

Déficit de vitamina B12: fisiopatología, clínica y manejo

B12 vitamin deficit: pathophysiology, clinical and management

Ramón Yefrin Maradiaga Montoya¹ Larissa Audely Orellana García²

RESUMEN

La vitamina B12 es una de las más importantes vitaminas, su déficit puede deberse a la disminución de secreción de ácido clorhídrico que se presenta en distintas enfermedades como gastritis atrófica autoinmune, infección crónica por *Helicobacter pylori* o fármacos; o por alteraciones de la absorción intestinal, por ejemplo enfermedades como esprúe tropical y resección intestinal. Metodología: se realizó una búsqueda de artículos en inglés y español, en Pubmed y Google académico, para realizar esta revisión. Se manifiesta como anemia megaloblástica, neutrófilos hipersegmentados y trombocitopenia, además puede causar alteraciones neuropsiquiátricas y glositis atrófica. Su diagnóstico se hace con la medición de niveles de vitamina B12 menores de 150 pg/mL, también se puede complementar con la medición holotranscobalamina, homocisteína y ácido metilmalónico. Se debe buscar su déficit en adultos mayores, veganos, pacientes con enfermedades autoinmunes y uso crónico de metformina o inhibidores de bomba de protones. El tratamiento consiste en administrar vitamina B12 en forma de hidroxocobalamina o cianocobalamina de forma intramuscular, también se ha probado por vía oral con cierta eficacia; el tratamiento puede durar toda la vida.

Palabras clave:

Anemia megaloblástica; Glositis; Vitamina B12

ABSTRACT

Vitamin B12 is one of the most important vitamins, its deficiency may be due to decreased secretion of hydrochloric acid, which occurs in different diseases: autoimmune atrophic gastritis, chronic infection by *Helicobacter pylori* or drugs; or due to alterations in intestinal absorption, for example diseases such as tropical sprue and intestinal resection. Methodology: a search of articles in English and Spanish was carried out, in Pubmed and Google Scholar, to carry out this review. It manifests as megaloblastic anemia, hypersegmented neutrophils, and thrombocytopenia; it can also cause neuropsychiatric disorders and atrophic glossitis. Its diagnosis is made with the measurement of vitamin B12 levels less than 150 pg/mL, it can also be complemented with the measurement of holotranscobalamin, homocysteine and methylmalonic acid. Its deficiency should be sought in older adults, vegans, patients with autoimmune diseases and chronic use of metformin or proton pump inhibitors. The treatment consists of administering vitamin B12 in the form of hydroxocobalamin or cyanocobalamin intramuscularly, it has also been tested orally with some efficacy; treatment can last a lifetime.

Keywords:

Anemia Megaloblastic; Glossitis; Vitamin B12

INTRODUCCIÓN

El déficit de vitamina B12 es una causa importante de anemia en la población junto a otras manifestaciones clínicas que muchas veces son ignoradas por el médico de atención primaria; a pesar de ser frecuente muchas veces su diagnóstico y manejo son inadecuados debido al desconocimiento de sus causas, estudios diagnósticos y tratamiento. Este artículo se elaboró con el objetivo de que los médicos de atención primaria y estudiantes de medicina tengan los conocimientos teóricos necesarios para el manejo de esta patología. El déficit de vitamina B12 puede ser causado por distintas patologías frecuentes en la práctica clínica o por uso crónico de medicamentos que indicamos usualmente. En el presente artículo se revisarán los diferentes mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, estudios diagnósticos y tratamiento de este problema, para brindarles las herramientas para su correcto diagnóstico y manejo médico.

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de artículos en Pubmed y Google académico con los siguientes criterios de inclusión: fecha de publicación a partir del 2015 hasta 2019 tanto en inglés como en español, que incluyen los términos: vitamina B12, déficit de vitamina B12 y anemia; que fueran de revisión, casos clínicos o meta análisis. Se excluyeron artículos que no presentaban texto completo, cartas al editor y editoriales.

DESARROLLO

Fisiopatología

La vitamina B12 (cobalamina) es una vitamina que contiene cobalto. Es sintetizada por microorganismos y está presente en alimentos de origen animal como el huevo, la leche y los quesos, como también en alimentos fortificados artificialmente. La ingesta diaria recomendada es de 0.001 – 0.004 mg con unas reservas corporales de 3 a 5 mg, siendo su principal sitio de almacenamiento el hígado y riñón¹.

