



# Niveles de vitamina B<sub>12</sub>: asociación con anemia, creatinina y transaminasas. Estudio de asociación cruzada

*Vitamin B12 levels: Association with anemia, creatinine, and transaminases.  
Cross-sectional association study*

*Níveis de vitamina B12: Associação com anemia, creatinina e transaminasas. Estudo de  
associação transversa*

Lizet Paola Moreno Moreno<sup>1,2\*</sup>, Luz Eugenia Pérez Jaramillo<sup>2</sup>.

Recibido: 12 de marzo de 2024. Aceptado para publicación: 20 de agosto de 2024.  
Publicado en línea: 20 de agosto de 2024.  
<https://doi.org/10.35454/rncm.v7n3.635>

## Resumen

**Introducción:** los niveles de vitamina B<sub>12</sub> pueden variar debido a comorbilidades como enfermedades renales y hepáticas, lo que puede resultar en mediciones que no reflejan adecuadamente la deficiencia o elevación de esta vitamina. Esto afecta la precisión de los rangos de referencia y la verdadera prevalencia de sus alteraciones.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de alteraciones en los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y su asociación con anemia, niveles de creatinina y transaminasas en una población colombiana.

**Métodos:** estudio de asociación cruzada. Se analizaron pacientes con mediciones de vitamina B<sub>12</sub> en Bogotá, Medellín, Cali y Barranquilla pertenecientes a una entidad de servicios de salud en Colombia durante el año 2017. Se evaluó la relación entre los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y la presencia de anemia y los niveles de creatinina y transaminasas.

**Resultados:** se incluyeron a 24.897 pacientes. La prevalencia de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> fue del 2,60 % y 3,30 % según los rangos de referencia del laboratorio y la literatura, respectivamente. El 11,86 % de los pacientes presentaba niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub>. La anemia macrocítica no fue frecuente en la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Se observó mayor proporción de

## Summary

**Introduction:** Vitamin B12 levels can vary due to comorbidities such as renal and hepatic diseases, which can result in measurements that do not accurately reflect deficiencies or elevations of this vitamin. This affects the precision of reference ranges and the true prevalence of its alterations.

**Objective:** To determine the prevalence of alterations in vitamin B12 levels and their association with anemia, creatinine levels, and transaminases in a Colombian population.

**Methods:** Cross-sectional study. Patients with vitamin B12 measurements in Bogota, Medellin, Cali, and Barranquilla, affiliated with a health services entity in Colombia during 2017, were analyzed. The relationship between vitamin B12 levels and the presence of anemia, as well as creatinine and transaminase levels, was evaluated.

**Results:** A total of 24,897 patients were included. The prevalence of vitamin B12 deficiency was 2.60 % and 3.30 % according to laboratory reference ranges and literature, respectively. 11.86 % of patients had elevated levels of vitamin B12. Macrocytic anemia was not common in vitamin B12 deficiency. A higher proportion of patients with elevated creatinine

## Resumo

**Introdução:** os níveis de vitamina B12 podem variar devido a comorbidades como doenças renais e hepáticas, o que pode resultar em medições que não refletem adequadamente a deficiência ou elevação desta vitamina. Isso afeta a precisão das faixas de referência e a verdadeira prevalência de suas alterações.

**Objetivo:** determinar a prevalência de alterações nos níveis de vitamina B12 e sua associação com anemia, níveis de creatinina e transaminasas em uma população colombiana.

**Métodos:** estudo transversal. Foram analisados pacientes com medições de vitamina B12 em Bogotá, Medellín, Cali e Barranquilla, vinculados a uma entidade de serviços de saúde na Colômbia durante o ano de 2017. Avaliou-se a relação entre os níveis de vitamina B12 e a presença de anemia, bem como os níveis de creatinina e transaminasas.

**Resultados:** foram incluídos 24.897 pacientes. A prevalência de deficiência de vitamina B12 foi de 2,60 % e 3,30 % de acordo com as faixas de referência do laboratório e da literatura, respectivamente. 11,86 % dos pacientes apresentavam níveis elevados de vitamina B12. A anemia macrocítica não foi comum na deficiência de vitamina B12. Observou-se uma maior



pacientes con niveles elevados de creatinina y transaminasas entre aquellos con niveles altos de vitamina B<sub>12</sub>.

**Conclusiones:** la prevalencia de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> fue baja comparada con otras poblaciones. No se encontró asociación con la presencia de macrocitosis. Se observaron niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con alteraciones en la creatinina y las transaminasas, lo que indica una posible elevación espuria.

**Palabras clave:** deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; transcobalaminas; vitamina B<sub>12</sub>; anemia; creatinina; transaminasas.

and transaminase levels was observed among those with high vitamin B12 levels.

**Conclusions:** The prevalence of vitamin B12 deficiency was low compared to other populations. No association with the presence of macrocytosis was found. Elevated levels of vitamin B12 were observed in patients with alterations in creatinine and transaminases, indicating a possible spurious elevation.

**Keywords:** vitamin B12 deficiency; transcobalamin; vitamin B12; anemia; creatinine; transaminases.

proporção de pacientes com níveis elevados de creatinina e transaminasas entre aqueles com níveis altos de vitamina B12.

**Conclusões:** a prevalência de deficiência de vitamina B12 foi baixa em comparação com outras populações. Não foi encontrada associação com a presença de macrocitose. Níveis elevados de vitamina B12 foram observados em pacientes com alterações na creatinina e nas transaminasas, indicando uma possível elevação espúria.

**Palavras-chave:** deficiência de vitamina B<sub>12</sub>; transcobalaminas; vitamina B<sub>12</sub>; anemia; creatinina; transaminasas.

