La Cochrane Library* (Número 1, 2005), incluida la Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) y la Database of Reviews of Effectiveness (DARE);
- MEDLINE (hasta diciembre 2004);
- EMBASE (hasta diciembre 2004);
- Lilacs - www.bireme.br (hasta diciembre 2004).

Para identificar ensayos en curso, se hicieron búsquedas en:

- The National Research Register (UK) (<http://www.update-software.com/national>);
- Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com>);
- National Institutes of Health (USA) (<http://clinicalstudies.info.nih.gov>).

La estrategia de búsqueda se basó en la estrategia descrita en el Manual Cochrane del Revisor (Estrategia de búsqueda óptima para los ECA. Apéndice 5c). La estrategia de búsqueda se utilizó para las búsquedas en MEDLINE Ovid Web y se adaptó para otras bases de datos electrónicas. Para la estrategia de búsqueda detallada ver "Tablas adicionales" Tabla 02.

### B. BÚSQUEDA MANUAL

Se realizaron búsquedas en las bibliografías de todos los documentos pertinentes identificados por esta estrategia para obtener estudios adicionales.

### C. OTRAS ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Se estableció contacto (por correo electrónico o carta) con los autores de los estudios pertinentes, los expertos en el campo y los fabricantes de Vitamina B12 para obtener información acerca de estudios adicionales publicados y no publicados, ensayos en curso y para obtener referencias adicionales.

Se acordó que si durante la búsqueda se identificaba cualquier palabra clave adicional de relevancia, la estrategia se adaptaría en consecuencia y se volvería a realizar la búsqueda.

## MÉTODOS DE LA REVISIÓN

### Selección de los ensayos

Dos investigadores examinaron de forma independiente todos los resúmenes o títulos identificados por las búsquedas electrónicas (JVA examinó todos los resúmenes y dividió los resúmenes entre CCB, RCJ y KH para proporcionar una segunda revisión). Cuando surgieron dudas o hubo diferencias entre estos revisores, se obtuvieron y examinaron las copias impresas de los documentos y se tomaron las decisiones por consenso.

Todo el grupo verificó si se cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y los desacuerdos se resolvieron por consenso.

### Extracción de los datos

Se obtuvo una copia de todos los trabajos seleccionados. JVA extrajo los datos de todos los documentos y otro investigador (AMC o RCJ) también extrajo los datos de cada documento mediante formularios probados de extracción de datos.

### Evaluación de la calidad de los ensayos

Dos investigadores (CCB y RCJ) evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los estudios incluidos y los desacuerdos se comunicaron a todo el grupo para su discusión.



Se utilizó el esquema descrito en el Manual de la Colaboración Cochrane (Cochrane Collaboration Handbook), para evaluar la calidad metodológica. Este esquema aplica los criterios especificados por Schulz y por Jadad (Jadad 1996; Schulz 1995) e incluye la evaluación de los estudios para:

1. Sesgo de publicación
2. Sesgo de selección - a) ¿fue adecuado el procedimiento de asignación al azar? b) ¿fue adecuado el ocultamiento de la asignación?
3. Sesgo de realización - a) ¿los participantes y las personas que administraban el tratamiento estaban cegados a la intervención?
4. Sesgo de deserción - a) ¿se describieron los retiros y los abandonos de manera completa? b) ¿el análisis fue del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis)?
5. Sesgo de detección - ¿los evaluadores de resultados estaban adecuadamente cegados a la intervención que recibieron los pacientes?

En base a estos criterios se utilizó una escala de calificación de 3 puntos, con la siguiente clasificación:

A: se cumplieron todos los criterios de calidad: riesgo bajo de sesgo (es improbable que un posible sesgo altere seriamente los resultados)

B - uno o más de los criterios de calidad se cumplieron sólo parcialmente: riesgo moderado de sesgo (un posible sesgo crea algunas dudas sobre los resultados)

C - uno o más criterios no cumplidos: riesgo alto de sesgo (un posible sesgo debilita seriamente la confianza en los resultados)

#### **Análisis de los datos**

Se programó realizar un metanálisis si los estudios eran lo suficientemente similares en cuanto a criterios de inclusión, contextos, tratamiento, evaluación del seguimiento y calidad. Se intentó evaluar la equivalencia entre las vías oral e intramuscular de la administración de vitamina B12.

Se programó informar las concentraciones séricas de vitamina B12, la homocisteína y el ácido metilmalónico, y las fuentes de resultado clínico de ambas vías de administración, oral y parenteral, con las diferencias de medias y los intervalos de confianza. Para otras medidas de resultado, se informará el riesgo relativo con intervalos de confianza del 95% o los tamaños del efecto.

Se proyectó evaluar las fuentes de heterogeneidad para determinar si la variación observada en los resultados podría explicarse por casualidad solamente. Se planificó utilizar la prueba de ji cuadrado y la prueba de I-cuadrado para examinar la heterogeneidad evidente entre los ensayos (Higgins 2002). En caso de heterogeneidad significativa evidente ( $P < 0,1$ ), se habría intentado determinar las razones a través de análisis de subgrupos y sensibilidad.

Si en el futuro están disponibles los datos adecuados, se utilizará este método de análisis.

#### **Análisis de subgrupos**

Se planificaron los siguientes subgrupos :

- Pacientes recién diagnosticados
- Pacientes ya establecidos en el tratamiento intramuscular
- Personas de más de 65 años de edad
- Pacientes que han tenido resección del estómago o el intestino delgado
- Vegetarianos
- Pacientes que toman medicación antiulcerosa durante largos períodos
- Pacientes con demencia
- Pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

#### **Análisis de sensibilidad**

Cuando se consideró pertinente, se programó una repetición del análisis:

1. Exclusión de los estudios publicados en forma de resumen solamente.
2. Consideración de la calidad del estudio, como se especifica anteriormente.
3. Exclusión de todo estudio excepcionalmente largo o amplio.
4. Exclusión de estudios mediante los siguientes filtros: fuente de financiamiento (industria versus otra), país.

Se programó probar la fuerza de los resultados mediante la repetición del análisis, con la utilización de diferentes medidas del tamaño del efecto (diferencia de riesgo, odds-ratio, etc.) y diferentes modelos estadísticos (modelos de efectos fijos y aleatorios).

## **DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

### **Estudios identificados**

la búsqueda inicial incluyó estudios publicados antes de 2003. Después de la publicación del protocolo, se decidió incluir los estudios publicados durante 2003 y 2004. Después de eliminar manualmente todos los duplicados, se preseleccionaron 797 resúmenes identificados por las búsquedas. Se seleccionaron 41 resúmenes para los cuales se obtuvo el documento completo y dos estudios cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Búsqueda manual**

Mediante las búsquedas en las bibliografías de los artículos seleccionados y de otros estudios pertinentes, se identificaron otros 15 estudios para los cuales se obtuvo el texto completo.

Por lo tanto, se seleccionó un total de 56 estudios para la revisión del documento completo.

### **Estrategias de búsqueda adicionales**

Se estableció contacto con expertos clínicos (Dr. Norberg, Dr. Burr, Dr. Dempsey y Dr. Lederle), autores de los estudios pertinentes identificados (Dr. Andres, Dr. Nyholm, Dr. Bolaman y Dr. Allen) y fabricantes de Vitamina B12 (Goldshield Pharmaceuticals, Link Pharmaceuticals y Celltech Group) para obtener información acerca de otros estudios publicados o no publicados, ensayos en curso y para obtener referencias

adicionales. No se identificaron estudios adicionales de esta forma.

