

HIPERVITAMINOSIS B12. NUESTRA EXPERIENCIA Y UNA REVISIÓN

ABRAR-AHMAD ZULFIQAR, EMMANUEL ANDRES, NOEL LORENZO VILLALBA

Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

Resumen Los altos niveles de vitamina B12 o cobalamina, también denominado hipervitaminosis B12 es una anomalía analítica frecuentemente subestimada. De acuerdo con la literatura algunas de las entidades relacionadas con este hallazgo son las neoplasias sólidas (primarias o metastásicas) y las enfermedades hematológicas agudas o crónicas. Otras causas incluyen la afección hepática, la gammopatía monoclonal de significación indeterminada, la insuficiencia renal y, con menor frecuencia, un exceso de consumo de vitamina B12, enfermedades inflamatorias o autoinmunes y los trastornos hematológicos transitorios (neutrofilia y eosinofilia secundaria). Este artículo informa sobre causas de hipervitaminosis B12, nuestra experiencia y hace una revisión de la literatura.

Palabras clave: cobalamina, hipervitaminosis B12, transcobalamina, enfermedades hematológicas malignas, neoplasias

Abstract *Hypervitaminosis B12. Our experience and a review.* High serum levels of vitamin B12 or cobalamin, also called hypervitaminemia B12, is a frequently underestimated biological abnormality. According to the literature, some of the entities related to this finding are solid neoplasia (primary or metastatic) and acute or chronic hematological diseases. Other causes include liver disorders, monoclonal gammopathy of undetermined significance, renal failure and, less frequently, excess of vitamin B12 intake, inflammatory or autoimmune diseases, and transient hematological disorders (neutrophilia and secondary eosinophilia). This article reports on causes of hypervitaminosis B12, our experience and a review of the literature.

Key words: cobalamin, B12 hypervitaminemia, transcobalamin, hematological malignant disease, neoplasia

Los altos niveles de vitamina B12 o cobalamina, también denominado hipervitaminosis B12, es un resultado analítico frecuentemente subestimado. En la actualidad no existe consenso en relación al tratamiento de esta entidad. De acuerdo con la literatura, los altos niveles de vitamina B12 se asocian a una amplia gama de entidades, la mayoría de las cuales son graves, por lo que su identificación sistemática es decisiva en el pronóstico de la enfermedad de base¹⁻³.

En la práctica clínica es frecuente observar la hipervitaminosis y la carencia en vitamina B12 simultáneamente, en particular en ancianos, lo que justifica su determinación sistemática. De hecho, la hipervitaminosis B12 parece ser más frecuente que su carencia, según algunos autores^{3,4} y es encontrada de manera fortuita. Trabajos recientes precisan que un estudio etiológico precoz es determinante en el pronóstico^{2, 5, 6}.

Metabolismo de la vitamina B12 y bases fisiológicas

La vitamina B12 (cobalamina) es un micronutriente esencial que juega un papel fundamental en la división celular y el metabolismo. Esta se absorbe en el intestino delgado, donde el complejo vitamina B12- factor intrínseco se une a un receptor llamado cubilina⁷.

La fuente de vitamina B12 es exógena y predominantemente de origen animal. Muchos alimentos son una fuente de vitamina B12, como resultado de la simbiosis bacteriana. Actualmente se considera que la dosis diaria recomendada puede ser insuficiente para garantizar la estabilidad genómica y que, para obtener un nivel plasmático de 400 pg/ml, que sería el más adecuado, se necesitaría un consumo diario de 7 µg/día⁸. Después de la ingestión de vitamina B12, la disociación de la proteína portadora bajo la influencia de los ácidos gástricos y secreciones pancreáticas, es un prerrequisito esencial para su unión ulterior al factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas⁹. El complejo vitamina B12- factor intrínseco alcanza el íleon terminal, donde la vitamina B12 es finalmente absorbida. El transporte en la sangre, así como su captación hepática y tisular, requiere

