



Imágenes

Hipervitaminosis B12: reactante y biomarcador en cáncer

Ana M. García Rodríguez^{a,*}, Miguel J. Sánchez Velasco^b, Nuria Fernández García^c
y José Antonio Garrote Adrados^c

^a Medicina de Familia y Especialidad en Análisis Clínicos, Centro de Salud de Portillo, Valladolid, España

^b Medicina de Familia, Gerencia de Emergencias de Castilla y León, UME de Medina del Campo, Valladolid, España

^c Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Río Hortega, Valladolid, España



RESUMEN

Palabras clave:

Hipervitaminosis B12
Biomarcador
Cáncer
Mayor

Objetivo: Estudiar la evolución clínica de una serie de pacientes con hipervitaminosis B12.

Método: Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes a lo largo de un año, con seguimiento de sus historias clínicas en tres momentos: inicial, a los 6 meses y al año.

Emplazamiento: Atención Primaria y Hospitalaria del Área Oeste de Valladolid.

Participantes: Se parte de 102 pacientes de edad adulta, de los que se pierden 55 (mayoritariamente por reposición parenteral), con procedencia de ambos niveles asistenciales, y valores de vitamina B12 >970 pg/ml en sus analíticas del mes de enero de 2016 efectuadas en el laboratorio central del Hospital Río Hortega de Valladolid. Se excluyen pacientes hematológicos y oncológicos.

Mediciones principales: Las variables recogidas son: edad, sexo, procedencia, valores de ácido fólico y vitamina B12, comorbilidades y patologías relacionadas. Se expresan en porcentajes.

Resultados: El 8,5% (3 casos) muestran patología tumoral —valores próximos a los de la bibliografía—. La mortalidad es muy alta (25%, 12 pacientes), siendo la causa infecciosa la más frecuente; incluso en el 41,6% (5 casos) podría actuar como reactante de fase aguda.

Conclusiones: La hipervitaminosis B12 puede comportarse como indicador de alerta inespecífico, por lo que precisa rastreo y seguimiento a lo largo de los meses.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

B12 hipervitaminosis: Reactant and acute biomarker in cancer

ABSTRACT

Keywords:

Hipervitaminosis B12
Biomarker
Cancer
Elderly

Objectives: To study clinical evolution on a group of patients with hipervitaminosis B12.

Method: Retrospective and observational record on a patients group. Their clinical records were collected and follow-up in three times a year. First, as beginning; secondly, after six months, and finally, a year.

Place: Primary and hospitalarian care levels in Western Valladolid Area (Spain).

Participants: From 102 adults from both levels with 55 losses (most of them are external supplies); 47 patients with vitamin B12 higher than 970 pg/ml at 2016 January in main central laboratory in Río Hortega Hospital in Valladolid (Spain) excluding oncological and hematological patients.

Main measures: B12 and folic levels with comorbidities and linked-pathologies percentages Age, sex, care level, folic and vitamin B12 were collected as percentages.

Results: A 8.5% (3 cases) in tumoral pathology (close to literature). The mortality is very high, a 24% (12 cases) with infectious causes as the most prevalent; and even, in 41.6% (5 cases) as acute reactant.

Conclusion: It could be relevant to consider higher B12 values as an unspecified warning signal. Its surveillance is recommended a long time.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anmagar67@hotmail.com (A.M. García Rodríguez).

Introducción

Niveles elevados y mantenidos de cobalamina pueden ser indicadores de patología tumoral por alteración de la integridad del ADN^{1,2}. También se asocian a progresión en neoplasias ya establecidas y pueden ser predictores independientes de mal pronóstico y de mortalidad³⁻⁶.

Además, la hipervitaminosis B12 se comporta como reactante o biomarcador de fase aguda, especialmente en patologías infecciosas, inmunológicas y hepáticas^{7,8}.

Estudios previos, como el de Arendt y Nexo⁸, 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 plasma⁷. Se engloban en este valor tanto los tumores sólidos (25% origen digestivo; 24% repartido entre pulmonar y nefrourológico; 26% otros cánceres no especificados) como las neoplasias hematológicas (25%). Además, en los casos de patología tumoral, con niveles elevados de vitamina B12 antes del diagnóstico y mantenidos en el tiempo tras el mismo, la supervivencia es menor, mostrando un cáncer más agresivo o evolucionado⁹.

