

## Asociación entre niveles de vitamina B-12 y mortalidad en pacientes hospitalizados adultos mayores

GABRIEL VALDIVIA<sup>1,a</sup>, CAMILA NAVARRETE<sup>2</sup>, AILEEN OÑATE<sup>2</sup>,  
BETTINA SCHMIDT<sup>2,b</sup>, RICARDO FUENTES<sup>2,b</sup>, ERIC ESPEJO<sup>3</sup>,  
DANIEL ENOS<sup>3</sup>, ISABEL FERNANDEZ-BUSSY<sup>4</sup>, GONZALO LABARCA<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina,  
Universidad de Concepción.  
Concepción, Chile.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina,  
Universidad San Sebastián.  
Concepción, Chile.

<sup>3</sup>Complejo Asistencial Dr. Víctor  
Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile.

<sup>4</sup>University of North Florida,  
Jacksonville. United States.

<sup>a</sup>Residente de Medicina Interna.  
<sup>b</sup>Interno de Medicina.

Trabajo no recibió financiamiento.  
Los autores no reportan  
conflictos de interés.

Recibido el 22 de julio de 2019,  
aceptado el 18 de diciembre de  
2019.

Correspondencia a:  
Dr. Gonzalo Labarca  
Complejo Asistencial Dr. Víctor  
Ríos Ruiz, Ricardo Vicuña 147,  
Los Ángeles, Chile.  
glabarcata@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0069-3420

### Association between high vitamin B12 levels and one year mortality in older people admitted to the hospital

**Background:** Supplementation of vitamin B12 in older adults is a common practice to avoid vitamin B12 insufficiency. However, there is a paucity of information about the effects of cobalamin excess. **Aim:** To assess any potential effects of high levels vitamin B12 on mortality on adults aged  $\geq 65$  years admitted to an internal medicine service. **Material and Methods:** We prospectively studied patients admitted to an internal medicine service of an academic hospital from September 2017 to September 2018, who were able to give their consent and answer questionnaires. We tabulated age, gender, medical history, comorbidity index (Charlson), frailty score (Fried scale), admission diagnosis and blood tests performed within 48 hours of admission. The primary outcome was death by any cause in less of 30 days or after one of year follow up, determined according to death certificates. **Results:** We included 93 patients aged 65 to 94 years (53% males). Fifteen patients died during the year of follow up (five within 30 days of admission). Those who died had higher cobalamin levels than survivors ( $1080.07 \pm 788.09$  and  $656.68 \pm 497.33$  pg/mL respectively,  $p = 0.02$ ). Patients who died had also a significantly lower corrected serum calcium, sodium ( $p = 0.04$ ) and a medical history of chronic liver disease ( $p = 0.03$ ). In the multivariable analysis, only vitamin B12 preserved the association with mortality ( $p = 0.009$ ). **Conclusions:** There was a significant association between high levels of cobalamin and all-cause mortality in this group of patients aged  $\geq 65$  years-old. (Rev Med Chile 2020; 148: 46-53)

**Key words:** Frail Elderly; Inpatients; Hospital Medicine; Mortality; Vitamin B 12.

La cianocobalamina, también conocida como vitamina B-12 es hidrosoluble, se asocia con desarrollo de funciones neurológicas y hematopoyesis. Su principal fuente de ingreso en el organismo es la ingesta oral, en especial de alimentos de origen animal como carnes rojas, leche y huevos<sup>1</sup>. Se estima que 20% de la población mayor de 60 años presenta niveles deficientes de vitamina B-12 y su suplementación, principal-

mente mediante vía intramuscular es práctica habitual en atención primaria<sup>2</sup>. En un estudio se reportó el porcentaje de profesionales que reconocen suplementar vitamina B-12, describiendo un promedio de 48,6% que administran este suplemento de manera habitual, con un amplio rango de respuestas (0 -100%)<sup>3</sup>.