1. Especialista en Medicina Interna, Tegucigalpa, Honduras, Docente de Universidad Católica de Honduras

2. Médico general, Tegucigalpa, Honduras, Universidad Católica de Honduras

Correspondencia a:

Ramón Yefrin Maradiaga Montoya

E-Mail:

yefrin1@yahoo.com

Telefono/Celular:

+ 504 97624822

Recibido:

20 de Noviembre de 2022

Aceptado:

23 de Septiembre 2023

scientifica.umsa.bo

Fuentes de Financiamiento
Autofinanciado

Conflicto de Intereses
Los autores declaran no tener conflictos de interés

Una vez consumido los alimentos, se libera en mucosa gástrica, se une a la haptocorrina en estómago, luego en duodeno la vitamina B12 deja la haptocorrina por acción de la tripsina pancreática y se une al factor intrínseco, este complejo se absorbe en íleon distal donde luego se disuelve, la vitamina B12 se une a la haptocorrina y la transcobalamina, siendo esta la fracción disponible se une a los receptores localizados en las microvellosidades de la membrana donde se separa la vitamina B12 del factor intrínseco, sale a la circulación y es captada por las células de hígado, médula ósea y otras para su uso. Se excreta en la bilis y pasa a la circulación entero hepática, proceso que depende del factor intrínseco. En el metabolismo de la vitamina B12 necesitamos la producción de ácido clorhídrico, factor intrínseco (FI), función pancreática normal y la superficie del íleon intacta. Estos pequeños detalles son relevantes, el conocerlos nos ayuda a entender el porqué de las distintas causas del déficit de B12 y su tratamiento ^{2,3}.

Tiene dos funciones metabólicas importantes, el primero como metilcobalamina, el cual actúa como cofactor para la enzima metionina sintasa que actúa en la etilación de la homocisteína a metionina en el citosol, esto sirve para la conversión de metiltetrahidrofolato (metil THF) en tetrahidrofolato (THF) que es necesaria para la síntesis de timidilato y la elaboración del ADN. Por eso, en la hipovitaminosis B12 las formas activas de folato no se pueden constituir y no es posible sintetizar el ADN ^{1,2}.

También se usa como cofactor de la enzima metilmalonil-CoA mutasa, que convierte metilmalonil-CoA en succinil-CoA. En pacientes con deficiencia de B12, los niveles de ácido metilmalónico (MMA) se acumularán ya que no se puede convertir en succinil-CoA ². Se presume que los niveles elevados de MMA junto con niveles elevados de homocisteína, contribuyen al daño de la mielina; lo que explica los déficits neurológicos, como la neuropatía y la ataxia que se observan en estos pacientes ².

Etiología

Hay diversidad de causas de déficit de vitamina B12, entre ellas tenemos: alteraciones en la ingesta, alteraciones en la absorción, fármacos, procesos infecciosos y causas autoinmunes. Los adultos mayores, veganos, y embarazadas son poblaciones susceptibles a este déficit ⁴. A continuación, en el siguiente cuadro tenemos algunas de las causas más relevantes. *Tabla 1*.

La disminución de la ingesta de vitamina B12 afecta de forma predominante a las personas que adoptan un estilo de vida vegano, ya que al no consumir productos de origen animal no obtienen los requerimientos diarios necesarios por el organismo, a su vez se ven involucrados de forma indirecta los hijos de madres veganas o vegetarianas. Ejemplo: dieta carente de carnes rojas ⁴.

La gastritis atrófica crónica causa disminución de la producción de factor intrínseco y por ende disminuye la absorción de vitamina B12, esta puede ser causada por mecanismos autoinmunes como la anemia perniciosa, también por la infección de *Helicobacter pylori* y atrofia por la edad ^{5,6}.