Recibido: 31-V-2019

Aceptado: 22-VII-2019

Dirección postal: Noel Lorenzo Villalba, Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France
e-mail: noellorenzo@gmail.com

la presencia de la transcobalamina (TCB)¹⁰. La vitamina B12 se une a la TCB y a la haptocorrina (HC) y circula a nivel plasmático. La TCB I y III aseguran la unión del 80% de la vitamina B12 circulante, sin embargo la TCB II juega un papel primordial en la captación hepática y tisular. La holotranscobalamina II está constituida por la vitamina B12 unida a la TCB II y representa la fracción biológicamente activa que se utiliza en la síntesis celular de ADN. El almacenamiento hepático de vitamina B12 está mediado por las células endoteliales y los receptores de la TCB II situados en los hepatocitos. La TCB saturada de vitamina B12 (holo-TCB) constituye entre el 6 y el 20% de la vitamina B12 endógena circulante. En contraste, la HC se une al 80-94% de la B12 plasmática endógena (holo-HC) y está saturada de vitamina B12 o análogos¹¹.

Experiencia del Servicio de Medicina Interna

En la literatura, la hipervitaminosis B12 se considera un resultado analítico frecuente, incluso por encima del déficit ($p > 0.05$). En un estudio retrospectivo de 3701 pacientes se encontraron niveles altos de vitamina B12 en un 12% mientras la carencia solo en un 10%³. En el estudio multicéntrico BDOSE la hipervitaminosis fue informada en un 18% de los casos^{4, 12}.

En nuestra experiencia en las unidades geriátricas de agudos, 25.3% ($n = 48$) de los pacientes mayores de 65 años ($n = 190$) presentaron niveles altos de vitamina B12 en contraposición con solo un 5.3% de déficit.

Las neoplasias sólidas se encontraron en 16 de los 48 pacientes (33.3%) y la enfermedad metastásica en 5 (10.4%), por delante de las enfermedades hematológicas descritas en 12 (25%). Le siguieron en orden de frecuencia las enfermedades autoinmunes/ inflamatorias en 8 (16.7%). La insuficiencia renal estuvo presente en 20 de los 48 pacientes (41.7%) y la enfermedad hepática en 24 (50%). La leucocitosis reactiva (leucocitos > 15 giga/l) se encontró en 4 (8.3%) y el exceso en consumo de vitamina B12 solo en uno, que se encontraba en tratamiento por anemia perniciosa. Una o más causas pueden estar presentes de forma simultánea¹³.

Encontramos una relación significativa entre la hipervitaminosis B12 y los trastornos hematológicos en ancianos y la presencia de niveles altos de cobalamina que se asocian a un incremento de 5.7 veces de riesgo de enfermedad hematológica¹³.

En nuestra experiencia, al utilizar el chi cuadrado o el test de Fisher y el t-student, los factores con una correlación estadística significativa a la hipervitaminosis en un análisis univariado, fueron la insuficiencia renal aguda ($p = 0.0002$), enfermedad hepática ($p < 0.0001$) y las neoplasias sólidas ($p = 0.003$)¹³. Al utilizar el test de regresión binario en el análisis multivariable, las variables independientemente relacionadas con la hipervitami-

sis B12 fueron la insuficiencia renal aguda (*odds ratio* (OR) = 6.3; 95% CI, 2.7–8.1; $p < 0.0001$), enfermedades hepáticas (OR = 5.4; 95% CI, 3.1–6.9; $p < 0.0001$) y las enfermedades hematológicas (OR = 5.7; $p = 0.0017$). Incluso existe una aparente correlación entre los niveles de hipervitaminosis y el número de etiologías identificadas ($p = 0.0422$)¹³.

Perfil etiológico de la hipervitaminosis B12

Neoplasias sólidas

La relación entre la hipervitaminosis B12 y las neoplasias sólidas ha sido demostrada 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 cáncer^{14, 15}. El hepatocarcinoma y los tumores hepáticos secundarios, el cáncer de mama, colon, estómago y páncreas fueron los más frecuentemente encontrados⁵. Deneuille y col. encontraron una relación entre los altos niveles de vitamina B12 y las neoplasias con un OR de 1.8 entre todos los tumores, 2.9 en los metastásicos, 3.3 en el hepatocarcinoma, 4.7 en otros tumores hepáticos primarios y 6.2 en las metástasis hepáticas³. En el 50% de los enfermos con hepatocarcinoma se demostró una correlación entre la talla del tumor y la hipervitaminosis¹⁶. En un estudio retrospectivo de Chiche y col. aproximadamente el 40% de los pacientes presentaban una neoplasia sólida, la mayoría de las cuales no habían sido diagnosticadas antes del ingreso hospitalario, 80% de los casos se presentaban en estadio no metastásico².