Si bien el déficit de vitamina B-12 es más prevalente en individuos con baja ingesta oral

(dieta estricta, veganos), edad avanzada, trastornos autoinmunes como la anemia perniciosa y alteraciones en la absorción intestinal (gastrectomía, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras), en los últimos años se ha reportado que tanto los niveles insuficientes como el exceso, se asocian a distintos desenlaces clínicos, por un lado, los niveles insuficientes han sido asociados con un mayor riesgo de compromiso neurológico, demencia y riesgo cardiovascular, en especial los inferiores a 200 pg/ml, mientras que exceso de vitamina B-12, en estudios recientes demostraron efectos deletéreos, en especial con niveles mayores de 1.000 pg/ml. Dentro de los desenlaces reportados se encuentra aumento del riesgo cardiovascular, asociado a mayor riesgo de muerte, efecto encontrado con mayor asociación en población adultos mayores, portadores de neoplasia<sup>4-7</sup>, además de comorbilidades con enfermedades hepáticas y hematológicas<sup>7-9</sup> y enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis<sup>10</sup>. Esta asociación ha demostrado ser variable independiente de mayor mortalidad y estadía hospitalaria, en especial en población hospitalizada en riesgo nutricional<sup>11</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar asociación entre niveles de vitamina B-12 y el riesgo de mortalidad posterior a un año de seguimiento en población adulto mayor  $\geq 65$  años ingresados a un servicio de medicina.

## Métodos

### Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal de cohorte prospectivo entre septiembre de 2017-2018. Se recolectaron de manera consecutiva pacientes  $\geq 65$  años hospitalizados por patología médica aguda o descompensación de patología crónica en el Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz, Los Ángeles. Se excluyeron pacientes que fueron transferidos a unidad de paciente crítico, así como los pacientes con ingreso para manejo paliativo, los que no pudieron completar los cuestionarios o que no se pudo obtener los análisis dentro de las primeras 48 h desde el ingreso y los que rechazaron o no se pudo obtener el consentimiento informado.

Este estudio fue confeccionado según las directrices STROBE sobre estudios observacionales y fue evaluado y aceptado por el comité de ética del Servicio de Salud Biobío. Cada participante de ma-

nera voluntaria acepto firmar un consentimiento informado para ingresar al estudio.

### Registro de variables

A todos los pacientes se les realizó un registro único de datos respecto a antecedentes demográficos, antecedentes médicos, motivo de ingreso al Servicio de Medicina Interna. De manera adicional, se calculó el índice de comorbilidades de Charlson<sup>12</sup>. Una vez obtenidos los datos de ingreso, se realizó evaluación de dos escalas de fragilidad: 1) Evaluación mediante la escala de Fried (CHS) y 2) Evaluación mediante la escala de FRAIL, realizando preguntas de manera directa a los pacientes y a sus cuidadores, mientras que la fuerza de prehensión fue analizada mediante el uso del dinamómetro hidráulico JAMAR® (Sammons Preston Inc. EEUU) usando como puntaje de corte los valores publicados previamente en población chilena<sup>13,14</sup>. Como puntaje de corte para definir fragilidad se definió un puntaje  $\geq 3$  puntos en ambas escalas<sup>15,16</sup>. Se realizaron exámenes de laboratorio dentro de las primeras 48 h desde el ingreso, bajo condiciones de ayuno: 1) hemograma; 2) hemoglobina glicosilada (HbA1c); hormona estimulante de tiroides (TSH); albumina sérica; electrolitos plasmáticos; calcio sérico; función renal (estimada mediante creatinina y aclaramiento de creatinina según MDRD-4), niveles de vitamina D (25OH vitamina D) y niveles de vitamina B-12.

### Desenlaces

Nuestro desenlace primario fue la presencia de mortalidad por todas las causas reportada al año desde el registro de variables relacionadas al ingreso hospitalario, como desenlace secundario, se calculó la mortalidad dentro de los primeros 30 días desde el ingreso (mortalidad intrahospitalaria). El registro de mortalidad fue obtenido mediante consulta en el registro civil y de identificaciones del gobierno de Chile (<http://www.registrocivil.cl/>).

