



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Evaluación de la vitamina B12 como biomarcador de neoplasias

Vitamin B12 evaluation as a biomarker for neoplasia

Autora: Nuria Arias Martínez

Directores: Javier Pardo Lledías

Marta Martín Millán

Santander, Junio 2023

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Definición y funciones fisiológicas	5
1.2. Fuentes dietéticas y reservas corporales	6
1.3. Metabolismo	6
1.4. Deficiencia de vitamina B12	8
1.4.1. <i>Etiopatogenia</i>	8
1.4.2. <i>Anemia perniciosa</i>	9
1.4.3. <i>Manifestaciones clínicas</i>	9
1.5. Diagnóstico y técnicas de screening	11
1.6. Tratamiento.....	12
1.7. Vitamina B12 y embarazo	13
1.8. Elevación de vitamina B12	13
1.8.1. <i>Trastornos hematológicos</i>	14
1.8.2. <i>Enfermedades hepáticas</i>	16
1.8.3. <i>Procesos neoplásicos</i>	16
1.8.4. <i>Otras enfermedades</i>	17
1.8.5. <i>Enfoque clínico.</i>	17
2. OBJETIVOS	20
2.1. Objetivos.....	20
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1. Tipo de estudio.....	20
3.2. Población de estudio	20
3.3. Criterios de exclusión.....	20
3.4. Variables estudiadas.....	20
3.5. Análisis de los datos.....	21
3.6. Beneficios del estudio	21
3.7. Consentimiento informado.....	21
4. RESULTADOS.....	22
5. DISCUSIÓN	26
6. CONCLUSIONES	30
7. BIBLIOGRAFÍA	31
8. AGRADECIMIENTOS.....	36

RESUMEN

Introducción: Los niveles elevados de cobalamina plasmática o vitamina B12 se han relacionado con patologías como enfermedades hematológicas, hepáticas y renales. También podría ser un marcador inespecífico de neoplasia.

Objetivo: Evaluar la utilidad de niveles elevados de cobalamina como biomarcador de procesos neoplásicos sólidos y/o hematológicos y comparar la aparición de cáncer con una cohorte de referencia.

Método: Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes con niveles de B12 >1000 pg/ml.

Resultados: Un total de 4.800 pacientes presentaban determinaciones de vitamina B12 y en 336 casos (7%) se detectó hipercobalaminemia. Se excluyeron 68 (28,4%) pacientes por administración exógena de cobalamina, 12 (5%) por datos insuficientes en la historia clínica y 15 (3%) por neoplasia activa, seleccionando finalmente 241 pacientes que se siguieron durante 50 meses. Se detectó hepatopatía estructural en 59 (24,5%) de los pacientes. La esteatohepatitis alcohólica (9,1%) y la no asociada al alcohol (8,2%) fueron las etiologías más frecuentes. Se estudió específicamente la existencia de neoplasia sólida y hematológica tras la exclusión de lesiones premalignas. Un total de 44 (18,2%) pacientes presentaron un cáncer de órgano sólido y 17 (7,1%) pacientes desarrollaron una hemopatía maligna. Se detectaron 10 (4,1%) casos de cáncer de páncreas, 9 (3,7%) de mama y 8 (3,3%) de pulmón. Entre las hemopatías, los síndromes mielodisplásicos (3,3%) fueron los más frecuentes. La media de tiempo desde la detección de hipercobalaminemia hasta el diagnóstico de neoplasia fue 9,9 (DS±6,5) meses.

Por otra parte, se comparó la incidencia de neoplasia en el colectivo con B12>1000 pg/ml con una cohorte de referencia (B12<1000 pg/ml) observando una mayor frecuencia de procesos neoplásicos en el primer grupo.

Conclusión: La hipervitaminosis B12 se asocia con hepatopatías y con el diagnóstico precoz de neoplasias de órgano sólido y hematológico.

Palabras clave: Cobalamina, hipervitaminosis B12, hepatopatía, neoplasia, hemopatía maligna.

ABSTRACT

Introduction: Elevated plasma cobalamin or vitamin B12 levels have been associated with pathologies such as haematological, hepatic and renal diseases. However, it may also be a non-specific marker of neoplasia.

Objective: To evaluate the usefulness of elevated cobalamin levels as a biomarker of solid and/or haematological neoplastic processes and to compare the occurrence of cancer with a reference cohort.

Methods: Retrospective observational study of a cohort of patients with B12 levels >1000 pg/ml.

Results: A total of 4,800 patients had vitamin B12 determinations and in 336 cases (7%) hypercobalaminemia was detected. A total of 68 (28.4%) patients were excluded due to exogenous administration of cobalamin, 12 (5%) due to insufficient data in the clinical history and 15 (3%) due to active neoplasia, finally selecting 241 patients who were followed up for 50 months. Structural liver disease was detected in 59 (24.5%) of the patients. Alcoholic (9.1%) and non-alcoholic (8.2%) steatohepatitis were the most frequent aetiologies. The presence of solid and haematological neoplasia was specifically studied after exclusion of premalignant lesions. A total of 44 (18.2%) patients had solid organ cancer and 17 (7.1%) patients developed a haematological malignancy. Ten (4.1%) cases of pancreatic cancer, nine (3.7%) of breast cancer and eight (3.3%) of lung cancer were detected. Among the haemopathies, myelodysplastic syndromes (3.3%) were the most frequent. The mean time from detection of hypercobalaminemia to diagnosis of neoplasia was 9.9 (SD±6.5) months.

On the other hand, the incidence of neoplasia in the group with B12>1000 pg/ml was compared with a reference cohort (B12<1000 pg/ml) and a higher frequency of neoplastic processes was observed in the former group.

Conclusion: Hypervitaminosis B12 is associated with liver disease and early diagnosis of solid organ and haematological malignancies.

Key words: Cobalamin, hypervitaminosis B12, liver disease, neoplasia, haematological malignancy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y funciones fisiológicas

La cobalamina, término general para designar a los compuestos con actividad biológica de vitamina B12, es una vitamina hidrosoluble formada por un anillo de corrina y un átomo central de cobalto unido a dos ligandos (1). Su utilidad metabólica viene dada por el ligando superior, consistente en un grupo metilo o en un grupo 5'-desoxiadenosilo. En cuanto al ligando inferior, está formado por un grupo de benzimidazol, unido al anillo de corrina mediante un grupo ribosa-fosfato. Al igual que otras vitaminas del grupo B, es fundamental para el metabolismo de las proteínas. A continuación, se describen las funciones principales de la vitamina B12 en el organismo. (2)

Es fundamental en la síntesis de ADN y proteínas, crecimiento corporal, formación y regeneración de tejidos y se encuentra implicada en diversas funciones del sistema nervioso central y la salud sanguínea mediante la formación de glóbulos rojos. (3)(4)

– Síntesis de ADN y ARN

Actúa como cofactor en 3 reacciones cruciales del organismo: la conversión del ácido metilmalónico en succinil coenzima A, de homocisteína en metionina y de 5-metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato. (5)

El déficit de vitamina B12 puede producir fallos en varias reacciones implicadas en la producción de los componentes básicos del ADN. Así, los ciclos sucesivos de reparación defectuosa del ADN producen alteraciones del ciclo celular, errores en la replicación del ADN y/o muerte apoptótica celular con graves consecuencias clínicas. (6)

– Hematopoyesis

Las células más susceptibles a la síntesis anormal de ADN son las células de los precursores hematopoyéticos, por lo tanto los efectos principales de la deficiencia de vitamina B12 inducen cambios megaloblásticos y una eritropoyesis ineficaz. Los primeros se deben a la desaceleración del ciclo de división celular y los hallazgos en el frotis incluyen la aparición de glóbulos rojos macrocíticos y neutrófilos hipersegmentados. La eritropoyesis ineficaz se traduce en hiper celularidad en la médula ósea y hallazgos de hemólisis en el frotis sanguíneo (elevación de hierro sérico, bilirrubina indirecta y LDH). Es frecuente observar descenso de los niveles de haptoglobina y un recuento bajo de reticulocitos. (7)

– Función neuronal

La vitamina B12 juega un papel importante en la función neuronal. Aunque su fisiopatología es aun parcialmente desconocida, se piensa que la desmielinización ocasionada por alteraciones en las reacciones de metilación podría explicar los cambios neuropsiquiátricos producidos en el contexto de la deficiencia de B12.

1.2. Fuentes dietéticas y reservas corporales

La vitamina B12 se obtiene de la dieta puesto que el organismo humano no es capaz de sintetizarla. Se encuentra de forma natural en alimentos de origen animal como carne, leche y derivados, huevos o pescado (9). Las concentraciones más altas se encuentran en las almejas y el hígado, lo que explica la eficacia de consumir grandes cantidades de hígado para el tratamiento de la anemia perniciosa (AP) antes de que se descubriera el papel de la vitamina B12. Sin embargo, la vitamina B12 no está presente en alimentos de origen vegetal a excepción de aquellos que contienen productos de origen animal o vitamina B12 añadida o determinadas algas marinas (*Enteromorpha spp.*, *Porphyra spp.*) (2)

Según el Instituto Nacional de Salud (NIH) la ingesta diaria recomendada (RDI) de vitamina B12 varía de 0,4 µg/día en bebés a 2-2,5 µg/día en adultos, siendo estos requisitos ligeramente superiores en poblaciones de riesgo como embarazadas y lactantes. (10)

En vegetarianos estrictos y veganos se asume que una mayor duración de la dieta está asociada con una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina B12. Por esta razón, es fundamental que los vegetarianos y veganos sean controlados de forma regular y estricta con el objetivo de intervenir precozmente si fuese necesario. Por tanto, la dieta vegetariana debe incluir una mayor cantidad de productos enriquecidos en vitamina B12 (11). En caso de no cubrir los requerimientos necesarios, se podría suplementar con metilcobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina o cianocobalamina. Sin embargo, se tiende a no utilizar formulaciones de vitamina B12 de “acción prolongada” para tratar la deficiencia de vitamina B12 o prevenirla en personas de alto riesgo debido a limitaciones de su biodisponibilidad. (12)

Los almacenes tisulares de B12 son amplios, entre 3 y 10 mg, con aproximadamente la mitad almacenada en el hígado. Si se produce un cese en la ingesta o absorción de vitamina B12, las manifestaciones clínicas pueden no aparecer hasta pasados 2 o más años puesto que las reservas corporales se vacían al cabo de un periodo de 5 a 10 años. (9)

1.3. Metabolismo

La vitamina B12 desempeña un papel clave como cofactor en la síntesis de ADN y la maduración celular, así como en la síntesis de lípidos neuronales (13). Existen mecanismos encargados de asegurar la correcta absorción y estabilidad de la vitamina en el organismo por tratarse de una molécula altamente compleja.

