

Hipervitaminosis B12 Asociada A Patología Tumoral *Hypervitaminosis B12 Associated With Tumor Pathology*

García Rodríguez A M^a, Sánchez Velasco M J^b, Martín Cartón T^c, Martín de la Calle S^d,
Martín Salvador N^e y Pérez Martín RN^f

Resumen

Objetivo: vincular la relación entre hipervitaminosis B12 y desarrollo tumoral.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo casos-control con seguimiento de 1050 pacientes de Atención Primaria-Hospitalaria de Valladolid a lo largo de tres años; 800 con valores de vitamina B12 >970 pg/ml. Exclusión: pacientes hematológicos y oncológicos. Se han retirado 205 casos (reposición parenteral, pérdidas del sistema y tumores previos) y estudiado en un segundo tiempo 250 pacientes (controles) con normovitaminemia B12 (vn:180 a 970 pg/ml).

Las variables edad, sexo, procedencia, ácido fólico, vitamina C, A y B12, toma de anticonvulsivantes, tabaco, alcohol, comorbilidades y patologías relacionadas se expresan en OR e IC95%.

Resultados: Los procesos no tumorales, con OR 3,33; IC95% (3,07-3,6), y los tumorales con OR 2,3; IC95% (2,09-2,72) incrementan el riesgo de ocurrencia tres veces y dos veces, con una Sensibilidad (S) 88-48 % respectivamente.

Conclusiones: En presencia de hipervitaminosis B12 mantenida, las patologías constitucionales y los tumores, en especial ginecológicos, expresan mayor riesgo de ocurrencia, si bien con alta Sensibilidad (S) en las primeras, pero con baja Especificidad (E) en ambos casos (5-30%).

Palabras Clave

Hipervitaminosis B12, tumores, cáncer, hipercobalaminemia.

Abstract

Objective: linking the relationship between hypervitaminosis B12 and tumor development.

Material and methods: Retrospective observational study cases-control with follow-up of 1050 patients of Primary-Hospital Care of Valladolid over three years; 800 with vitamin B12 values >970 pg/ml. Exclusion: haematological and cancer patients. 205 cases (parenteral replenishment, system losses and previous tumors) have been withdrawn and 250 patients (controls) with normovitaminemia B12 (vn:180 to 970 pg/ml) studied in a second time. The variables age, sex, provenance, folic acid, vitamin C, A and B12, taking anticonvulsants, tobacco, alcohol, comorbidities and related pathologies are expressed in OR and IC95%.

Results: Non-tumor processes, with OR 3.33; IC95% (3.07-3.6), and tumours with OR 2.3; IC95% (2.09-2.72) increase the risk of occurrence three times and two times, with a Sensitivity (S) 88-48 % respectively.

a. Medicina Familiar y Comunitaria (MFyC) y Especialista en Análisis Clínicos, Centro de Salud Delicias I (Valladolid).

b. MFyC y Especialista en Medicina Legal y Forense, Gerencia de Emergencias de Castilla y León, UME de Medina del Campo (Valladolid).

c. MFyC, Centro de Salud Portillo (Valladolid).

d. Enfermera CS Iscar (Valladolid).

e. Residente de MFyC, Centro de Salud Rondilla (Valladolid).

f. MFyC CS Iscar (Valladolid).

a. Correo electrónico: amgarrod@saludcastillayleon.es

Conclusions: In the presence of maintained B12 hypervitaminosis, constitutional pathologies and tumors, especially gynecological, express an increased risk of occurrence, although with high sensitivity (S) in the former but with low specificity (E) in both cases (5-30%).

Keywords

B12 hypervitaminosis, tumors, cancer, hypercobalaminemia.

Introducción

Niveles alterados de vitamina B12 y ácido fólico se relacionan con una capacidad de metilación alterada y una formación de ADN defectuosa inductora de cáncer^{1,2,3,4}. También se vinculan con la presencia de biomarcadores de ruptura cromosómica en leucocitos⁴, que, en casos de deficiencia, puede mejorar con la suplementación vitamínica.⁵

No son desdeñables los casos de hipervitaminosis B12 con síntomas de deficiencia, cuando la cianocobalamina no llega a introducirse en las células.

