

Hipervitaminosis B12 y mortalidad a edades avanzadas

Hypervitaminosis B12 and Mortality at Advanced Ages

Ana María García Rodríguez,* Miguel José Sánchez Velasco,** Isabel González Melgosa,* Cristina Villaescusa Fulgencio,***
Félix Antonio Alonso Díaz,* Esther Sánchez Gómez.*

Resumen

Objetivo: estudiar la causa de muerte y comorbilidades asociadas en personas con hipervitaminosis B12 y con parámetros de laboratorio alterados. **Métodos:** estudio transversal. Se tomó información de 156 personas fallecidas con hipervitaminosis B12 de 2016 a 2019, fueron excluidos pacientes con tumoraciones previas. Se analizó el producto de B12 por PCR (índice BCI) (vitamin B12/C-reactive protein Index). Se tomaron como variables de estudio: sexo, edad, día y causa del *exitus*, patologías asociadas, alteraciones analíticas concomitantes. Los resultados se expresaron en porcentajes y medias; el BCI se expresó en OR e IC 95%. **Resultados:** se detectó una mortalidad de 10.5%, media 78.42 años, B12 1441 pg/ml y media de 158 días al fallecimiento. El valor de vitamina B12 se relacionó con la edad y el sexo ($p=0.025$). En cuanto a la ocurrencia de neoplasias su presencia fue de 37%; de los cuales se presentaron tumores digestivos en 29.7% y metástasis en 21.2%; respecto a las causas infecciosas se presentaron en 15%, de las cuales la neumonía se manifestó en 58% y las sepsis en 48%; las complicaciones cardíacas fueron de 13.6%. Los parámetros con mayor alteración fueron GGT (59%), ferritina (47.4%) y FA (41.7%). El tramo BCI $>40\ 000$ ocurrió en 57% de los pacientes con una distancia al fallecimiento en torno al mes. **Conclusiones:** en presencia de hipervitaminosis B12, los hombres fallecen antes que las mujeres, mayoritariamente a causa de tumores digestivos, 50% antes de los seis meses; presentan niveles elevados GGT y ferritina en uno de cada dos casos.

Recibido: 23/06/2020
Aceptado: 18/08/2020

*Centro de Salud Portillo.Valladolid, España.

**Unidad Medicalizada de Emergencias de Medina del Campo. Valladolid, España.

***Centro de Salud Barrio España. Valladolid, España.

Correspondencia:
Ana María García Rodríguez
amgarrod@saludcastillayleon.es

Palabras clave: hipervitaminosis B12, mortalidad; adultos mayores

Sugerencia de citación: García-Rodríguez AM, Sánchez-Velasco MJ, González-Melgosa I, Villaescusa-Fulgencio C, Alonso-Díaz FA, Sánchez-Gómez E. Hipervitaminosis B12 y mortalidad a edades avanzadas. *Aten Fam.* 2021;28(1):26-32. <http://dx.doi.org/10.22201/fm.14058871p.2021.1.77657>

Summary

Objective: to study the cause of death and associated comorbidities in patients with hypervitaminosis B12 and with altered laboratory parameters. **Methods:** cross-sectional study. Information was taken from 156 dead people diagnosed with hypervitaminosis B12 from 2016 to 2019, patients with previous tumors were excluded. B12 product was analyzed by CRP index (vitamin B12/C-reactive protein Index). Sex, age, day and cause of *exitus*, associated pathologies and concomitant analytical alterations were taken as study variables. The results were expressed in percentages and means; the CRP was expressed in OR and 95% CI. **Results:** a mortality of 10.5% was detected, average age 78.42, B12 1441 pg/ml and mean of 158 days at the moment of death. Vitamin B12 value was related to age and sex ($p=0.025$). The presence of neoplasms was 37%; of which digestive tumors were presented in 29.7% and metastases in 21.2%; with respect to the presence of infectious causes was in 15%, of which pneumonia was manifested in 58%, sepsis in 48%; and cardiac complications were 13.6%. The parameters with the greatest alteration were GGT (59%), ferritin (47.4%) and AF (41.7%). The CRP section $>40,000$ occurred in 57% of the patients with a distance to death within one month. **Conclusions:** in presence of hypervitaminosis B12, men die before women, mainly due to digestive tumors, 50% before six months; men present high levels of GGT and ferritin in one of every two cases.