Con fines de análisis se la población fue agrupada en dos grupos de estudio según el desenlace al año de seguimiento (Grupo 1: muertos) y (Grupo 2: vivos), la variable fragilidad fue categorizada en (sí/no) y los niveles plasmáticos de vitamina B-12 fueron dicotomizados en ( $\geq 1.000$  pg/ml) y ( $<1.000$  pg/ml).

### Análisis estadísticos

Todas las variables fueron registradas en una tabla Excel (Microsoft, EEUU). Las variables

continuas fueron expresadas como medias y desviación *standard* (DS) mientras que las variables categóricas fueron expresadas mediante porcentajes (%). De manera inicial, se realizó un análisis univariado entre las variables tanto cuantitativas como cualitativas incluidas como potenciales predictores de mortalidad entre ambos grupos. Para el análisis de las variables cuantitativas, se realizó una prueba de t de student o prueba no paramétrica (Mann-Whitney U test) de acuerdo con la presencia o ausencia de distribución normal de los datos; mientras que las variables categóricas se analizaron mediante prueba de  $\chi^2$  o test exacto de Fisher.

Posteriormente, todas aquellas variables con significancia estadística en el análisis univariado fueron evaluados en un modelo multivariado para evaluar el potencial efecto confundente de la (s) asociación (es). Como análisis se realizó un modelo de regresión logística según el método "stepwise".

Finalmente, se diseñó un análisis de sobrevida mediante la curva de Kaplan-Meier y siguiendo la prueba de *log-rank* para determinar diferencias en la sobrevida de la muestra según los niveles plas-

máticos de vitamina B-12 posterior al año desde el ingreso hospitalario. Todos los análisis fueron realizados con un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo, mientras que las variables asociadas de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad fueron expresadas mediante *Odds ratios* (OR) con su respectivo intervalo de confianza (IC). Los análisis estadísticos fueron realizados usando el software IBM SPSS Statistics, Version 25.0. (Armonk, NY: IBM Corp. EEUU).

## Resultados

Durante el período de estudio, se recolectaron datos de 188 pacientes, de los cuales 93 (49,46%) fueron incluidos dentro del análisis, los principales motivos de exclusión fueron: 1) La ausencia de examen de laboratorio dentro de las primeras 48 h (142 pacientes) y 2) La ausencia de tutores al momento de realizar las evaluaciones de fragilidad (46 pacientes). Sin embargo, al comparar las características basales de los pacientes incluidos comparado con el total de pacientes reclutados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el análisis respecto al total de reclutados durante el estudio**

	Total reclutados (n = 188)	Total incluidos (n = 93)	Valor p
<b>Características generales</b>			
Edad (promedio, DS)	75 ± 8,2	80 ± 3,6	0,578
Hombres, (%)	58,3	52,7	0,300
Fragilidad	41,7	45,7	0,654
Charlson (media)	5,03 (rango 2-8)	5,28 (rango 2-8)	0,853
Diabetes mellitus tipo 2, (%)	41,6	43,2	0,693
Hipertensión, (%)	83,2	88,5	0,506
Enfermedad renal crónica, (%)	23,8	26,1	0,940
EPOC, (%)	20,3	23,3	0,703
<b>Motivo de hospitalización</b>			
Síndrome coronario agudo (%)	24,1	14	0,287
Arritmia cardíaca (%)	4,3	4,3	0,655
Infección respiratoria (%)	6,4	7,5	0,481
Infección tracto urinario (%)	4,3	4,3	0,709
Otras infecciones (%)	6,4	4,3	0,560
Enfermedades gastrointestinales (%)	9,6	10,8	0,368
Neoplasias (%)	2,7	2,2	0,832
Insuficiencia cardíaca (%)	18,7	20,4	0,834
Enfermedades respiratorias (%)	4,8	6,5	0,437
Otro motivo de hospitalización (%)	18,7	25,8	0,135
<b>Mortalidad</b>			
Seguimiento 1 año (%)	13,9	16,1	1,0