Ante unos niveles séricos elevados y mantenidos de B12 en sangre deben descartarse patologías de origen hepático, hematológico, neoplásico, renal, autoinmune e infeccioso. Además la hipervitaminosis B12 se comporta como factor de mal pronóstico en edades avanzadas, siendo predictor de supervivencia, sobre todo en el cáncer ya instaurado.^{2,3,6,7,8}

Asimismo puede actuar como señalizador o alarma en la aparición precoz de cáncer, pero también en la progresión tumoral.

El presente trabajo ha tenido la finalidad de detectar neoplasias en fase temprana en pacientes con hipervitaminosis B12, a los que se ha seguido a lo largo de tres años a través de sus historias clínicas, así como definir la casuística de otras patologías asociadas, en las cuales podría comportarse como marcador tumoral inespecífico y/o reactante o biomarcador de fase aguda respectivamente.

Metodología

Estudio observacional retrospectivo no intervencionista de una serie de 1050 pacientes pertenecientes a las Áreas Este y Oeste de Valladolid con estudio de la vitamina B12

a lo largo de tres años desde enero de 2016. De la muestra, 800 individuos obtuvieron valores altos (970-1.500 pg/ml) o muy altos (> 1.500 pg/ml), según los intervalos de referencia del laboratorio (valor normal: 180-970 pg/ml). En un segundo tiempo se analizan 250 (controles) proporcionales por sexo, edad y procedencia (Atención Primaria/ Atención Especializada).

El método de medida utilizado en laboratorios centrales es un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con partículas paramagnéticas en el analizador automático DXI-800® de Beckman Coulter. Se han eliminado los casos de reposición parenteral de vitamina B12 más las pérdidas del sistema.

La recogida de datos se ha efectuado a partir de la última analítica en la que aparece la vitamina B12 elevada, consultando todos los parámetros analíticos reflejados, éxitos y patologías asociadas, concordancia con alcohol, tabaco, vitamina C y A y toma de anticonceptivos. Los resultados se expresan en OR e IC95%.

Todos estos parámetros se incluyen en un total de 33 ítems de respuesta binaria, más un ítem de incidencias en texto abierto, donde se apunta causa del óbito, fecha de última analítica con B12 elevada, tumores previos, y casos de exclusiones del estudio (reposiciones parenterales).

Este trabajo constituye la tercera parte de un estudio que se inició con 100 pacientes a lo largo de un año y que ha ido incrementando la muestra progresivamente para dotarlo de mayor potencia estadística, añadiendo además un grupo control y con seguimiento durante tres años consecutivos.

El Comité de Ética de Investigación con medicamentos Área de Salud Valladolid emite informe favorable y aceptación con código PI 19-1369 AP.

Resultados

La edad media es 52 años, 61 hombres y 47 mujeres. El 70%

proceden de Atención Primaria, 30% Atención Especializada y centros concertados (Tabla 1).

	N	%	H	M	EDAD HOMBRES(Años)	IC 95%(Años)	EDAD MUJERES(mujeres)	IC95%(años)
de 0a 25	96	12	32	64	17	12 A 21	16	14 A 19
de 25 a 50	119	15	39	80	44	40 A 48	42	40 A 45
de 50 a 75	312	39	103	209	67	64 A 70	66	64 A 68
de 75 a 100	273	34	90	183	80	79 A 81	81	80 A 82
	800	100	264	536				

Tabla 1: Distribución demográfica de los casos.