### Extracción de los datos

Dos grupos de investigadores extrajeron de forma independiente los datos de los dos estudios aleatorios que cumplieron con los criterios de inclusión mediante formularios probados de extracción de datos. Las características se describen en la tabla "Características de los estudios incluidos". No se extrajeron datos de estudios no aleatorios o estudios que claramente no cumplieran con los criterios de inclusión. Todo el grupo verificó todos los estudios pertinentes en relación a los criterios de inclusión y exclusión.

### Idioma

La mayoría de las publicaciones se redactó en inglés (88%), pero se encontraron siete documentos escritos en otros idiomas que se creyó merecían una revisión más minuciosa: italiano (Aguzzi 1985; Migliorini 1979), francés (Brassinne 1974; De La Fourniere 1997; Kaltenbach 2003), danés (Bastrup-Madsen 1973) y checo (Bezdicikova 1997).

JVA y MF evaluaron de forma independiente los estudios italianos. JVA y DP evaluaron los tres estudios franceses. BN y AMH evaluaron de forma independiente el estudio danés. JVA y CCB evaluaron los resúmenes en inglés del estudio checo y este estudio se excluyó solamente en base al resumen.

### Estudios excluidos

Se excluyeron 54 estudios. Las razones de la exclusión de los estudios se mencionan en la "Tabla de estudios excluidos". El motivo más frecuente de exclusión fue un diseño de ensayo no aleatorio (57%) o que el estudio no cumplía con los criterios de intervención (35%).

### Estudios incluidos

Dos ensayos controlados aleatorios (Bolaman 2003; Kuzminski 1998) cumplieron los criterios de inclusión. Las características de estos estudios se muestran en la "Tabla de estudios incluidos".

### Acuerdo entre evaluadores

Cada estadio de selección de los estudios era seguido por discusiones con el grupo. El proceso dio lugar al acuerdo en el estadio de preselección, la calidad de la evaluación y en la fase de extracción de datos. No se utilizó la estadística kappa (Cohen 1960) dado que durante el proceso de preselección se obtuvieron copias impresas de cualquier estudio identificado de forma independiente por los investigadores. En la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, no se calculó la estadística kappa dado que sólo dos estudios cumplieron con los criterios de inclusión.

### Tipos de estudios

Dos estudios compararon la administración oral versus la administración intramuscular de vitamina B12. Los dos estudios fueron ensayos controlados aleatorios.

### Participantes

Los ensayos incluyeron un total de 108 participantes y realizaron un seguimiento de 93 durante un período de 90 días a cuatro meses. 52 participantes fueron mujeres (56%) y 41 fueron hombres (44%). Los participantes en ambos estudios tuvieron niveles séricos bajos de vitamina B12 y ambos se realizaron en clínicas hospitalarias para pacientes ambulatorios. El primer estudio se realizó en EE.UU. por Kuzminski y cols. (Kuzminski 1998) y el segundo en Turquía por Bolaman y cols. (Bolaman 2003).

Kuzminski y cols. incluyeron 38 pacientes, con una edad promedio de 72 años para el grupo oral y 71 años para el grupo intramuscular. Veintiocho de estos pacientes tenían trastornos que pueden asociarse con malabsorción intestinal (incluidos siete con anemia perniciosa y tres con resección ileal), aunque los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad celiaca parecen no haber estado incluidos.

Bolaman y cols. incluyeron 70 pacientes con una edad promedio de 60 años para el grupo oral y 64 años para el grupo intramuscular. Treinta y cinco de estos pacientes tenían trastornos que afectaban al íleon y que pueden asociarse con malabsorción intestinal. Sin embargo, nuevamente los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad celiaca parecen no haber estado incluidos.

Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en los estudios individuales se resumen en la tabla de los "Estudios Incluidos".

### Intervenciones

Los dos estudios compararon la administración oral de vitamina B12 versus la administración intramuscular de vitamina B12. La duración de la intervención fue la misma que la duración del seguimiento.

La dosis de vitamina B12 oral utilizada por Kuzminski y cols. fue de 2000 mcg (Kuzminski 1998); Bolaman y cols. utilizaron 1000 mcg (Bolaman 2003). La dosis de vitamina B12 intramuscular fue de 1000 mcg en ambos estudios y fue administrada por enfermeras.

### Medidas de resultado

Se informaron varias medidas de resultado principales en los estudios:

- Vitamina B12 sérica
- Hemoglobina
- Volumen corpuscular medio (VCM)
- Glóbulos blancos (GB)
- Recuento de plaquetas
- Ácido metilmalónico
- Homocisteína
- Folato
- Creatinina sérica
- Gastrina sérica en ayunas
- Anticuerpos contra las células parietales y el factor intrínseco



- Miniprueba del estado mental (MMSE, del inglés Mini-Mental State Examination)
- Evaluación neurológica

Sólo uno de los estudios (Bolaman 2003) informó además acerca de la tolerabilidad de la medicación, evaluada por un hematólogo y entrevistas a los pacientes, y los costos, evaluados por los autores mediante el costo de los fármacos del estudio y las inyecciones.

## CALIDAD METODOLÓGICA

Se pueden encontrar detalles adicionales de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la tabla adicional "Calidad metodológica de los estudios incluidos".

### Método de asignación al azar

Se asignó al azar a los pacientes mediante el método de asignación al azar por bloques, descrito por Altman (Altman 1999) para asignar a los participantes (Bolaman 2003). El otro estudio (Kuzminski 1998) informó que se utilizó un paquete estadístico para la asignación al azar pero no aportó detalles adicionales.

### Cálculo del tamaño de la muestra

Ninguno de los estudios informó un cálculo del tamaño de la muestra.

### Ocultamiento de la asignación

Uno de los estudios (Kuzminski 1998) no describió los intentos de ocultar la asignación de los participantes.

### Cegamiento

Los dos estudios (Bolaman 2003; Kuzminski 1998) no tenían cegamiento, ya que los pacientes sabían si recibían medicación oral o intramuscular y no se utilizó placebo.

### Descripción de los retiros, las pérdidas durante el seguimiento y el análisis por intención de tratar (intention to treat analysis)

- En el estudio de Kuzminski y cols. (Kuzminski 1998), se asignó al azar a 38 participantes pero se excluyó a cinco participantes del análisis final porque se consideró que tenían deficiencia primaria de folato en lugar de deficiencia de Vitamina B12. El análisis final incluyó a 18 participantes en el grupo oral y a 15 asignados al azar para recibir tratamiento intramuscular. Tres participantes asignados al azar para recibir vitamina B12 intramuscular tenían un total de siete muestras excluidas del análisis debido a un error al tomar la muestra. Sin embargo, las muestras se juzgaron como válidas para la prueba de los metabolitos séricos. Los autores no realizaron un análisis del tipo intención de tratar (intention to treat).
- En el estudio de Bolaman y cols. (Bolaman 2003), se incluyó a 70 participantes en el estudio pero se excluyó a diez porque no se presentaron en el seguimiento. El análisis final incluyó a 26 participantes en el grupo oral y

a 34 asignados al azar para recibir tratamiento intramuscular. Los autores no realizaron un análisis del tipo intención de tratar (intention to treat).

### Duración del seguimiento

La duración del seguimiento varió desde 90 días a cuatro meses. Esta duración se considera insuficiente debido a la vida media biológica larga de las reservas corporales de vitamina B12. Se estima que ésta es de más de 30 meses (Basu 1996).

## RESULTADOS

### Heterogeneidad y análisis de subgrupos

No fue posible investigar la heterogeneidad o realizar un análisis de subgrupos dado que los cuatro estudios diferían notablemente en cuanto a las intervenciones.

### Efecto de las intervenciones

Vitamina B12 oral versus intramuscular.

Dos estudios compararon la vitamina B12 oral e intramuscular.