<sup>1</sup> Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) Sura, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Grupo de Investigaciones Clínicas Sura, Centro de Biotecnología-Ayudas Diagnósticas. Medellín, Colombia.

\*Correspondencia: Lizet Paola Moreno Moreno. lpmoreno@sura.com.co

## INTRODUCCIÓN

La vitamina B<sub>12</sub>, también conocida como *cobalamina*, es una vitamina hidrosoluble con un papel fundamental en una variedad de funciones metabólicas y fisiológicas en el cuerpo humano. Es esencial para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), la hematopoyesis y el funcionamiento adecuado del sistema nervioso central. Por tanto, los niveles adecuados de vitamina B<sub>12</sub> son cruciales para mantener la salud y el bienestar general<sup>(1)</sup>.

Los niveles de vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina son comúnmente evaluados en pacientes con sospecha de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Esta sospecha puede surgir en individuos con factores de riesgo conocidos que los predisponen a la deficiencia como una disminución de la ingesta, trastornos gastrointestinales que afecten la absorción, enfermedades autoinmunes, el uso crónico de algunos medicamentos (como inhibidores de la bomba de protones o metformina) y trastornos genéticos que interfieren con la absorción o el metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub><sup>(2)</sup>.

La prevalencia de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> varía entre diferentes poblaciones y está influenciada por diversos factores como la edad, los hábitos alimenticios, comorbilidades y los valores de referencia utilizados para definir deficiencia<sup>(3)</sup>, y se encuentran prevalencias hasta del 17,40 % en ancianos y 34,50 % en niños<sup>(3,4)</sup>. Además, se ha descrito que los niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub>, por encima del valor de referencia, son relativamente frecuentes, con prevalencias entre el

6,00 % y el 20,00 %, y se han asociado con enfermedades neoplásicas, hematológicas linfoproliferativas, alcoholismo y enfermedades renales<sup>(5-9)</sup>. Es importante destacar que ciertas condiciones pueden conducir a la elevación espuria de los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, lo que puede causar la apariencia de niveles de vitamina B<sub>12</sub> normal cuando en realidad existe una deficiencia, entre estas la presencia de enfermedad renal crónica o enfermedades hepáticas<sup>(10)</sup>.

Comprender la importancia de los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, así como los factores que están asociados con su deficiencia o elevación, es esencial para el diagnóstico y manejo adecuados de diversas condiciones médicas y para promover la salud y el bienestar óptimo de los pacientes.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de la alteración de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en una población colombiana y su asociación con los diferentes tipos de anemia, la elevación de creatinina y los niveles elevados de transaminasas.

## PUNTOS CLAVE

- Se evaluó una posible asociación entre los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y la existencia de comorbilidades (enfermedad renal y hepática) utilizando los datos de los niveles de transaminasas y creatinina.
- Se abarcó un amplio espectro de población de diferentes ciudades de Colombia (24.897 pacientes), lo que puede proporcionar una visión integral de

la prevalencia de la alteración de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en este contexto.

- Este estudio contribuye con la identificación de grupos de riesgo y con el desarrollo de estrategias de intervención y prevención adecuadas.
- Se determinaron las características específicas del tipo de anemia asociada con niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub>.
- Se estudió la prevalencia de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> utilizando dos puntos de corte diferentes: el punto de corte inferior proporcionado por el laboratorio y la clasificación sugerida por la literatura con un grupo clasificado como límite.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio y población

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y analítico de corte transversal con asociación cruzada. Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años con medición de vitamina B<sub>12</sub> entre enero y junio del 2017 realizados en cualquier institución en Colombia que perteneciera a Ayudas Diagnósticas Sura, con sedes en Bogotá, Medellín, Cali y Barranquilla. No hubo participación ni de los investigadores ni del laboratorio en la selección de la población para la medición. Si un individuo tenía más de una medición de vitamina B<sub>12</sub> durante los meses de enero y junio y todos los valores eran normales, se incluyó el valor del registro más antiguo, y en caso de estar alguno alterado, se incluyó el primer registro alterado. No se excluyó a ningún paciente.

### VARIABLES ESTUDIADAS

Para determinar los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en Ayudas Diagnósticas Sura se utilizó la prueba Architect System<sup>®</sup>(11). La prueba Architect B<sub>12</sub> es una prueba en dos pasos con una muestra automatizada pretratamiento para determinar la presencia de vitamina B<sub>12</sub> en el suero humano y plasma usando tecnología de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA) con protocolos de ensayo flexible, referida como Chemiflex. Los rangos de referencia utilizados fueron los sugeridos por el laboratorio fabricante Abbott<sup>®</sup> y se encuentran en el rango 187-883 pg/mL. Los niveles de vitamina B<sub>12</sub> fueron evaluados utilizando dos conjuntos de rangos de referencia: aquellos establecidos por el laboratorio y los proporcionados por la literatura.

Por una parte, según los criterios del laboratorio, se consideró deficiencia cuando los niveles eran menores

de 187 pg/mL, mientras que se clasificaron como elevados aquellos superiores a 883 pg/mL<sup>(11)</sup>. Por otra parte, según los rangos establecidos en la literatura, la deficiencia se clasificó por debajo de 200 pg/mL, en el rango de 200 a 300 pg/mL se consideraron como limítrofes y los niveles normales se definieron como mayores de 300 pg/mL<sup>(12)</sup>. Para la clasificación de niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> únicamente se consideraron los valores referidos por el laboratorio para todos los análisis.

Se obtuvieron los valores de edad, sexo biológico y lugar de realización de la toma de laboratorio de la vitamina B<sub>12</sub> (Bogotá, Medellín, Cali y Barranquilla), pues se consideraron variables demográficas relevantes para el estudio.