La probabilidad de ocurrencia de un tumor se multiplica por 2 (OR 2,3; IC95% 2,09-2,72) en presencia de niveles supranormales de vitamina B12 (S 48%, E 5%). Los tumores ginecológicos, con una OR 7,04; IC95% (2,48-29,36), son los

únicos que muestran significación estadística, la cual no llega a ser alcanzada en tumores digestivos y hepáticos, a pesar del aumento del riesgo en torno a dos veces (OR 1,7; IC95% 0,88-3,27 y OR 2,05; IC95% 0,54-8,91) (Tablas 2 y 3).

	sanos con B12 normal	enfermos con B12 nor	sanos con B12 elevada	enf.con B12 elevada	OR	lim inf	Lim.sup.
PROCESOS TUMORALES	218	32	598	202	2,3	2,09	2,72
TUMDIGESTIVOS	239	11	741	59	1,7	0,88	3,27
TUM HEPATICOS	248	2	787	13	2,05	0,54	8,91
TUM UROLOGICOS	242	8	778	22	0,85	0,37	1,92
TUM CUTANEOS	249	1	785	15	4,75	0,62	36,3
TUM SNC	246	4	792	8	0,62	0,18	2,08
TUM MUSCLESQUEL	246	4	794	6	0,46	0,12	1,64
TUM CARDIACOS	249	1	797	3	0,93	0,09	9,03
TUM GINECOLOGICOS	248	2	757	43	7,04	2,48	29,36
TUM PULMONAR	249	1	791	9	2,8	0,26	16,58

Tabla 2: Procesos Tumorales

	ENFERMO	SANOS	
B12 ELEVADA	202	598	800
B12 NORMAL	218	32	250
	420	630	1050

SENSIB	48%
ESPECIF	5%
VPP	19,20%

Tabla 3: Distribución de procesos tumorales

Los procesos no tumorales (8767 recogidos) incrementan su riesgo 3 veces (OR 3,33; IC95% 3,07-3,6) y 15 veces cuando se trata de enfermedades constitucionales (OR 15,1; IC95% 2,06-11,06). La probabilidad es próxima a 7

en las patologías infecciosas, cercana a 4 en enfermedades hepáticas y hematológicas y alrededor de 3 en nefropatías, enfermedades vasculares y sistémicas. (S 88%, E 29%). (Tablas 4 y 5).

	sanos negativos	enfermos negativos	sanos positivos	enf.positivo	OR	lim inf	Lim.sup.
PROCESOS NO TUMORALES	2023	227	4741	1776	3,33	3,07	3,6
	sanos con B12 normal	enfermos con B12 normal	sanos con B12 elevada	enf.con B12 elevada	OR	lim inf	Lim.sup.
CONSTITUCIONALES	249	1	754	46	15,1	2,06	11,06
ENDOCRINOMETABOLICAS	183	67	591	209	0,96	0,71	1,28
HEMATOLOGIA	240	10	692	108	3,74	1,93	7,22
INFECCIOSOS	248	2	75	42	6,87	1,64	28,67
NEFROLOGICOS	239	11	107	693	3,35	1,78	6,3
HEPATICOS	245	5	740	60	3,97	1,57	9,99
NEUROLOGICOS	226	24	725	75	0,97	0,6	1,55
VASCULAR	218	32	617	183	2,9	2,35	3,44
SISTEMICOS	175	75	440	360	2,85	2,19	3,7
EXITUS	180	70	685	115	0,43	0,31	0,58

Tabla 4: Procesos No Tumorales

	ENFERMO	SANOS	
B12 ELEVADA	1776	4741	6517
B12 NORMAL	227	2023	2250
	2003	6764	8767

SENSIBILIDAD	88%
ESPECIFICIDAD	29%
VPP	20,20%

Tabla 4: Distribución de procesos no tumorales

No hay significación estadística asociada a las patologías endocrinometabólicas, procesos neurológicos ni con los éxitus registrados en nuestra muestra (115 casos, 14%) (Tabla3)

Discusión

Algunos estudios encuentran un riesgo aumentado en dos veces el cáncer de mama en los casos de niveles más bajos de B12 en sangre⁹. En mujeres posmenopáusicas hallan asociación entre disminución del riesgo y niveles más elevados¹⁰. Pero, en general, los estudios casos- control que comprueban la asociación del cáncer de mama con los niveles de B12 concluyen la no asociación para niveles tanto bajos como altos¹¹. Por otra parte destaca la poca evidencia demostrada en los ensayos clínicos aleatorios bien controlados^{12,13}.