Keywords: Hypervitaminosis B12; Mortality; Older Adults

Introducción

La vitamina B12 es esencial para el suministro de grupos metilo durante la síntesis del DNA y tiene un papel importante en el metabolismo, desarrollo y reparación celular.¹

Los altos niveles de vitamina B12 en sangre se han relacionado con un mayor riesgo de mortalidad en presencia de cáncer y en ancianos, pacientes en cuidados paliativos y en aquellos que se encuentran en unidades de cuidados intensivos; sin embargo, es necesario realizar más estudios para corroborar estas observaciones.^{2,3}

Se ha señalado una relación inversa entre tasas de supervivencia y los niveles de vitamina B12,⁴ así como correlaciones entre metástasis, disfunción hepática y niveles de B12; también se ha indicado que dichos niveles tienen un impacto en la inflamación, el tromboembolismo venoso tras cirugía ortopédica mayor en extremidad inferior, la nutrición parenteral y riesgo cardiovascular en neuropatía diabética, entre otras complicaciones.⁵⁻⁷

La hipervitaminosis B12 también se ha identificado como un fuerte predictor de mortalidad hospitalaria en personas mayores de 65 años y en pacientes en estado crítico, con una mayor mortalidad a los noventa días.⁸ En un estudio con nonagenarios ingresados, la mortalidad fue mayor en los que cursaban con niveles más altos de B12; alteraciones en los niveles de creatinina y albúmina también han sido asociados a altas tasas de mortalidad.⁹ La albúmina es una proteína de fase aguda negativa que aumenta la concentración y biodisponibilidad de fármacos en la circulación, lo que disminuye la depuración y puede conducir a efectos adversos, sobre todo en ancianos.

Por otra parte, se ha determinado la prevalencia de mortalidad intrahos-

pitalaria en 16.5% referida a pacientes con un cuartil >480 pmol/l de vitamina B12, la mortalidad aumenta a mayores concentraciones de vitamina B12.¹⁰ Este mismo escenario se ha visto en adultos mayores.¹¹ Del mismo modo, se ha señalado que la mala condición nutricional actúa como predictor independiente de mortalidad hospitalaria, esta condición es un identificador de mal pronóstico y un marcador de riesgo temprano en pacientes desnutridos.¹²⁻¹⁴

Se ha demostrado que las concentraciones de vitamina B12 superiores a lo normal están asociadas con altas concentraciones de proteína C reactiva (PCR como factor pronóstico independiente en cáncer avanzado), lo que predice una mayor mortalidad en pacientes con cáncer en cuidados paliativos.¹³ Como parte de las herramientas de predicción de supervivencia se ha descrito el índice BCI (vitamin B12/C-reactive protein Index). Este valor proporciona distintos niveles de riesgo y pronóstico, y representa un predictor potente de mortalidad en pacientes con tumores en situación paliativa. Un valor superior a 40 000 se asocia a una tasa de mortalidad de 90% a los tres meses y un BCI inferior a 10 000 a una tasa de mortalidad de 50%.⁴

En el estudio de Geissbühler y cols.,⁴ la relación entre el BCI y la supervivencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Posteriormente, Kelly y cols.¹⁵ confirmaron estos resultados en un estudio en el que participaron 329 individuos con cáncer avanzado, dando una mediana de supervivencia de 29 días en aquellos pacientes con un BCI $> 40 000$ ($p < 0.01$), por lo que se ha considerado, de manera global, como marcador temprano y predictor potencial de mortalidad en ancianos.¹⁶

En otro sentido, también se debe tener en cuenta el efecto de la suplementación vitamínica sobre la mortalidad, pues ha sido referido con resultados de mayor mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica y reposiciones de ácido fólico y B12.¹⁷ No obstante este escenario, se debe profundizar aún más en la relación que existe entre la suplementación vitamínica y diversos tipos de enfermedades.^{1,18,19}

Dado el contexto señalado, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la causa de muerte y comorbilidades asociadas en personas con hipervitaminosis B12 y con parámetros de laboratorio alterados.