La anemia perniciosa es causa importante del déficit de vitamina B12, donde hay anticuerpos contra factor intrínseco o contra células parietales, suele ser subclínica y los pacientes suelen tener síntomas relacionados con dispepsia. Se relaciona con hipotiroidismo autoinmunitario en 40% de los pacientes, así como con otras enfermedades autoinmunitarias como diabetes mellitus tipo 1 y vitíligo. Para el diagnóstico se deben enviar anticuerpos contra factor intrínseco que tienen sensibilidad de 50-70% y especificidad del 100%, además, los anticuerpos contra células parietales también pueden ayudar por su mayor sensibilidad pero menor especificidad; también se debe realizar endoscopia digestiva alta para toma de biopsia ^{7,8}.

También podemos pensar en etiologías según grupo etario, los lactantes de madres con déficit de B12 pueden tener déficit debido a que el rápido crecimiento de tejidos corporales aumenta la demanda de B12; también podemos pensar en causas hereditarias como: síndrome de Imerslund-Grasbeck, carencia hereditaria de FI y carencia de transcobalamina ^{1,4}. Los adultos mayores de 60 años pueden tener déficit de vitamina B12 por disminución de la ingesta de alimentos ricos en B12 y menor absorción secundaria a atrofia gástrica ^{4,5}.

Los fármacos son causa importante del déficit de vitamina B12, esto lo hacen por diferentes mecanismos, algunos disminuyen su absorción, por ejemplo la metformina, que con dosis de 2,250 mg o mayores implica mayor riesgo, sin embargo, el efecto es reversible si se consume junto al calcio, debido a que el calcio aumenta la absorción de vitamina B12 en íleon; otros medicamentos con efecto similar son la neomicina, isoniazida, pentostatina, colchicina y cicloserina ^{9,10}.

Tabla 1. Causas de déficit de vitamina B12

Causas	Ejemplo
Disminución de la ingesta	Dieta vegana, desnutrición, vejez, alcoholismo, pobreza.
Trastornos de absorción	Gastritis atrófica (autoinmune, edad, <i>Helicobacter pylori</i>), gastrectomías, ileostomías, enfermedad celiaca, esprue tropical, insuficiencia pancreática.
Fármacos	Metformina, inhibidores de bomba de protones, neomicina, colchicina, anticonceptivos orales
Hereditarias	Síndrome de Imerslund-Grasbeck, carencia hereditaria de FI, carencia de transcobalamina.

Fuente: Autoría propia

Los antagonistas de bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol) al elevar el pH gástrico disminuyen la absorción de vitamina B12, esto altera la extracción de la B12 de las proteínas de la dieta y la reducción del ácido gástrico modifica la microbiota intestinal. Además, puede predisponer al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), que a su vez, incrementa el consumo bacteriano de vitamina B12, este efecto adverso es dependiente de la dosis y del tiempo de uso; observando que cuando se consumen de forma continua por más de 3 meses hay mayor riesgo de déficit, pero este disminuye al dejar de utilizarlos ^{11, 12}.

Los anticonceptivos orales (mifepristona, estrógeno y progestágenos como el levonorgestrel) disminuyen los niveles de haptocorrina alterando el metabolismo de la vitamina B12 ⁴.

Como se aprecia, existen gran cantidad de causas, es importante en todo paciente con déficit de vitamina B12 buscar la posible etiología, ya que conocerla nos ayudará a tratarla y prevenir un nuevo déficit.

Manifestaciones clínicas

Debido a que los pacientes pueden tardar hasta 3 años en agotar sus reservas, la sintomatología se presenta de forma gradual y conforme el déficit empeora aumenta la cantidad de manifestaciones clínicas, afectando sobre todo células de rápido recambio. Las manifestaciones las podemos dividir en:

Manifestaciones hematológicas: puede afectar todas las líneas celulares de la médula ósea, lo más frecuente es que cause anemia macrocítica (volumen corpuscular medio mayor de 100 fL), al ser causada por déficit de vitamina B12 se llama megaloblástica, que ocurre debido a la disminución de la síntesis de ADN y disminución de la maduración nuclear del eritrocito; esta se acompaña de los clásicos síntomas de anemia: astenia, disnea de esfuerzos y palidez. También puede causar trombocitopenia debido a la trombopoyesis ineficaz, la cual puede llegar a ser severa, otra alteración que pueden presentar son los neutrófilos hipersegmentados (3 a 5 lóbulos, algunos más de 6) que es un signo precoz de megaloblastosis y puede persistir varios días después de iniciado el tratamiento ^{3, 12, 13}.