Kuzminski y cols. (Kuzminski 1998) informaron las respuestas neurológicas y hematológicas. Cuatro de los 18 participantes asignados al azar para recibir vitamina B12 oral y cuatro de los 15 asignados al azar para recibir vitamina B12 intramuscular tuvieron una respuesta neurológica con mejoría significativa o compensación de las parestesia, ataxia o pérdida de la memoria. Los niveles séricos de vitamina B12 fueron significativamente mayores en el grupo oral (643 +/- 328 pg/mL) en comparación con el grupo intramuscular (306 +/- 118 pg/mL) a los dos meses ( $P < 0,001$ ). La diferencia fue aún mayor a los cuatro meses (1005 +/- 595 versus 325 +/- 165 pg/mL;  $P < 0,0005$ ). Las concentraciones séricas de ácido metilmalónico disminuyeron a  $< 3$  DE por encima del rango normal en todos los participantes, excepto uno en el grupo oral y dos en el grupo intramuscular. Las concentraciones medias de los metabolitos no fueron significativamente diferentes entre el grupo oral y el grupo intramuscular, excepto a los cuatro meses, cuando el valor fue mayor en el grupo intramuscular ( $P < 0,05$ ). La homocisteína sérica total elevada disminuyó a 3 DE por encima del rango normal en la mayoría de los participantes, pero la disminución ocurrió a los cuatro meses en el grupo oral y durante el primer mes en el grupo intramuscular. Sin embargo, en dos pacientes de cada grupo la respuesta no fue óptima.

Bolaman y cols. (Bolaman 2003) informaron las respuestas neurológicas y hematológicas. Los dos grupos que recibían vitamina B12 oral o intramuscular informaron mejorías en la función cognitiva, la neuropatía sensorial y el sentido vibratorio, pero la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa. Los niveles séricos de vitamina B12 aumentaron en los pacientes que recibieron vitamina B12 oral e intramuscular durante 90 días. Los autores informaron una diferencia estadísticamente significativa entre el día 0 y el día 90 en ambos grupos ( $P < 0,001$ ), pero no analizaron las diferencias entre ambos grupos.

### Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad no fueron posibles debido al escaso número de estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Se podrían haber incluido más estudios si se hubiese considerado a los participantes con niveles normales de vitamina B12 en el ingreso al estudio, pero el objetivo de esta revisión fue considerar el uso de vitamina B12 para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12.

### Efectos adversos, aceptabilidad y calidad de vida

Sólo uno de los estudios mencionó los efectos adversos y la tolerabilidad (Bolaman 2003). En este estudio, los autores afirmaron que el tratamiento oral se toleró mejor, pero no informaron de qué forma se evaluó la tolerabilidad. Ninguno de los estudios consideró el efecto de la intervención en la calidad de vida de los participantes.

### Costos

Los costos se informaron en uno de los ensayos incluidos (Bolaman 2003). En el ensayo, el costo del tratamiento fue \$ 80 (66 Euros) por participante en el grupo oral y \$ 220 (184 Euros) por participante en el grupo intramuscular ( $P < 0,001$ ). Los autores no informaron el tipo de análisis económico realizado.

## DISCUSIÓN

### Resumen

Se identificaron dos ensayos controlados aleatorios directamente pertinentes para la pregunta del estudio. El período de seguimiento varió de 90 días a cuatro meses. En estos estudios participó un total de 108 pacientes con deficiencia de vitamina B12. Después de considerar las poblaciones de estudio, los tratamientos, las medidas de resultado y el seguimiento, se llegó a la conclusión de que el metanálisis no era apropiado. Una consideración importante fue la heterogeneidad de los regímenes de tratamiento oral y la diversa elegibilidad para el ingreso al estudio.

Los autores de los dos estudios que compararon la administración oral con la administración intramuscular de vitamina B12 llegaron a la conclusión de que la vitamina B12 oral fue tan efectiva como el tratamiento intramuscular. Kuzminski y cols. (Kuzminski 1998) concluyeron que 2000 mcg diarios de cianocobalamina oral fueron tan efectivos, o incluso superiores, que 1000 mcg de la misma medicación administrada por vía intramuscular todos los meses. Bolaman y cols. (Bolaman 2003) concluyeron que 1000 mcg diarios de vitamina B12 oral o intramuscular durante diez días, seguido por una administración semanal durante cuatro semanas y luego una administración mensual de por vida, fueron igualmente efectivos para tratar a los pacientes con anemia megaloblástica. Ningún estudio tuvo cegamiento. Sin embargo, las conclusiones se basaron en respuestas hematológicas, así como neurológicas, a ambos tratamientos, y es probable que las evaluaciones de laboratorio hayan estado cegadas.

Un aspecto crucial que abordó esta revisión es si los pacientes con trastornos que pueden provocar malabsorción pueden ser tratados con seguridad con vitamina B12 oral en la atención primaria. Esto fue difícil de establecer porque en los ensayos los números fueron pequeños, el seguimiento corto y los ensayos no incluyeron pacientes con trastornos frecuentes que pueden interferir con la absorción en el íleon terminal, como la enfermedad de Crohn, la enfermedad celiaca o la colitis ulcerosa. En uno de los estudios se incluyeron tres pacientes con resección ileal y siete con anemia perniciosa. A pesar de estas precauciones, se encontraron pruebas de una respuesta satisfactoria a corto plazo al reemplazo de vitamina B12 oral, incluso en los pacientes con ciertos trastornos, principalmente trastornos que afectan al aparato digestivo superior, que se pueden asociar con malabsorción.

### Limitaciones de la revisión

Este cuerpo de pruebas tiene graves limitaciones dado que incluye sólo dos estudios abiertos con períodos de seguimiento relativamente cortos (90 días y cuatro meses) y un escaso número de participantes ( $n = 38$  y  $n = 70$ ), con cierta deserción. Además, hay limitaciones metodológicas en ambos estudios identificados por la estrategia de búsqueda. En uno de los estudios (Kuzminski 1998) no se describe el método de asignación al azar. El ocultamiento de la asignación se consideró adecuado sólo en un estudio (Bolaman 2003). El análisis por intención de tratar (intention to treat analysis) y el cegamiento no se realizaron ni se mencionaron en los estudios. No se realizó el metanálisis debido a la heterogeneidad de los diseños, las dosis y los participantes.

### Otros estudios

Se identificaron muchos estudios que evaluaron la efectividad de la vitamina B12 oral, pero no eran aleatorios. Los estudios, que datan desde principios de la década de los 50 hasta la actualidad, fueron principalmente estudios tipo antes y después (before and after studies) y todos muestran que los pacientes con deficiencia de vitamina B12 responden al tratamiento de reemplazo de vitamina B12 oral en términos clínicos o de laboratorio (Andres 2001; Andres 2003a; Berlin 1968; Brody 1959; Chalmers 1958; Conley 1952; Conley 1955; Hemsted 1958; Kondo 1998; McIntyre 1960; Reisner 1955; Spies 1949; Unglaud 1955; Ungley 1950; Verhaeverbeke 1997; Waife 1963). Sin embargo, en la mayoría de estos estudios no está claro cuántos pacientes incluidos sufrían trastornos que pueden provocar malabsorción.

### Generalización y aplicabilidad de los resultados

Los estudios incluían a participantes mayores con una edad promedio que variaba de 60 a 72. Este hecho es consistente con la prevalencia mayor de deficiencia de vitamina B12 entre las personas ancianas (Rajan 2002; van Walraven 1999). Sin embargo, el régimen descrito en los dos estudios será particularmente desafiante para las personas ancianas con demencia.

Ninguno de los estudios se realizó en la atención primaria, donde se trata a la mayoría de los pacientes con deficiencia de vitamina B12; este hecho limita la generalizabilidad de los resultados. Otro factor que afecta a generalizabilidad es que los cuatro estudios utilizaron diferentes regímenes de tratamiento, y estrictos y numerosos criterios de exclusión.