Métodos

Estudio transversal analítico. Se tomaron datos de 156 pacientes fallecidos pertenecientes a las áreas este y oeste de Valladolid, España; se extrajeron de una muestra de 1 480 pacientes cuyos médicos solicitaron estudio de la vitamina B12 durante el periodo comprendido de enero a junio de 2016 y se obtuvieron valores altos (970-1,500 pg/ml) o muy altos (> 1,500 pg/ml), según estándares biológicos y teniendo en cuenta los intervalos de referencia del laboratorio (valor normal: 180-970 pg/ml). Se eliminaron los casos de reposición parenteral de vitamina B12 más las pérdidas del sistema.

El método de medida utilizado en laboratorios centrales fue mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con partículas paramagnéticas en el analizador automático DXI-800® de Beckman Coulter.

Los datos se recabaron a partir de la última analítica en la que aparece la vitamina B12 elevada, se consultaron todos los parámetros analíticos reflejados, con especial interés en los reactantes de fase

aguda, así como el motivo del éxitus y patologías asociadas. Al no disponer de la información del certificado de defunción se apuntó el motivo expresado en los informes encontrados o, en su caso, en el espacio correspondiente a procesos clínicos registrados, lo cual se identificó con la causa intermedia o fundamental del fallecimiento, en la mayoría de los casos. Los resultados se expresan en porcentajes y medias.

En el caso de la proteína C reactiva (PCR), se realizó un pequeño estudio casos-control anidado para el índice BCI. Se tomó el valor de PCR en la última analítica hallada con elevación de B12 (78 pacientes), se calculó el índice BCI y se estudió la diferencia al fallecimiento en tres tramos a los 30, 60 y 90 días, según resultados del producto: <10000, 10 000-40000 y > 40000. Los resultados se expresaron en OR e IC 95%, según la ecuación de Mantel-Haenszel.

Este trabajo es un resultado parcial de un estudio más amplio que incluye a todos los pacientes con hipervitaminosis B12 en el periodo estudiado, y su relación con patologías tumorales y secundariamente patologías no tumorales a lo largo de tres años, de manera retrospectiva. También se estudia la concordancia con el tabaco, alcohol, vitamina C, vitamina A y el tratamiento con anticonvulsivantes. Todos estos parámetros se incluyen en un total de 33 ítems de respuesta binaria, más un ítem de incidencias en texto abierto, en el que se apunta causa del fallecimiento, fecha de última analítica con B12 elevada, tumores previos, y casos de exclusiones del estudio (reposiciones parenterales).

La investigación realizada fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid, código PI 19-1369 AP.

Resultados

La mortalidad encontrada fue de 10.5 % (156 fallecidos), con una edad media de 78.42 años (DE±13.01) y una mediana de 81. La media de los valores globales de vitamina B12 fue de 1441 pg/ml, y la distancia al fallecimiento, a partir de la determinación de B12 fue de 158 días. El valor de la vitamina B12 se relacionó con la edad y el sexo de forma significativa ($p= 0.025$), ver tabla 1.

Se recogieron 235 patologías y se reagruparon en doce categorías para homogeneizar datos. Destacaron los procesos neoplásicos (37%), infecciosos (15%) y complicaciones cardíacas (13.6%) por orden de frecuencia, ver tabla 2.

Entre los procesos neoplásicos, los tumores digestivos constituyeron la principal causa de fallecimiento (29.7%), seguido de las metástasis de cualquier localización (21.2%), el cáncer de mama (10.6%) y el cáncer de hígado (10.6 %), ver tabla 3. En 38 personas se presentó neumonía (58%) y sepsis (48%) como procesos infecciosos, mientras que en 34 se presentó insuficiencia cardíaca (52%), así como cardiopatías (48%).