Se recolectaron los datos de la medición de las variables bioquímicas y hematológicas y se clasificaron utilizando los siguientes valores de referencia según los rangos establecidos por Ayudas Diagnósticas Sura: ácido fólico (3,1-17,5 ng/mL), homocisteína (mujeres: 4,44-13,56 μmol/L; hombres: 5,46-16,2 μmol/L), creatinina (mujeres: < 0,95 mg/dL; hombres: < 1,17 mg/dL), leucocitos (4500-11.000), hemoglobina (mujeres: < 12 g/dL; hombres: < 13,5 g/dL); volumen corpuscular medio (VCM: 86-96 fL), aspartato-aminotransferasa (AST: mujeres: < 32 U/L; hombres: < 40 U/L) y alanina-aminotransferasa (ALT: mujeres: < 33 U/L; hombres < 41 U/L).

### Fuente de datos y medición

Los datos de cada variable se obtuvieron y almacenaron en una base de datos creada en Excel<sup>®</sup>(13), siguiendo el protocolo del estudio y utilizando Teradata SQL Assistant<sup>(14)</sup>, como motor de búsqueda en la Data Warehouse de Suramericana. Se utilizaron solo los valores de los parámetros que se realizaron en la fecha de la medición de la vitamina B<sub>12</sub>, 30 días antes o 30 días después. Se recolectaron todos los resultados disponibles de las variables referidas y el *script* que se realizó para obtener los datos que cumplieran con estos criterios, se hizo con el lenguaje de programación Python<sup>®</sup> y se usó la librería Pandas.

### Análisis de datos

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Jamovi<sup>(14)</sup>. Para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central como promedio, y de dispersión como rango y desviación estándar (DE). Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias relativas. Se llevaron a cabo análisis bivariados para determinar la asociación entre los niveles de vitamina

B<sub>12</sub> con otras variables. En estos análisis se incluyeron las siguientes variables: ácido fólico, ácido metilmalónico (AMM), homocisteína, AST, ALT, hemoglobina y VCM. Se utilizó la prueba T de Student para analizar variables continuas, la prueba de chi cuadrado ( $X^2$ ) de bondad de ajuste para las variables categóricas y la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para determinar diferencias en las medias entre grupos. Además, se realizó una regresión logística binomial con variable dependiente de la anemia y ajustada por las otras variables, y una regresión logística multinomial con variable dependiente los niveles de vitamina B<sub>12</sub> clasificada según los valores de la literatura. Como variables independientes se incluyeron los niveles de creatinina y transaminasas para determinar su asociación con los niveles de vitamina B<sub>12</sub>.

### Consideraciones éticas

Según la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud de las “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud”, se consideró como una investigación sin riesgo. Esta investigación se adhirió a las normas científicas internacionales, Declaración de Helsinki y principios de Belmont.

Este estudio se fundamentó en una revisión retrospectiva de datos recopilados de una base de datos y la obtención del consentimiento informado directo no fue factible. Sin embargo, se garantizó rigurosamente la privacidad y confidencialidad de los datos de los participantes, asegurándonos de eliminar cualquier posibilidad de identificar individualmente a algún paciente. El protocolo de investigación fue sometido a una revisión exhaustiva por parte del comité de ética, que evaluó detenidamente los aspectos éticos del estudio, incluida la consideración de la necesidad de obtener el consentimiento informado y las medidas para salvaguardar la privacidad de los participantes. El protocolo recibió la aprobación del Comité de Ética y Buenas Prácticas en Investigación en Salud (CEI-Sura), tal como consta en el acta número 65.

## RESULTADOS

### Niveles de vitamina B<sub>12</sub>

Se obtuvieron los registros de 24.897 pacientes, de los cuales 17.529 (70,41 %) eran mujeres y el resto eran hombres (7.368, 29,59 %). La mayoría de los pacientes incluidos provenía de Medellín (77,00 %) (Tabla 1). La edad promedio en la población fue de 52,30 ± 18,2 años

(rango: 18-103 años). El análisis ANOVA reveló diferencias significativas entre las distintas regiones en cuanto a la edad promedio de los pacientes ( $F [3,24893] = 59$ ,  $p < 0,001$ ). Las comparaciones posteriores mediante la prueba de Tukey indicaron que la edad promedio en Medellín es menor a las otras ciudades ( $p < 0,001$ ), mientras que no se encontraron diferencias significativas entre las demás ciudades (Tabla 1). La proporción de pacientes con niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> fue del 11,68 %, mientras que la de deficiencia, según los valores de referencia del laboratorio, fue del 2,60 %. Esta proporción aumentó al 3,30 % cuando se utilizaron los rangos de referencia de la literatura.

**Tabla 1. Características descriptivas de los pacientes (n = 24.897)**

Variable	Total	p
Edad en años; media (DE)	58 (± 18,00)	
Sexo; n (%)		
- Mujeres	17.529 (70,41)	< 0,001
- Hombres	7.368 (29,59)	
Ciudad donde se realiza a la prueba; n (%)		
- Bogotá	2.605 (10,46)	< 0,001
- Barranquilla	340 (1,37)	
- Cali	2.763 (11,10)	
- Medellín	19.189 (77,07)	
Edad en años por ciudad; media (DE)		
- Bogotá	55 (± 19,00)	< 0,001
- Barranquilla	56 (± 18,00)	
- Cali	56 (± 18,00)	
- Medellín	52 (± 18,00)	

DE, desviación estándar; p, valor p.