La vitamina B12 ingerida en la dieta se separa de las proteínas animales mediante hidrólisis por acción de la pepsina y el ácido clorhídrico gástrico, uniéndose a nivel del estómago a la haptocorrina (HC) o aglutinante R, una proteína de origen salival que protege a la cobalamina de la degradación ácida del estómago formando el complejo haptocorrina-vitamina B12 (HC-B12). Una vez alcanzado el duodeno, las proteasas pancreáticas escinden el complejo HC-B12 permitiendo así su unión con el factor intrínseco (FI), producido a nivel de

las células parietales gástricas, formando el complejo vitamina B12-factor intrínseco (B12-FI). (9)

A nivel del íleon distal, existen dos procesos que participan en la absorción de vitamina B12. El complejo B12-FI es absorbido por medio de un mecanismo fisiológico dependiente de la acción de la cubilina, un receptor de la mucosa ileal que favorece su absorción por endocitosis. La mutación del gen de la cubilina da como resultado una absorción deficiente del componente intrínseco de la cobalamina. Al margen de este mecanismo, entre un 1 y un 2% de la B12 ingerida se absorbe por difusión pasiva, con independencia del FI, la integridad del íleon distal o de la existencia de alteraciones gástricas o malabsorción selectiva de cobalamina.

La vitamina B12 alcanza el torrente sanguíneo unida a la transcobalamina II (TCBII), una proteína de casete de unión a ATP que la transporta al hígado y a otras zonas del organismo donde se almacena como un complejo de vitamina B12-transcobalamina III (9). La holotranscobalamina II está constituida por la vitamina B12 unida a la TCBII y representa la fracción biológicamente activa empleada en la síntesis celular de ADN. La vitamina B12 intracelular se metaboliza en adenosilcobalamina o metilcobalamina. (12)

La excreción de cobalamina se efectúa mayoritariamente en la bilis, pasando al interior del yeyuno y, por medio de la circulación enterohepática es reabsorbida en el íleon. Del total excretado a través de la bilis, más del 75% de la cobalamina es reabsorbida. Su eliminación a nivel renal es baja. (9)

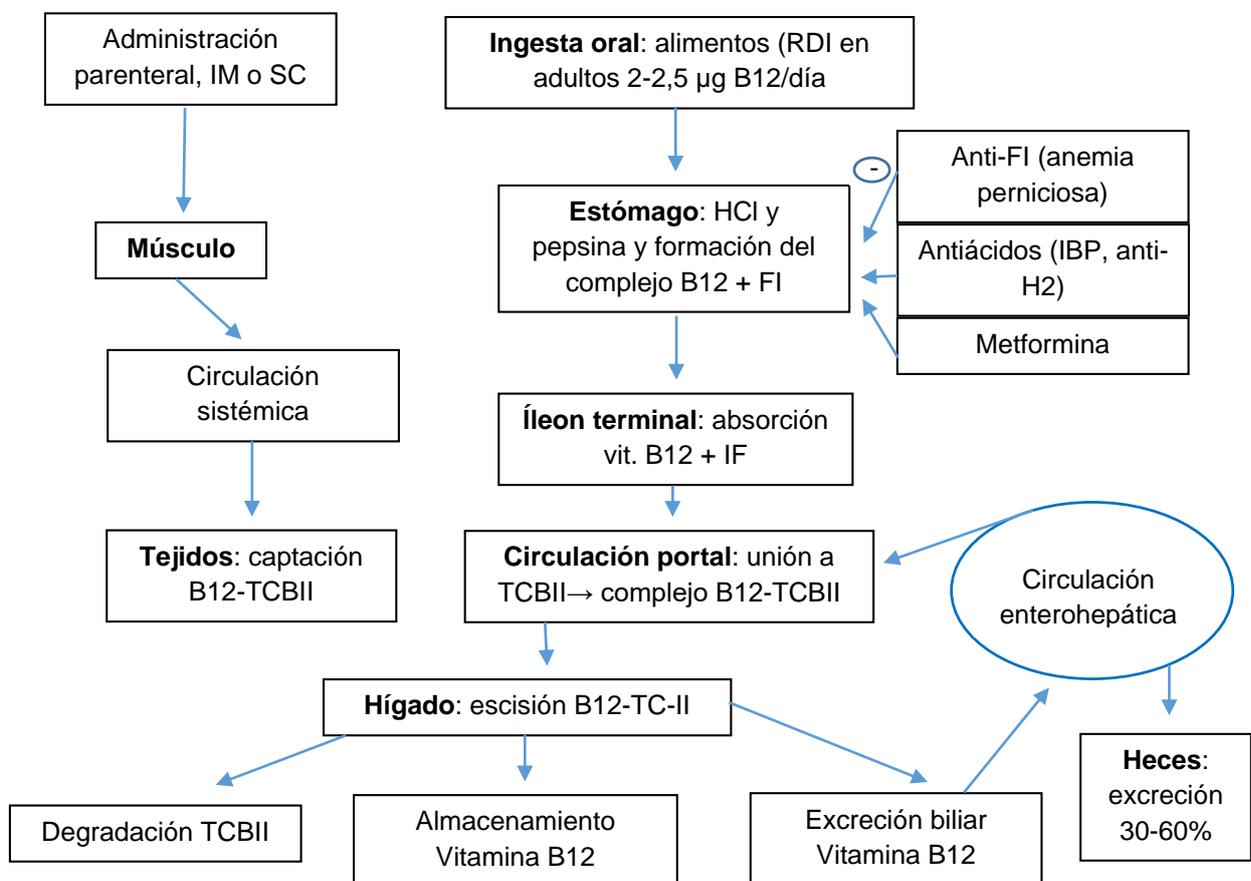


Figura 1. Representación esquemática del metabolismo y eliminación de la vitamina B12. (14)

1.4. Deficiencia de vitamina B12

El déficit de vitamina B12 (<200 pg/mL) es un problema frecuente, sobre todo en ancianos. Por esta razón, es fundamental garantizar un aporte óptimo que promueva un estado físico y cognitivo adecuado. De hecho, algunos estudios epidemiológicos muestran que aproximadamente un 10% de las personas de 70 años o más presentan una deficiencia de vitamina B12 y hasta un 10% asocian niveles bajos de folato. Las personas mayores pueden tener una combinación de afecciones que interfieren con la absorción de la vitamina B12 de los alimentos, incluida la atrofia gástrica, la aclorhidria debido al inhibidor de la bomba de protones, el crecimiento excesivo de bacterias intestinales debido a los antibióticos y/o el exceso de alcohol (15).

Las principales causas de deficiencia de vitamina B12 se pueden dividir en 3 grupos principales: bajo aporte exógeno, mala digestión y malabsorción. La primera de las causas es poco frecuente y se produce en vegetarianos estrictos. Así pues, ante un paciente con síntomas o signos de deficiencia de B12, nos encontraremos generalmente ante un problema que afecte a la digestión o absorción de la misma. Está producido por múltiples causas entre las que se incluyen la gastritis atrófica, la gastrectomía y determinados fármacos. (9)

1.4.1. Etiopatogenia

En cuanto a su etiopatogenia, aparece por una ingesta escasa o una alteración de la absorción. La ingesta reducida de cobalamina no suele ser frecuente pero puede verse en población desnutrida o en aquellos que siguen dietas estrictas pobres en alimentos de origen animal, como en lactantes de madres vegetarianas. La alteración de la absorción puede ocurrir por alteraciones gástricas que condicionan déficits del FI, o alteraciones en el íleon terminal que es donde se absorbe el complejo B12-FI. Las alteraciones gástricas más frecuentes son: la gastritis atrófica con aclorhidria, una gastrectomía parcial o total y el síndrome de Zollinger-Ellison. También, la insuficiencia pancreática crónica puede impedir la unión normal de la vitamina B12 al FI. En otro lado los trastornos más frecuentes de afectación del íleon terminal son: la enfermedad de Crohn, la ileítis tuberculosa, la presencia de parásitos (como giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano o tenias) o las resecciones del mismo.

En casos raros, la deficiencia de B12 es debida a mutaciones que afectan a alguno de los factores involucrados en su absorción o metabolismo. Entre los trastornos genéticos se incluyen el síndrome de Imerslund-Gräsbeck o anemia megaboblástica juvenil y polimorfismos en genes que codifican transcobalaminas. (16)

Algunos medicamentos pueden producir una deficiencia de B12. Entre ellos se incluyen los inhibidores de la bomba de protones (IBP) como consecuencia de la disminución del ácido gástrico; el óxido nitroso, que se une de forma irreversible al átomo de cobalto de la B12 inactivándola; la colchicina que reduce el número de receptores de B12-FI o la metformina y el cloruro de potasio que impiden la absorción de cobalamina.

La gastritis atrófica, la aclorhidria y la gastrectomía son patologías asociadas frecuentemente a la maldigestión de vitamina B12. Puede, a su vez, estar o no relacionada con la infección por *Helicobacter Pylori*. (17)

1.4.2. Anemia perniciosa (AP)

Se trata de una forma de anemia megaloblástica, un trastorno autoinmune donde se producen autoanticuerpos dirigidos contra las células parietales del fundus gástrico o contra antígenos de las células parietales gástricas. Este fenómeno conduce a una alteración en la secreción de factor intrínseco, elemento fundamental para facilitar la absorción de vitamina B12. (18)

Los autoanticuerpos desempeñan un papel en la patogenia y también se emplean para el diagnóstico. Los anticuerpos anti-IF están presentes aproximadamente en el 50-70% de los pacientes, pero son un marcador poco sensible. Por otro lado, los anticuerpos anti-células parietales se encuentran en el 85-90% de los pacientes con anemia perniciosa pero pueden aparecer en otros trastornos autoinmunes o en ausencia de enfermedad en individuos sanos considerándose, por tanto, marcador poco específico de enfermedad. Algunos estudios sugieren que las células T CD4 podrían desempeñar un papel en la destrucción de células gástricas, sobre todo en aquellos pacientes en los que no se identifica la presencia de autoanticuerpos. (8)

Por tanto, el diagnóstico de anemia perniciosa requiere la realización de diversas pruebas de laboratorio entre las que se incluyen: vitamina B12, metabolitos y/o pruebas de anticuerpos anti-IF.

En ocasiones puede asociarse con otros trastornos autoinmunes como el síndrome autoinmune poliglandular tipo 2 (PAS-2) o la gastritis crónica atrófica, lo que conlleva un aumento del riesgo de desarrollar una neoplasia gástrica. (19)

1.4.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B12 pasan inadvertidas en gran parte de los casos. El dato más frecuente es la anemia aunque también puede asociarse con alteraciones digestivas y/o neurológicas que, en ocasiones, pueden llegar a ser muy graves. (8)

1.4.3.1. *Anemia macrocítica*

La asincronía de la maduración celular se evidencia morfológicamente por la aparición de cambios megaloblásticos. A nivel sanguíneo aparece macrocitosis (volumen corpuscular medio > 100 fL) a menudo sin alteración de otras series hematológicas. (20)

Normalmente, los pacientes son asintomáticos ya que la lenta progresión de la enfermedad permite que se pongan en marcha mecanismos compensadores a nivel cardiopulmonar y en el interior del eritrocito. No es infrecuente, en ancianos, encontrar asociados varios déficits por malabsorción, por ejemplo, de B12 y hierro, pudiendo darse una anemia multifactorial, con una velocidad corpuscular media normal o disminuida. (21)

Por otra parte, la eritropoyesis anormal resultante puede desencadenar otros hallazgos de laboratorio tales como: disminución de los niveles de haptoglobina, elevación de lactato deshidrogenasa y/o recuento bajo de reticulocitos. En los casos más graves se hacen evidentes los síntomas de la anemia como son la disnea asociada a moderados esfuerzos, palpitaciones y palidez cutánea.