El estudio realizado por Kuzminski y cols. (Kuzminski 1998) utilizó cianocobalamina inyectable y no hidroxocobalamina. La biodisponibilidad de la solución en agua de cianocobalamina utilizada es mucho menor que la de las preparaciones inyectables más habituales, como la hidroxocobalamina. Por ejemplo, Glass y cols. demostraron que un 69% de una dosis de 1000 mcg de cianocobalamina, administrada como inyección, se recuperó en la orina durante 72 horas. El porcentaje correspondiente después de una inyección de 1000 mcg de hidroxocobalamina fue un 27% (Glass 1961). Por consiguiente, la cantidad de B12 retenida sería muy baja en el grupo de inyección en este estudio particular. Este resultado probablemente explica por qué la vitamina B12 oral pareció ser más eficaz que esta preparación inyectable particular.

En uno de los estudios que utilizaba dosis mayores de vitamina B12 oral (Bolaman 2003), los autores informaron que no ocurrieron eventos adversos. Esto es consistente con los estudios anteriores (Hathcock 1991).

Los resultados fueron limitados y la duración del seguimiento probablemente fue demasiado corta para demostrar la efectividad del tratamiento oral, lo cual dificulta la aplicabilidad de los resultados.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

### Implicaciones para la práctica

Las pruebas limitadas identificadas en esta revisión sistemática indican que las *dosis altas diarias* de vitamina B12 oral (2000 mcg) son tan efectivas como la administración intramuscular (Kuzminski 1998) para la obtención de respuestas hematológicas y neurológicas en pacientes con deficiencia de vitamina B12. Las dosis altas de vitamina B12 oral (1000 mcg), inicialmente diarias, posteriormente semanales y finalmente mensuales, son tan efectivas como la vitamina B12 intramuscular (Bolaman 2003). Los estudios incluidos también revelaron pruebas limitadas para una respuesta hematológica, bioquímica y clínica satisfactoria a corto plazo para el reemplazo de B12 oral en algunos pacientes con trastornos asociados con malabsorción.

La práctica clínica actual en el Reino Unido y en la mayoría de los países es la prescripción de vitamina B12 de forma intramuscular para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12. Esta ha sido la norma durante los últimos 50 años, a pesar de que varios estudios no aleatorios a principios de la década de los 50 demuestran respuestas satisfactorias al tratamiento oral, y a pesar de la considerable experiencia en el uso de la vitamina B12 oral en Suecia. En 1998, el estudio de Kuzminski y cols. (Kuzminski 1998) fue el primer ensayo controlado

aleatorio en demostrar que en el logro de una respuesta neurológica, hematológica y bioquímica satisfactoria, las dosis altas diarias de vitamina B12 oral fueron tan efectivas, o incluso más efectivas, que la vitamina B12 intramuscular para tratar a pacientes con deficiencia de vitamina B12.

El tratamiento generalizado con vitamina B12 oral quizá beneficie a muchos pacientes, con una cantidad menor de visitas a los centros de salud y reducción del malestar asociado con las inyecciones. El tiempo de atención de enfermería se dedicaría para tratar a otros pacientes. Sin embargo, el cumplimiento y la vigilancia seguirán siendo consideraciones importantes, independientemente de la vía de administración.

### Implicaciones para la investigación

Las pruebas anteriores no han sido suficientes para cambiar la práctica en la mayoría de los países. Se necesita un ensayo adicional amplio, pragmático, en un contexto de atención primaria para determinar si la vitamina B12 oral es eficaz en pacientes con casos frecuentes importantes de malabsorción y para aportar pruebas adicionales con respecto al costo efectividad.

Además, los médicos a menudo están preocupados por las preferencias de los pacientes con respecto a las vías de tratamiento. Los médicos generales frecuentemente informan que los pacientes que reciben vitamina B12 intramuscular son reacios a reducir la frecuencia de sus inyecciones o a cambiar el reemplazo de la vitamina B12 intramuscular por la oral, a pesar de tener niveles séricos de vitamina B12 varias veces el rango normal. Muchos pacientes reciben inyecciones de vitamina B12 más a menudo que el intervalo de tres meses recomendado (Cochrane 1971; Fraser 1995; van Walraven 1999). Algunos individuos que comenzaron con la vitamina B12 para el "cansancio", pero con parámetros hematológicos y bioquímicos normales, informan sentirse mejor con las inyecciones y se niegan a interrumpirlas. Esto sugiere que la vitamina B12 intramuscular puede conllevar efectos psicotrónicos adicionales para los pacientes, que van más allá de aquellos asociados con la normalización de los niveles séricos de vitamina B12. En un estudio cualitativo y cuantitativo reciente, el 73% de los pacientes estaba dispuesto a intentar la vitamina B12 oral y, de aquellos que intentaron el tratamiento oral, el 71% quiso cambiar permanentemente. Mencionaron inconveniencias para viajar como las razones para la preferencia de la vía oral (Kwong 2005). Sin embargo, en otro ensayo controlado no aleatorio, los investigadores intentaron cambiar el reemplazo de vitamina B12 intramuscular al oral en pacientes de atención primaria, pero sólo la mitad aceptó participar en el estudio (Nyholm 2003). Los posibles efectos psicotrónicos son importantes porque pueden hacer que los médicos generales y los pacientes sean reacios a cambiar al tratamiento oral, a pesar de las pruebas de que esta vía es tan eficaz y probablemente más económica que la vía intramuscular. Probablemente el camino a seguir sea una comprensión profunda de las preferencias del paciente, con una explicación de los posibles efectos psicotrónicos del tratamiento de vitamina B12

intramuscular y el desarrollo de maneras eficaces de alcanzar decisiones compartidas con los pacientes.

Por lo tanto, se requiere investigación adicional para evitar la perpetuación del reemplazo de vitamina B12 oral como uno de los "secretos mejores guardados de la medicina" (Lederle 1991).

## AGRADECIMIENTOS

- Mirella Longo (School of Care Science, University of Glamorgan, Pontypridd) evaluó los artículos italianos.
- Diana Pasterfield (Department of General Practice, Wales College of Medicine, Wrexham) evaluó los estudios franceses.
- El Dr. Bo Norberg (Department of Internal Medicine, University Hospital of Northern Sweden, Sweden) y la Dra. Anne-Mette Hvas (Department of Clinical Biochemistry, University of Aarhus, Denmark) evaluaron el estudio danés.
- Se estableció contacto con el Dr. Bolaman, el Dr. Burr, el Dr. Nyholm, el Dr. Dempsey, el Dr. Lederle, el Dr. Andres y el Dr. Allen para obtener información acerca de otros estudios publicados o no publicados, ensayos en curso, y para obtener referencias adicionales.

- Los miembros del Grupo de vitamina B12 de la Universidad de Cardiff (Cardiff University Vitamin B12 Group), incluido el profesor Mark Worwood, el Dr. Michael Burr y el Sr. Dick Ellis, apoyaron el proceso.

## POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

No se ha recibido ningún patrocinio comercial para esta revisión.

El Dr. Andrew McCaddon es consultor científico y accionista de COBALZ LIMITED, una compañía privada que desarrolla "glutacionilcobalamina" como una alternativa de vitamina B12 disponible por vía oral.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

### Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

### Recursos internos

- Department of General Practice, Wales College of Medicine, Cardiff University UK
- National Public Health Service for Wales, Wales UK

## REFERENCIAS

### Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

#### Bolaman 2003 *{published data only}*

Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. *Clinical Therapeutics* 2003;**25**(12):3124-34.

#### Kuzminski 1998 *{published data only}*

Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;**92**(4):1191-8.

### Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

#### Adachi 2000

Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastroectomy B12 deficiency. *Annals of Surgery* 2000;**232**(2):199-201.