La asociación con tumores sólidos hepáticos, de mama y digestivos en general, constituyen las neoplasias más frecuentemente definidas en la bibliografía.^{7,14} Podríamos atribuir nuestro resultado, que multiplica siete veces la probabilidad de ocurrencia de tumores ginecológicos, a la alta proporción de mujeres en la muestra (3:1) de edad media 47 años, y con 215 casos en rango de edades de 0-50 años.

No hay significación con tumores digestivos y hepáticos, con enfermedades endocrinometabólicas, ni con los éxitus, como en estudios previos^{2,3}, en los que la mortalidad se ve incrementada en presencia de hipervitaminosis B12, tanto cuando se asocia a cáncer como sin él y en los que la casuística de fallecimientos era mucho más alta (20-25%), la cual fue acompañada, por otra parte, de rangos de

edades más elevados en general. No obstante, sí se muestra significación cuando se contabilizan enfermedades hepáticas, hematológicas y sistémicas de toda índole.^{3,6,7}

Sesgos cometidos por los distintos observadores a pesar de la recogida de datos bajo una misma consigna podrían ser en parte responsables de la variabilidad en los resultados. En otro sentido la toma de vitaminas C y A, apenas se ve reflejada en las historias clínicas o bien la casuística es ínfima, lo mismo para la toma de anticonvulsivantes en patologías neurológicas, así como factores como el alcohol o el tabaco, y el ácido fólico, que tampoco se deducen significativas.

Se desprende un corolario contradictorio al aumentar el tamaño muestral y encontrar menos significación estadística, ya que los resultados han sido más anodinos. Podría ser interesante utilizar otros marcadores en el estudio, cumplimentando el petitorio analítico con transportadores que faciliten afinar resultados (Transcobalamina II, Haptocorrinas, Holotranscobalamina, Receptor soluble celular sCD320 y autoanticuerpos antiTCB).

Conclusiones

La hipercobalaminemia es factor de alta S(88%) para padecer enfermedades constitucionales pero con reducida E (29%-5%) y bajo Valor Predictivo Positivo (VPP 20%), y tanto para éstas como para todo tipo de procesos tumorales, entre los que destacan las neoplasias ginecológicas.

Conflicto de intereses

Este trabajo no ha recibido subvención ni apoyo privado ni institucional, por tanto, no hay conflicto de intereses.

Bibliografía

- García Rodríguez AM, Sánchez Velasco M, et al. Hipervitaminosis B12 y cáncer de recto. *Rev Lab Clin.* 2017; 10 (2): 105-108.
- 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
- García Rodríguez AM, Sánchez Velasco M, et al. ¿Es la Hipervitaminosis B12 un predictor tumoral?. *Rev Mex Med*

Fam. 2020; 7 (1):7-15.

- Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res.* 2012;733(1-2):21-33.
- Fenech M. Micronucleus frequency in human lymphocytes is related to plasma vitamin B12 and homocysteine. *Mutat Res.* 1999;428(1-2):299-304.
- Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer epidemiol[Internet].* 2016 [citado 30 Jul 2020];40:158-65. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782115002854>
- 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 [Internet].* 2009 [citado 30 Jul 2020];30 (S2):73. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/en/article/214897>
- Zulfiqar A, Andrés E, Villalba NL. Hipervitaminosis B12. Nuestra experiencia y una revisión. 2019; 79 (5)
- Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(3):209-217.
- Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(3):443-448.
- Wu W, Kang S, Zhang D. Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013;109(7):1926-1944.
- Yang D, Baumgartner RN, Slattery ML, et al. Dietary intake of folate, B-vitamins and methionine and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women. *PLoS One.* 2013;8(2):e54495.
- Bassett JK, Baglietto L, Hodge AM, et al. Dietary intake of B vitamins and methionine and breast cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2013;24(8):1555-1563.
- Serraj K. Hipervitaminemia B12 (high level of cobalamin): physiopathology, role and interest in clinical practice]. *La presse medicale*, 2011. Vol 40 (12):1120-1127.