En la evaluación por ciudades, utilizando los rangos de referencia de la literatura, se observó que Barranquilla mostró el mayor porcentaje de pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (7,94 %), seguida por Bogotá (5,03 %), Cali (4,20 %) y, finalmente, Medellín, con la menor prevalencia (2,86 %). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $X^2 = 233$ , grados de libertad (gl) = 9;  $p < 0,001$ ). Mediante una regresión logística multinomial se encontró que Medellín tenía una prevalencia significativamente menor de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

en comparación con el resto de las ciudades ( $p < 0,001$ ), mientras que Barranquilla mostró una mayor prevalencia ( $p < 0,05$ ). Bogotá y Cali no mostraron diferencias significativas ( $p = 0,414$ ). El porcentaje de pacientes con niveles de vitamina B<sub>12</sub> en rangos limítrofes fue del 11,52 %. El análisis ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas en el promedio de edad entre los grupos clasificados según los niveles de vitamina B<sub>12</sub> ( $F [3,24893] = 132, p < 0,001$ ).

Las comparaciones posteriores mediante la prueba de Tukey indicaron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de edad entre todos los grupos: fue mayor para el grupo con niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> ( $58,26 \pm 17,7$ ), seguido por el grupo con deficiencia ( $55,01 \pm 19,2$ ) y el grupo normal ( $51,51 \pm 18$ ), y fue menor para el grupo con niveles limítrofes ( $50,55 \pm 18,5$ ). Se encontró una proporción mayor de mujeres con niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> en comparación con los hombres (12,52 % frente a 9,66 %).

De los 24.897 pacientes incluidos en el estudio, se pudo realizar la medición de ácido fólico en 9.829 (39,48 %). Dentro de este grupo, 7.800 pacientes (79,36 %) presentaron valores dentro del rango considerado como normal, mientras que 54 pacientes (0,55 %) tenían niveles deficientes y 1.975 pacientes (20,09 %) mostraron valores elevados de ácido fólico. La solicitud de análisis de ácido fólico fue más frecuente en aquellos pacientes cuyos niveles de vitamina B<sub>12</sub> se encontraban bajos en comparación con aquellos con niveles normales o elevados (51,31 % frente a 45,60 %, respectivamente). Dos

pacientes fueron sometidos a la medición de AMM. En uno de los casos, esta evaluación confirmó el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. En el otro paciente, tanto el resultado del AMM como los niveles de vitamina B<sub>12</sub> fueron normales.

Se obtuvo registro de los resultados de la prueba de homocisteína en 226 pacientes (0,91 % de la población estudiada). Entre estos, cuatro pacientes presentaron niveles de homocisteína por debajo del valor de referencia, todos ellos eran mujeres y tenían niveles normales de vitamina B<sub>12</sub> (Tabla 2). Se identificaron 15 pacientes con niveles elevados de homocisteína (6,64 %). Del total de pacientes con niveles elevados de homocisteína, siete (46,67 %) tenían niveles normales de vitamina B<sub>12</sub>, tres (20,00 %) tenían niveles elevados, cuatro tenían deficiencia (26,67 %) y uno (6,67 %) tenía valores limítrofes. De los 25 pacientes con niveles de vitamina B<sub>12</sub> en el rango limítrofe, uno presentó niveles elevados de homocisteína. De los 2.868 pacientes con niveles de vitamina B<sub>12</sub> limítrofe, ocho (0,28 %) tenían solicitud de ácido fólico y homocisteína, lo que no permitió la clasificación de casi la totalidad de los pacientes.

### Niveles de vitamina B<sub>12</sub> y anemia

Se solicitó la medición de hemoglobina en 18.291 pacientes (73,47 %), de los cuales 2.496 (13,65 %) fueron clasificados con presencia de anemia. El 42,46 % presentaba anemia microcítica; 14,62 %, anemia macrocítica, y el restante 42,91 %, anemia normocítica

Tabla 2. VCM y niveles de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con y sin anemia

Vitamina B <sub>12</sub> en la literatura	Con anemia (n = 2.496) VCM				Sin anemia (n = 15.795) VCM			
	Normal	Elevada	Baja	Total	Normal	Elevada	Baja	Total
Normal, n (%)	688 (42,84)	231 (14,38)	687 (42,78)	1.606	8.701 (72,89)	651 (5,45)	2.585 (21,66)	11.937
Elevado, n (%)	171 (46,09)	64 (17,25)	136 (36,66)	371	1.291 (74,11)	140 (8,04)	311 (17,85)	1.742
Bajo, n (%)	50 (31,25)	39 (24,38)	71 (44,38)	160	272 (68,69)	44 (11,11)	80 (20,20)	396
Limítrofe, n (%)	162 (45,13)	31 (8,64)	166 (46,24)	359	1.216 (70,70)	115 (6,69)	389 (22,62)	1.720
<b>Total</b>	<b>1.071 (42,91)</b>	<b>365 (14,62)</b>	<b>1.060 (42,47)</b>	<b>2496</b>	<b>11.480 (72,68)</b>	<b>950 (6,01)</b>	<b>3.365 (21,30)</b>	<b>15.795</b>

VCM, volumen corpuscular medio.