Del total de los pacientes incluidos, un 52,7% correspondieron a hombres, con una media de edad de 80 años (rango 65-94 años) con puntaje de Charlson promedio de 5,28 puntos. Los motivos de ingreso frecuentes fueron: a) Exacerbación de patología crónica 20,4%; b) Síndrome coronario agudo (14%) y c) otras causas 26,9%. Respecto a los puntajes de fragilidad, el 45,7% de la muestra cumplió criterios según CHS y 47,6% según Frail. El análisis de seguimiento al año desde el ingreso mostró una mortalidad de 15/93 (16,1%), de los cuales 5 pacientes fallecieron dentro de los primeros 30 días desde el ingreso. El resumen de características demográficas y evaluaciones clínicas se muestra en la Tabla 1.

#### *Análisis de variables relacionadas con mortalidad*

El análisis univariado de variables asociadas con mortalidad a un año mostró diferencias estadísticamente significativas en la concentración de vitamina B-12 en el grupo 1 (1.080,07 pg/ml versus 656,68 pg/ml) (valor  $p = 0,022$ ), sodio (135,6 mg/dl vs 137,4 mg/dl) (valor- $p = 0,045$ ) y niveles de calcio corregidos (8,11 mg/dl vs 9,74 mg/dl) (valor- $p = 0,03$ ). Respecto a las comorbilidades, la ERC mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (13,3% frente a 0%) (valor  $p = 0,027$ ). Por último, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de Charlson, puntuación de fragilidad, edad, género, otras comorbilidades, ni otras pruebas de laboratorio. Del análisis multivariable, solo se obtuvo significancia en vitamina B-12 (valor- $p = 0,009$ ). El resumen de las variables analizadas en modelos univariados y multivariados se muestra en la Tabla 2.

#### *Valores de vitamina B12*

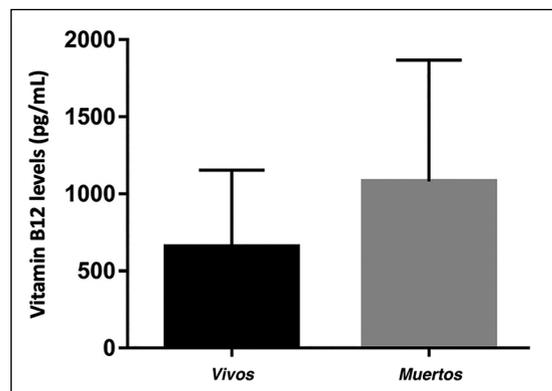
El promedio de niveles plasmáticos de vitamina B-12 fue de 724,97 pg/ml. Se encontraron niveles más altos de vitamina B-12 en pacientes masculinos (841,49 vs mujeres = 595,2 pg/ml), (valor- $p = 0,03$ ); pacientes con criterios de fragilidad (frágiles = 794,91 pg/ml vs no frágiles = 602 pg/ml), (valor- $p = 0,03$ ) y en fallecidos (1.080,07 vs vivos 656,68 pg/ml), (valor- $p = 0,02$ ). Con respecto al diagnóstico de ingreso, el grupo “otras infecciones” tuvo niveles más altos de vitamina B12

en promedio 1.048,75 pg/ml; seguido por aquellos que ingresaron por “síndrome coronario agudo” 944,77 pg/ml; y finalmente, aquellos ingresados por “infección del tracto urinario” con 852,75 pg/ml. Por otro lado, los pacientes con diagnóstico de neoplasia presentaron niveles de vitamina B-12 más bajos (311 pg/ml).