#### Aguzzi 1985

Aguzzi F, Dispari V, Contardi M, et al. Treatment of psychic regression of the elderly: A double-blind clinical trial [Su un trattamento della patologia psico-involutiva dell'anziano. Ricerca clinica in doppio cieco]. *Giornale di Gerontologia* 1985;**33**(7):593-603.

#### Altay 1999

Altay C, Cetin M. Vitamin B12 absorption test and oral treatment in 14 children with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatric Hematology and Oncology* 1999;**16**(2):159-63.

#### Andres 2001

Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisel F, Demangeat C, Goichot B, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *American Journal of Medicine* 2001;**111**(2):126-9.

#### Andres 2003

#### Andres 2003a

Andres E, Kaltenbach G, Noel E, Noblet-Dick M, Perrin A-E, Vogel T et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption: A study of 30 patients. *Clinical and Laboratory Haematology* 2003;**25**(3):161-6.

#### Andres 2003b

Andres E, Kaltenbach G, Noel E, Noblet-Dick M, Perrin A\_E. Short-term oral cobalamin therapy for food-related cobalamin malabsorption. *Annals of Pharmacotherapy* 2003;**37**(2):301-2.

#### Andres(2) 2003

#### Anonymous 1997

Anonymous. Many more treatment options available. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1997;**64**(9):497-502.

#### Bastrup-Madsen 1973

Bastrup-Madsen P. Comparison between the durations of the effects of the vitamin B12 preparations Betolvex and Vibeden [Summenligning mellen varigheden af virkingen af B12-vitaminpraeparaterne Belolvex of Vibeden]. *Ugeskrift for Laeger* 1973;**135**(38):2037-41.

#### Berlin 1968

Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Medica Scandinavica* 1968;**184**(4):247-58.



**Bezdicikova 1997**

Bezdicikova D, Vacha K, Schneiderka P. Biochemical monitoring of vitamin B12 substitution therapy [Biochemické monitorování substituční terapie vitamínem B12]. *Klinická Biochemie a Metabolismus* 1997;**5**(3):180-4.

**Boddy 1968**

Boddy K, King P, Mervyn L, Macleod A, Adams JF. Retention of cyanocobalamin, hydroxocobalamin, and coenzyme B12 after parenteral administration. *The Lancet* 1968;**2**(7570):710-2.

**Brassinne 1974**

Brassinne A. Evaluation of the simultaneous administration of radioactive vitamin B12 bound to the intrinsic gastric factor and of free vitamin B12 in the diagnosis of pernicious anemia [Evaluation de l'administration simultanée de vitamine B12 radio-active liée au facteur intrinsèque gastrique et de vitamine B12 radio-active libre pour le diagnostic de l'anémie pernicieuse]. *Journal Belge de Radiologie* 1974;**57**(1):1-7.

**Brody 1959**

Brody E, Stren S, Wasserman L. Treatment of Pernicious Anemia by oral administration of Vitamin B12 without added Intrinsic Factor. *The New England Journal of Medicine* 1959;**260**(8):361-7.

**Brody 1967**

Brody EA. Failure of long-term oral vitamin B12 therapy to replenish body B12 stores. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1967;**20**(5):443-5.

**Chalmers 1958**

Chalmers JN, Shinton NK. Absorption of orally administered vitamin B12 in pernicious anaemia. *The Lancet* 1958;**2**:1298-1302.

**Chalmers 1965**

Chalmers JN, Shinton NK. Comparison of hydroxocobalamin and cyanocobalamin in the treatment of pernicious anaemia. *The Lancet* 1965;**2**(7426):1305-8.

**Conley 1952**

Conley C, Green T, Hartmann R, Krevans J. Prolonged Treatment of Pernicious Anemia with Vitamin B12. *The American journal of medicine* 1952:284-93.

**Conley 1955**

Conley C, Krevans J. New developments in the diagnosis and treatment of pernicious anemia. *Annals of Internal Medicine* 1955;**43**:758-66.

**De La Fourniere 1997**

De La Fourniere F, Ferry M, Cnockaert X, Chahwakilian A, Hugonot-Diener L, Baumann F, et al. Vitamin B12 deficiency and dementia: A multicenter epidemiologic and therapeutic study. Preliminary therapeutic trial [Déficiency en vitamine B12 et état dementiel: étude épidémiologique multicentrique et thérapeutique. Essai préliminaire]. *Semaine des Hopitaux* 1997;**73**(5-6):133-40.

**Ellis 1973**

Ellis FR, Nasser S. A pilot study of vitamin B12 in the treatment of tiredness. *British Journal of Nutrition* 1973;**30**(2):277-83.

**Glass 1966**

Glass GB, Skeggs HR, Lee DH. Hydroxocobalamin. V. Prolonged maintenance of high vitamin B12 blood levels following a short course of hydroxocobalamin injections. *Blood* 1966;**27**(2):234-41.

**Hedstrand 1969**

Hedstrand H. Urinary excretion of hydroxocobalamin and cyanocobalamin after oral administration of large doses. *Acta Medica Scandinavica* 1969;**186**(6):535-7.

**Hemsted 1958**

Hemsted E, Mills J. Vitamin B12 in Pernicious Anaemia. Intramuscular or Oral. *The Lancet* 1958;**2**(7060):1302-3.

**Hughes 1970**

Hughes D, Elwood PC, Shinton NK, Wrighton RJ. Clinical trial of the effect of vitamin B12 in elderly subjects with low serum B12 levels. *British Medical Journal* 1970;**1**(707):458-60.

**Hvas 2003**

Hvas A-M, Juul S, Nexø E, Ellegaard J. Vitamin B-12 treatment has limited effect on health-related quality of life among individuals with elevated plasma methylmalonic acid: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Internal Medicine* 2003;**253**(2):146-52.

**Kaltenbach 2003**

Kaltenbach G, Noblet-Dick M, Andres E, Barnier-Figue G, Noel E, Vogel T et al. Early response to oral cobalamin therapy in older patients with vitamin B12 deficiency [Réponse précoce au traitement oral par vitamine B12 chez des sujets âgés hypovitaminiques]. *Annales de Médecine Interne* 2003;**154**(2):91-5.

**Killander 1968**

Killander A, Werner I. Maintenance therapy of pernicious anaemia. Comparison of cyanocobalamin, hydroxocobalamin and a cyanocobalamin-zinc-tannate complex. *Acta Haematologica* 1968;**40**(6):305-14.

**Kondo 1998**

Kondo H. Haematological effects of oral cobalamin preparations on patients with megaloblastic anaemia. *Acta Haematologica* 1998;**99**(4):200-5.

**Kwok 1998**

Kwok T, Tang C, Woo J, Lai WK, Law LK, Pang CP. Randomized trial of the effect of supplementation on the cognitive function of older people with subnormal cobalamin levels. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998;**13**(9):611-6.

**Mader 1988**

Mader R, Deutsch H, Siebert GK, Gerbershagen HU, Gruhn E, Behl M, et al. Vitamin status of inpatients with chronic cephalgia and dysfunction pain syndrome and effects of a vitamin supplementation. *International Journal for Vitamin & Nutrition Research* 1988;**58**(4):436-41.

**Mann 1987**

Mann BA, Garry PJ, Hunt WC, Owen GM, Goodwin JS. Daily multivitamin supplementation and vitamin blood levels in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 1987;**35**(4):302-6.

**Martin 1992**

Martin DC, Francis J, Protetch J, Huff FJ. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report of a pilot study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992;**40**(2):168-72.

**Mauro 2000**

Mauro GL, MU, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2000;**4**(3):53-8.