Arendt y col. llevaron a cabo un estudio longitudinal durante un período de 12 años, confirmando una relación significativa entre la presencia de cáncer y la hipervitaminosis B12¹⁷. 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 hiperleucocitosis². En los tumores hepáticos, 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 hepatocitos¹.

Los altos niveles de cobalamina también han sido descritos como un marcador potencial de tumores con mal pronóstico^{2, 17}.

Un estudio prospectivo realizado por Geissbühler y col. en el cual evaluaron el pronóstico de pacientes con tumores e hipervitaminosis B12, concluyeron que la presencia de esta última se asociaba a un pronóstico desfavorable, con una media de supervivencia de aproximadamente un mes¹⁸. Además, las metástasis fueron más frecuentes en este subgrupo. Un estudio de 2012 de Sviri

y col. demostró la presencia de hipervitaminosis B12 en 663 pacientes de cuidados intensivos entre 2003 y 2010¹⁹.

El análisis de la curva de supervivencia demostró un incremento de las tasas de mortalidad con niveles de cobalamina superiores a 900 pg/ml. De acuerdo con estos resultados, algunos consideran que los niveles de vitamina B12 deben ser incluidos en el proceso de toma de decisiones en el tratamiento del cáncer, particularmente en los pacientes con enfermedad grave o en aquellos con enfermedades crónicas. Este valor pronóstico de la vitamina B12 ha sido descrito por Geissbühler y col. en las enfermedades tumorales¹⁸.

En este sentido, el BCI (B12 x proteína C reactiva) representa un predictor potente de mortalidad en tumores en situación paliativa. Un valor superior a 40 000 se asocia a una tasa de mortalidad del 90% a los tres meses y un BCI inferior a 10 000 a una tasa de mortalidad del 50%. Los altos niveles de cobalamina se asociaron a altas tasas de mortalidad y a un comportamiento contrario en los casos con bajos niveles de cobalamina. En este estudio la relación entre el BCI y la supervivencia fue claramente significativa ($p < 0.0001$). Kelly y col. confirmaron estos resultados en un estudio realizado con 329 pacientes con enfermedad tumoral avanzada, con una media de supervivencia de 29 días en aquellos con un BCI > 40000 ($p < 0.01$)²⁰.

Enfermedad hematológica maligna

La relación entre la hipervitaminosis B12 y las enfermedades hematológicas ha sido informada en la literatura, fundamentalmente en los trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas². Los altos niveles de cobalamina han sido considerados como un marcador analítico en los trastornos mieloproliferativos, como leucemia mieloide crónica, poliglobulia primaria, trombocitosis esencial y mielofibrosis¹. Los trastornos linfoproliferativos raramente se asocian con hipervitaminosis B12, excepto en el mieloma múltiple donde se describe tanto la deficiencia como la hipervitaminosis^{21, 22}. En este sentido, el mieloma múltiple parece relacionarse más con el déficit de vitamina B12 que son la hipervitaminosis de acuerdo a los resultados de un amplio estudio realizado en 2004²³. Bowen y col. demostraron que las altas concentraciones de vitamina B12 descritas en pacientes con síndromes linfoproliferativos autoinmunes eran el resultado de un aumento de la expresión linfocitaria de HC¹¹. La elevación de los niveles séricos de cobalamina en los trastornos mieloproliferativos es el resultado de la liberación de HCS por los granulocitos tumorales y sus precursores²⁴. La hipervitaminosis B12 también ha sido descrita en el síndrome hipereosinofílico primario (Tabla 1)¹. En la serie de Chiche y col., un nivel

TABLA 1.– Niveles altos de cobalamina, su relación con las enfermedades hematológicas y sus características clínicas