El parámetro de laboratorio más alterado al evaluar los analitos fue la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) en 59% de los casos, seguido de la ferritina (47.4 %), la fosfatasa alcalina (FA) (41.7%), Proteína C reactiva (PCR) (38.5 %), leucocitosis (35.3%) y transferrina (33.3%). En el extremo opuesto el lactato, sólo solicitado en 15% de los pacientes, que únicamente se halla alterado en dos casos, ver tabla 4.

La PCR estuvo elevada en 60 casos y en dieciocho estuvo dentro de rangos normales, en este último escenario, siete individuos fallecieron en menos de un mes y otros tres, antes del año. Por lo

Tabla 1. Parámetros demográficos, distancia al fallecimiento en días y valor de B12

Sexo		Edad	Distancia al fallecimiento	Valor B12
Masculino	Media	76.04	127.47	1418.09
	n	75	74	75
	Desviación estándar	13.374	161.251	341.657
	Mediana	76	57	1380
Femenino	Media	80.8	190.21	1464.81
	n	75	73	75
	Desviación estándar	12.282	267.204	416.358
	Mediana	84	71	1330
Total	Media	78.42	158.63	1441.45
	n	150	147	150
	Desviación estándar	13.017	221.814	380.286
	Mediana	81	68	1373.5

Tabla 2. Patologías agregadas

	n	%
Oncológicas	94	37
Infecciosas	38	15
Cardiológicas	34	13.6
Insuficiencia renal	15	6
Traumatológicas	5	2
Neuropatológicas	5	2
Neumopatológicas	8	3.2
Digestivas	7	2.8
Endocrinológicas	3	1.2
Hepáticas	11	4.4
ACVA	5	2
Constitucional	10	4
Total	235	

Tabla 3. Patología tumoral

	n	%
Ginecológica	4	4.2
Hematológica	7	7.4
Mama	10	10.6
Digestiva	28	29.7
Pulmonar	5	5.3
Dermatológica	2	2.1
Urinaria	8	8.4
Hepática	10	10.6
Metástasis	20	21.2
Total	94	

Tabla 4. Parámetros alterados de laboratorio

	Pruebas totales	% Pruebas alteradas	n Pruebas alteradas
GGT	156	59	92
GOT*	156	25	39
GPT*	156	20.5	32
FA	156	41	64
PCR	82	37.8	31
vsg*	81	30.8	25
Ferritina	156	46.7	73
Transferrina	105	33.3	35
Leucocitosis	156	35.2	55
LDH*	60	18.3	11
α 1 Globulinas	39	15.3	6
α 2 Globulinas	39	10.2	4
β 1 Globulinas	39	7.6	3
Lactato	13	15.3	2

*GOT: glutámico oxalacético transaminasa, GPT: glutámico piruvato transaminasa, vsg: velocidad de sedimentación globular, LDH: lactato deshidrogenasa.

Tabla 5. Índice bci global y de pacientes con PCR

Índice BCI	Menos de 10 000	Entre 10 000 y 40 000	Más de 40 000
Fallecimiento en menos de 1 mes	3 varones 2 mujeres	1 varón 4 mujeres	12 varones 13 mujeres
Fallecimiento de 30 a 60 días	0 varones 0 mujeres	1 varón 0 mujeres	2 varones 4 mujeres
Fallecimiento más allá de los 60 días	2 varones 2 mujeres	5 varones 4 mujeres	6 varones 13 mujeres
Total por sexos	5 varones 4 mujeres	7 varones 8 mujeres	20 varones 30 mujeres
Total	9	15	54
Pacientes con PCR			
Pacientes con PCR (n=78)	Hombres (n=32)		Mujeres (n=46)
Edad media(años)	77, ic 95% [73-81]; mediana 76		81, ic 95% [77-85]; mediana 85
Nivel vitamina B12(pg/mL)	1371, ic 95% [1249-1492], mediana 1308, rango intercuartil 1308		1394, ic 95% [1268-1521], mediana 1239, rango intercuartil 823
Valor medio Índice bci	95 549, ic95% [57 561-133 537], mediana 61 177		145 550 ic95% [96 045-195 055], mediana 80 535
Nivel PCR (mg/L)	67.8 ic95% [41.7-93.9], mediana 41.5, rango intercuartil 90.2		103.5 ic95% [71.9-135], mediana 72, rango intercuartil 128.5