(Tabla 3). Hubo un mayor porcentaje de pacientes con anemia en los grupos en los que existía alteración de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> que en los pacientes clasificados como normales (normal: 11,86 %; elevada: 17,56 %; baja: 28,78 %;  $X^2 = 195$ ,  $gl = 3$ ;  $p < 0,001$ ). El mayor porcentaje de pacientes con anemia se encontró en los pacientes clasificados con vitamina B<sub>12</sub> baja (28,78 %). Se realizó una regresión logística binomial para establecer la asociación entre los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y la presencia de anemia con control por edad, código de la entidad regional, creatinina, AST y ALT. Los resultados mostraron una asociación significativa entre los niveles alterados de vitamina B<sub>12</sub> y la presencia de anemia ( $X^2 = 25,9$ ;  $gl=3$ ;  $p < 0,001$ ). Los *odds ratios* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) fueron: en pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, OR = 2,17 (IC 95 % = 1,37-3,45); con niveles limítrofes, OR = 1,46 (IC 95 %: 1,11-1,92) y en pacientes con niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub>, OR = 1,59 (IC 95 %: 1,26-1,99).

Los pacientes con anemia y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> tuvieron mayormente el VCM bajo y normal, en vez de valores elevados (44,38 %, 31,25 % y 24,38 %, respectivamente) (Tabla 2). En los pacientes sin anemia (15.795), el 6,01 % (950 pacientes) tenía un VCM elevado (Tabla 2), de los cuales el 68,53 % (651 pacientes) presentaba los niveles de vitamina B<sub>12</sub> normales. De los 1315 pacientes con VCM elevado (con y sin anemia), 74 (5,63 %) tenían los niveles de vitamina B<sub>12</sub> baja según los rangos del laboratorio, 83 (6,31 %) según los rangos de la literatura y 146 (11,10 %) se encontraban en el rango limítrofe.

### Niveles de vitamina B<sub>12</sub> y creatinina

La proporción de pacientes con niveles de vitamina B<sub>12</sub> elevada fue mayor en los pacientes con niveles por encima del rango de referencia de la creatinina (23,39%),

comparado con los pacientes con niveles normales, bajos y limítrofes (Tabla 3); esta asociación fue estadísticamente significativa ( $X^2 = 10,1$ ;  $gl = 3$ ;  $p = 0,018$ ;  $n = 14.892$ ). Se realizó una regresión logística multinomial para establecer la relación entre el valor de la creatinina, como variable continua, y los niveles de vitamina B<sub>12</sub> que se controló por edad, sexo, niveles de AST y ALT y la presencia de anemia ( $X^2 = 10,3$ ;  $gl = 3$ ;  $p < 0,016$ ). El valor de la creatinina mostró una asociación significativa en el grupo de pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (OR: 0,28; IC 95 %: 0,11-0,71), mientras que en los grupos con valores elevados (OR = 0,96; IC 95 % = 0,76-1,21) o limítrofes (OR = 0,82; IC 95 % = 0,59-1,14) no mostró una asociación significativa.

### Niveles de vitamina B<sub>12</sub> y transaminasas

Los pacientes clasificados con niveles de vitamina B<sub>12</sub> por encima de los rangos de referencia presentaron una mayor proporción de elevación de las transaminasas (AST: 10,62 % ALT: 14,76 %) que en el resto de los grupos (Tabla 4). Se realizó una regresión logística multinomial para establecer la asociación de los niveles alterados de AST o ALT y los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, que se controló con las variables de edad, sexo, creatinina y presencia de anemia. Se observó una asociación significativa entre la elevación de los niveles de AST o ALT y las alteraciones en los niveles de vitamina B<sub>12</sub> ( $X^2 = 28,82$ ;  $gl = 13$ ;  $p < 0,001$ ; y  $X^2 = 14,75$ ;  $gl = 3$ ;  $p = 0,002$ , respectivamente). La presencia de niveles alterados de AST mostró una asociación significativa con la presencia de vitamina B<sub>12</sub> elevada (OR = 2,31; IC 95 %: 1,69-3,15). La presencia de niveles alterados de ALT mostró una asociación significativa en el grupo con vitamina B<sub>12</sub> clasificado con valores limítrofes (OR = 0,60; IC 95 % = 0,44-0,82).

**Tabla 3. Niveles de vitamina B<sub>12</sub> y niveles de creatinina (n = 14.892)**

Vitamina B <sub>12</sub> en la literatura	Creatinina (n = 14.892)		
	Normal, n (%)	Elevada, n (%)	Total, n (%)
Normal, n (%)	8.854 (79,65)	2.262 (20,35)	11.116 (100)
Elevada, n (%)	1.370 (76,62)	418 (23,38)	1.788 (100)
Baja, n (%)	334 (80,28)	82 (19,71)	416 (100)
Limítrofe, n (%)	1.227 (78,05)	345 (21,95)	1.572 (100)
<b>Total</b>	<b>11.785 (79,14)</b>	<b>3.107 (20,86)</b>	<b>14.892 (100)</b>

**Tabla 4. Niveles de vitamina B<sub>12</sub> y niveles de transaminasas (n = 8.999)**

Vitamina B <sub>12</sub> en la literatura	AST			ALT		
	Normal n (%)	Elevada n (%)	Total	Normal n (%)	Elevada n (%)	Total
Normal, n (%)	6.463 (94,42)	382 (5,58)	6.845	5.915 (86,41)	930 (13,59)	6.845
Elevada, n (%)	959 (89,38)	114 (10,62)	1.073	9.14 (85,18)	159 (14,82)	1.073
Baja, n (%)	195 (93,30)	14 (6,70)	209	189 (90,43)	20 (9,57)	209
Limítrofe, n (%)	827 (94,84)	45 (5,16)	872	788 (90,37)	84 (9,6)	872
<b>Total</b>	<b>8.444 (93,83)</b>	<b>555 (6,17)</b>	<b>8.999</b>	<b>7.806 (86,74)</b>	<b>1.193 (13,26)</b>	<b>8.999</b>