De forma habitual la cobalamina es medida para controlar su deficiencia. En el 7 al 18% de los casos¹⁻³ encontramos una elevación de sus niveles, lo cual suele relacionarse con patologías serias, así como con un alto riesgo de padecer y/o desarrollar cáncer^{4,5}. Esto es importante a la hora de tener en cuenta la cobalamina como marcador tumoral inespecífico⁵⁻⁷ y precoz para neoplasias sólidas, descartadas enfermedades hematológicas², hepáticas⁴ o renales, y tanto como factor diagnóstico como pronóstico⁸. Algunos estudios correlacionan hipercobalaminemia con disminución de la supervivencia^{6,8,9}.

El aumento de cobalamina tiene distintos orígenes⁷: a) incremento de proteínas transportadoras en neoplasias hematológicas (haptocorinas [HC]) y en sólidas (transcobalamina BII [TCBII]); b) liberación masiva de los reservorios del hígado en la enfermedad hepática, a la vez que disminuye la síntesis del transportador esencial, TCBII; c) disminución de la filtración y acumulación sérica de TCBII en la enfermedad renal³; d) iatrogenia, fundamentalmente por reposición parenteral (con el posible desarrollo de autoanticuerpos anti-TCMII, que disminuyen su aclaramiento); e) disminución de la biodisponibilidad de TCB (de origen genético) o bien limitación en la afinidad de la unión TCB-B12; f) aumento del receptor soluble celular de TCBII (sCD320), y g) idiopático¹⁰. También enfermedades autoinmunes, infecciosas (TCBII actúa como reactante de fase aguda), la enfermedad de Gaucher, anomalías hematológicas transitorias y la sobreproducción bacteriana.

La vitamina B12 participa en dos reacciones químicas esenciales^{1,11}. En una, catalizada por la metionina sintasa, actúa como cofactor en una doble vía metabólica: la desmetilación para la obtención de tetrahidrofolato y la metilación de homocisteína para formar metionina; en ambas desempeña un importante papel en la síntesis de las bases del ADN. En la otra, a través de la metilmalonil coenzima A mutasa, interviene en la isomerización del metil malonil CoA a succinil-CoA, imprescindible para la formación de los ácidos grasos de las vainas de mielina. Una consecuencia de cambios en sus niveles es una alteración en la replicación celular¹¹, que se manifestará en tejidos de alto recambio como la mucosa gastrointestinal¹², entre otros. Las reservas pueden alcanzar hasta 5 años. Por otra parte, la existencia de metástasis hepáticas constituye otro motivo de hipervitaminosis (hasta en el 30-40%)¹³⁻¹⁵.

En el presente estudio se hace el seguimiento de una cohorte de pacientes libres de patología tumoral con niveles elevados de vitamina B12 a lo largo de un año, con el fin de detectar el desarrollo de una neoplasia tumoral, así como de otras posibles patologías asociadas. Se realiza una labor de extracción de información a través de sus historias clínicas con analíticas en el momento inicial y las

sucesivas a lo largo del tiempo de estudio. Estos datos son comparados con los valores obtenidos en la bibliografía.

Por otra parte, señalamos la incidencia de cáncer en España (247.771 casos nuevos en 2015), del 0,53%.

Metodología

Estudio observacional retrospectivo no intervencionista en una cohorte de 102 pacientes del Hospital Río Hortega (HRH) de Valladolid cuyos niveles de cobalamina están en rangos altos (970-1.500 pg/ml) y muy altos (> 1.500 pg/ml), según estándares biológicos y teniendo en cuenta los intervalos de referencia del laboratorio (valor normal: 180-970), cuyo método de medida es el analizador que usa la técnica de inmunoanálisis de quimioluminiscencia con partículas paramagnéticas para la determinación de la vitamina B12.

Las analíticas, facilitadas por servicios centrales del HRH, han sido efectuadas en enero de 2016. Se registra edad, sexo, número de historia clínica, servicio peticionario y tipo de paciente atendiendo a su origen de atención primaria o de atención especializada (se incluyen consultas externas, hospitalizados y no hospitalizados). El seguimiento de estos pacientes se ha efectuado a lo largo de un año, de febrero de 2016 a febrero de 2017, realizando una labor de consulta y rastreo de sus historias clínicas y analíticas. Se ha recogido información en un mínimo de tres momentos: en el primer mes, a los 6 meses y al año.