Tabla 6. Índice bci rangos

Índice BCI tramo <10 000 OR: 1.2 ic95% [0.37-3.83]		
Edad media (años)	77, ic95% [67-86]; mediana 75	84, ic95% [74-93]; mediana 83
Diferencia al fallecimiento (días)	172, ic95% [54-399], mediana 61.5	227, ic95% [362-817], mediana 59.5
Índice BCI	4667, ic95% [2661-6672], mediana 4790, rango intercuartil 3704.5	4891, ic95% [3350-6431], mediana 4782, rango intercuartil 1809
Índice BCI OR: 0.53 ic95% [016-1.74]		
Índice BCI	Hombres	Mujeres
Edad media(años)	77, ic95% [73-81]; mediana 76	81, ic95% [77-85]; mediana 85
Diferencia al fallecimiento (días)	140, ic95% [69-210], mediana 32	130, ic95% [69-190] mediana 40
Valor B12Xpcr	95 549, ic95% [57561-133 537], mediana 61 177, rango intercuartil 126 337	145 550 ic95% [9644-195 055], mediana 80 535, rango intercuartil 191 076
Índice BCI tramo >40 000 OR 1.7 ic95% [0.65-4.44]		
Índice BCI >40.000	Hombres	Mujeres
Edad media (años)	75, ic95% [70-91], mediana 76	81, ic95% [76-85.9], mediana 85
Diferencia al fallecimiento (días)	82, ic95% [15-150], media 24	113 ic95% [52-173], mediana 40
Valor B12XPCR	152147, ic95% [10 0198-20 4095], mediana 132 404, rango intercuartil 128 126	200186, ic95% [140 589-259 782], mediana 163 404, rango intercuartil 174 315

que no encontró relación con el fallecimiento, si bien, al efectuar el producto de vitamina B12 por PCR (índice BCI) el resultado fue $p=0.051$.

Al estudiar el índice BCI de manera global se determinó que en el primer tramo (< de 10 000) 55% de los pacientes falleció en menos de dos meses, 60% de ellos eran varones. En el segundo tramo del índice BCI (10 000-40 000), falleció 40%, con paridad para ambos sexos. En el tramo >40 000, la mortalidad fue de 57%, con 54% de mujeres, ver tablas 5 y 6.

Discusión

El porcentaje obtenido de mortalidad en la muestra (10.5%) coincide con los datos reportados por otros autores (10.4 y 16.5 %),^{11,10} con una media de vitamina B12 muy elevada > 1400 pg/ml, la mortalidad fue mayor a concentraciones más elevadas de vitamina B12, tanto en pacientes con cáncer como sin él.^{4,5,7-11,20}

La edad media fue de 78 años, 76 en hombres y 80 en mujeres, lo que traduce un trasfondo inflamatorio o de hipermetabolismo subyacente que podría restar la media de supervivencia global en unos cinco años. La distancia al fallecimiento expresó una media general en nuestro estudio (que incluye todos los niveles asistenciales) de cinco meses. Un mes antes en el caso de los hombres, lo cual está próximo a resultados encontrados en otros estudios que lo señalan entre treinta y noventa días.^{4,15}

El cáncer se manifestó como primera causa de fallecimiento (37%), y los tumores digestivos se presentaron en uno de cada tres casos, esto es consistente con otros estudios.^{4,5,7} Los procesos infecciosos fueron la segunda causa, este fue un valor menor en relación con otros estudios reportados.⁷ Las cardiopatías se

ubicaron en tercer lugar. Ebbing y cols.¹⁷ identificaron la cardiopatía isquémica como una enfermedad con alta prevalencia; en este estudio, las cardiopatías, que incluyeron mayoritariamente la insuficiencia cardiaca, estuvieron presentes en más de 50%.