## DISCUSIÓN

En este estudio, uno de los objetivos principales fue determinar la frecuencia de alteraciones en los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en una población colombiana. Los resultados obtenidos muestran una prevalencia de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> del 3,30 %, la cual es menor a la reportada en la literatura, en la que se ha estimado que varía entre 7,70 % y 29,00 %<sup>(3,15-21)</sup>. Se encontró que, en Medellín, la prevalencia de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> fue significativamente menor que en el resto de las ciudades. Esta diferencia podría estar relacionada con el hecho de que la población de Medellín presenta un promedio de edad más bajo en comparación con las otras ciudades. La variabilidad en la prevalencia de vitamina B<sub>12</sub> depende de varios factores, como el criterio de clasificación para definir la deficiencia, la utilización de paraclínicos complementarios, el grupo etario y el área geográfica donde se realiza el estudio. Es más frecuente encontrar esta deficiencia en adultos mayores, vegetarianos y mujeres embarazadas<sup>(3,15-21)</sup>. Barranquilla presentó una mayor prevalencia en comparación con el resto de las ciudades, a pesar de tener un promedio de edad similar a Cali y Bogotá, lo que sugiere que la diferencia de edad por sí sola no explica completamente estos hallazgos.

Se encontró una prevalencia similar de niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> (11,68 %), comparables a los reportados en la literatura (6,00 %-20,00 %)<sup>(6-9)</sup>. El límite superior del valor de referencia utilizado por el laboratorio está determinado por el valor máximo del 95 % de los valores obtenidos en una población con ácido fólico, VCM y homocisteína normal<sup>(11)</sup>. Al establecer el punto de corte utilizando únicamente pacientes clasificados como normales, no se puede determinar la sensibilidad y especificidad de una prueba para diferenciar

entre los pacientes sanos y los enfermos. Es importante determinar las implicaciones clínicas de establecer un punto de corte superior en cuanto a la necesidad de realizar estudios adicionales o establecer si los niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> son un marcador pronóstico en algunas patologías.

Se encontró que las alteraciones en los niveles de vitamina B<sub>12</sub> están asociados con un mayor riesgo de anemia, independientemente de si estos son deficientes, limítrofes o incluso por encima del valor de referencia. Aunque fisiopatológicamente la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se manifiesta comúnmente con anemia megaloblástica, este no fue el hallazgo más frecuente entre los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en nuestro estudio. En cambio, se observó que los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> tuvieron más frecuentemente anemia microcítica o normocítica en lugar de anemia macrocítica, que se observó en el 24,38 % de los casos. En un estudio realizado en Colombia en pacientes con gastritis atrófica, se encontraron 21 de 75 pacientes con niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> y con anticuerpos contra células parietales y solamente uno de estos pacientes presentaba macrocitosis<sup>(22)</sup>. La presencia de anemia microcítica puede observarse en pacientes con deficiencia concomitante de hierro, aspecto que no fue evaluado en nuestro estudio. Sin embargo, el alto porcentaje de anemia microcítica y normocítica sugiere la necesidad de medir los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en todos los pacientes con anemia, independientemente de sus características. Entre los pacientes con niveles normales de vitamina B<sub>12</sub>, el 14,38 % presentaba anemia con VCM elevado, mientras que el 8,40 % de aquellos con niveles limítrofes presentaba la misma condición.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, como autores, planteamos la hipótesis de que puede existir una eleva-

ción espuria de los valores de la vitamina B<sub>12</sub> que podría enmascarar una deficiencia real. Esto podría explicar por qué algunos pacientes muestran niveles normales o incluso elevados de vitamina B<sub>12</sub> a pesar de presentar signos de deficiencia, como la presencia de anemia.

Existen múltiples causas que pueden elevar espuriamente los niveles en sangre: neoplasia, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad renal, algunos errores del metabolismo congénitos y la exposición al óxido nitroso<sup>(23)</sup>. Adicionalmente, la presencia de anticuerpos contra el factor intrínseco puede competir con la tecnología utilizada por la prueba Arquitect B<sub>12</sub> y resultar en valores falsamente normales de niveles de vitamina B<sub>12</sub><sup>(24,25)</sup>; sin embargo, en un estudio revisado no se encontró interferencia<sup>(26)</sup>.

Esta investigación evidenció que no se utiliza el AMM ni la homocisteína para la clasificación de pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, principalmente en aquellos que según los rangos de la literatura se encuentran con valores limítrofes. La solicitud de AMM se realizó para dos pacientes: uno con niveles de vitamina B<sub>12</sub> claramente bajos y otros hallazgos en los demás paraclínicos que confirmaban la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, y otra paciente con niveles normales de vitamina B<sub>12</sub>. No se le solicitó a ninguno de los pacientes con niveles de vitamina B<sub>12</sub> limítrofe.

En cuanto a los niveles de homocisteína, se solicitan en menos del 1 % de los pacientes con niveles de B<sub>12</sub> limítrofe y no es posible hacer una clasificación del tipo de deficiencia, ya que no tenían resultados de otros laboratorios. La vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico participan en la síntesis del ADN y ácido ribonucleico (ARN). La función principal de la vitamina B<sub>12</sub> es actuar como un cofactor en la reacción que recicla 5-metil-tetrahidrofolato a tetrahidrofolato, el cual es acoplado a la conversión de homocisteína en metionina. Por tanto, la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> eleva los niveles de homocisteína, que también pueden estar incrementados en caso de deficiencia de ácido fólico<sup>(27)</sup>. El AMM está elevado en la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, pero no en la deficiencia de folato, ya que la vitamina B<sub>12</sub> es un cofactor en la conversión de metilmalónico-CoA a succinil-CoA. El AMM puede estar elevado en individuos con enfermedad renal crónica. La sensibilidad del uso de AMM y homocisteína es del 99,8 % para el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, evaluada en individuos con diagnóstico de esta vitamina, dado por niveles menores de 200 pg/mL, la presencia de un hallazgo clínico y la respuesta al tratamiento<sup>(28)</sup>. Los niveles bajos de homocisteína no han sido extensamente estudiados.