Se trata de individuos/usuarios que abarcan todos los niveles asistenciales, con un rango de edades que incluye toda la edad adulta (desde los 13-14 años), a los que su médico/especialista ha estudiado la vitamina B12 y el ácido fólico en analítica en un mismo periodo de tiempo, por el motivo que sea, y ha obtenido un resultado de B12 alto y muy alto (valores >970 y > 1.500 pg/ml). La extracción se ha efectuado a partir de una base de datos de 5.725 analíticas que contenían la vitamina B12 y que fueron solicitadas a los servicios centrales del HRH de Valladolid. El criterio para su solicitud no es homogéneo, dada la alta variabilidad clínica y el diferente interés suscitado por la prueba.

En la selección de los pacientes se excluyeron por procedencia los servicios de oncología y hematología, por considerar la patología tumoral segura. Durante el proceso de revisión de historias se eliminaron los casos de reposición parenteral, así como aquellos pacientes con patología tumoral previa, ya conocida y diagnosticada, y por lo tanto en seguimiento por otros servicios distintos a los anteriormente mencionados.

La base de datos se efectúa en formato SPSS versión 23, en la que se registran 70 variables: número de historia, edad, sexo, procedencia, valor de B12 y de ácido fólico en el momento inicial, a los 6 meses y al año; patología asociada en el momento inicial, a los 6 meses y al año (se incluye el fallecimiento) y un apartado para incidencias relevantes y/o comentarios. Se han registrado hasta tres patologías diferentes en cada momento para los casos de pacientes pluripatológicos. Cada una de las patologías recogidas es categorizada por sistemas anatómicos o fisiológicos. De las 70 variables mencionadas, las 5 primeras se recogen del listado de origen (número de historia, edad, sexo, procedencia y valores de B12 y ácido fólico en el momento inicial); 64 de las variables son dicotómicas (33 son variables tumorales), y una variable de incidencias se expresa en texto libre.

El presente trabajo forma parte de un estudio ampliado con una cohorte más numerosa de pacientes, por lo que constituye un avance o resultado parcial de esta última.

El comité ético de investigación clínica del Área de Salud de Valladolid Oeste acuerda emitir informe valorable para su realización, una vez evaluados los aspectos éticos del mismo con fecha

Tabla 1
Cohorte con hipervitaminosis B12: comorbilidades relacionadas

Género	Al inicio	Estudiados
Mujeres	64 (63%)	32 (66%)
Hombres	38 (37%)	15 (34%)
Edad media (años)		
Mujeres	66,14 (IC 58,34-73,95)	
Hombres	67 (IC 56,18-78,71)	
Causas mortalidad		
Hepatopatía	3 (25%)	
Infecciosa	5 (42%)	
Cardiovascular	3 (25%)	
Tumoral	1 (8%)	
Medidas en plasma de vitamina B12	970-1.500 pg/ml	>1.500 pg/ml Total
Número de pacientes	54 (55%)	44(45%)
Hipertensión	5	3 8
Dislipemia	5	1 6
Diabetes tipo 2	3	3 8
Hipotiroidismo	1	2 3
Hiperparatiroidismo	1	1
Anemia	1	1
Ferropenia	2	2
Osteoporosis	1	1
Colelitiasis	1	1
Insuficiencia cardiaca	2	2
EPOC	2	2
Diverticulitis	1	1
Sjögren	1	1
Hiperandrogenismo		1 1
Hemocromatosis		1 1
Queratosis actínica		1 1
Fractura radio		1 1
Total	26	13 39

de 11 de enero de 2018. Código Interno CEIC: 159/17, protocolo versión 1.1.

Resultados

Se recoge una relación de pacientes, con medida de vitamina B12 elevada en plasma, cuya procedencia es el 57% (58 pacientes) de atención primaria y el 43% (44) de atención especializada (tabla 1).

La concentración media de B12 inicial al estudio fue de 1.312 pg/ml (IC 95%: 1.255-1.366), a los 6 meses de 1.012 pg/ml (IC 95%: 866-1.155) y al año de 996 pg/ml (IC 95%: 862-1.153). Los varones registraron una media inicial de 1.296 pg/ml (IC 95%: 1.199-1.388), a los 6 meses de 961 pg/ml (IC 95%: 624-1.360) y al año de 923 pg/ml (IC 95%: 748-1.124). En las mujeres los valores fueron de 1.319 pg/ml (IC 95%: 1.246-1.387), 1.030 pg/ml (IC 95%: 872-1.196) y 1.070 pg/ml (IC 95%: 840-1.284), respectivamente.