#### *Análisis de factores asociados a la mortalidad*

Obtuvimos una relación estadísticamente significativa entre niveles de vitamina B-12 y los grupos estratificados según sobrevida (valor- $p = 0,02$ ) (Figura 1). La representación gráfica muestra una relación directamente proporcional, donde aquellos con un promedio de concentraciones más altas de vitamina B-12 se agruparon en el grupo de fallecidos.

Dentro de los análisis complementarios, no se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina B-12 y el lugar de la muerte (hospitalizados vs ambulatorios) ( $p = 0,56$ ). Con respecto a mortalidad temprana, se encontró tendencia estadística al comparar niveles plasmáticos promedio de vitamina B-12 de fallecidos intrahospitalarios (< 30 días) respecto a aquellos que murieron entre 30 días y 1 año, (1641,8 vs 799,2 pg/ml) (valor- $p = 0,06$ ). Finalmente, la curva de sobrevida estratificada según un nivel de corte de 1.000 pg/ml mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes niveles de vitamina B-12 y el análisis utilizando la prueba Log-Rank mostró un valor- $p = 0,02$  (Figura 2).

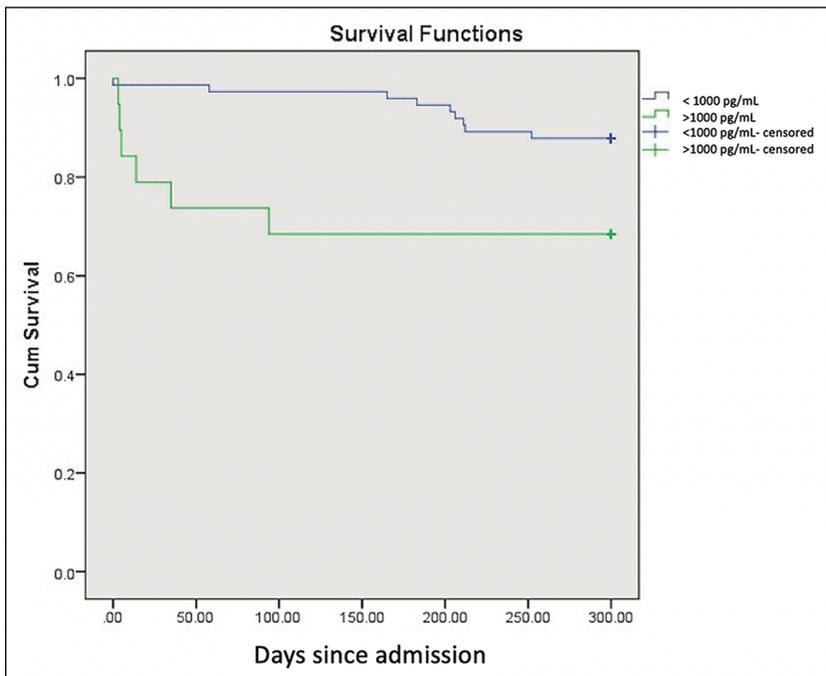


**Figura 1.** Valores de vitamina B12 según el estado de supervivencia (vivo vs fallecido).

**Tabla 2. Análisis descriptivo y análisis univariado y multivariado**

Variable	Muertos (n = 15)	Vivos (n = 78)	Análisis univariado (valor p)	Análisis multivariado (valor p)
<b>Variable</b>				
Edad, (media, rango)	82, (69-91)	78, (65-94)	0,315	NA
Masculino, (%)	40	55,1	0,398	NA
Charlson, (%)	5,73	5,2	0,262	NA
Fragilidad, (%)	60	45,9	0,344	NA
<b>Motivo de ingreso</b>				
SCA, (%)	6,7	15,4	0,685	NA
Infecciones, (%)	26,7	14,1	0,254	NA
Arritmia, (%)	0	5,1	1	NA
Gastrointestinal, (%)	13,3	10,3	0,634	NA
Exacerbación enfermedad crónica, (%)	13,3	21,8	0,728	NA
Neoplasias, (%)	0	2,6	1	NA
Respiratorio, (%)	6,7	6,4	1	NA
Otras causas, (%)	33,3	24,4	0,537	NA
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión	93,3	87,5	1	NA
Diabetes mellitus 2	46,7	42,5	0,782	NA
Insuficiencia cardiaca	46,7	45,2	1	NA
EPOC	6,7	26,8	0,175	NA
Asma	6,7	5,6	1	NA
ERC	20	27,4	0,75	NA
Enfermedad hepática	13,3	0	0,027***	0,999
<b>Laboratorio</b>				
Hemoglobina	11,4	11,6	0,507	NA
Hematocrito	32,8	35,2	0,275	NA
HbA1C	5,8	6,4	0,151	NA
TSH	3,4	7,2	0,498	NA
Albúmina	3	3,3	0,099	NA
Calcio corregido	8,1	9,7	0,03***	0,204
Sodio	135,6	137,4	0,045***	0,39
Potasio	4,1	4,1	0,802	NA
Creatinina	1,9	1,4	0,499	NA
Aclaramiento, (MDRD-4)	52,5	57,5	0,369	NA
Vitamina B-12	1080	656,6	0,022***	0,009***
Vitamina D 25OH	10,7	18,1	0,101	NA

SCA: síndrome coronario agudo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TSH: hormona estimulante de la tiroides. NA: No aplicable. \*\*\*Estadísticamente significativo.