Un estudio encontró que los pacientes con niveles de homocisteína más bajos tenían una autopercepción de su salud peor que los pacientes con niveles normales<sup>(29)</sup>.

Se ha planteado que un único marcador no es adecuado para la evaluación del estado de la vitamina B<sub>12</sub> en un paciente, y que la combinación de varios factores y la respuesta al tratamiento pueden ser la mejor aproximación<sup>(5,30)</sup>. Se considera que en los pacientes con anemia macrocítica es necesario establecer otras causas como la deficiencia de ácido fólico, y descartar una elevación espuria de vitamina B<sub>12</sub> con los niveles de homocisteína y AMM en sangre.

En nuestro estudio, se observó que en los pacientes con cifras elevadas de vitamina B<sub>12</sub> también hay una mayor proporción de pacientes con niveles elevados de creatinina. Más significativamente, se encontró una asociación entre los niveles elevados de creatinina y una menor proporción de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Este hallazgo respalda la hipótesis previamente planteada de que la enfermedad renal puede enmascarar niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub>, manteniéndolos en el rango normal durante la medición<sup>(10)</sup>. Estos resultados subrayan la importancia de considerar la función renal al interpretar los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica. En un estudio realizado por Carmel y colaboradores<sup>(8)</sup> se encontró una asociación con los niveles altos de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con falla renal, niveles elevados de creatinina en suero y albúmina disminuida. La vitamina B<sub>12</sub> circula en el plasma unida a la transcobalamina I (TCB-I), también llamada *haptocorrina*, y a la transcobalamina II (TCB-II). La vitamina B<sub>12</sub> unida a la TCB-II es la forma activa absorbida por las células (holotranscobalamina). Los niveles de TCB-I y TCB-II se encontraron elevados en pacientes con falla renal, principalmente la TCB-II<sup>(31)</sup>. Los niveles de vitamina B<sub>12</sub> unidos a las proteínas pueden alterar los niveles funcionales de esta vitamina<sup>(32)</sup>. En los pacientes con sospecha clínica de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> con enfermedad renal, debe evaluarse la sospecha clínica y, si existe duda con los valores dados de vitamina B<sub>12</sub>, se recomienda realizar estudios complementarios para establecer la deficiencia.

Se ha descrito una asociación entre los niveles altos de vitamina B<sub>12</sub> y la enfermedad hepática que se atribuye a un aumento en su liberación en casos como hepatitis o cirrosis hepática<sup>(5,9)</sup>. Nuestros resultados muestran una asociación directa de los niveles de AST y la presencia de niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub>, y una asociación menos evidente entre los niveles de ALT y la presencia de vitamina B<sub>12</sub> en valores limítrofes. En



pacientes con elevación de transaminasas y sospecha clínica de vitamina B<sub>12</sub>, se recomienda realizar estudios complementarios para establecer la deficiencia.

A pesar de la disparidad en la cantidad de pacientes entre las ciudades, se realizaron pruebas estadísticas para determinar si existen diferencias significativas. Además, en los análisis de asociación se realizaron ajustes por las variables que mostraron significancia en el modelo, lo cual mitigó el impacto de estas diferencias. Por tanto, se considera que ni la interpretación ni la validez de los resultados obtenidos fueron afectados significativamente por esta variabilidad en el tamaño de muestra entre las ciudades.

Una de las principales limitaciones de este estudio es que se basó en datos recolectados retrospectivamente, lo cual restringió la inclusión y evaluación de otras variables relevantes que podrían haber influido en los resultados. Otra limitación es que, a pesar de que una de las fortalezas del estudio es la amplia muestra de población, los resultados no pueden generalizarse a zonas rurales, ya que el estudio se llevó a cabo únicamente en las principales ciudades de Colombia.

## CONCLUSIÓN

Nuestro estudio evidenció una prevalencia baja de pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en comparación con otras poblaciones estudiadas, mientras que la proporción de pacientes con niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> fue similar a la descrita en la literatura.

Se encontró una asociación significativa entre los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y los valores de transaminasas y creatinina. Estos hallazgos sugieren la importancia de considerar estos factores al interpretar los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes con enfermedad renal y hepática. Es importante integrar esta información en la evaluación clínica para un manejo óptimo en la salud de estos pacientes.

La presencia de anemia fue infrecuente en los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, y cuando se observó, el tipo macrocítico fue menos frecuente en comparación con otros subtipos. Estos hallazgos resaltan la complejidad en el diagnóstico y manejo de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, lo que sugiere la necesidad de una evaluación integral que considere no solo los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, sino también otros parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos.

## Declaración de autoría

Ambas autoras participaron en la conceptualización, metodología, *software*, validación, análisis formal,

investigación, recursos, tratamiento de datos, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición, visualización, supervisión, y han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

## Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Fuente de financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

## Agradecimientos

A Jaime Alexander Castañeda Hoyos, analista de gestión de información y estadística, a Melisa Sofia Naranjo Vanegas del Grupo de investigaciones clínicas Sura, Centro de Biociencias-Ayudas Diagnósticas Sura, y a Juan Esteban Pamplona Mesa, aprendiz universitario que participó en la depuración de la base de datos.