De inicio se perdieron 4 pacientes por ausencia de registro de número de historia clínica. Además se excluyeron 44 pacientes por recibir reposición parenteral (de los que 2 fallecen), más 7 casos que ya padecían algún tipo de cáncer previo. Estos últimos fueron:

1. Metástasis de hígado y hueso de cáncer de mama (2008).
2. Carcinoma de pulmón diagnosticado 6 meses antes como nódulo/masa de pulmón.
3. Neoplasia abdominal (diagnóstico en 2011) con adenocarcinoma de ángulo esplénico intervenido (2011) y estudiado por elevación de Ca 19.9 de larga evolución.
4. Gammapatía monoclonal de significado incierto en seguimiento desde 2009.
5. Mieloma, leucemia mielomonocítica y epiteloma basocelular ya conocidos.

El 8,5% de los pacientes (3 casos) desarrollaron patología tumoral, que detallamos a continuación:

Tabla 2
Patología relacionada principal o única

B12 970 a > 1.500 pg/ml	n	n = 47 con exclusiones	N = 35 sin los fallecidos
Hepatopatía	6	12,76%	17,14%
Nefropatía	3	6,38%	8,57%
Infección pulmonar	2	4,25%	5,71%
Pat. cardiovascular	6	12,76%	17,14%
Neurológica	4	8,51%	11,4%
Metabólica	7	14,89%	20%
Artritis reumatoide	1	2,12%	2,85%
Diabetes mellitus tipo 2	3	6,38%	8,57%
Neoplasias	3	6,38%	8,57%
Fallemientos	12	25,53%	
Reposiciones	44		
Pérdidas de registro	4		
Tumor previo	7		
TOTAL	102		

1. Metástasis hepáticas de tumor primario desconocido en mujer de 89 años: 5 meses antes del diagnóstico sus niveles de vitamina B12 son de 350 pg/ml, un mes antes ascienden a 780 pg/ml, y al mes del diagnóstico la B12 es de 1.280 pg/ml, la PCR de 108 mg/l, el ácido fólico de 4 ng/ml, la Hb de 9,9 g/dl y la LDH de 1.046 U/l.
2. Poliposis colónica: mujer de 65 años, con niveles de B12 > 1.500 pg/ml desde 3 años antes del diagnóstico. Patologías acompañantes: colelitiasis y hernia de hiato.
3. Gammapatía M IgG kappa en varón de 65 años con neumonía adquirida en la comunidad al diagnóstico. En analítica: B12 1.029 pg/ml, Hb 9,9 g/dl, fibrinógeno 719 mg/dl, PCR 110 mg/l, LDH 246 U/l, ácido fólico 4,2 ng/ml, ferritina 358 ng/ml. A los 6 meses, B12 360 pg/ml, y al año vuelve a elevarse a 884 pg/ml.

En la tabla 2, que muestra la patología única o fundamental relacionada, resalta la coincidencia de patologías mayoritarias tanto en el grupo en el que se separan los fallecimientos como en el que no. La patología endocrinometabólica es la más frecuente (10 individuos), con un 28,5% en el primer grupo y un 21% en el segundo, seguida de la patología hepática (1 HVC, 2 cirrosis y 3 hepatitis autoinmunes) y de la patología cardiopulmonar.

Se observa una mortalidad concurrente, acaecida en los 6 primeros meses de estudio, del 21% (10 casos), con una distribución por sexos del 13% (6 mujeres) y del 8% (4 varones). La mortalidad final, al año de estudio, es del 4% (2 mujeres).

Atendiendo a las comorbilidades, destaca la patología endocrinometabólica, que llega hasta el 51% (20 casos) en pacientes que ya padecen otra patología principal (tabla 1).

Discusión

La cifra de desarrollo de cáncer a lo largo del año hallada en el estudio es del 8,5 entre los 47 pacientes de la muestra estudiada, encontrándose próxima al 7% informada en la bibliografía. Las proporciones son muy altas (2/3) para los tumores digestivos (incluidos el cáncer hepático) y altas (1/3) para las neoplasias hematológicas, que, según la bibliografía referenciada, alcanzan el 25 y el 24%, respectivamente⁹.