**Figura 2.** La curva de supervivencia de Kaplan Meier muestra diferencias al usar un límite de vitamina B12 de 1.000 pg / mL. La prueba *Log-Rank* mostró un valor de  $p = 0.019$ .

## Discusión

Los principales hallazgos de nuestros análisis fueron: 1) En pacientes hospitalizados  $\geq 65$  o años, la mortalidad posterior a un año desde el ingreso hospitalario estuvo relacionada con niveles más altos de vitamina B-12. Estos hallazgos fueron independientes de varias variables confundentes, como edad, género, comorbilidades, fragilidad, exámenes de sangre y diagnósticos iniciales; 2) Los niveles de vitamina B-12 superiores a 1.000 pg/ml son de riesgo en nuestra población hospitalizada por patología médica y 3) No encontramos diferencias entre un mayor nivel de vitamina B-12 y la mortalidad temprana versus la mortalidad al año.

En otros estudios donde se incluyó población hospitalizada  $\geq 65$  años se identificaron otros factores de riesgo de mortalidad como los síndromes coronarios agudos, cáncer, insuficiencia renal, hiponatremia<sup>17</sup>, trastornos del potasio<sup>18</sup>, edad<sup>16,19</sup>, trastornos del calcio<sup>20</sup>, alta puntuación del índice de Charlson<sup>21-23</sup> y fragilidad<sup>24</sup>. Sin embargo en este estudio encontramos una asociación independiente entre mortalidad y niveles elevados de vitamina B-12, siendo este riesgo asociado descrito en otros estudios como el “estudio Newcastle 85+” de

Mendonça et al (2018) se demostrando relación entre mortalidad por cualquier causa y por causas cardiovasculares, con niveles altos de vitamina B-12 en mujeres de  $\geq 85$ <sup>6</sup>. Hemmersbach-Miller et al (2005) mostraron la relación entre la mortalidad por todas las causas (seguimiento de 5 años) y los niveles altos de vitamina B-12 en pacientes hospitalizados de  $\geq 65$  años, prueba U de Mann-Whitney ( $p = 0,001$ ), obteniendo valores promedio de vitamina B-12 de 696,5 pg / mL en pacientes que murieron vs 442,1 pg / mL en pacientes vivos<sup>5</sup>. El estudio de Cappello et al (2016) estableció la mortalidad hospitalaria en pacientes con riesgo nutricional y niveles elevados de vitamina B-12, determinada por una variable dicotómica en la que el punto de corte se eligió arbitrariamente en mayor de 1.000 pg/ml<sup>11</sup>. En nuestro estudio, los pacientes fallecidos presentaron en promedio valores superiores a ese número de corte (1.080,07 pg / mL), niveles similares a los encontrados posterior a la suplementación de vitamina B-12. Es importante mencionar que entre nuestros pacientes que fallecieron, no encontramos una relación estadísticamente significativa con las variables “muerte prematura” y “lugar de muerte”. Sin embargo, el valor de  $p$  se presenta relativamente cerca del

límite de 0,05, que podría estar en relación con el pequeño número de pacientes fallecidos.