Manifestaciones neurológicas y psiquiátricas: estas son variadas, puede causar pérdida de memoria, depresión, psicosis, demencia, e incluso puede desencadenar un cuadro de deterioro cognoscitivo de patrón subcortical, el cual es potencialmente reversible con el tratamiento actual, sobre todo si se diagnostica en fases tempranas ^{14, 15}.

En la forma más grave de deficiencia de vitamina B12 se puede desarrollar la degeneración combinada subaguda de la médula espinal, esta se presenta como debilidad simétrica lentamente progresiva y parestesia de las extremidades inferiores (neuropatía sensorial periférica) acompañadas de ataxia sensorial. En las etapas iniciales, esto puede ser detectado como un deterioro de la sensibilidad propioceptiva vibratoria ⁴.

Otras manifestaciones: también se ha relacionado con alteraciones en la fertilidad y glositis atrófica la cual se manifiesta con dolor, sensación urente y lengua enrojecida, con pérdida de las papilas linguales, esta es reversible una vez se haya realizado el tratamiento oportuno ^{1, 16}.

Estudios diagnósticos

Los niveles de vitamina B12 son el estudio inicial, se mide la vitamina B12 total, de la cual la mayor parte está unida a la haptocorrina y no refleja el estado de la vitamina B12 celular, niveles menores de 150 pg/mL tienen una sensibilidad de 95-97% y son un punto de corte en diferentes literaturas. Algunas veces puede haber falsos positivos, son pacientes con niveles bajos pero sin manifestaciones clínicas y con niveles de MMA (ácido metilmalónico) y homocisteína normales, situación que podemos ver en déficit de ácido fólico, mieloma múltiple, déficit de haptocorrina, anticonceptivos orales y embarazo ^{12, 13}.

En pacientes con valores poco disminuidos pero con sospecha clínica podemos medir niveles de holotranscobalamina, esto nos da una indicación de la vitamina B12 biológicamente activa en el cuerpo y no se ve afectada

por condiciones que disminuyen la haptocorrina, la holotranscobalamina esta disminuida cuando existe déficit de vitamina B12 ^{1, 4, 12}.

También podemos utilizar los niveles de ácido metilmalónico (MMA) como una prueba de segunda línea, aunque su disponibilidad en la práctica clínica es limitada. Para confirmar la deficiencia de vitamina B12, el nivel de MMA por sí mismo tiene una sensibilidad del 86% >99% si se combina con la elevación de la homocisteína, los cuales están elevados en el déficit de B12 pero también están elevados en insuficiencia renal crónica ^{4, 12}.

Como pueden apreciar ninguna prueba es 100% específica, pero al combinar la clínica del paciente con los hallazgos laboratoriales podemos decir que en pacientes con sospecha clínica primero se revisan sus niveles de vitamina B12, si estos son menores de 150 pg/mL se confirma el déficit, pero si los niveles están entre 150-400 pg/mL o no tiene clínica enviamos MMA y holotranscobalamina, si existe déficit de B12 el primero resultará elevado y el segundo disminuido.

En los estudios de laboratorio es frecuente encontrar anemia con elevación de volumen corpuscular medio, elevación de deshidrogenasa láctica (LDH) y de bilirrubinas debido a la eritropoyesis ineficaz ⁴.

En el hemograma podemos encontrar desde anemia macrocítica hasta pancitopenia, con descenso de plaquetas, neutrófilos hipersegmentados e índice de reticulocitos disminuidos. Cuando la pancitopenia es muy severa y emerge la duda ante otros posibles diagnósticos se puede realizar biopsia de médula ósea, ya que nos puede confundir con síndromes mielodisplásicos ¹⁷.

Diagnósticos diferenciales

Debido a que una de las principales manifestaciones de déficit de vitamina B12 es la anemia macrocítica es importante pensar en otros diagnósticos diferenciales, entre estos tenemos: el déficit de ácido fólico, donde se observan reticulocitos bajos y anemia pero sin manifestaciones neurológicas; anemia hemolítica, pero esta tiene mayor elevación de bilirrubina indirecta y reticulocitos; hipotiroidismo, aunque la mayoría de veces la anemia es normocítica normocrómica pero también puede tener macrocitos; síndromes mielodisplásicos donde muchas veces es necesario realizar biopsia de médula ósea para descartar; fármacos que puede alterar niveles de ácido fólico, metabolismo de purinas; y alcoholismo, que al ser causa de déficit de vitamina B12 es necesario medir niveles ^{7, 18}.