	Frecuencia y grado de hipervitaminosis	Causa de elevación de la cobalamina sérica	Implicaciones clínicas potenciales
Leucemia mieloide crónica	<ul style="list-style-type: none"> – Muy frecuente – Elevación de hasta 10 veces su valor normal 	Producción granulocítica de cobalofinina	<ul style="list-style-type: none"> – Valor pronóstico probable de la apo-cobalofinina
	<ul style="list-style-type: none"> – 30-50% de los casos – Elevación de hasta tres veces su valor normal 	Liberación granulocítica de cobalofinina	<ul style="list-style-type: none"> – Criterio menor de PV – Diagnóstico diferencial con policitemia secundaria
Policitemia vera	<ul style="list-style-type: none"> – Un tercio de los casos – Elevación de hasta 30 veces su valor 	Elevación de los niveles de apo-HC y apo-TCB II	<ul style="list-style-type: none"> – Argumento diagnóstico de SHP – Diagnóstico diferencial con causas secundarias de eosinofilia
Mielofibrosis primaria		Producción de cobalofinina (eosinófilos y neutrófilos)	– Potencial indicador de masa tumoral
Síndrome hipereosinofílico primario			
Síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas	<ul style="list-style-type: none"> – 30% de los casos – Más frecuente en LMA 		

PV: policitemia vera; Apo-HC: apo-cobalofinina; apo-TCB II: apo-transcobalamina II; SHP: síndrome hipereosinofílico primario; LMA: leucemia mielocítica aguda

de vitamina B12 por encima de 1275 pg/ml se asoció de forma significativa a los trastornos hematológicos², lo que implica que el médico no debe pasar por alto una etiología de esta naturaleza al investigar niveles de B12 de magnitud similar.

Se detectaron ocho casos de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), de los cuales 7 eran nuevos diagnósticos, sin embargo, esta relación entre GMSI y los niveles altos de cobalamina sérica no ha sido informada en la literatura. La hipótesis que la hipervitaminosis B12 es un marcador de alerta en estas situaciones merita la realización de otros estudios (Tabla 1).

Enfermedad hepática aguda y crónica

La relación entre niveles altos de vitamina B12 y enfermedad hepática aguda y crónica ha sido descrita en la literatura²⁵⁻²⁷. Este hecho conlleva a la diferenciación entre enfermedad hepática aguda, crónica y hepatocarcinoma

En los casos de enfermedad hepática aguda, se ha descrito una prevalencia de hipervitaminosis B12 en torno a un 25-40%. El consumo de alcohol también se ha relacionado con los niveles altos de cobalamina, incluso en ausencia de enfermedad hepática manifiesta¹⁻³. 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 entidad¹⁸. De igual forma el estudio BDOSE demostró que el alcoholismo (con o sin alteraciones hepáticas) y los cánceres, fueron las causas más frecuentes de hipervitaminosis B12².

Dou y col. determinaron que la cobalamina es un factor predictor de gravedad y mortalidad a tres meses en los pacientes con enfermedad hepática crónica agudizada y con niveles superiores a 1200 pg/ml^{26, 27}. En un estudio llevado a cabo en un departamento de medicina interna se encontró que en 31% de los pacientes con hipervitaminosis B12 estaba en relación con procesos hepáticos no neoplásicos: 80% enfermedad hepática crónica y 25% cirrosis².

Deneuille y col. demostraron una relación con un OR de 4.3³ en la cirrosis, disminución de la captación hepática tisular y celular de cobalamina y del complejo HC-cobalamina¹.

Otras enfermedades

Enfermedades inflamatorias autoinmunes

Hay numerosos casos en la literatura de hipervitaminosis B12 en pacientes con enfermedad inflamatoria autoinmune 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^{28, 29}.

Insuficiencia renal

De acuerdo con nuestra experiencia, la relación entre insuficiencia renal e hipervitaminosis B12 no pudo ser demostrada¹³. Sin embargo, sí demostramos que existe una relación significativa entre los niveles de cobalamina y el fracaso renal agudo en ancianos ($p = 0.0002$). En este sentido, Deneuille y col. demostraron una relación significativa entre la hipervitaminosis B12 y la nefritis intersticial con un OR de 2.7³. El mecanismo implicado en este hallazgo ha sido la acumulación sérica de TCB³⁰.

Consumo excesivo de cobalamina

Se describen casos en la literatura de hipervitaminosis en pacientes automedicados con complejos vitamínicos que incluían la cobalamina¹⁻³. Nosotros no pudimos demostrar este hallazgo en nuestra población anciana automedicada¹³. Se ha informado igualmente la producción de autoanticuerpos en respuesta a la presencia de TCB II lo que conlleva a un incremento secundario de los niveles de TCB II. Este mecanismo autoinmune fue observado en un 30% de los tratados por anemia perniciosa en un estudio danés³¹. Solo encontramos un caso de consumo excesivo de vitamina B12 en nuestro estudio, un paciente tratado con altas dosis de cobalamina por anemia perniciosa. Sobre la base de nuestros datos, recomendamos que, en la práctica, la presencia de hipervitaminemia B12 lleve a considerar la posible presencia de una neoplasia gástrica, dado el contexto clínico y el triple aumento en el riesgo relativo asociado de neoplasia gástrica¹⁵.