**McIntyre 1960**

McIntyre PA, HR, Masters JM, Krevans JR. Treatment of pernicious anemia with orally administered cyanocobalamin (vitamin B12). *Archives of Internal Medicine* 1960;**106**:280-92.

**Migliorini 1979**

Migliorini A, Licopoli R, Palieri PL. Comparative evaluation of the therapeutic effectiveness of Cobamamide at high doses by intramuscular injection and by iontophoresis. A controlled investigation [Confronto dell'efficacia terapeutica tra la somministrazione per via intramuscolare e via jonoforetica della Cobamamide a forti dosi. Studio controllato]. *Progresso Medico* 1979;**35**(9):399-412.

**Naurath 1995**

Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *The Lancet* 1995;**346**(8967):85-9.

**Nyholm 2003**

Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P, et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgraduate Medical Journal* 2003;**79**(930):218-9.



**Pathy 1972**

Pathy MS, Pippen CA, Kirkman S. Free and intrinsic factor bound radioactive cyanocobalamin. Simultaneous administration to assess the significance of low serum vitamin B12 levels. *Age and Ageing* 1972;**1**(2):111-9.

**Reisner 1955**

Reisner E, Weiner L, Schittone M, Henck E. Oral Treatment of Pernicious Anemia with Vitamin B12 without Intrinsic Factor. *The New England Journal of Medicine* 1955;**12**:502-6.

**Rhode 1995**

Rhode BM, Tamim H, Gilfix BM, Sampalis JS, Nohr C, MacLean LD. Treatment of vitamin B12 deficiency after gastric surgery for severe obesity. *Obesity Surgery* 1995;**5**(2):154-8.

**Ross 1954**

Ross G, Mollin D, Cox E, Ungley C. Hematologic responses and concentration of vitamin B12 in serum and urine following oral administration of vitamin B12 without intrinsic factor. *Blood* 1954;**9**:473-88.

**Saltzman 1993**

Saltzman JR. Vitamin and trace-element supplementation in the elderly. *Annals of Internal Medicine* 1993;**118**(6 SUPPL).

**Seal 2002**

Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002;**50**(1):146-51.

**Skouby 1970**

Skouby AP. Dosage of hydroxocobalamin for vitamin B12 deficiency [Dosing af hydroksokobalamin (Vibeden)]. *Acta Medica Scandinavica* 1970;**188**(1):31-6.

**Slot 1997**

Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology* 1997;**113**(2):430-3.

**Spies 1949**

Spies T, Stone R, Lopez G, Milanese F, Toca R, Aramburu T. Vitamin B12 by mouth in pernicious and nutritional macrocytic anaemia and sprue. *The Lancet* 1949;**2**:454-6.

**Tin 1978**

Tin May T, Ma Win M, Khin Sann A, Mya-Tu M. The effect of vitamin B12 on physical performance capacity. *British Journal of Nutrition* 1978;**40**(2):269-73.

**Tudhope 1967**

Tudhope GR, Swan HT, Spray GH. Patient variation in pernicious anaemia, as shown in a clinical trial of cyanocobalamin, hydroxocobalamin and cyanocobalamin--zinc tannate. *British Journal of Haematology* 1967;**13**(2):216-28.

**Ubbink 1994**

Ubbink JB, Vermaak WJH, Van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *Journal of Nutrition* 1994;**124**(10):1927-33.

**Unglaud 1955**

Unglaud W, Goldsmith G. Oral Vitamin B12 in the Treatment of Macrocytic Anemias. *Southern Medical Journal* 1955;**48**:261-9.

**Ungley 1950**

Ungley CC. Absorption of vitamin B12 in pernicious anaemia. I. Oral administration without source of intrinsic factor. *British Medical Journal* 1950;**2**:905-8.

**van Asselt 2001**

van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, Vingerhoets DM, Poels PJ, Kuin Y, et al. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences* 2001;**56**(12):M775-9.

**Verhaeverbeke 1997**

Verhaeverbeke I, Mets T, Mulken K, Vandewoude M. Normalization of low vitamin B12 serum levels in older people by oral treatment. *Journal of the American Geriatrics Society* 1997;**45**(1):124-5.

**Waife 1963**

Waife SOJC, Crabtree RE, Grinnan EL, Fouts PJ. Oral vitamin B12 without intrinsic factor in the treatment of pernicious anemia. *Annals of Internal Medicine* 1963;**58**:810-17.

**Referencias adicionales**

**Altman 1999**

Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ* 1999;**319**:703-4.

**Andres 2004**

Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal* 2004;**171**(3):251-9.

**Basu 1996**

Basu TK, Dickerson JWT. *Vitamins in human health and disease*. Wallingford: CAB International, 1996.

**Berlin 1968**

Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Medica Scandinavica* 1968;**184**(4):247-58.

**Berlin 1978**

Berlin R, Berlin H, Brante G, Pilbrant A. Vitamin B12 body stores during oral and parenteral treatment of pernicious anaemia. *Acta Medica Scandinavica* 1978;**204**(1-2):81-4.

**BNF 2004**

British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary* 2004;**(48)**:456-7.

**Carmel 2003**

Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hematology* 2003:62-81.

**Clarke 2004**

Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age and Ageing* 2004;**33**:34-41.

**Cochrane 1971**

Cochrane AL, Moore F. Expected and observed values for the prescription of Vitamin B12 in England and Wales. *British Journal of Preventive and Social Medicine* 1971;**25**:147-51.

**Cohen 1960**

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;**20**:37-66.

**DH 1991**

DH. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. *Report on Health and Social Subjects 41*. London: HMSO, 1991.

**Elia 1998**

Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *The Lancet* 1998;**352**(9142):1721-2.

**EVM 2002**

Expert Group on Vitamin and Minerals. Revised Review on Vitamin B12. *Food and Standards Agency UK*. URL: <http://food.gov.uk/multimedia/pdfs/EVM/00/20/P> (accessed 2002).

**FAO/WHO 1988**

Joint FAO/WHO Expert Consultation. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food and Nutrition Series*. No.23 1988.

**Figlin 2003**

Figlin E, Chetrit A, Shahar A, Shpilberg O, Zivelin A, Rosenberg N, et al. High prevalences of vitamin B12 and folic acid deficiency in elderly subjects in Israel. *British Journal of Haematology* 2003;**123**:696-701.

**Fraser 1995**

Fraser RC, Farooqi A, Sorrie R. Use of vitamin B-12 in Leicestershire practices: a single topic audit led by a medical audit advisory group. *BMJ* 1995;**311**:28-30.

**Glass 1961**

Glass GB, Skeggs, HR, Lee, DH, Jones, EL, Hardy, WW. Hydroxocobalamin. I. Blood levels and urinary excretion of vitamin B12 in man after a single parenteral dose of aqueous hydroxocobalamin, aqueous cyanocobalamin and cyanocobalamin zinc-tannate complex. *Blood* 1961;**18**:511-21.

**Hathcock 1991**

Hathcock JN, Troendle GJ. Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia?. *Journal of the American Medical Association* 1991;**265**(1):96-7.

**Higgins 2002**

Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002;**21**(11):1539-58.

**Jadad 1996**

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;**17**:1-12.

**Kwong 2005**

Kwong J, Carr D, Dhalla I, Tomkun D, Upshur R. Oral therapy in the primary care setting: a qualitative and quantitative study of patients perspectives. *BMC Family Practice* 2005;**6**(8).

**Lane 2002**

Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of Vitamin B12-Deficiency Anemia: Oral Versus Parenteral Therapy. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;**36**(7-8):1268-72.

**Lederle 1991**

Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia. Medicine's best kept secret?. *Journal of the American Medical Association* 1991;**265**(1):94-5.

**Lederle 1998**

Lederle FA. Oral Cobalamin for Pernicious Anemia: Back from the Verge of Extinction. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998;**46**:1125-27.