El estudio de Arendt y Nexø (2012)⁸ relaciona distintos diagnósticos de enfermedades con niveles elevados de cobalamina (600-1.000 pmol/l como valores altos y > 1.000 pmol/l como muy altos). Encuentra significación estadística con el alcoholismo, enfermedades hepáticas y el cáncer, en el último únicamente con valores muy altos de B12. En nuestro estudio destacamos una alta relación con enfermedades metabólicas, tanto patología principal como comorbilidad asociada.

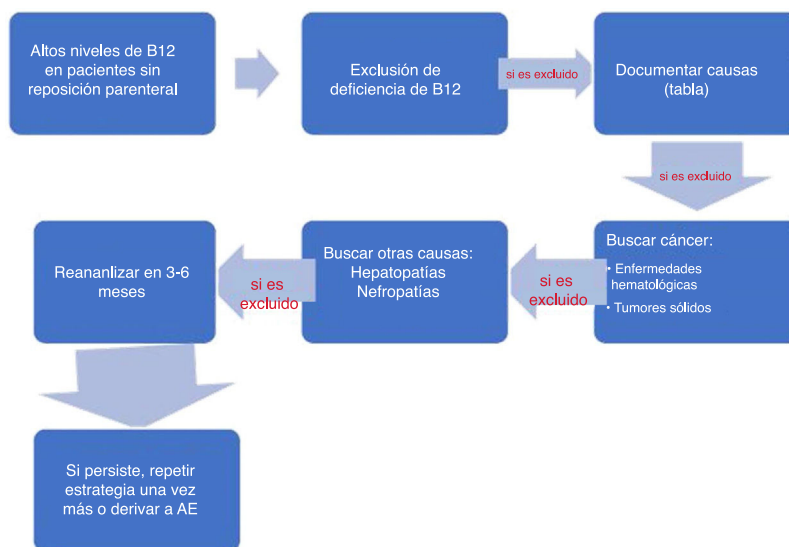


Figura 1. Recomendaciones prácticas para los médicos de atención primaria.

El mismo autor en 2013⁷ tabula el riesgo de cáncer en un grupo de pacientes con cáncer desagregándolos en función de sus niveles de B12 en sangre, sexo, edad, factores asociados como el alcohol y el tabaco, enfermedad hematológica, autoinmune u hormonal; en cada caso refleja el momento evolutivo antes, al año y después del año, utilizando > 800 pmol/l como límite alto. Encuentra significación con niveles muy altos de B12, antes y al año, en enfermedades hematológicas, altos en autoinmunes, y altos y muy altos en hormonales hasta el año de seguimiento; una importante asociación con el alcohol y el tabaco, y en general con todos los tipos de cáncer, fundamentalmente en hombres y edades comprendidas entre los 0-50 años. Nosotros, en el presente trabajo, también encontramos niveles de B12 elevados en pacientes con patologías multicausales, fundamentalmente metabólicas. Por otra parte, en nuestra muestra prevalecen las edades altas (década de los 60 años) y el género femenino.

Continuando con el mismo autor, en el año 2016 realiza un intento de estandarización del riesgo de cáncer calculando la incidencia de ratios y haciendo estratificación por niveles B12 en plasma. Asocia distintos tipos de cáncer con niveles > 800 pg/ml de B12, como el cáncer hepático (4,9%), de páncreas (8,9%), de pulmón (13,7%) y rectal (9,9%), con una $p < 0,001$ ⁹. Coincidimos en nuestro estudio en la alta agrupación con cáncer digestivo tras seguimiento de un año (1/3).

La mortalidad ha sido muy elevada (25%), siendo por causa neoplásica el 8%, fundamentalmente de origen hepático. Los factores de comorbilidad son multifactoriales y difíciles de relacionar etiopatogénicamente con el desarrollo de los procesos que se estudian.

La recogida de datos se realiza de fuentes primarias que no han seguido criterios establecidos previamente para la monitorización de la vitamina B12; por tanto, los resultados recogidos son fruto de los intereses y de la variabilidad clínica de sus solicitantes, originarios de atención tanto primaria como especializada, con respecto a los pacientes objeto de dichos estudios y sus valoraciones analíticas.

Otros trabajos, como el de Chang et al.¹³, encuentran asociación directa de la hipervitaminosis B12 con el cáncer digestivo y hepático, pero una asociación inversa entre niveles de ácido fólico y patología hepática, de manera que niveles elevados de folatos implican un mejor pronóstico en el cáncer de hígado. Nosotros, en este sentido, no hemos hallado repercusión en el registro del ácido fólico, que por otra parte ha sido encontrado de modo muy discontinuo e inconstante.