Respecto a los parámetros de laboratorio hallados, las enzimas hepáticas GOT y GPT, estuvieron elevadas en uno de cada cuatro casos. La elevación de GGT y FA, en uno de cada dos casos, esto apunta a la presencia de procesos hepáticos, así como de aparato digestivo, corazón y otros órganos, lo cual es compatible con las patologías halladas.

La PCR estuvo elevada en 38.5 % de los casos. Al calcular el índice BCI se observó que el mayor porcentaje de pacientes fallecidos (57%) estaban en el tercer tramo de este índice (>40.000), con una mediana al fallecimiento de 24 días en varones y de cuarenta días en mujeres, calculados desde última analítica con vitamina B12 elevada. Resultados que, si bien en nuestro estudio no consiguen significación estadística (OR 1,7, IC 95% [0.65-4.44]), están próximos a los hallados en la bibliografía en pacientes con cáncer avanzado o terminal.^{4,15}

La mortalidad también se ha asociado con el aumento de colinesterasa, bilirrubina, linfopenia y leucocitosis en sangre; respecto a este último parámetro, en el presente estudio se encontró en 35% de los pacientes, sin embargo, estuvo acompañado de una disminución de transferrina.

Dado el contexto de este estudio centrado en el impacto de la hipervitaminosis B12, así como lo reportado en otros trabajos; niveles de concentración de B12 debieran de contemplarse como parámetro de gravedad en pacientes, no

sólo en ancianos ingresados a UCI sino también en la población general.^{12,20}

Un aspecto a considerar en estudios de tipo observacional, como el presente, es evitar la sobreestimación de los efectos de la suplementación de vitamina B12 y ácido fólico en la incidencia de cáncer y la mortalidad global, excepto si se acompaña de niveles de homocisteína >14 $\mu\text{mol/L}$.^{1,3} Respecto a los valores de ácido fólico, no estuvieron reportados en todas las ocasiones o bien estaban dentro de límites normales.

Este trabajo presenta algunas limitaciones, la primera se desprende del propio diseño del estudio, el cual fue de tipo observacional. La petición de la vitamina B12 sigue siendo inconstante, fruto de la variabilidad clínica y como consecuencia de no existir un consenso estandarizado de un protocolo de actuación ante una B12 elevada, por lo que se dan muchos casos en los que no se hace seguimiento de la misma, y de ahí que su valor no se refleje en analíticas muy próximas al fallecimiento. Por ello mismo, el número de peticiones de otros reactantes o biomarcadores ha sido también limitado.

No obstante, los resultados son suficientemente significativos y próximos a los encontrados en la bibliografía para apuntar la vitamina B12 como un reactante importante de considerar y seguir, fundamentalmente en ancianos, y no sólo en aquellos ingresados a UCI o con cáncer ya diagnosticado. También, es importante considerar la relación de la vitamina B12 con la PCR, a través del índice BCI, como predictor de mortalidad temprana en pacientes de edad avanzada.

Otra limitación importante fue no disponer de transcobalaminas ni holotranscobalamina, no solo en el ámbito de la atención primaria sino de la atención

especializada para definir con precisión el origen y la función real de la vitamina B12, lo que se propone como una posible ampliación en estudios futuros.

Conclusiones

Los pacientes fallecidos, en la última analítica con B12 elevada, presentaron GGT y ferritina elevadas en cerca de 50% de los casos; el fallecimiento ocurrió en menos de seis meses.

La primera causa de mortalidad por hipervitaminosis B12 suele ser un tumor subyacente o ya existente.