1.4.3.2. *Síntomas gastrointestinales*

Los síntomas gastrointestinales suelen ser muy inespecíficos, en forma de diarrea, anorexia y glositis. También puede asociar dolor, hinchazón, pérdida de papilas y/o hiperpigmentación de la lengua; todo ello causado por el bajo hematocrito. (22)

1.4.3.3. *Síntomas neuropsiquiátricos*

La vitamina B12 es fundamental para la producción de energía celular y la generación de aminoácidos, como la metionina, necesarios para la producción de mielina. En el proceso de mielinización celular es necesaria la enzima metionina sintasa que necesita de cobalamina para producir metionina y otros compuestos. Como consecuencia de este déficit enzimático, se detiene la producción de mielina. El proceso de mielinización es necesario para la comunicación celular y, por ende, para la respuesta motora, las vías sensoriales y la memoria. (21)

Las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de B12 incluyendo la mielopatía, la neuropatía, la demencia y raramente, la ataxia cerebelosa y los trastornos del movimiento son difíciles de diagnosticar. De hecho, las anomalías neurológicas causadas por la deficiencia de cobalamina podrían producirse sin ningún contexto hematológico o gastrointestinal, y la ausencia de anemia o elevación del volumen corpuscular medio y la ausencia de alteraciones hematológicas no puede utilizarse para excluir la deficiencia de vitamina B12 como causa responsable de los síntomas neuropsiquiátricos. (23)

El hallazgo neurológico clásico en la deficiencia de vitamina B12 es la degeneración combinada subaguda de las columnas dorsal y lateral (24). La mielopatía se caracteriza por pérdida de mielina seguida de degeneración axonal y gliosis afectando a los cordones posteriores y laterales de la médula espinal posiblemente por acumulación de metimalonil CoA, lo que conlleva una disminución en la síntesis de mielina.

En algunos casos, el déficit de vitamina B12 produce lesiones que cursan con afectación de nervios periféricos, cerebro y médula espinal. Se puede iniciar con parestesias simétricas de manos y pies que conducen a debilidad progresiva, ataxia, arreflexia y rigidez pudiendo progresar a espasticidad y paraplejia. En la exploración física se evidencia la pérdida de sensibilidad vibratoria y propioceptiva con disminución de reflejos osteotendinosos y los estudios electromiográficos confirman el diagnóstico de polineuropatía axonal y mielínica. (25)

En formas avanzadas que cursan con deficiencia crónica severa con afectación cerebral puede producir desde disminución de la memoria a cambios de la personalidad llegando en alguna ocasión a psicosis y delirium. (24)

En los últimos años, numerosos estudios observacionales, incluido un metanálisis de los resultados, han encontrado una asociación significativa entre los niveles bajos de cobalamina en la sangre y las anomalías del estado de ánimo, la depresión y el deterioro cognitivo tanto en adultos mayores como en personas jóvenes, independientemente de que tengan megaloblastos. (14)

1.5. Diagnóstico y técnicas de screening

El diagnóstico de sospecha se resume en hallazgos clínicos y semiológicos asociados o no con alteraciones en el hemograma. Una prueba barata y accesible, aunque con ciertas limitaciones, es la determinación de B12 en suero (N: 150-900 pg/mL). Los niveles séricos de vitamina B12 se miden mediante un ensayo de quimioluminiscencia cuya sensibilidad alcanza el 95% en pacientes sintomáticos, aproximadamente. Algunas circunstancias como el déficit asociado de folato, el mieloma múltiple y el embarazo pueden alterar los resultados de la prueba (9). Se puede sospechar la deficiencia de vitamina B12 en un paciente que cumpla alguno de los siguientes criterios:

- Anemia inexplicable, macrocitosis, pancitopenia o neutrófilos hipersegmentados.
- Síntomas neurológicos o psiquiátricos inexplicables.
- Dieta vegana estricta.
- Trastornos autoinmunes.
- Terapia crónica con fármacos como la metformina.
- Síntomas gastrointestinales no explicables por otra causa.

En el recuento sanguíneo completo nos encontraremos uno o más de los siguientes hallazgos: anemia macrocítica, leucopenia leve y/o trombocitopenia, recuento bajo de reticulocitos, neutrófilos hipersegmentados en el frotis de sangre periférica. (28)

En el examen físico, es fundamental evidenciar hallazgos gastrointestinales y/o dermatológicos. Se debe realizar un examen neurológico completo con el objetivo de detectar signos de alteración del estado mental o asociados con neuropatía central o periférica (vibración, propiocepción, ataxia o debilidad). (20)

Existen pruebas más sensibles que la determinación sérica de B12 para detectar una deficiencia subclínica. Sin embargo, no son utilizadas en la práctica clínica habitual debido a su alto coste. Estas pruebas se describen a continuación.

La determinación de los niveles de ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína debe emplearse para confirmar deficiencia de vitamina B12 en pacientes de alto riesgo sin sintomatología, cuyos niveles de cobalamina son bajos-normales; o bien, si los hallazgos clínicos son discordantes con los valores iniciales de las pruebas. Ambos se elevan en la deficiencia de B12 como productos acumulados por la carencia de coenzimas, necesarios para el paso de metilmalonil-CoA a succinil-CoA y de homocisteína a metionina, respectivamente. (9)

La necesidad de llevar a cabo pruebas específicas dependerá del cuadro clínico. En aquellas personas con valores de laboratorio límite, condiciones que puedan interferir con la medición o discordancia entre los resultados obtenidos y el cuadro clínico se puede administrar un ciclo de terapia de la vitamina B12 y, posteriormente, se reevalúa mediante el recuento de reticulocitos y el nivel de hemoglobina, lo que se conoce como respuesta al reemplazo de vitaminas. (30)

Por otro lado, los estudios de neuroimagen como la resonancia magnética (RM) de la médula espinal en un individuo con deficiencia de vitamina B12 pueden mostrar cambios clásicos descritos como “*patrón en forma de V invertida*”. (29)

En la actualidad, no se recomienda realizar cribado poblacional de los niveles de vitamina B12 en individuos sin factores de riesgo. Algunos autores proponen analizar sus concentraciones cada 5 años en aquellos pacientes mayores de 50 años y, anualmente, a partir de los 65 años (9). Podría ser apropiada su determinación en personas con 1 o más factores de riesgo entre los que se incluyen:

- Resección gástrica o intestinal.
- Enteritis por radiación.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Toma de metformina durante más de 4 meses o inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos H2 durante más de 12 meses.
- Pacientes vegetarianos estrictos o veganos y adultos mayores de 75 años. (30)

1.6. Tratamiento

Todos los casos de hipovitaminosis B12 requieren tratamiento con suplementos de cobalamina (14). El tratamiento con altas dosis de cianocobalamina vía oral es tan efectivo como su administración intramuscular para la reversión de la anemia y la corrección de los síntomas neurológicos. (31)

La Sociedad Británica de Hematología recomienda la vitamina B12 intramuscular para síndromes de deficiencia severa y malabsorción, mientras que el reemplazo oral puede considerarse para pacientes con enfermedad leve asintomática sin problemas de absorción o cumplimiento.

Se absorbe aproximadamente el 10% de la dosis inyectable estándar de 1 mg, lo que justifica la administración múltiple durante la fase de carga de tratamiento para reponer los depósitos y permite una rápida corrección en los pacientes con deficiencia severa o sintomatología neurológica. Se recomienda una pauta de tratamiento que incluye tres inyecciones semanales durante dos semanas en ausencia de sintomatología neurológica. Si hay deficiencias neurológicas, las inyecciones deben administrarse días alternos durante un máximo de tres semanas o hasta que revierta la sintomatología. (22)

La respuesta hematológica al tratamiento es rápida y la anemia comienza a mejorar en aproximadamente 1 a 2 semanas y se normaliza dentro de las 4 a 8 semanas de tratamiento. Se ha demostrado que los niveles de B12 se normalizan en 1 a 4 meses. (32)

La duración de la terapia depende de la causa de la deficiencia y las tasas de absorción mejoran con la suplementación. De forma general, aquellos pacientes con una causa potencialmente reversible recibirán tratamiento hasta que la deficiencia sea corregida desapareciendo los síntomas mientras que pacientes con una causa irreversible deben recibir tratamiento de por vida (33). Por tanto, pacientes mayores de 50 años o vegetarianos estrictos y veganos deben consumir suplementos de vitamina B12 y los pacientes sometidos a cirugía bariátrica deben recibir 1 mg de vitamina B12 por vía oral de forma indefinida. (34)

1.7. Vitamina de B12 y embarazo

La vitamina B12 se concentra en la placenta y se transfiere al feto por un gradiente de concentración de forma que, generalmente, las concentraciones del recién nacido doblan a las de la madre. La concentración sérica de B12 disminuye en el embarazo, sobre todo en embarazos múltiples. Las explicaciones propuestas para la reducción de la vitamina B12 son la hemodilución, su transporte al feto y la redistribución de cobalamina. Por esta razón, la ingesta diaria recomendada durante el embarazo aumenta de 2,4 a 6,0 µg/día. Además, aquellas embarazadas y lactantes que sigan dietas vegetarianas o veganas presentan un riesgo incrementado de deficiencia y requieren una ingesta superior de alimentos o suplementos que contengan B12 desde el nacimiento. (26)

Es fundamental diagnosticar y tratar la deficiencia prenatal de vitamina B12 porque puede conducir a defectos en la formación y desarrollo del tubo neural, masa magra baja y adiposidad excesiva, resistencia aumentada a la insulina, retraso del crecimiento uterino, ataxia y anemia. Además, los bebés nacidos de una madre con deficiencia de B12 corren el riesgo de sufrir esta deficiencia al nacer, agravándose aún más si se amamanta exclusivamente con leche materna. Los síntomas incluyen: pancitopenia y/o macrocitosis; puede producirse retraso del desarrollo, hipotonía, irritabilidad, temblores o convulsiones. (27)

1.8. Elevación de vitamina B12

En la práctica clínica es muy habitual la determinación de los niveles de vitamina B12, especialmente en el contexto del estudio de sospecha de déficits nutricionales comentados anteriormente (35). Sin embargo, el hallazgo incidental de B12 elevada es un resultado analítico frecuentemente subestimado y de difícil interpretación. En la actualidad no existe consenso en relación al tratamiento de esta entidad. (36)

La hipervitaminosis B12 se define generalmente como un nivel superior al límite máximo del rango de normalidad (>950-1000 pg/ml). El aumento de cobalamina tiene distintos orígenes. Existen tres mecanismos fisiopatológicos que son responsables de la práctica totalidad de las causas a estudio: el aumento directo de vitamina B12 de causa exógena o endógena, el aumento de la transcobalamina (TCB) por exceso de producción o defecto en su aclaramiento y el déficit o falta de afinidad de la TCB por la cobalamina.