La vitamina B12 o cianocobalamina no es presentada como factor de riesgo, sino como posible biomarcador en neoplasia y reactante de fase aguda, fundamentalmente. También podría actuar como factor pronóstico (en pacientes ya diagnosticados de cáncer y como predictor independiente en pacientes con riesgo nutricional), así como factor predictivo de mortalidad en pacientes sin cáncer, ajustando múltiples factores de comorbilidad y excluyendo enfermedad hepática. Otras asociaciones que han sido planteadas son el riesgo aumentado de mortalidad en el hepatocarcinoma o en metástasis hepáticas.

Se apunta, no obstante, que no ha demostrado sustituir a ningún otro biomarcador de enfermedad ya establecido, aunque sí podría jugar un papel con el lactato y la proteína C reactiva (PCR)¹⁶ como reactante en la sepsis.

Moen et al.¹⁷ hacen referencia a la asociación causal entre el efecto de la vitamina B12, un índice de masa corporal elevado y enfermedad cardiovascular, pero finalmente no encuentran evidencia. Sí apoyan la posible asociación de la B12 con la glucosa en ayunas y el índice HOMA-B¹⁸.

Los factores de riesgo del cáncer se suelen identificar en estudios epidemiológicos comparando pacientes con cáncer de los que no lo padecen. Se analizan en estudios aleatorizados y pareados (con el sexo y la edad), como el que actualmente estamos completando (en fase de análisis del grupo control o cohorte no expuesta), para identificar la posible asociación. En el presente estudio la comparación se realiza con valores extraídos de la bibliografía.

En nuestro trabajo se observa que la alta mortalidad hallada va unida de forma invariable a la edad y al sexo femenino. Esta relación no es tan robusta con las neoplasias desarrolladas: dos mujeres de 65 años y un varón de 89 años, si bien el sustrato de inflamación crónica, estimulada y mantenida por diferentes vías, puede ser el origen latente de una transformación maligna, al dar la posibilidad de producción de mutaciones aberrantes.

Este estudio presenta una importante limitación, ya que se ha efectuado únicamente con 102 pacientes con una gran dispersión de datos y baja casuística de hipervitaminosis B12 real (una vez descartadas las reposiciones parenterales). Esto ha condicionado una baja potencia estadística, lo que nos ha abierto nuevas perspectivas de trabajo, ampliando el tamaño muestral.

De este modo, como futuras líneas de investigación se señala el seguimiento de una cohorte de más de 300 pacientes con hipervitaminosis B12 y el de sus respectivos controles, pareados por edad y sexo, para obtener suficiente potencia estadística y con registro de

Tabla 3
Enfermedades asociadas a hipervitaminosis B12⁸

<i>Asociaciones bien documentadas</i>
Carcinoma hepatocelular fibrolamelar
Síndrome linfoproliferativo autoinmune
LMC
<i>Posibles asociaciones</i>
Neoplasias y enfermedades hematológicas
Cáncer desconocido y metástasis
Patología hepática
Patología renal
Autoanticuerpos antitranscobalamina
<i>Asociaciones discutibles</i>
AR
Enfermedades infecciosas
HIV

comorbilidades asociadas. Otras posibles líneas a investigar son la ampliación de los análisis de laboratorio con otros parámetros relacionados: holotranscobalamina, haptocorrina, autoAC, receptor TC, sCD320, total TC y total HC, así como la asociación de hipervitaminosis B12 con la fase agónica como predictor fatal, y su rastreo en la tercera y cuarta edad.

Conclusiones

Se debe evitar subestimar la hipervitaminosis B12¹. Identificación en nuestra pequeña cohorte de pacientes el 8,5% en patología tumoral desarrollada y una alta incidencia de fallecimiento en los que se comportaría como biomarcador de fase aguda (41%) por patología infecciosa.

La cobalamina puede comportarse como un indicador de alerta para adelantarnos en un rastreo que, es posible, acabe con la detección e identificación de neoplasias^{8,12} fundamentalmente a lo largo del primer año tras su primera detección, una vez descartadas otras etiologías¹⁵. También es un factor predictivo⁸⁻¹⁰ de mal pronóstico, y en el caso de pacientes con carcinomas ya diagnosticados, de progresión tumoral¹⁶⁻¹⁹.