**Lindenbaum 1988**

Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *New England Journal of Medicine* 1988;**318**:1720-8.

**Lindenbaum 1994**

Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *American Journal of Clinical Nutrition* 1994;**60**(1):2-11.

**Middleton 1985**

Middleton J, Wells W. Vitamin B12 injections: considerable source of work for the district nurse. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1985;**290**(6477):1254-5.

**Nilsson 2005**

Nilsson M, Norberg B, Hultdin J, Sandstrom H, Westman G, Lökk J. Medical intelligence in Sweden. Vitamin B12: oral compared with parenteral?. *Postgraduate Medical Journal* 2005;**81**:191-3.

**Norberg 2001**

Norberg B. Oral high-dose cyanocobalamin - a contagious cocept. *Rondel*. URL: <http://www.rondellen.net> (accessed 2001);**8**.

**Nygard 1997**

Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 1997;**337**:230-6.

**Pennypacker 1992**

Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992;**40**:1197-204.

**Rajan 2002**

Rajan S, Wallace JI, Beresford SA, Brodtkin KI, Allen RA, Stabler SP. Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients: prevalence and influence of synthetic cobalamin intake. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002;**50**(4):624-30.

**Rickes 1948**

Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, Wood TR, Folkers K. Crystalline vitamin B12. *Science* 1948;**107**:396.

**Ross 1954**

Ross GIM, Mollin DL, Cox EV, Ungley CC. Hematologic responses and concentration of vitamin B12 in serum and urine following oral administration of vitamin B12 without intrinsic factor. *Blood* 1954;**9**:473-88.

**Schulz 1995**

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 1995;**273**:408-12.

**Smith 1948**

Smith EL. Purification of anti-pernicious anaemia factor from liver. *Nature* 1948;**161**:638.

**Spies 1949**

Spies TD, Stone RE, Lopez GG, Milanes F, Toca RL, Aramburo T. Vitamin B12 by mouth in pernicious and nutritional macrocytic anaemia and sprue. *Lancet* 1949;**2**:454-6.

**van Walraven 1999**

van Walraven C, Naylor CD. Use of vitamin B12 injections among elderly patients by primary care practitioners in Ontario. *Canadian Medical Association Journal* 1999;**161**:146-9.

**van Walraven 2001**

van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills?. *Canadian Family Physician* 2001;**47**:79-86.

**TABLAS**

**Characteristics of included studies**

<b>Study</b>	<b>Bolaman 2003</b>
Methods	Allocation: randomised Observation period: 90 days
Participants	Patients with megaloblastic anaemia due to cobalamin deficiency Numbers: 70 patients enrolled, 10 excluded. Outcomes measured for 60 patients. 26 oral group. 34 intramuscular group. 14 patients with atrophic gastritis, 7 with chronic antral gastritis, 7 with chronic pangastritis, 6 with alkaline reflux gastritis and 1 with erosive gastritis. Age: Mean age 60 (+/-15) for the oral group and 64 (+/-10) for the intramuscular group. Inclusion criteria: - Serum cobalamin level <160pg/mL - Megaloblastic anaemia. - MCV>94 fL Exclusion criteria: - Vomiting and/or diarrhoea - Alcohol use >40 g/d - Incapacity to give informed consent - History of malignancy - Folate deficiency - Inability to ingest oral medication - Use of medication might interfere with folate metabolism - Pregnant or possibly pregnant - Breastfeeding
Interventions	1000 mcg cobalamin oral or intramuscular once daily for 10 days. After 10 days, once a week for 4 weeks and after that patients were asked to continue treatment once a month indefinitely.
Outcomes	Primary Outcomes: - Serum cobalamin - Mini-Mental State Examination - Neurologic assessment Additional Outcomes: - Haemoglobin - MCV - WBC - Platelet count - Tolerability - Costs - Side effects not reported
Notes	Not blinded
Allocation concealment	B
<b>Study</b>	<b>Kuzminski 1998</b>
Methods	Allocation: randomised Observation period: 4 months

### Characteristics of included studies

Participants	<p>Newly diagnosed cobalamin deficient patients</p> <p>Numbers: 38 randomised. Outcomes measured for 33 patients 17 patients with chronic atrophic gastritis, 7 with pernicious anaemia, 3 with ileal resection, 1 with gastric stapling</p> <p>Age: Mean age 72 (+/- 11) for the oral group and 71 (+/- 15) for the intramuscular group.</p> <p>Inclusion criteria: - Serum cobalamin level &lt;160pg/mL - Elevation of serum methylmalonic acid, total homocysteine or both metabolites &gt;3 SD's above the mean in normal controls.</p> <p>Exclusion criteria: - Location outside immediate geographical area - Incapacity to give informed consent - Refusal to participate - Associated life-threatening illness - Primary Folate deficiency</p>
Interventions	<p>1000 mcg intramuscular cyanocobalamin on days 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 and 90</p> <p>2000 mcg oral cyanocobalamin daily for 120 days</p>
Outcomes	<p>Primary Outcomes: - Serum cobalamin - Neurologic responses</p> <p>Additional Outcomes: - Methylmalonic Acid - Homocysteine - Side effects not reported</p>
Notes	Not blinded
Allocation concealment	B

Notas:

MCV. Mean Corpuscular Volume

WBC. White Blood Cells

### Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Adachi 2000	Non-randomised study
Aguzzi 1985	Randomised, placebo-controlled double-blinded study assessing the effectiveness of a product mixture containing cyanocobalamin in the treatment of age-dependent psychic regression. No evidence that patients were vitamin B12 deficient
Altay 1999	Non-randomised study
Andres 2001	Non-randomised study
Andres 2003	
Andres 2003a	Non-randomised study
Andres 2003b	Same patients as in Andres 2003, letter in a different publication
Andres(2) 2003	
Anonymous 1997	Review of treatments of diabetes. Non-randomised study

### Characteristics of excluded studies

Bastrup-Madsen 1973	Randomised study but comparing intramuscular hydroxocobalamin and intramuscular cyanocobalamin
Berlin 1968	Non-randomised study
Bezďickova 1997	Non-randomised study
Boddy 1968	Cross-over study comparing subjects without vitamin B12 deficiency
Brassinne 1974	Non-randomised study
Brody 1959	Non-randomised study
Brody 1967	Non-randomised study
Chalmers 1958	Non-randomised study
Chalmers 1965	Study comparing intramuscular injections of hydroxocobalamin and cyanocobalamin.
Conley 1952	Non-randomised study
Conley 1955	Non-randomised study
De La Fourniere 1997	Randomised, placebo-controlled double-blinded study assessing use of intramuscular vitamin B12 in dementia
Ellis 1973	Randomised, cross-over double-blinded study comparing intramuscular hydroxocobalamin and intramuscular placebo in tiredness
Glass 1966	Non-randomised study
Hedstrand 1969	Non-randomised study
Hemsted 1958	Study comparing intramuscular injections monthly with oral treatment daily. The study does not state whether patients were randomised
Hughes 1970	Randomised, placebo-controlled double blinded study comparing intramuscular hydroxocobalamin with placebo
Hvas 2003	Randomised, placebo-controlled double-blinded study comparing intramuscular vitamin B12 with placebo
Kaltenbach 2003	Non-randomised study
Killander 1968	Non-randomised study
Kondo 1998	Non-randomised study
Kwok 1998	Randomised controlled study comparing intramuscular cyanocobalamin with no treatment.
Mader 1988	Randomised, placebo-controlled double-blinded study using an oral multivitamin preparation containing folic acid in headaches. No data available regarding vitamin B12 levels
Mann 1987	Randomised, placebo-controlled blinded study using a multivitamin/mineral preparation containing folic acid. Most of the patients were had not vitamin B12 deficiency
Martin 1992	Non-randomised study
Mauro 2000	Randomised, placebo-controlled double-blinded study studying efficacy of intramuscular vitamin B12 in the treatment of low back pain
McIntyre 1960	Non-randomised study
Migliorini 1979	Randomised controlled double-blinded study looking at the effect of intramuscular vitamin B12 in pain
Naurath 1995	Double-blinded placebo controlled study using an intramuscular multivitamin preparation