## Referencias bibliográficas

1. Jajoo SS, Zamwar UM, Nagrale P. Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Cureus*. 2024;16(1):e52153. doi: 10.7759/cureus.52153
2. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67(5):979-86.
3. Martinho KO, Tinôco ALA, Ribeiro AQ. Prevalence and factors associated with vitamin B12 deficiency in elderly from VIÇOSA/MG, Brasil. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2162-68. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9648
4. Wong E, Molina-Cruz R, Rose C, Bailey L, Kauwell GPA, Rosenthal J. Prevalence and Disparities in Folate and Vitamin B12 Deficiency Among Preschool Children in Guatemala. *Matern Child Health J*. 2022;26(1):156-67. doi: 10.1007/s10995-021-03257-6
5. Andrés E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. 2013;106(6):505-15. doi: 10.1093/qjmed/hct051
6. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine. *Rev Med Interne*. 2008;29(3):187-94. doi: 10.1016/j.revmed.2007.07.007
7. 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(5):57. doi: 10.1016/j.ejim.2014.01.014

8. 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(6):365-71. doi: 10.1046/j.1365-2257.2001.00134.x
9. Valdivia G, Navarrete C, Oñate A, Schmidt B, Fuentes R, Espejo E, et al. Association between high vitamin B12 levels and one year mortality in older people admitted to the hospital. *Rev Med Chil.* 2020;148(1):46-53. doi: 10.4067/S0034-98872020000100046
10. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603-11. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186
11. Abbott Ireland. Architect System B12 [Internet]. Abbott; 2010 [Consultado el 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.corelaboratory.abbott/int/es/offerings/brands/architect.html>
12. Méndez-Chacón RC. Guía de procedimiento: Dosaje de vitaminas séricas. Unidad de soporte al diagnóstico y tratamiento. Subunidad de soporte al diagnóstico-Patología clínica [Internet]. Perú: Ministerio de Salud; 2021 [Consultado el 8 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://portal.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2021/RD%20N%C2%B0%20000250-2021-DG-INSNSB%20GP%20065%20-%20GUIA%20DOSAJE%20DE%20VITAMINAS%20SERICAS\\_.pdf](https://portal.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2021/RD%20N%C2%B0%20000250-2021-DG-INSNSB%20GP%20065%20-%20GUIA%20DOSAJE%20DE%20VITAMINAS%20SERICAS_.pdf)
13. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60. doi: 10.1056/NEJMc1113996
14. Teradata® SQL Assistant. Tools and Utilities Release Definition-20.00. [Internet]. Teradata; 2023 [consultado el 10 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://docs.teradata.com/r/Teradata-Tools-and-Utilities-Release-Definition/October-2018/Product-Information/Teradata-SQL-Assistant>
15. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gómez Humaran I, Avila-Arcos MA, Rebolgar-Campos MdR, et al. Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. *Rev. Invest. Salud Publica.* 2012;54(2):116-24. doi: 10.1590/s0036-36342012000200007
16. Sukumar N, Rafnsson SB, Kandala N, Bhopal R, Yajnik CS, Saravanan P. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(5):1232-51. doi: 10.3945/ajcn.115.123083
17. Anaya-Loyola MA, Brito A, Villalpando S, Allen LH. Prevalence of low serum vitamin B12 in Mexican children and women: results from the first National Nutrition Survey (1999) as a basis for interventions and progress. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020;90(3-4):325-32. doi: 10.1024/0300-9831/a000579
18. Shamah-Levy T, Villalpando S, Mejía-Rodríguez F, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Rangel-Baltazar E, et al. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiencies in 20 to 49 years old women: Ensanut 2012. *Rev Invest Salud Publica.* 2015;57(5):385-93. doi: 10.21149/spm.v57i5.7618
19. Quay TAW, Schroder TH, Jeruszka-Bielak M, Li W, Devlin AM, Barr SI, et al. High prevalence of suboptimal vitamin B12 status in young adult women of South Asian and European ethnicity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(12):1279-86. doi: 10.1139/apnm-2015-0200
20. Flood VM, Smith WT, Webb KL, Rochtchina E, Anderson VE, Mitchell P. Prevalence of low serum folate and vitamin B12 in an older Australian population. *Aust N Z J Public Health.* 2006;30(1):38-41. doi: 10.1111/j.1467-842x.2006.tb00084.x
21. Yao Y, Yao SL, Yao SS, Yao G, Lou W. Prevalence of vitamin B12 deficiency among geriatric outpatients. *J Fam Pract.* 1992;35(5):524-8.
22. Martínez-Marín JD, Henao-Riveros SC, Rey-Tovar MH. Niveles de vitamina B12 en pacientes colombianos con gastritis crónica atrofica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25(3):261-4.
23. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603-11. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186
24. Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1742-3. doi: 10.1056/NEJMc1201655
25. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):385-6. doi: 10.1056/NEJMc1204070
26. Merrigan SD, Yang DT, Straseski JA. Intrinsic factor blocking antibody interference is not detected in five automated cobalamin immunoassays. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(5):702-5. doi: 10.1309/AJCPPWHSB94FTOGU
27. Oberley MJ, Yang DT. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(6):522-6. doi: 10.1002/ajh.23421
28. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994;96(3):239-46. doi: 10.1016/0002-9343(94)90149-x
29. Tseng F, Huang T. Using data mining technology to explore homocysteine at low levels. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(33):e26893. doi: 10.1097/MD.00000000000026893
30. Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin B12 status. *J Clin Pathol.* 2017;70(2):168-73. doi: 10.1136/jclin-path-2015-203502
31. Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin--a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency? *J Intern Med.* 2005;257(3):289-98. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01437.x
32. Morkbak AL, Hvas A, Milman N, Nexø E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica.* 2007;92(12):1711-2. doi: 10.3324/haematol.11636