¿En qué pacientes debemos buscar déficit de vitamina B12? Podemos buscar déficit en los pacientes que tengan clínica compatible con deficiencia de la misma como anemia macrocítica, pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas y glositis atrófica. También en pacientes con factores de riesgo: uso crónico de inhibidores de bomba de protones (más de 3 meses), uso de metformina (mayor de 4 meses); pacientes con enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide y vitiligo. Los pacientes con varias enfermedades autoinmunes pueden tener síndromes poliglandulares, la anemia perniciosa está dentro del grupo III que incluye las enfermedades anteriormente descritas, por lo tanto representan un grupo de riesgo ^{12, 19, 20}.

Tratamiento

Una vez se ha confirmado el diagnóstico y hemos establecido la etiología, se debe iniciar el tratamiento, que tradicionalmente es por vía intramuscular y se puede administrar de dos formas diferentes: cianocobalamina e hidroxocobalamina. En Reino Unido y otros países, la hidroxocobalamina ha reemplazado completamente a la cianocobalamina, aún usada en Estados Unidos como primera elección para el tratamiento con vitamina B12 ²¹.

Se administra hidroxocobalamina 1 mg por vía intramuscular (IM) tres veces por semana durante una o dos semanas, o día por medio en pacientes con compromiso neurológico hasta que ya no se observe mayor mejoría. A partir de ahí se la administra una vez cada 3 meses durante el resto de la vida en los casos de malabsorción de vitamina B12 debida a insuficiencia del FI o de su captación por las células ileales (o 2 veces por mes para los pacientes con compromiso neurológico), si es cianocobalamina se debe aplicar 1 mg IM cada mes ^{1, 4}.

La vía oral es una alternativa, hace décadas se sabe que el 1% de la cobalamina

se absorbe de forma independiente, desde el punto de vista económico es más barato, pero requiere una dosis de 1000 ug de cobalamina cada día. En un estudio por Castelli en el 2011, se evaluaron 50 pacientes, a 24 se les aplicó hidroxibalamina IM y a 26 se les administró por vía oral, a los 3 meses la respuesta fue similar en ambos grupos; igual otros estudios previos en 2003 y 1998, por 3 meses tuvieron respuesta similar en la efectividad. Por lo cual es una vía alternativa, sin embargo, no encontramos publicaciones a largo plazo; seguirá siendo una alternativa pero a nuestro juicio preferimos la vía IM ^{12, 21}.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente al pensar en déficit de vitamina B12 lo relacionamos con anemia megaloblástica y que es causada por destrucción autoinmune de las células parietales, tras esta revisión vemos que va más allá de ello, puede causar trombocitopenia, neutrófilos hipersegmentados e incluso llegar a la pancitopenia; por sus implicaciones en la síntesis de mielina, debemos considerarla en pacientes con problemas neurológicos o psiquiátricos. Se debe buscar este déficit en patologías comunes de la práctica clínica como gastritis atrófica, problemas de absorción intestinal, infección por *Helicobacter pylori*, veganos, uso crónico de inhibidores de bomba de protones y uso crónico de metformina. Aunque pensamos que la etiología usualmente es por pobre ingesta, observamos que se debe sobre todo a problemas que influyen en la absorción intestinal de la misma.