Otras causas menos frecuentes

Los niveles séricos altos de cobalamina en asociación con leucocitosis reactiva se han descrito en la literatura, pero es apropiado reconocer que la presencia de hipervitaminemia en este contexto no es un factor discriminante con respecto a una enfermedad hematológica subyacente³².

Paradoja clínica

El déficit de vitamina B12 puede paradójicamente asociarse con un incremento en los niveles de vitamina B12 y esto explica por qué el término hipervitaminemia sería más apropiado que hipervitaminosis. Este déficit funcional se asocia a anormalidades cualitativas relacionadas con la captación y el procesamiento tisular de la cobalamina^{17, 33}. Estas situaciones pueden ser detectadas en casos de leucemia mieloide crónica y en algunas enfermedades innatas y hereditarias del metabolismo de la cobalamina^{34, 35}. Gauchan y col. demostraron en una muestra pequeña, una frecuencia superior de manifestaciones clínicas relacionadas con un déficit de cobalamina a pesar de niveles séricos ele-

vados en pacientes con síndromes mieloproliferativos³⁶. Se debería realizar una determinación de homocisteína y ácido metil-malónico en la evaluación de la deficiencia funcional de la vitamina B12. La estandarización de estos marcadores paralelamente con la regresión de los signos hematológicos y neurológicos permitiría adaptar posteriormente la ingesta de vitamina B12³⁷.

En conclusión, la presente revisión debería concienciar a los médicos a la evaluación etiológica sistemática de los niveles séricos elevados de cobalamina, incluyendo los pacientes geriátricos y teniendo en cuenta el estado cognitivo y las posibles implicaciones para la calidad de vida. Los niveles altos de vitamina B12 constituyen un marcador temprano en el diagnóstico de múltiples entidades y son un predictor potencial de mortalidad en las unidades geriátricas, que requiere la realización de otros estudios.

La coexistencia de múltiples etiologías posibles que pueden explicar la hipervitaminosis significa que una evaluación estandarizada es indispensable para garantizar que no se pase por alto ninguna entidad y para permitir, en consecuencia, la formulación de un programa de tratamiento adaptado al paciente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* 2013; 106: 505-15.
- Chiche L, Jean R, Romain F, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Médecine Interne* 2008; 29: 187-94.
- Deneuille T, Mario N, Tiev K-P, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales? *Rev Médecine Interne* 2009; 30: S73.
- Chiche L, Mancini J, Arlet J-B. Hypervitaminémies B12 en médecine interne : résultats de l'étude BDOSE. *Rev Médecine Interne* 2009; 30: S377.
- Serraj K, Mecili M, Housni I, et al. High level of cobalamin: physiopathology, role and interest in clinical practice. *Presse Med* 2011; 40: 1120-7.
- Rochat MC, Vollenweider P, Waeber G. Hypervitaminémie B 12 : implications cliniques et prise en charge. *Rev Médicale Suisse* 2012; 8: 2072-4, 2076-7.
- Fyfe FC, Madsen M, Hojrup P, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103: 1573-9.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007; 21: 113-30.
- Andres E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaitenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 456-62.
- Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003; 36: 585-90.
- Bowen RA, Dowdell KC, Dale JK, et al. Elevated vitamin B12 levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome attributable to elevated haptocorrin in lymphocytes. *Clin Biochem* 2012; 45: 490-2.
- Brah S, Chiche L, Mancini J, Meunier B, Arlet JB. Characteristics of patients admitted to internal medicine departments with high serum cobalamin levels: Results from a prospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2014; 25: e57-8.
- Zulfiqar AA, Sebaux A, Drame M, Pennaforte JL, Novella J-L, Andres E. Hypervitaminemia B12 in elderly patients: Frequency and nature of the associated or linked conditions. Preliminary results of a study in 190 patients. *Eur J Intern Med* 2015; 26: e63-4
- Carmel R. Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1975; 292: 282-4.
- Carmel R, Eisenberg L. Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer* 1977; 40: 1348-53.
- Boisson F, Fremont S, Migeon C, et al. Human haptocorrin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 89-96.
- Arendt JFB, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: A population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1799-805.
- 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.
- 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.
- 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.
- Carmel R, Hollander D. Extreme elevation of transcobalamin II levels in multiple myeloma and other disorders. *Blood* 1978; 51: 1057-63.
- Rachmilewitz D, Rachmilewitz EA, Polliack A, Hershko C. Acute promyelocytic leukaemia: a report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B 12 determination. *Br J Haematol* 1972; 22: 87-92.
- Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. *Cancer* 2004; 101: 790-5
- Gimsing P. Cobalamin metabolism in chronic myelogenous leukemia. *Dan Med Bull* 1998; 45: 459-79
- Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin (vitamin B12) and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 235-8.
- Dou J, Xu W, Ye B, Zhang Y, Mao W. Serum vitamin B12 levels as indicators of disease severity and mortality of patients with acute-on-chronic liver failure. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1809-12.
- Zulfiqar AA, El Adli A, Doucet J, Kadri N, Andres E. Hypervitaminemia B12: A Useful Additional Biomarker for the Diagnosis and Monitoring of Liver Diseases. *J Blood Disord Transfus* 2016; 7: 362.
- Molad Y, Rachmilewitz B, Sidi Y, Pinkhas J, Weinberger A.