Recomendaciones prácticas para los médicos de atención primaria

Ante el hallazgo (generalmente inesperado) de unas cifras de B12 > 970 pg/ml, entre 970-1.500 pg/ml o > 1.500 pg/ml en analítica, se sugiere como estrategia el algoritmo de decisiones⁸ referenciado en la *figura 1*, con la relación de enfermedades asociadas a hipervitaminosis B12 (*tabla 3*)⁸.

Esta estrategia no sugiere la utilización rutinaria de B12 en enfermedades relevantes ni reemplaza a otros biomarcadores principales.

Financiación

Este trabajo no ha recibido subvención ni apoyo privado ni institucional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Bibliografía

- García Rodríguez AM, Sánchez Velasco M, et al. Hipervitaminosis B12 y cáncer de recto. *Revista del Laboratorio Clínico* 2017;10:105–8.

- Andrès E, SerrajK, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *Q J Med* 2013;106:505–15 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/qjmed/106/6/505.full.pdf>.
- 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* 2008;29:187–94 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.nfkb0.com/wp-content/uploads/2012/09/hypervitaminoseB12.pdf>.
- Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting—clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol* 2001;23:365–71 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843883>.
- Deneuille T, Mario N, Tiev KP, Tolédano C, Josselin-Mahr L, Gain M, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales? *Rev Med Interne* 2009;30:73 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/en/article/214897>.
- García de Viedma García V, et al. Vitamina B12 elevada, hígado y cáncer. *Rev Clin Esp* 2015;215(Espec Congr):795 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/controladores/congresos-herramientas.php?idCongreso=21&idSesion=1803&idComunicacion=19864>.
- Arendt JF, Nexø E. Unexpected high plasma cobalamin: Proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:489–96 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241600>.
- Arendt JF, Nexø E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One* 2012;7:e45979 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3448722/>.
- Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT, et al. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiol* 2016;40:158–65 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782115002854>.
- Alonso Ortiz B, Conde Martel A, Lorenzo Villalba N, Moreno Casas S, Rodríguez Pérez A, Martín Alfaro R. Hipervitaminosis B12 y mortalidad en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Rev Clin Esp* 2014;214(Espec Congr):21 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/congresos/xxxv-congreso-nacional-sociedad-espanola/15/sesion/paciente-pluripatologico-edad-evanzada/1335/hipervitaminosis-b12-y-mortalidad-en/14160/>.
- Montesinos Fernández C, Velázquez Núñez JM, Ramos Garrido A, Ira-vedra Gutiérrez JA. Hipervitaminemia B12 por hipercobalofilinemia. *Med Clin* 2007;129:479 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hipervitaminemia-b12-por-hipercobalofilinemia-13111008>.
- Cui LH, Quan ZY, Piao JM, Zhang TT, Jiang MH, Shin MH, et al. Plasma folate and vitamin B12 levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016;17:1032 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/7/1032/htm>.
- Chang SC, Goldstein BY, Mu L, Cai L, You NC, He N, et al. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and cancers of the esophagus, stomach, and liver in a Chinese population. *Nutr Cancer* 2015;67:212–23 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607998>.
- Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36:585–90 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636871>.
- Thorpe SJ, Rigby P, Roberts G, Lee A, Hamilton M, Craig D. An International standard for holotranscobalamin (holoTC): International collaborative study to assign a holoTC value to the international standard for vitamin B12 and serum folate. *Clin Chem Lab Med (CCLM)* 2016;54:1467–72 [consultado 29 Ag 2016]. Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2016.54.issue-9/cclm-2015-1167/cclm-2015-1167.xml?format=INT>.
- Geissbuhler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: A prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:93–103 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10989247>.
- Moen G-H, Qvigstad E, Birkeland KI, Evans DM, Sommer C. Are serum concentrations of vitamin B-12 causally related to cardiometabolic risk factors and disease? A Mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr* 2018;108:398–404 [consultado 23 Sep 2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/108/2/398/5049293?redirectedFrom=fulltext>.
- Zulfiqar AA, Martin-Kleisch A. Hypervitaminosis B12 as an additional prognostic indicator in elderly adults with a neoplastic disease: Report of a case and review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2220–1 [consultado 23 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=hipervitaminosis%20b12>.
- Aloreidi K, Zamulko A. Elevated vitamin B12: A rare presentation for gallbladder adenocarcinoma. *S D Med* 2018;71:171–3 [consultado 23 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29996035>.