Si bien los niveles altos de vitamina B-12 muestran una relación estadísticamente significativa con la muerte, quedan por responder dos preguntas importantes: 1) ¿Es la vitamina B-12 una representación de una enfermedad subyacente que conduce a un aumento de la mortalidad? y/o 2) ¿Puede ser que la vitamina B-12 y su metabolismo aumenten la mortalidad de manera independiente?

La literatura actual destaca la presencia de la elevación de la vitamina B-12 en el daño hepático y los trastornos oncohematológicos. La alta concentración de cobalamina se explica en parte por el aumento de las proteínas de unión al ADN (que aumentan la haptocorrina en la policitemia vera) o por el aumento y la disminución directos del aclaramiento (lisis de las células hepáticas)<sup>25</sup>. Zulfigar et al (2017) realizaron un estudio transversal en pacientes geriátricos, demostrando una relación significativa entre los altos niveles de vitamina B-12 y los trastornos hematológicos<sup>7</sup>. Esto nos lleva a pensar que la vitamina B-12 puede ser una manifestación de una enfermedad específica que de manera independiente puede asociarse con un aumento de la mortalidad. En nuestro estudio, el análisis univariado encontró una relación significativa con la presencia de daño hepático crónico y mortalidad por todas las causas; sin embargo, cuando se aplica el análisis multivariado, la relación se pierde. Esto indica, hasta cierto punto, el carácter independiente de la variable vitamina B-12 con respecto a su relación con la mortalidad por todas las causas.

Es importante a considerar que, en este estudio, se admite la presencia de un muestreo por conveniencia. Esto restringe la muestra y exacerba el efecto sobre la mortalidad que podría verse también afectada por la mayor morbimortalidad basal del paciente adulto mayor hospitalizado. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la población reclutada durante el período de estudio y la muestra incluida en el análisis, con medición de niveles de vitamina B-12 y la totalidad de los datos. Como se mencionó anteriormente, la vitamina B-12 elevada podría ser manifestación de una enfermedad subyacente, que a su vez fuese factor de riesgo independiente de mortalidad, como neoplasias. Esto avala la importancia de nuevos estudios que pesquisen

sistemáticamente la presencia de estas enfermedades en estas poblaciones de riesgo.

Una de las fortalezas de este estudio es análisis prospectivo en el contexto de pacientes admitidos en un servicio de medicina interna,  $\geq 65$  años, y considerando variables conocidas asociadas a mortalidad. La literatura disponible informa resultados similares en pacientes adultos mayores<sup>4-6</sup> y otros estudios publicaron resultados similares en la población hospitalaria<sup>11</sup>. Finalmente, nuestras limitaciones incluyen un alto número de datos incompletos y un reclutamiento bajo durante el período de estudio, que restringió el tamaño de la muestra a 93 pacientes, acotado a un solo centro de un hospital de alta complejidad en Chile. Además, hubiera sido útil incluir en el cuestionario información sobre el suplemento de administración de vitamina B-12 recibido en el mes anterior a la admisión. Estudios futuros deben apuntar a tener un mayor tamaño de muestra, con determinación sistemática de vitamina B-12 y evaluar datos por enfermedades específicas (como pacientes con trastornos hematológicos o hepáticos), identificando a los pacientes que reciben suplementos con vitamina B12 exógena.