La medición de niveles de vitamina B12 es clave para realizar el diagnóstico, sus niveles disminuidos son confirmatorios, pero en pacientes con riesgo clínico y niveles levemente disminuidos tenemos otras opciones de apoyo diagnóstico como la medición de holotranscobalamina, cuyos niveles estarán bajos y la medición de ácido metilmalónico, que estará elevado. Para su tratamiento además de contar con el tratamiento parenteral, también está la opción por vía oral donde el manejo puede ser por largos periodos de tiempo; pero no solo debemos tratar el déficit, es fundamental buscar su etiología y manejarla junto a la reposición de vitamina B12.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moll R, Davis B. Vitamin B12 and folate. *Medicine*. 2017; 45(4): 198 – 203. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S135730391730021X>
2. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. [Updated 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
3. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129 (19): 2603–11. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/129/19/2603/36140/Vitamin-B12-deficiency-from-the-perspective-of-a>
4. Sukumar N, Saravanan P. Investigating vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2019; 365:1865. Disponible en <https://www.bmj.com/content/365/bmj.11865>.
5. A. Víctor Hoffbrand. Anemias Megaloblasticas. En Kasper D, Fauci AL, Hauser S. Harrison Principios de Medicina Interna. Volumen 1, 19 edición, Mexico, Mc Graw Hill; Capítulo 128, 140.
6. Saldarriaga J, Zapata F, Rodríguez J, Rodríguez M, Gonzáles J. Anemia megaloblástica asociada a gastritis crónica: Un reporte de caso. *Rev Med Trujillo*. 2017; 12(1):32-5. Disponible en <https://revistas.unitr.u.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1460>.
7. González KI, Farell J, Bautista P. Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12. *Med Int Méx*. 2016; 32(3): 359-63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65898>.
8. Rivas-de Noriega JP, Ontañón-Zurita D, Turrent-Carriles A. Anemia perniciosa en una paciente con artritis reumatoide y vitíligo. *Med. interna Méx*. [revista en la Internet]. 2017; 33(4):522-525. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018648662017000400522&lng=es.

9. Hesdorffer C, Longo D. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373 (17): 1649-58. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1508861>.
10. Deving Arias-Ramos, Oscar Julian García-Montoya, Tatiana Álvarez-Vera. Anemia severa por déficit de vitamina b 12 asociado a consumo de metformina. *Revista médica Risaralda* [Internet]. 2018; 24(2): 133-135. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672018000200133&lng=en.
11. Lúquez Mindiola Adán, Marulanda Fernández Hernando, Rodríguez Arciniegas Douglas, Otero Regino William. Déficit de vitamina B 12 asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2017; 32(3): 197-201. Disponible en : http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572017000300197&lng=en
12. Shipton M, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clinical Medicine*. 2015; 5 (2): 145–50. Disponible en: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/15/2/145>.
13. Langan R, Goodbred A. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017; 96 (6):384-89. Disponible en: <https://www.aafp.org/aafp/2017/0915/p384.html>.
14. Ríos J, López C. Secuelas Neurofuncionales por déficit de Cobalamina (vitamina B12) en un adulto joven: Estudio de caso. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2017; 12(1):40-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179353616007>.
15. Carrillo L, Carrillo P, Varas M, Aliaga F, Chian C. Demencia reversible por déficit de vitamina B12 en un adulto mayor. *Horiz. Med*. 2017; 17(2): 77-81. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000200012&lng=es.
16. Robinson AN, Loh JS. Atrophic Glossitis. *N Engl J Med*. 2019; 381:1568. Disponible en: <https://www.iaclld.com/UpFiles/Documents/cdc611fb-4ee3-4dd9-b7ac-3a0c36a2aa75.pdf>
17. Konda M, Godbole A, Pandey S, Sasapu A. Vitamin B12 deficiency mimicking acute leukemia.. *PROC (BAYL UNIV MED CENT)*. 2019; 32(4):589–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6793970/>.
18. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *Gen Fam Med*. 2017; 18 (5) :200–4. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jgf2.31>
19. Barrera C, Orjuela M. Hipotiroidismo primario, déficit de vitamina B12 y tiroiditis subaguda sobreagregada: informe de caso. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2017; 2(4): 51-4. <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/52>.
20. Maradiaga R. Síndrome poliglandular autoinmune tipo iii c: reporte de caso. *Rev Cient Cienc Méd*. 2018; 21(2): 56-9. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332018000200010&lng=es.
21. Araya F, Arias H, Hernández M, Inostroza Ú, Urzúa M. Efectividad de la administración oral versus intramuscular de vitamina B12 en pacientes con deficiencia: revisión sistemática. *Rev. chil. nutr*. 2016 ; 43(2): 180-87. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182016000200011&lng=es.