Los niveles más elevados de B12 corresponden con un peor pronóstico de supervivencia y más con su relación con la PCR a través del índice BCI.

Una vez detectada la hipervitaminosis, sería preciso no perderla de vista e incluirla como marcador pronóstico con otros analitos alterados.

En personas mayores la hipervitaminosis B12 se comporta como predictor de mortalidad en menos de un año, es decir, a modo de “prerreactante”.

Referencias

1. Zhang S-L, Chen T-S, Ma C-Y, Meng Y-B, Zhang Y-B, Yi-Wei Chen et al., Effect of vitamin B supplementation on cancer incidence, death due to cancer, and total mortality. *Medicine*. 2016;95(31):e3485.
2. Callaghan FM, Leishear K, Abhyankar S, Demner-Fushman D, McDonald CJ. High vitamin B12 levels are not associated with increased mortality risk for ICU patients after adjusting for liver function: a cohort study. *e SPEN J*. 2014;9:e76-e83.
3. Dangour AD, Breeze E, Clarke R, Shetty PS, Uauy R, Fletcher AE. Plasma homocysteine, but not folate or vitamin B-12, predicts mortality in older people in the United Kingdom. *J. Nutr*. 2008;138:1121-1128.
4. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin C-H. 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.
5. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sorensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J. Natl. Cancer Inst*. 2013;105:1799-1805.
6. García Rodríguez AM, Sánchez Velasco M et al. Hipervitaminosis B12 y cáncer de recto. *Rev Lab Clin*. 2017;10(2):105-108.
7. García Rodríguez AM, Sánchez Velasco M, Fernández García N, Garrote Adrados JA. Hipervitaminosis B12: reactante y biomarcador en cáncer. *Aten Prim Prac*. 2019;1(3):45-49.
8. Sviri S, Khalaila R, Daher S, et al. Increased vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr*. 2012;31:53-9.
9. Hemmersbach-Miller M, Conde-Martel A, Betancor-Leon P. Vitamin B12 as a predictor of mortality in elderly patients. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2005;53:2035-2036.
10. Baztan JJ, Gavidia JJ, Gomez-Pavon J, Esteve UN, Ruiperez I. Altos niveles de vitamina b12 y mortalidad hospitalaria. *J Am Geriatr Assoc*. 2010;58:223-8.
11. Salles N, Herrmann F, Sieber C, Rapin C. High vitamin B12 level and mortality in elderly inpatients. *JNHA*. 2008;12:219.
12. Tal S, Guller V, Shavit Y, Stern F, Malnick S. Mortality predictors in hospitalized elderly patients QJM: An International Journal of Medicine. 2011;104(11):933-938.
13. Capello S, Cereda E, Rondanelli M, Klersy C, Camelletti b, Albertinni R. et al. Elevated Plasma Vitamin B12 Concentrations Are Independent Predictors of In-Hospital Mortality in Adult Patients at Nutritional Risk Nutrients. 2017;9(1):1.
14. Lin CY, Kuo CS, Lu CL, Wu MY, Huang RF. Elevated serum vitamin B12 levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr. Cancer*. 2010;62:190-197.
15. Kelly L, White S, Stone PC. The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann Oncol*. 2007;18:1395-9.
16. Zulfikar A-A, Andrés E, Lorenzo Villalba N. Hipervitaminosis B12 . Nuestra experiencia y una revisión. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79: 391-396.
17. Ebbing M, Bnaa KH, Nygaard O et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*. 2009;302:2119-2
18. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(5):373-380.
19. Kim YI, Salomon RN, Graeme-Cook F, et al. Dietary folate protects against the development of macroscopic colonic neoplasia in a dose responsive manner in rats. *Gut*. 1996;39:732-740.
20. Flores-Guerrero JL, Minović I, Groothof D, Gruppen EG, Riphagen IJ, Kootstra-Ros J, et al. Association of Plasma Concentration of Vitamin B12 With All-Cause Mortality in the General Population in the Netherlands. *JAMA Network Open*. 2020;3(1):e1919274.