El exceso de vitamina B12 ha estado asociado, tradicionalmente, con diversas enfermedades tales como: neoplasias mieloides malignas, insuficiencia renal crónica y otras enfermedades autoinmunes, inflamatorias o hepáticas ocurriendo en este último caso como consecuencia de la disminución del aclaramiento de proteínas de transporte a nivel hepático. (36)

La hipervitaminosis B12 se comporta como biomarcador de fase agua (21) especialmente en enfermedades autoinmunes, infecciosas, la enfermedad de Gaucher, anomalías hematológicas transitorias y la sobreproducción bacteriana y su identificación sistemática parece ser decisiva en el pronóstico de la enfermedad de base. (36)

En la mayoría de los casos, el paciente se encuentra asintomático clínicamente cuando se detecta de forma incidental un aumento de vitamina B12 en plasma. En el ámbito práctico, el descubrimiento de hipervitaminosis B12 implica buscar la etiología causante. Actualmente, no existe consenso sobre la estrategia diagnóstica más adecuada en caso de hallazgo incidental de B12 elevada. (37)

Asimismo, niveles mantenidos y elevados de cobalamina pueden ser indicadores de patología tumoral por alteración de la integridad del ADN, como consecuencia del metabolismo anómalo de la vitamina B12 (35). De forma análoga, se puede asociar con la progresión de neoplasias establecidas pudiendo utilizarse como predictor de mal pronóstico y mortalidad. (36)

Estudios previos cifran la incidencia de cáncer en un valor próximo al 7% en pacientes con hipervitaminosis B12, manteniéndose elevado el riesgo a lo largo del primer año tras su medición en plasma. Se engloban en este valor tanto los tumores sólidos (25% de origen digestivo; 24% repartido entre pulmonar y nefrourológico; 26% otros cánceres no especificados) como las neoplasias hematológicas (25%). Además, niveles elevados de vitamina B12 antes del diagnóstico y mantenidos en el tiempo en los casos de patología tumoral se asocian con menor supervivencia, mostrando un cáncer más agresivo o evolucionado. (38)

1.8.1. Trastornos hematológicos

Varios trabajos han relacionado la hipervitaminosis B12 con las enfermedades hematológicas fundamentalmente con los trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas. (36)

En pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC), los niveles plasmáticos de cobalamina se elevan hasta 10 veces el valor normal de referencia. Este fenómeno probablemente esté relacionado con una producción elevada de haptocorrina debido al incremento del número de leucocitos.

En un 30-50% de pacientes con Policitemia Vera se ha evidenciado una elevación de la cobalamina plasmática. En comparación con la LMC, este aumento es menos significativo, pero la elevada concentración plasmática de cobalamina es también consecuencia del aumento de la haptocorrina.

La leucemia mielomonocítica crónica, que puede considerarse una enfermedad mieloproliferativa, también puede causar un aumento de los niveles plasmáticos de cobalamina.

El síndrome hipereosinofílico se caracteriza por un aumento muy acusado de los niveles de cobalamina plasmática, superando más de 30 veces los valores de referencia. Este aumento considerable se debe, muy probablemente, al aumento de la producción de haptocorrina por una reserva ampliada de granulocitos eosinofílicos y neutrófilos y sus precursores.

En la leucemia mieloide aguda (LMA), a menudo se observa un aumento de apo-haptocorrina (apo-HC) y/o apo-transcobalamina II (apo-TCBII). Cuando se produce elevación de cobalamina en plasma, esta sigue la extensión de la carga tumoral durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, tan solo se asocia con aumento de cobalamina en plasma en el 30% de los casos. Una excepción a esto sería la leucemia promielocítica aguda que sí se asocia con aumentos considerables de cobalamina circulante.

En aproximadamente la mitad de los casos de mielofibrosis se observa un aumento en los niveles de apo-HC y/o apo-TCBII. Un tercio de los pacientes presentan, a su vez, niveles de cobalamina plasmática aumentados. (39)

Las enfermedades linfoproliferativas rara vez muestran un aumento de cobalamina en plasma, excepto en el mieloma múltiple donde se describe tanto la deficiencia como la hipervitaminosis (36). En algunos casos, se detecta un nivel elevado de apo-TCBII en pacientes con linfoma maligno o con leucemia de células pilosas. (39)

	Grado de cobalamina sérica alta	Mecanismo de cobalamina sérica alta	Posibles implicaciones clínicas
Leucemia mieloide crónica	Muy frecuente	Producción de HC de granulocitos	Probable valor pronóstico de las apo-HC
	Hasta 10 veces el valor normal		
Policitemia vera (PV)	30-50% de los casos	Liberación de HC de granulocitos	Criterio diagnóstico menor de PV
	Hasta 3 veces el valor normal		Diagnóstico diferencial con policitemia secundaria
Mielofibrosis primaria	1/3 de los casos	Niveles elevados de apo-HC y apo-TCB II	
SHE primario	Hasta 30 veces el valor normal	Producción de HC (eosinófilos y neutrófilos)	Argumento de diagnóstico para SHE
			Diagnóstico diferencial con eosinofilia secundaria
Leucemia aguda (LA)	30% de los casos		Potencial indicador de masa tumoral
	Más frecuente en LA promielocítica (AML3)		

Tabla 1. Cobalamina sérica elevada relacionada con trastornos hematológicos y sus características clínicas. (41)

1.8.2. Enfermedades hepáticas

Dado que el hígado desempeña un papel fundamental en el almacenamiento y transporte de cobalamina, es de esperar que la patología hepática esté asociada con alteraciones en los niveles de cobalamina plasmática. (39)

En la hepatitis aguda se han encontrado niveles elevados en plasma en el 25 al 40% de los pacientes. La degradación celular inducida por inflamación provoca la liberación de cobalamina almacenada, que en la circulación se une predominantemente a HC. Este último proceso se ve reforzado por una concentración disminuida de TCBII, que es el resultado de una capacidad de síntesis disminuida del hígado. (40)

En la cirrosis hepática, el aumento de cobalamina plasmática se asocia con la depleción a nivel tisular siendo este aumento directamente proporcional a la severidad de la cirrosis. En este caso, los niveles pueden alcanzar de 4 a 5 veces el límite superior de normalidad. Además, múltiples estudios demuestran que se asocia con una disminución significativa de cobalamina intracelular en biopsias hepáticas. Sin embargo, la degradación de los hepatocitos es menor que en las hepatitis agudas. Por tanto, se supone que una captación disminuida de cobalamina unida a haptocorrina por el hígado afectado también contribuye a los niveles elevados de cobalamina plasmática. (39)

El consumo de alcohol también se asocia con altas cantidades de vitamina B12, en ausencia de enfermedad hepática crónica conocida (40). En el caso de hepatitis aguda alcohólica, se ha demostrado una relación entre niveles de cobalamina séricos superiores a 800 pg/ml, gravedad y mortalidad por esta entidad. (36)

En la mayor parte de los niños con Fibrosis Quística (FQ) se ha detectado el aumento de cobalamina plasmática. De forma análoga a lo ocurrido en la cirrosis, la alteración de las concentraciones de apo-HC y apo-TCBII no están elevadas en niños con Fibrosis Quística. Por lo tanto, la enfermedad hepática mediada por FQ puede ser responsable del aumento de cobalamina en la circulación sanguínea. (39)

En el carcinoma hepatocelular el mecanismo primario implicado en la génesis de la elevación sérica de la cobalamina es la disminución del aclaramiento hepático del complejo HC-cobalamina y el incremento de los niveles plasmáticos de TCB como resultado de una excesiva degradación de los hepatocitos (36). Entre las causas posibles de este fenómeno se incluyen la vascularización ineficiente del tumor hepático y/o la reducción del número de receptores en los hepatocitos malignos. En varios casos, se observó una correlación entre el tamaño tumoral y la concentración de cobalamina plasmática. (38)

1.8.3. Procesos neoplásicos

En los tumores sólidos, los altos niveles de cobalamina han sido considerados como el resultado de un exceso de síntesis por el tumor o secundarios a un incremento de la cobalofinina como respuesta a la hiperleucocitosis. (36)

En pacientes con metástasis hepáticas, del 30 al 40% presentan niveles plasmáticos elevados de cobalamina, incluso 30 veces el límite superior del valor de referencia. Tales concentraciones son causadas probablemente por la degradación hepática. Sin embargo, no hay una explicación que justifique el hallazgo, en algunos casos, de aumentos de las proteínas de unión, apo-HC y apo-TCBII. En otras neoplasias malignas como los cánceres de mama, colon, páncreas y estómago, ocasionalmente se observan fuertes aumentos de apo-HC y/o apo-TCBII.

Además, algunos procesos agudos pueden elevar de forma temporal el nivel sanguíneo de cobalamina normalizándose de forma espontánea tras la resolución del cuadro clínico. Sin embargo, algunas hipótesis sugieren que niveles elevados y mantenidos encontrados en algunas neoplasias malignas podrían correlacionarse con la masa tumoral o la respuesta inmune granulocítica. En consecuencia, si los niveles elevados de B12 están causados por algún tipo de neoplasia sólida, estos deben persistir mientras el cáncer persista. (39)

1.8.4. Otras enfermedades

1.8.4.1. *Enfermedades inflamatorias autoinmunes*

Numerosas enfermedades autoinmunes se han asociado a hipervitaminosis B12 sin poder, hasta el presente, establecer una relación entre estas. Algunas de las afecciones descritas incluyen la enfermedad de Gaucher, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still. (36)

1.8.4.2. *Enfermedad renal*

El papel del riñón en el metabolismo de la vitamina B12 aún es parcialmente desconocido. La insuficiencia renal es una de las causas a tener en cuenta cuando se enfrenta a cobalamina sérica alta. El mecanismo sugerido es la acumulación de transcobalamina. También se han informado en la literatura casos anecdóticos de cobalamina sérica alta de diversas etiologías. Estos casos generalmente implican la presencia de anticuerpos anti-TCB II que resultan en una disminución de su eliminación del complejo anticuerpo-TCB II así formado, o cobalamina sérica alta debido a la presencia de una proteína transportadora de vitamina B12 plasmática anormal. (41)

1.8.5. Enfoque clínico

El déficit de vitamina B12 puede paradójicamente asociarse con un incremento en los niveles de B12 y esto explica por qué el término hipervitaminemia sería más apropiado que hipervitaminosis. Este déficit funcional está asociado con anormalidades cualitativas relacionadas con la captación y el procesamiento tisular de cobalamina. Estas situaciones pueden ser detectadas en casos de leucemia mieloide crónica y en algunas enfermedades innatas y hereditarias del metabolismo de la cobalamina. (36)

Un nivel significativamente elevado de cobalamina plasmática estaría asociado con una deficiencia funcional de la misma. El daño a nivel celular conduce directamente a la disminución de la concentración intracelular de cobalamina. Esta situación también podría deberse al aumento de la unión de cobalamina con la HC, que ejerce un efecto inhibitorio sobre la unión de la cobalamina a la proteína de transporte fisiológico necesaria para la captación intracelular o TCBII. (39)

Se debe comenzar por descartar la deficiencia funcional de vitamina B12 y solicitar concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico. Así mismo, determinar la administración exógena de B12 requiere una historia clínica completa que incluya el consumo de complejos multivitamínicos. Además, la administración parenteral crónica en personas con anemia perniciosa induce la formación de anticuerpos contra la TCBII, causando una disminución del aclaramiento de la TCBII y un aumento secundario de los niveles de cobalamina.