**Characteristics of excluded studies**

Nyholm 2003	Non-randomised study
Pathy 1972	Non-randomised study
Reisner 1955	Non-randomised study
Rhode 1995	Study comparing different doses of oral vitamin B12 treatment. No placebo group. No randomisation apparent
Ross 1954	Non-randomised study
Saltzman 1993	Unable to locate study as part of a supplement
Seal 2002	Randomised controlled study comparing different doses of oral cyanocobalamin with oral placebo.
Skouby 1970	Non-randomised study
Slot 1997	Non-randomised study
Spies 1949	Non-randomised study
Tin 1978	Randomised, placebo-controlled double-blinded study comparing the effect of intramuscular cyanocobalamin and placebo on physical performance
Tudhope 1967	Randomised study comparing intramuscular hydroxocobalamin and intramuscular cyanocobalamin
Ubbink 1994	Randomised, placebo-controlled blinded study looking at the effect of vitamin supplementation on hyperhomocysteinemia. Some patients receiving vitamin B12 were not vitamin B12 deficient
Unglaud 1955	Non-randomised study
Ungley 1950	Non-randomised study
Verhaeverbeke 1997	Non-randomised study
Waife 1963	Non-randomised study
van Asselt 2001	Non-randomised study

**TABLAS ADICIONALES**

**Table 01 Methodological quality of included studies**

Study	Randomisation	Alloc.Conceal.	Blinding	NRandomised	Withdrawals	Intent_to_treat	Follow-up
Kuzminski 1998	Unclear	Unclear	No	38	5	No	4 months
Bolaman 2003	Block randomisation method	Probably adequate	No	70	10	No	90 days

**Table 02 Search strategy**

**Electronic searches**

Unless otherwise stated, search terms were free text terms; exp = exploded MeSH: Medical subject heading (Medline medical index term); the dollar sign (\$) stands for any character(s); the question mark (?) = to substitute for one or no characters; tw = text word; pt = publication type; sh = MeSH: Medical subject heading (Medline medical index term); adj = adjacency.  
 1. vitamin\$ b12.tw.

**Table 02 Search strategy**

2. vitamin\$ b 12.tw.
3. cobalamin\$.tw.
4. hydroxycobalamin\$.tw.
5. cyanocobalamin\$.tw.
6. betolvex.tw.
7. exp Vitamin B 12/ae, cl, ct, tu [Adverse Effects, Classification, Contraindications, Therapeutic Use]
8. exp Hydroxocobalamin/ae, tu [Adverse Effects, Therapeutic Use]
9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. exp Vitamin B 12 Deficiency/
11. vitamin B12 deficienc\$.tw.
12. vitamin B 12 deficienc\$.tw.
13. B 12 deficienc\$.tw.
14. b12 deficienc\$.tw.
15. 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16. randomized-controlled trial.pt.
17. controlled-clinical trial.pt.
18. randomized-controlled-trials.sh.
19. random allocation.sh.
20. double-blind method.sh.
21. single-blind method.sh.
22. or/16-21
23. animal.sh.
24. human.sh.
25. 23 not 24
26. 22 not 25
27. clinical trial.pt.
28. exp clinical trials/
29. (clinic\$ adj25 trial\$.tw.
30. ((sing\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (mask\$ or blind\$)).tw.
31. Placebos.sh.
32. placebo\$.tw.
33. random\$.tw.
34. research design.sh.
35. (latin adj square).tw.
36. or /27-35
37. 36 not 25
38. 37 not 26
39. exp evaluation studies/
40. follow-up studies.sh.
41. prospective studies.sh.
42. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw.
43. cross-over studies.sh.
44. comparative study.sh.
45. or/39-44
46. 45 not 25
47. 46 not (26 or 38)
48. 26 or 38 or 47
49. 9 and 15 and 48
50. from 49 keep 1-627

**Table 03 Data extraction sheet**

Items
Screeener's name
Study number and name
Author
Publication
Language of Publication
Year of publication
Country
Type of study (case control, case series, article, RCT ...)
Treatments
Inclusion - Exclusion criteria
Numbers recruited
Numbers randomised
Numbers loss to follow up
Why? (reasons)
Numbers excluded
Why? (reasons)
Withdraws
Why? (reasons)
Outcomes measures (bioquematical, functional)
Randomisation. If yes:
* Length of follow up
* Follow up points
* Side effects
* N. Evaluated in each group
* N. Responded in each group
Quality (Cochrane criteria)
a) low risk of bias (plausible bias is unlikely to alter the results seriously)
b) moderate risk of bias (plausible bias raises some doubt about the results)
c) high risk of bias (plausible bias seriously weakens confidence in the results)
Blinding. If yes:
* Method of blinding
Intention-to-treat analysis
Additional treatment (co-interventions)
Power calculation (stats)

**CARÁTULA**

Titulo	<b>Administración oral versus intramuscular de vitamina B12 para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12</b>
Autor(es)	<b>Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A</b>
Contribución de los autores	<p>JOSEP VIDAL-ALABALL: Coordinación, búsqueda, redacción del protocolo, extracción e interpretación de los datos, redacción del informe.</p> <p>CHRISTOPHER C BUTLER: Formulación de la pregunta del estudio, búsqueda, redacción del protocolo, extracción de datos, prueba del formulario de extracción de datos, evaluación de la calidad del estudio, interpretación de los datos, redacción de los informes.</p> <p>KERENZA HOOD: Asesoramiento estadístico sobre el diseño del estudio, evaluación de la calidad del estudio, aptitud de los datos para el metanálisis, interpretación de los datos y redacción de informes.</p> <p>REBECCA CANNINGS-JOHN: Extracción de los datos, redacción del informe, metanálisis.</p> <p>ANDREW MCCADDON: Asesoramiento acerca de la variable principal de evaluación clínica y bioquímica adecuada, diseño y prueba del formulario de extracción de datos, evaluación crítica de los resultados, redacción de informes.</p> <p>ALEXANDRA PAPAIOANNOU: Evaluación clínica de los resultados, redacción de informes, pericia en la atención de personas mayores con medicación a largo plazo.</p> <p>IAN MCDOWELL: Asesoramiento bioquímico. Evaluación crítica de los hallazgos. Redacción de la revisión.</p> <p>ANDREW GORINGE: Asesoramiento hematológico. Evaluación crítica de los hallazgos. Redacción de la revisión.</p>
Número de protocolo publicado inicialmente	2004/1
Número de revisión publicada inicialmente	2005/3
Fecha de la modificación más reciente"	25 mayo 2005
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	25 mayo 2005
Cambios más recientes	<b>El autor no facilitó la información</b>
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	<b>El autor no facilitó la información</b>
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	<b>El autor no facilitó la información</b>

Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Josep Vidal-Alaball General Practitioner and Specialist Registrar in Public Health Medicine National Public Health Service for Wales 36 Orchard Street Swansea SA1 5AQ Wales UK Teléfono: + 44 1792 607359 E-mail: Josep.Vidal-Alaball@nphs.wales.nhs.uk Facsimile: + 44 1792 470743
Número de la Cochrane Library	CD004655
Grupo editorial	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group
Código del grupo editorial	HM-ENDOC

## RESUMEN DEL METANÁLISIS

*Esta revisión no tiene gráficos.*

## GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

*Esta revisión no tiene gráficos ni tablas*