- Serum cobalamin and transcobalamin levels in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 88: 141-4.
29. Grindulis KA, Calverley M, Cox C. Rheumatoid arthritis: is serum vitamin B12 high in active disease? *J Rheumatol* 1984; 11: 211-2.
 30. Hofer LJ, Elian KM. Parenteral vitamin B12 therapy of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Med Clin Exp* 2004; 27: 10-3.
 31. Skouby AP, Hippe E, Olesen H. Antibody to transcobalamin II and B12 binding capacity in patients treated with hydroxocobalamin. *Blood* 1971; 38: 769-74.
 32. Hall CA, Wanko M. Increased transcobalamin I in a leukemoid reaction. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 298-301.
 33. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Subacute combined degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein. New cause of an old syndrome. *Arch Neurol* 1993; 50: 739-42.
 34. Gale DP, Cobbold JF, Chataway J. Steroid-responsive functional B12 deficiency in association with transcobalamin II polymorphism 776C --> G. *Eur J Haematol* 2006; 76:75-8.
 35. Teplitsky V, Huminer D, Zoldan J, Pitlik S, Shohat M, Mittelman M. Hereditary partial transcobalamin II deficiency with neurologic, mental and hematologic abnormalities in children and adults. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 868-72.
 36. Gauchan D, Joshi N, Gill AS, et al. Does an elevated serum vitamin B12 level mask actual vitamin B(12) deficiency in myeloproliferative disorders? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12: 269-73.
 37. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990; 34: 99-107.

- - - -

Thus it becomes obvious that one must be wary in attributing scientific discovery wholly to anyone person. Almost every discovery has a long and precarious history. Someone finds a bit here, another a bit there. A third step succeeds later and thus onward till a genius pieces the bits together and makes the decisive contribution. Science, like the Mississippi, begins in a tiny rivulet in the distant forest. Gradually other streams swell its volume. And the roaring river that bursts the dikes is formed from countless sources.

Así resulta obvio que uno debe ser cauteloso en atribuir un descubrimiento científico totalmente a una sola persona. Casi todo descubrimiento tiene una historia larga e insegura. Alguno encuentra un pedazo aquí, otro un pedazo allá. Un tercer paso es después exitoso y así, hacia adelante, hasta que un genio junta los pedazos y hace una contribución decisiva. La ciencia, como el Mississippi, comienza como un diminuto arroyuelo en un bosque lejano. Gradualmente otros arroyuelos aumentan su volumen. Y el río estruendoso que rompe los diques se forma de innumerables fuentes.

Abraham Flexner*(1866-1959)

The usefulness of useless knowledge. Harper's magazine. Issue 179, June/November 1939; p 544-52

*Educador norteamericano de gran influencia en la enseñanza de la medicina en EE.UU. y Canadá en el siglo XX.