Se deben descartar condiciones autoinmunes y situaciones que asocien fracaso renal agudo, llevando aparejado esta última una disminución en la tasa de depuración de las TCB.

Se ha propuesto como marcador de integridad del parénquima hepático, en el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. El aumento en la concentración de cobalamina se ha relacionado con hiperbilirrubinemia directa y, esta, a su vez, con congestión pasiva de los sinusoides hepáticos en el contexto de un síndrome cardiohepático activo.

En definitiva, si bien se ha relacionado la hipervitaminosis B12 con gran cantidad de entidades clínicas, desde condiciones inflamatorias crónicas, pasando por trastornos renales y hepáticos hasta la presencia de neoplasia y enfermedad metastásica así como trastornos linfoproliferativos y hemopatías malignas, se debe enfocar la solicitud de estudios complementarios en función de los hallazgos obtenidos en la anamnesis y exploración física. (40)

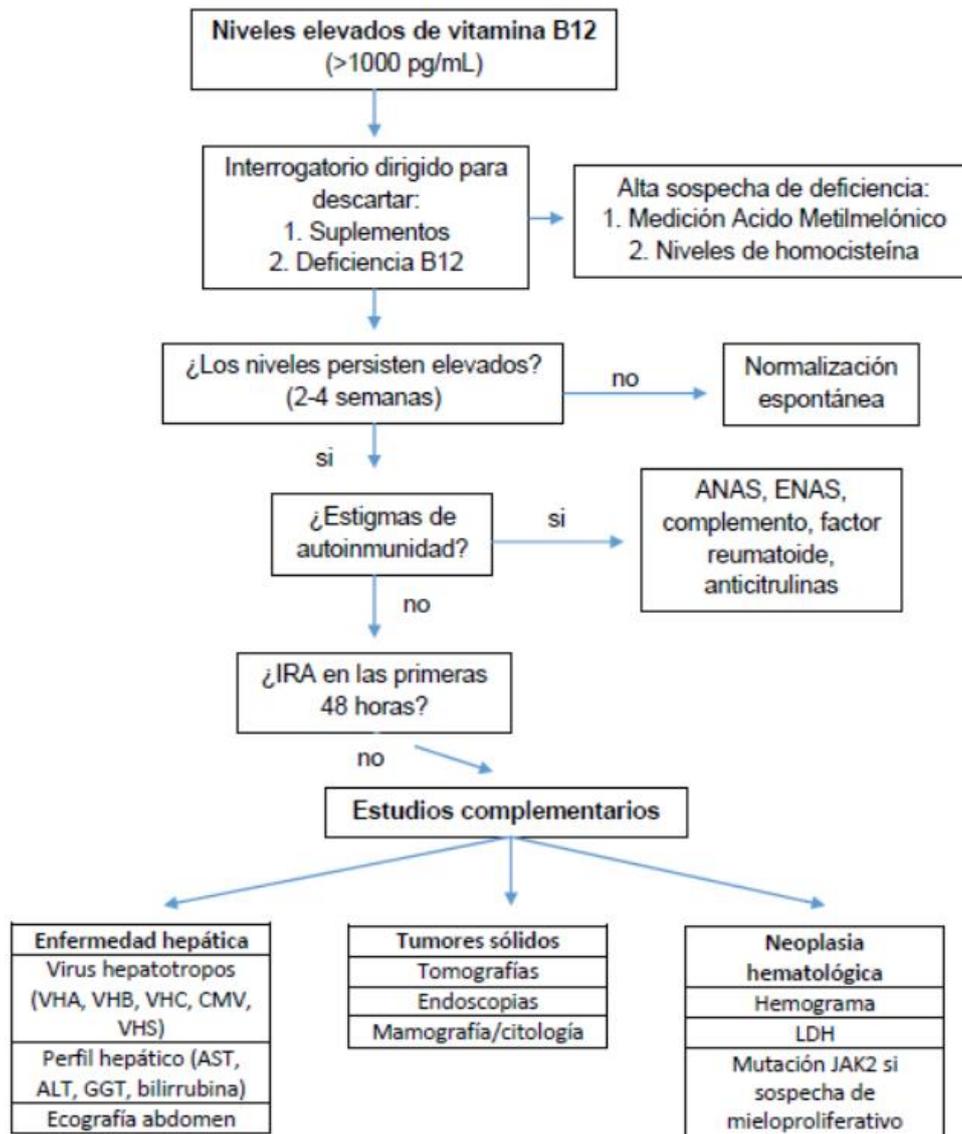


Figura 2. Enfoque diagnóstico de hipervitaminosis B12 (40)

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos

1. Evaluar la frecuencia de hipercobalaminemia.
2. Analizar las causas de elevación de vitamina B12 de etiología no neoplásica.
3. Estudiar la frecuencia de aparición de cánceres de origen hematológico y/o órgano sólido en una población con vitamina B12 incrementada, así como definir las variables asociadas con cáncer en esta población.
4. Analizar el valor de la hipercobalaminemia como biomarcador predictor de cáncer.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

3.2. Población de estudio

A partir de un listado del laboratorio de análisis clínico de pacientes con determinaciones de B12 realizadas en el año 2018 se identificaron las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años con determinaciones de B12 >1000 pg/ml en al menos una determinación. Se seleccionó de una forma aleatoria 335 pacientes con elevación de los niveles de B12 considerando que los pacientes con B12 >1000 pg/ml presentaban hipercobalaminemia. Se evaluó la historia informatizada y los registros hospitalarios hasta abril del 2023.

3.3. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: la administración exógena previa de cobalamina, tanto en tratamiento sustitutivo por vía parenteral y vía oral, pacientes cuya historia clínica no constara suficientes datos clínicos y también excluimos pacientes con una neoplasia hematológica o de órgano sólido diagnosticado de forma activa en el momento de la realización de la determinación bioquímica.

3.4. Variables estudiadas

Se registró el número de historia clínica, variables sociodemográficas como (edad y el sexo), el consumo de tóxicos (alcohol y tabaco, y la presencia de enfermedades relacionadas a la elevación de B12: como el antecedente o la presencia de un proceso neoplásico (sólida o hematológica como leucemia aguda, mieloma, síndrome hipereosinofílico), hepatopatías (cirrosis, hepatitis), nefropatías, enfermedades inflamatorias (Lupus, artritis reumatoide). También se registró la tasa de filtrado glomerular, y las pruebas de función hepática. Durante el seguimiento los eventos de tipo neoplásico fueron reseñados con la excepción de tumores cutáneos (carcinoma epidermoide y basocelular) y lesiones de estirpe pre-maligna.

3.5. Análisis de los datos

Se obtuvieron para las variables categóricas la frecuencia absoluta, y los porcentajes y la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas continuas.

Para realizar un análisis bi-variable de factores de riesgo de cáncer en pacientes con B12 > 1000 pg/ml utilizamos el estadístico X², calculando los OR y los IC95% como medida de intensidad de asociación.

Para comparar medias entre los diferentes grupos en estudio se utilizó test de Student para muestras independientes y ANOVA de un factor.

Para valorar diferencias en la aparición de cáncer en pacientes con B12 elevada vs cohorte de referencia, se realizó un estudio de supervivencia Kaplan Meyer y realizamos regresión de Cox para evaluar las variables predictoras en la aparición de cáncer estimando el Harzard Ratio y su IC95. Se consideró significativo un nivel de significación de $p < 0.05$. Para llevar a cabo estos cálculos se utilizó el programa SPSS.

3.6. Beneficios del estudio

La caracterización de estos pacientes contribuirá en el conocimiento del significado clínico de los niveles elevados de cobalamina como potencial predictor de neoplasia de órgano sólido y hemopatía.

3.7. Consentimiento informado

Al tratarse de un estudio retrospectivo, sin implicar intervención alguna, no fue posible conseguir un consentimiento informado. Se registró el fallecimiento del paciente durante el tiempo de seguimiento.

4. RESULTADOS

Entre los meses de septiembre y diciembre del 2022 se realizaron en el Servicio de Análisis Clínico un total de 4800 determinaciones de hidroxicobalamina, de las cuales 336 (7%) resultaron ser superiores a >1000 pg/ml.

Se revisaron las historias clínicas informatizadas de los pacientes incluidos. Un total de 68 (28,4%) pacientes fueron excluidos del estudio posterior porque presentaban una administración exógena de cobalamina (ya fuera por vía parenteral y/o oral). Además excluimos 12 (5%) por presentar datos clínicos en la historia informatizada que consideramos insuficientes (Figura 3). Finalmente 15 (3%) que tenían un diagnóstico de neoformación activa previa a la determinación de B12, también fueron excluidos. Así, finalmente un total de 241 pacientes fueron evaluados en el trabajo.

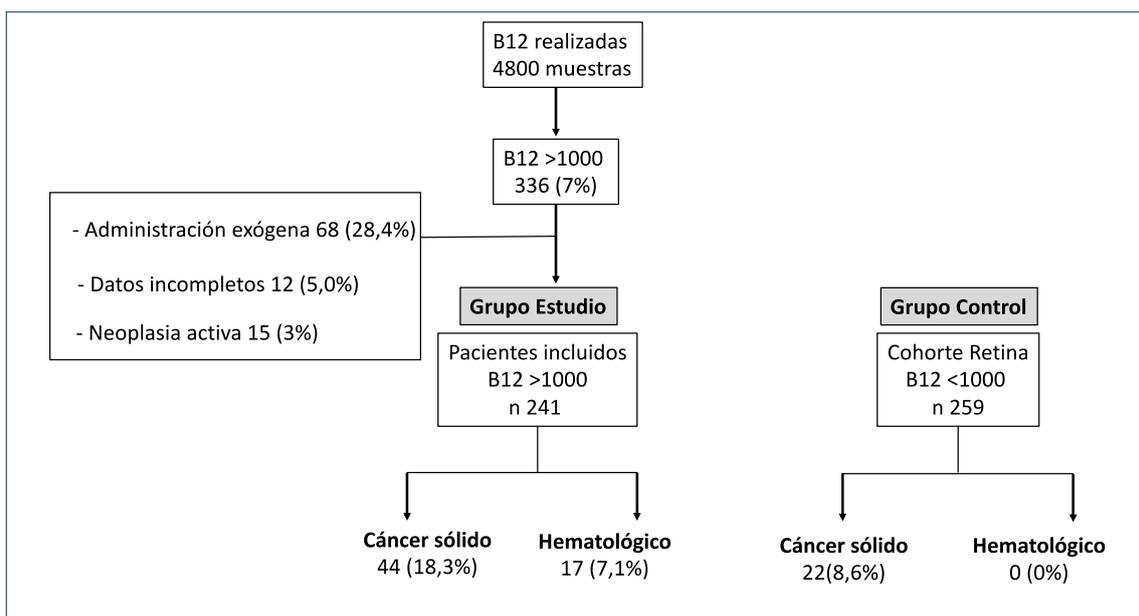


Figura 3. Flow chart de pacientes incluidos en el estudio.