## Conclusión

Existe una relación significativa entre los altos niveles de vitamina B-12 y la mortalidad por todas las causas en pacientes  $\geq 65$  años al año de ser ingresados a un servicio de medicina interna. Se recomienda evaluar los niveles plasmáticos de vitamina B-12 en adultos mayores y, si están elevados, buscar posibles enfermedades subyacentes, principalmente hematológicas y enfermedades hepáticas.

## Referencias

1. Vitamin B12 Fact Sheet for Health Professionals, National Institutes of Health (online). Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/> (Accessed December 20, 2018).
2. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 693S-6S.
3. van Walraven CG, Naylor CD. Use of vitamin B12 injections among elderly patients by primary care practitioners in Ontario. *CMAJ* 1999; 161 (2): 146-9.

4. Salles N, Herrmann F, Sakbani K, Rapin CH, Sieber C. High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (5): 917-8.
5. Hemmersbach-Miller M, Conde-Martel A, Betancor-Leon P. Vitamin B as a predictor of mortality in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (11): 2035-6.
6. Mendonca N, Jagger C, Granic A, Martin-Ruiz C, Mathers JC, Seal CJ, et al. Elevated Total Homocysteine in All Participants and Plasma Vitamin B12 Concentrations in Women Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Very Old: The Newcastle 85+ Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73 (9): 1258-64.
7. Zulfikar AA, Sebaux A, Drame M, Andres E. Hypervitaminemia B12 and malignant diseases: report of a cross-sectional study in an acute geriatric unit. *Ann Biol Clin (Paris)* 2017; 75 (2): 193-203.
8. 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* 2016; 40: 158-65.
9. 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 (23-24): 1809-12.
10. Soohoo M, Ahmadi SF, Qader H, Streja E, Obi Y, Moradi H, et al. Association of serum vitamin B12 and folate with mortality in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (6): 1024-32.
11. Cappello S, Cereda E, Rondanelli M, Klersy C, Camedetti B, Albertini R, et al. Elevated Plasma Vitamin B12 Concentrations Are Independent Predictors of In-Hospital Mortality in Adult Patients at Nutritional Risk. *Nutrients* 2016; 9(1): pii: E1.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40 (5): 373-83.
13. Gray M, Glenn JM, Binns A. Predicting sarcopenia from functional measures among community-dwelling older adults. *Age (Dordr)* 2016; 38 (1): 22.
14. Arroyo P, Lera L, Sánchez H, Bunout D, Santos JL, Albalá C. [Anthropometry, body composition and functional limitations in the elderly]. *Rev Med Chile* 2007; 135 (7): 846-54.
15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2001;56(3):11.
16. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16 (7): 601-8.
17. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122 (9): 857-65.
18. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46 (3): 213-21.
19. Paul SD, O'Gara PT, Mahjoub ZA, DiSalvo TG, O'Donnell CJ, Newell JB, et al. Geriatric patients with acute myocardial infarction: Cardiac risk factor profiles, presentation, thrombolysis, coronary interventions, and prognosis. *Am Heart J* 1996; 131 (4): 710-5.
20. Miller JE, Kovesdy CP, Norris KC, Mehrotra R, Nissen AR, Kopple JD, et al. Association of cumulatively low or high serum calcium levels with mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 32 (5): 403-13.
21. Nunez JE, Nunez E, Facila L, Bertomeu V, Llacer A, Bodi V, et al. [Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (9): 842-9.
22. Stavem K, Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R. Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clin Epidemiol* 2017; 9: 311-20.
23. Lucif N Jr, Rocha JS. [Study of inequalities in hospital mortality using the Charlson comorbidity index]. *Rev Saude Publica* 2004; 38 (6): 780-6.
24. Crow RS, Lohman MC, Titus AJ, Bruce ML, Mackenzie TA, Bartels SJ, et al. Mortality Risk Along the Frailty Spectrum: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (3): 496-502.
25. Ermens AA, Vlasveld LT, van Marion-Kievit JA, Lenssen CJ, Lindemans J. [The significance of an elevated cobalamin concentration in the blood]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146 (10): 459-64.