Las características de los pacientes incluidos en el trabajo están recogidas en la tabla 2. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue 76 (RIQ 66-85) años. En la distribución por sexo 116 (48,1%) de los pacientes analizados eran varones y 125 (51,9%) fueron mujeres. Los valores de vitamina B12 mostraban una mediana de 1297 (RIQ 1125-1843) pg/ml. Se evaluó en los pacientes la presencia de factores de riesgo para neoplasias conocidos. Así la presencia de tabaquismo previo fue de 82 (34%) con una mediana de consumo IPA 42 (RIQ 37-74), consumo de alcohol 63 (33,5%) con una mediana de 281 g/semana (RIQ 109-546) y obesidad 47 (27% de los pacientes con IMC tenían IMC>30).

Tabla 2. Pacientes incluidos en el estudio.

Variable	B12>1000 pg/ml
Sexo hombre <i>n (%)</i>	116 (45.1)
Edad >65 a	179(74,6%)
Obesidad (IMC>30) <i>n (%)</i>	47 (27%)
Tabaquismo <i>n (%)</i>	82(41,0)
Consumo de alcohol <i>n (%)</i>	63 (33,5)
Nivel de B12 mediana (RIQ) <i>pg/ml</i>	1.907 (1125-1830)
Hepatopatía <i>n (%)</i>	59 (24,5%)
Cáncer sólido <i>n (%)</i>	44 (25,3)
Hemopatía maligna <i>n (%)</i>	17 (7,1)
Éxitus Si	52 (35,8)

Entre las causas conocidas de elevación de hidroxicobalamina encontramos que 59 (24,5%) pacientes presentaban una hepatopatía, siendo las más frecuentes hepatopatía por alcohol 22 (9,1%) y esteatohepatitis no alcohólica 20 (8,2%).

Se revisaron las historias en búsqueda de la existencia de neoplasias malignas, estudiando específicamente la existencia de neoplasias tanto de órgano sólido como la presencia de hemopatías malignas. Durante una mediana de seguimiento de 50 (RIQ 44-54) meses (y excluyendo del análisis la existencia de carcinomas epidermoide y basocelular cutáneo y todas las lesiones consideradas como pre-malignas), un total de 44 (18,2%) pacientes presentaron un cáncer de órgano sólido y 17 (7,1%) algún tipo de hemopatía maligna. En la tabla 3 se muestran los diagnósticos finales.

Entre los cánceres más frecuentemente detectados el cáncer de páncreas, seguido por mama y pulmón fueron los más frecuentes, con 10 (4,1%), 9 (3,7%) y 8 (3,3 %) de casos, respectivamente. En cuanto a las neoplasias hematológicas: los síndromes mielodisplásicos con 8 (3,3%) casos, seguidos por síndromes mieloproliferativos crónicos 3 (1,2%) pacientes, y los linfomas B 3 (1,2%) fueron los más frecuentes.

Tabla 3. Diagnóstico de cáncer en seguimiento de pacientes con B12 elevado.

Cáncer órgano sólido/total	n 44/241 (18,2%)
Cáncer de páncreas	10 (4,1)
Cáncer de mama	9 (3,7)
Cáncer de pulmón	8 (3,3)
Cáncer de colon	4 (1,6)
Cáncer urotelial	3 (1,2)
Cáncer esófago	2 (0,8)
Cáncer hepático	2(0,8)
Cáncer ORL	2 (0,8)
Cáncer próstata	1 (0,4)
Cáncer gastrico	1(0,4)
Cáncer uterino	1(0,4)

Cáncer indeterminado	origen	1(0,4)
Hematológico/total		n 17/241 (7,9%)
Síndrome mielodisplásico		8 (3,3)
Mieloproliferativo crónico		3(1,2)
- Policitemia		1 (0,4)
- Leucemia mieloide crónica		1 (0,4)
- Leucemia MM crónica		1(0,4)
Linfoma B		3 (1,2)
Leucemia mieloide aguda		2 (0,8)
Leucemia linfática crónica		1 (0,8)
Sólido hematológico/total	&	61/241 (25,3%)

No encontramos diferencias significativas en los niveles de B12 de los pacientes de acuerdo con la existencia de hemopatía ($2001,47 \pm 1815,7$), cáncer de órgano sólido ($1547,5 \pm 383,3$) o pacientes sin diagnóstico neoplásico final ($1701,1 \pm 1576,1$) (ANOVA $p > 0,05$).

La media de tiempo desde la detección de hipercobalaminemia hasta el nuevo diagnóstico de la neoplasia fue 9,9 ($\pm 6,5$) meses, sin encontrar diferencias para neoplasias de órgano sólido y hematológicas ($p > 0,05$). Tampoco encontramos que la edad estuviera relacionada con mayor riesgo de cáncer final ($p > 0,05$). Se estudiaron las variables asociadas a cáncer entre los pacientes con B12 elevada. Los resultados se encuentran referidos en la tabla 4.

Tabla 4. Variables asociadas a cáncer y hemopatía entre los pacientes con niveles de B12 > 1000 pg/ml. Análisis bi-variable.

Variables		OR (IC 95) p
Sexo hombre vs mujer	32/116 (14,5) vs 29/125 (27,6)	1,2 (0,70-2,2) 0,43 ns
Edad ≥ 65 vs <65 años	49/179 (27,4) vs 11/61 (17,0)	1,7 (0,82-3,5) 0,1 ns
Consultas vs Hospitalización	54/144 (37,5) vs 7/95 (7,4)	7,5(3,25-17,4) <0,001
Tabaquismo vs no tabaquismo NO	32/82 (39,0) vs 14/118 (18,4)	4,7(2,3- 9,6) <0,001
Consumo de alcohol vs no alcohol	23/60 (36,5) vs 20/125 (16,0)	3,0(1,4- 6,0) 0,002
IMC ≥ 30 vs <30	10/47 (21,3) vs 19/116 (16,4)	1,38 (0,58-3,2) 0,49 ns

Finalmente, otro de los objetivos del estudio fue evaluar el valor de la hipercobalaminemia como biomarcador de neoplasias. Para ello comparamos la aparición de neoplasias en el grupo de pacientes con B12 elevada con un grupo de pacientes con B12 (Cohorte Trombosis Retiniana del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla).

Se compararon con curvas de supervivencia la aparición de neoplasias en el colectivo de pacientes estudiados por B12 ≥ 1000 pg/ml y la cohorte de referencia (figura 4). Detectamos que los pacientes de la cohorte con B12 elevada (B12 ≥ 1000 pg/ml) presentaban una mayor frecuencia de eventos definidos como cáncer que en la cohorte de referencia. La media de meses hasta

la aparición de cáncer en el primer grupo fue 60,3(IC 55,5-65,0) vs 139,7 (IC95 131,4-147,9) vs (logRANK p <0,001).

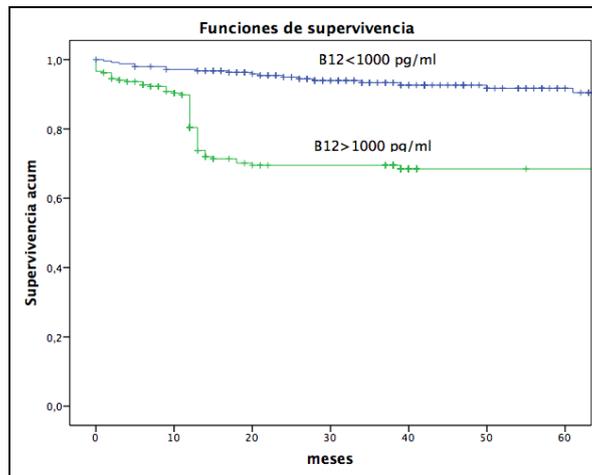


Figura 4. Función de supervivencia en los pacientes con B12 ≥ 1000 pg vs cohorte de referencia.

Se realizó regresión de Cox encontrando que los niveles de B12, la historia de tabaquismo y la edad fueron factores predictores independientes de la aparición de cáncer con hazard ratios de 0,11 (IC95 0,02-0,509), 0,25 (0,13-0,47) y 1,02 (0,99-1,04) respectivamente.

5. DISCUSIÓN

En la práctica médica habitual, los clínicos con frecuencia solicitan niveles de vitamina B12 a pacientes que presentan alteraciones hematológicas y/o neurológicas o simplemente en aquellas situaciones en las que se requiere evaluar el estado nutricional, encontrando frecuentemente alteraciones. La detección de niveles reducidos exige una rápida suplementación (ya sea oral o parenteral), y una estrategia de búsqueda activa de las causas subyacentes al déficit. (29).

Al contrario, la detección incidental de niveles elevados de hidroxycobalamina (arbitrariamente establecidos >1000 pg/ml) no resulta tampoco infrecuente, y la trascendencia clínica de este hallazgo no está tan bien establecida como su deficiencia.

Distintos trabajos han relacionado la hipercobalaminemia con entidades patológicas graves como enfermedades hepáticas o neoplasias de órgano sólido o hematológicas. Sin embargo, la frecuencia en la que estas entidades ocurren, los factores asociados a ellas, o las implicaciones pronósticas a corto y medio plazo impiden establecer recomendaciones ante su detección.

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de todos estos aspectos, decidimos realizar un estudio retrospectivo en el que se analizaron aleatoriamente muestras de pacientes en los que se había solicitado una determinación de cobalamina. Así, de un total de cerca de 5000 muestras analizadas en el laboratorio de análisis clínico de HUMV entre los años 2018 y 2022 un 7% presentaban niveles de vitamina B12 elevada. Esta prevalencia es inferior a la observada en otros trabajos similares. Un estudio retrospectivo realizado sobre 3702 pacientes ingresados en el hospital Saint-Antoine de Paris, encontró niveles altos de vitamina B12 en un 12% (42). En la misma línea, otro trabajo danés detectó una prevalencia de hipervitaminosis B12 del 14% de un total de 25.017 determinaciones analizadas (43). En el estudio multicéntrico BDOSE la hipervitaminosis fue detectada hasta en el 18% de los casos (44). Valores significativamente más altos fueron documentados en un estudio basado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Estrasburgo, en el que se detectó que, en las unidades geriátricas de agudos, 25.3% de los pacientes mayores de 65 años presentaron niveles altos de vitamina B12 (36). Finalmente, el estudio de Sviri y col. publicado en el año 2012 demostró la presencia de hipervitaminosis B12 en 663 pacientes críticamente enfermos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos en un hospital de Jerusalén entre 2003 y 2010 de un total de 2239 determinaciones. (45)

La existencia de diferencias en la prevalencia de la hipercobalaminemia puede atribuirse a que las determinaciones se realizaron en poblaciones diferentes. En nuestro trabajo las muestras procedían tanto de atención primaria como de pacientes hospitalizados, mientras que en otros trabajos similares los pacientes procedían de un ámbito hospitalario o incluso pacientes en cuidados críticos. En la misma línea a nuestro estudio, un trabajo basado en la población de Valladolid basó sus resultados en 102 pacientes cuya procedencia era el 57% de atención primaria y el 43% de atención especializada (38). En un estudio realizado en el hospital de Lund (Suecia) las determinaciones de cobalamina procedían en su totalidad de pacientes hospitalizados mayores de 18 años (46). Sin embargo,

Sviri y col. basó su estudio en pacientes ingresados en estado crítico. Como resultado, estos últimos presentaron una mayor prevalencia de hipervitaminosis B12 así como mayor tasa de mortalidad (45). Finalmente, el estudio de cohorte danés que incluyó más de 80.000 pacientes puede considerarse basado en la población general por incluir más de cuatro fuentes de registros médicos durante el periodo comprendido entre 1998 y 2014. (43)

La toma de suplementos vitamínicos, bien de forma aislada o de regímenes combinados con otras vitaminas, es frecuente en muchos pacientes con niveles elevados de B12. En el actual trabajo evaluamos la contribución de la administración exógena de vitamina B12 en la población en estudio, y encontramos que un 30% de los pacientes estaban bajo tratamiento suplementario. Estas cifras son similares a las detectadas en un estudio realizado en 2010 en Suecia en el cual, un 22,7% de los pacientes estudiados recibían suplementos de B12 en el momento de la extracción de sangre. (46)

En nuestro estudio seleccionamos pacientes con hipervitaminosis B12 no atribuible a la administración exógena. Detectamos que hasta la cuarta parte de los pacientes presentaban hepatopatía como causa subyacente más probable. En este grupo de pacientes, el mayor número de casos estaba en relación con la hepatopatía por alcohol (9,1%), seguida de la esteatohepatitis no alcohólica (8,2%), y en menor grado de otras causas actualmente menos prevalentes en la población cuyo mecanismo es inespecífico. En un estudio llevado a cabo en un departamento de medicina interna se encontró que el 31% de los pacientes con hipervitaminosis B12 presentaban enfermedad hepática, siendo un 80% crónica y hasta un 25% presencia de cirrosis establecida (38). La elevación de la B12 en los pacientes con hepatopatía alcohólica puede ser atribuible al consumo de alcohol o causado por la propia hepatopatía (44). La elevación de B12 en enfermedades hepáticas se atribuye a la alteración del metabolismo de la cobalamina a nivel hepático. Dado que la cobalamina circulante se une exclusivamente a proteínas y la haptocorrina se metaboliza únicamente en el hígado, la hepatopatía crónica produce una disminución de la captación hepática tisular y celular de cobalamina y del complejo cobalamina-haptocorrina. (36)

Otro objetivo principal en este trabajo fue evaluar la implicación de las neoplasias en los niveles elevados de B12. La asociación entre la hipervitaminosis B12 y las neoplasias sólidas fue demostrada por primera vez por Carmel y col. en 1975 y 1977, cuando determinaron los niveles de vitamina B12 y sus transportadores en una población de 139 pacientes con procesos neoplásicos (47). En nuestro estudio, detectamos que sólo un 3% de los pacientes con B12 elevada tenían inicialmente una neoplasia activa maligna.

La hipótesis de nuestro trabajo fue evaluar el valor de la B12 como predictor de cáncer en pacientes sin diagnóstico previo. Observamos que con una mediana de seguimiento de 50 meses, cerca de la cuarta parte de los pacientes fueron diagnosticados de una neoplasia maligna: más frecuente de tumores de órgano sólido que hematológico. Este dato es muy interesante, y resalta el valor de hipercobalaminemia como posible predictor del diagnóstico posterior de neoplasias.

Las neoplasias más frecuentemente detectadas fueron el cáncer de páncreas, mama y pulmón y los síndromes mielodisplásicos. Estos hallazgos fueron

similares a los encontrados por, Arendt y Nexo en 2016 que asociaron cifras elevadas de B12 a pacientes con cáncer de pulmón (13,7%), rectal (9,9%) y páncreas (8,9%) (43). La existencia de una sobre-representación del cáncer pancreático, correspondientes a una cuarta parte de los cánceres sólidos diagnosticados en nuestra cohorte, pero sólo al 2% de todos los tumores en España (48), hace intuir que los niveles elevados de B12 de forma específica preceden al desarrollo de este tipo de tumor.

En nuestro trabajo, evaluamos las variables asociadas a cáncer y hemopatía entre los pacientes con niveles de B12 >1000 pg/ml. Como era previsible las variables tradicionalmente asociadas a neoplasias como la edad avanzada, el consumo de tabaco y/o alcohol o la hospitalización resultaron predictores de diagnóstico posterior de cáncer. Este dato debe señalar que en un paciente con B12 elevada la presencia de consumo de tabaco aumenta hasta 5 veces la posibilidad de que sea causada por un cáncer oculto.

Un aspecto que evaluamos en nuestro trabajo fue el tiempo transcurrido desde la detección de hipervitaminosis y el diagnóstico de cáncer. Con una mediana de 50 meses de seguimiento, el diagnóstico de neoplasia se estableció fundamentalmente durante el primer año. Resultados similares han sido documentados por, Arendt y col. (43). Otro estudio de cohortes basado en datos de registros sanitarios de un hospital de Japón demostró niveles de B12 en plasma >800 pg/ml en el 6,6% de los pacientes diagnosticados de cáncer en el año previo al diagnóstico (49). Estos datos apoyan que la existencia de una B12 elevada precede frecuentemente al diagnóstico de un cáncer, de modo que parece razonable que deberíamos considerarlo como un biomarcador de neoplasias malignas.

Teniendo en cuenta la frecuencia de neoplasias en la población, (especialmente en la de edad avanzada independientemente de la existencia o no de B12 elevada), quisimos comparar los resultados con los de una población cuyos niveles de B12 fueran normales. Como población de referencia utilizamos una cohorte de pacientes que seguimos en nuestro servicio de Medicina Interna desde hace años que presentaban niveles de B12 normal (la Cohorte de Trombosis Retiniana). Aunque las dos cohortes presentaban algunas diferencias entre los grupos, las curvas de Kaplan y el análisis de regresión de Cox apuntaron que nivel de vitamina B12 >1000 pg/ml es una variable predictora independiente de neoplasias. Estos mismos hallazgos fueron demostrados por Arendt y col. cuando compararon la mayor incidencia de cáncer en los pacientes con niveles elevados de B12 entre los años 1998 y 2010. Estos investigadores fueron más allá en su estudio y demostraron que los pacientes con cáncer y niveles elevados de cobalamina previos al diagnóstico tenían una mayor mortalidad, siendo este dato sugestivo de cánceres más avanzados y agresivos (43). Hallazgos similares fueron demostrados Sviri y col. cuando afirmaron que los pacientes con un nivel de vitamina B12 superior a 900 pg/ml presentaban una supervivencia significativamente menor en comparación con los pacientes con niveles de vitamina B12 inferiores a 900 pg/ml (45).

En nuestro trabajo no evaluamos la implicación pronóstica de la hipervitaminosis B12 en la supervivencia de los pacientes con neoplasia. Sin embargo, en un trabajo Deneuille y col. demostraron una correlación lineal entre el tamaño del tumor y el nivel de B12 (42). Esta asociación también fue demostrada por Lin y

col. en pacientes con hepatocarcinoma, sugiriendo que el acúmulo de cobalamina en la circulación estaba asociada con mayor progresión tumoral (49). En un estudio realizado en Ginebra (CESCO) en pacientes con cáncer metastásico, los investigadores concluyen que la presencia de hipervitaminosis B12 se asocia a pronóstico desfavorable con un empeoramiento de la mediana de supervivencia en estos pacientes (50). Desafortunadamente, el diseño basado en registros de nuestro estudio impidió la recopilación de información sobre la localización exacta de las metástasis, y desde luego que la ausencia de información detallada sobre el estadio del cáncer es una limitación del estudio.

En cuanto a las bases patogénicas de la hipervitaminosis B12 y el cáncer se han postulado dos diferentes teorías. Algunos autores sugieren que el cáncer causa cambios en el metabolismo de cobalamina que luego dan lugar a niveles elevados de B12 en plasma (43). En línea con este resultado, Carmel y Hollander encontraron concentraciones muy altas de transcobalamina-II en pacientes con leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple y otros tipos de cánceres proliferativos. Algunos autores han sugerido que el incremento de la transcobalamina podría relacionarse con fenómenos de apoptosis y la inflamación que aumentan el riesgo de cáncer. (51)

El trabajo presentado aquí tiene algunas limitaciones, aunque la selección inicial de los pacientes con niveles de vitamina B12 fue aleatoria y puede representar bien el grupo de pacientes que presenta esta alteración, la interpretación de las consecuencias de una B12 elevada deberían ser valorada con cautela. La edad de los pacientes, muchos de ellos mayores de 65 años, y la procedencia de un hospital orienta a que podrían existir evidentes sesgos de selección y que en poblaciones con otras características a la estudiada (por ejemplo en sujetos jóvenes procedentes de atención primaria) los resultados podrían ser diferentes.

Por otra parte, la cohorte Trombosis Venosa Retiniana seguida desde hace varios años en nuestro hospital también presentaba diferencias epidemiológicas y clínicas con la población estudiada. Sin embargo creemos que a pesar de las diferencias en ambos grupos la B12 resultó un predictor independiente de neoplasia.

En cualquier caso los resultados de nuestro trabajo aportan luz en el conocimiento de la interpretación de los niveles elevados de vitamina B12 en la práctica clínica diaria. Aunque desde luego se necesitan más estudios prospectivos para esclarecer de una forma fehaciente el verdadero papel como marcador del desarrollo de procesos neoplásicos.

6. CONCLUSIONES

1. El aumento de cobalamina es un hallazgo frecuente en la población de pacientes analizados.
2. La administración exógena de vitamina B12 y la presencia de una hepatopatía son causas frecuentes de hipercobalaminemia.
3. Las neoplasias de órgano sólido y hematológicas aparecen en el seguimiento posterior de pacientes con elevación de B12.
4. El cáncer de páncreas, mama y pulmón y hemopatías como los síndromes mielodisplásicos, los síndromes mieloproliferativos crónicos y los linfomas B constituyen las causas tumorales más frecuentes asociadas a hipercobalaminemia.
5. Los pacientes con niveles elevados de cobalamina presentan con mayor frecuencia procesos neoplásicos en comparación con una cohorte de referencia con B12 normal.
6. La presencia de B12 > 1000 pg/ml, el consumo de tabaco y una edad más avanzada fueron factores predictores de desarrollo de neoplasias en la población en estudio.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

(1) José María Teijon Rivera. Bioquímica metabólica. 2ºEd. Madrid. Editorial Tebar; 2009

(2) Harrington DJ. Estudio de la anemia megaloblástica: estado de la cobalamina, el folato y sus metabolitos. En: Dacie y Lewis .Hematología Práctica. Elsevier; 2018. p. 187–213.

(3) Vitamina B12 [Internet]. MedlinePlus enciclopedia médica. [citado el 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002403.htm>

(4) Quiala D, Portilla D, Cayón D, Barrientos L, Torres YR. Aspectos esenciales sobre vitamina B12. Revista Información Científica. 2013 [citado el 2 de febrero de 2023];77(1). Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/874>

(5) Langan RC, Goodbred AJ. Deficiencia de vitamina B12: Reconocimiento y manejo. Am Fam Médico [Internet]. 2017 [citado el 3 de febrero de 2023]; 96(6):384–9. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0915/p384.html>

(6) Green R. La deficiencia de vitamina B12 desde la perspectiva de un hematólogo en ejercicio. Sangre [Internet]. 2017; 129 (19): 2603-2611. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-569186>

(7) Koury MJ, Ponka P. Nuevos conocimientos sobre la eritropoyesis: las funciones del folato, la vitamina B12 y el hierro. Annu Rev Nutr. 2004; 24:105-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189115/>

(8) Robert T. Medios, Jr., MD, MACPDra. Kathleen M. Fairfield, Dra. Ph.D. Causas y fisiopatología de las deficiencias de vitamina B12 y folato [Internet]. [última revisión: 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies?csi=b1eb59ab-7a60-4701-af9d84b270030422&source=contentShare>

(9) Mariño Suárez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B 12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. Aten Primaria [Internet]. 2003 [citado el 20 de noviembre de 2022];32(6):382–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-deficiencia-vitamina-b-12-tratamiento-13052719>

(10). Vitamina B12 [Internet]. nih.gov. [citado el 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspañol/>

(11) Buil Arasanz ME, Bobé Armant F, Allué Buil AI, Trubat Muñoz G. Vitamina B12 y dieta vegetariana. Semergen [Internet]. 2009;35(8):412–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593\(09\)72679-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593(09)72679-6)

(12) Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamina B12 entre vegetarianos: estado, evaluación y suplementación. *Nutrientes* [Internet]. 2016;8(12):767. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu8120767>

(13) Shane B. Metabolismo del folato y la vitamina B12: descripción general e interacción con la riboflavina, la vitamina B6 y los polimorfismos. *Alimentación Nutr Bull* [Internet]. 2008;29(2 suplementos):S5-16; discusión S17-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/15648265080292S103>

(14) Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Puche-Cañas E. Vitamin B12: ¿Para algo más que el tratamiento de la anemia megaloblástica? *Rev Clin Esp (Barc)* [Internet]. 2023;223(2):114–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2022.11.004>

(15) Vazquez-Pedrazuela M del C, Canton-Alvarez MB, de la Fuente-Hontañón M del C, Soloaga-Morales A, Collazos-del Castillo JM, Sertal-Parcero R. El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: estudio descriptivo. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2012 Nov 1;47(6):259–61.

(16) Baik HW, Russell RM. Déficit de vitamina B12 en el anciano. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 1999;19(1):357–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.357>

(17) Naranjo Santana YM. Actuación del laboratorio clínico para la mejora del déficit de vitamina B12 en atención primaria. 2015. Programa de doctorado: Salud Pública (Epidemiología, Planificación y Nutrición). Universidad de las palmas de Gran Canaria. [internet] Disponible en: https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/18768/1/0720523_00000_0000.pdf

(18) Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. *Rev Clin Esp (Barc)* [Internet]. 2015;215(5):276–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.12.013>

(19) Bizzaro N, Antico A. Diagnóstico y clasificación de la anemia perniciosa. Autoinmune Rev [Internet]. 2014;13(4–5):565–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.042>

(20) Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista médica de Chile* [Internet]. 2012;140(11):1464–75. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872012001100014&lng=es&nrm=iso&tlng=e

(21) Marín Castro MJ. Anemia Megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. *Archivos de Medicina (Manizales)*. 2019;19(2).

- (22) Langan RC, Goodbred AJ. Deficiencia de vitamina B12: Reconocimiento y manejo. *Am Fam Médico*. 2017;96(6):384–9.
- (23) Azzini E, Raguzzini A, Polito A. Una breve revisión sobre la deficiencia de vitamina B12 analizando algunos informes de estudios de casos en adultos. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(18):9694. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22189694>
- (24) Badilla A. Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y Demencia. *Revista Médica Sinergia*. Vol. 7, Núm. 6, junio 2022, e:830
- (25) Echeverri JCB, Gallego CM. Degeneración subaguda combinada de cordón espinal posterior secundario a deficit devitamina B12. Reporte de caso. *CES Med* [Internet]. 2007 [citado el 16 de mayo de 2023];21(2). Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/33>
- (26) Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Med Interne* [Internet]. 2008;29(3):187–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2007.07.007>
- (27) Ballesteros G, Muñoz P, López ME, de Miguel JR. Obstetricia. Folatos y vitamina B12 en mujeres gestantes. *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 1999 [citado el 13 de mayo de 2023];42(8):543–57. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-obstetricia-folatos-vitamina-b12mujeres-13012413>
- (28) Hvas AM, Nexø E. Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina B12: una actualización. *hematológico*. 2006; 91.
- (29) Stabler SP. Práctica clínica. Deficiencia de vitamina B12. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(2):149–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
- (30) Wong CW. Déficit de vitamina B12 en ancianos: ¿merece la pena realizar un cribado? *Hong Kong Med J* [Internet]. 2015;21(2):155–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj144383>
- (31) Herrero Medina I, Rubio Piquero JF, Fernández Gómez ML, Castillo Alonso JM. ¿Cómo tratamos a nuestros pacientes con déficit de vitamina B12? *Aten Primaria* [Internet]. 2012;44(4):e18-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2011.06.006>
- (32) Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, Naamany E, Gafter-Gvili A, Koren G, et al. Comparación de la administración sublingual versus intramuscular de vitamina B12 para el tratamiento de pacientes con deficiencia de vitamina B12. *Drug Deliv Transl Res* [Internet]. 2019;9(3):625–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-018-00613-y>

- (33) Robert T Means, Jr, MD, MACP Kathleen M Fairfield, MD, DrPH. Tratamiento de las deficiencias de vitamina B12 y folato. [Internet] (última revisión: 23 abril 2023). Disponible en: https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/treatment-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencias?search=tratamiento%20deficit%20B12&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=
- (34) Merchant RE, Phillips TW, Udani J. La suplementación nutricional con *Chlorella pyrenoidosa* reduce el ácido metilmalónico sérico en veganos y vegetarianos con sospecha de deficiencia de vitamina B₁₂. *J Med Food* [Internet]. 2015;18(12):1357–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2015.0056>
- (35) Arendt JFB, Nexo E. Cobalamina plasmática alta inesperada: propuesta para una estrategia diagnóstica. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2013;51(3):489–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2012-0545>
- (36) Zulfiqar AA, Andres E, Lorenzo Villalba N. Hipervitaminosis B12. Nuestra experiencia y una reseña. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(5):391–6.
- (37) Lacombe V, Chabrun F, Lacout C, Ghali A, Capitain O, Patsouris A, et al. La elevación persistente de la vitamina B12 en plasma está fuertemente asociada con el cáncer sólido. *Representante científico* [Internet]. 2021;11(1):13361. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-92945-y>
- (38) García Rodríguez AM, Sánchez Velasco MJ, Fernández García N, Garrote Adrados JA. Hipervitaminosis B12: reactante y biomarcador en cáncer. *Atención Primaria Práctica* [Internet]. 2019;1(3):45–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appr.2019.01.002>
- (39) Ermens AAM, Vlasveld LT, Lindemans J. Importancia de los niveles elevados de cobalamina (vitamina B12) en la sangre. *Clin Biochem* [Internet]. 2003;36(8):585–90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912003001383>
- (40) Molina Pimienta L, Rondón Carvajal J, Salgado Sánchez JC. Concentraciones elevadas de vitamina B12: ¿cómo interpretarlas? *Univ Médica* [Internet]. 2022;63(1):81–91. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392022000100009
- (41) Andrés E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. La fisiopatología de la vitamina B12 elevada en la práctica clínica. *QJM* [Internet]. 2013;106(6):505–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hct051>
- (42) Deneuille T, Mario N, Tiev KP. Concentración plasmática elevada de la vitamina B12: ¿un indicador de enfermedades hepáticas o tumorales? *Rev Médecine Interne*. 2009;30.
- (43) Arendt JFH, Farkas DK, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Niveles elevados de vitamina B12 en plasma y pronóstico del cáncer: un estudio de

cohorte basado en la población. *Cáncer Epidemiol* [Internet]. 2016;40:158–65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782115002854>

(44) Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Med Interne* [Internet]. 2008;29(3):187–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2007.07.007>

(45) Sviri S, Khalaila R, Daher S. El aumento de los niveles de vitamina B12 está asociado con la mortalidad en pacientes médicos en estado crítico. *Clin Nutr*. 2012;31:53–9

(46) Arendt JFB, Nexo E. Parámetros relacionados con la cobalamina y patrones de enfermedad en pacientes con niveles elevados de cobalamina sérica. *PLoS Uno* [Internet]. 2012;7(9):e45979. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045979>

(47) Carmel R, Eisenberg L. Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer* [Internet]. 1977;40(3):1348–53. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197709\)40:3<1348::aid-cncr2820400352>3.0.co;2-q](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197709)40:3<1348::aid-cncr2820400352>3.0.co;2-q)

(48) Sistema. Neoplasia de páncreas - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/pancreas?start=2>

(49) Lin, CY; Kuo, CS; Lu, CL; Wu, MI; Huang, RF Niveles elevados de vitamina B(12) en suero en asociación con marcadores tumorales como factores pronósticos predictivos de supervivencia deficiente en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Nutrición Cáncer* 2010 , 62 , 190–197

(50) Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. Niveles elevados de vitamina B12 en suero asociados con PCR como factor predictivo de mortalidad en pacientes con cáncer en cuidados paliativos: un estudio prospectivo durante cinco años. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2000;20(2):93–103. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S088539240000169X?token=5653577CE164D7D07C96873A1E1258AF2127BEFD64816EFCC5E594BE8E4BF1CC337DE83C0B2FE23270E3B5E81BFCEEE6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230520112156>

(51) Carmel R, Hollander D. Elevación extrema de los niveles de transcobalamina II en mieloma múltiple y otros trastornos. *Sangre* [Internet]. 1978;51(6):1057–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v51.6.1057.1057>

8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría darles las gracias al Dr. Pardo y Dra. Martín, directores de este Trabajo de Fin de Grado, por su ayuda, implicación y disponibilidad. También, estoy muy agradecida al Dr. Joel Mazariegos, residente de 5º año, por su dedicación y consejos a lo largo de la realización del estudio.

Al Dr. Jose Luis Hernández y al Dr. José Napal por haberme cedido los datos correspondientes a la Cohorte Trombosis Venosa.

Me gustaría darles las gracias a mis padres, por ser un gran apoyo y haber confiado en mí desde el primer momento, animándome a continuar a pesar de las adversidades del camino. Sois mi ejemplo a seguir. También me gustaría mencionar a mi hermano y a mis abuelos, por ayudarme a pensar siempre en positivo y por apoyarme en mis decisiones.