

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Efectos del déficit de vitaminas B9 y B12 en la génesis de la anemia megaloblástica

Effects of B9 and B12 vitamins deficiency on the genesis of megaloblastic anemia

Karen Aracelly Tobar Armendariz¹ Silvia Tatiana Tite Andi¹

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador

Cómo citar este artículo:

Tobar-Armendariz K, Tite-Andi S. Efectos del déficit de vitaminas B9 y B12 en la génesis de la anemia megaloblástica. **Medisur** [revista en Internet]. 2023 [citado 2024 Dec 29]; 21(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/30535>

Resumen

La anemia megaloblástica pertenece al subgrupo de anemias carenciales. Con el objetivo de describir el efecto del déficit de vitaminas B9 y B12 en la génesis de la anemia megaloblástica se realizó la presente investigación. La anemia megaloblástica se presenta cuando los niveles de ácido fólico (Vitamina B9) y cianocobalamina (vitamina B12) son bajos, generando así una disminución en la capacidad celular de sintetizar ácido desoxirribonucleico, lo que ocasiona alteraciones hematológicas en todas las líneas celulares de la médula ósea (eritrocitos y plaquetas), principalmente provocando la generación de hematíes de gran tamaño y con baja concentración de hemoglobina. Las vitaminas B9 y B12 participan en la síntesis normal de ácidos nucleicos, implicándose directamente en la síntesis de purinas y pirimidinas, así como la maduración celular. El déficit de estas vitaminas tiene efecto sobre el funcionamiento del sistema nervioso central.

Palabras clave: anemia megaloblástica, ácido fólico, deficiencia de vitamina B12

Abstract

Megaloblastic anemia belongs to the subgroup of deficiency anemias. With the objective of describing the effect of B9 and B12 vitamins deficiency on the genesis of megaloblastic anemia, this research was carried out. Megaloblastic anemia occurs when the levels of folic acid (Vitamin B9) and cyanocobalamin (vitamin B12) are low, thus generating a decrease in the cellular capacity to synthesize deoxyribonucleic acid, which causes hematological alterations in all cell lines of the marrow bone (erythrocytes and platelets), mainly causing the generation of large red blood cells with low hemoglobin concentration. Vitamins B9 and B12 participate in the normal synthesis of nucleic acids, being directly involved in the synthesis of purines and pyrimidines, as well as cell maturation. The deficiency of these vitamins has an effect on the central nervous system functioning.

Key words: megalablastic, anemia, folic acid, vitamin B12 deficiency

Aprobado: 2023-11-09 10:05:58

Correspondencia: Karen Aracelly Tobar Armendariz. Universidad Regional Autónoma de los Andes. Ecuador. ua.karentoba@uniandes.edu.ec

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia es un estado de afección en el cual existe un descenso del nivel de hemoglobina dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad y el sexo. Estos valores también están relacionados con el descenso del valor del hematocrito y en la mayoría de los casos con una disminución en la cantidad de eritrocitos.⁽¹⁾

La anemia representa un grave problema para la salud pública; afecta principalmente a niños, mujeres embarazadas y puérperas, adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas de larga data. Según datos de la OMS esta afecta al 20 % de los niños de 6 a 59 meses, al 37 % de las gestantes y de forma general al 30 % de las féminas en edades entre los 15 y 49 años.⁽¹⁾

La anemia presenta varias clasificaciones, en función de elementos como su etiología, tamaño y morfología celular y cantidad de hemoglobina que contiene. Dentro del subgrupo de las anemias nutricionales y carenciales se encuentran las anemias por déficit de hierro, ácido fólico (Vitamina B9) y cianocobalamina (vitamina B12), estas últimas están asociadas a la anemia megaloblástica (AM).⁽²⁾

Según datos expuestos por Fernández Gómez et al.⁽³⁾ esta anemia se presenta entre un 3 % y un 20 % de la población mundial, dependiendo de la región, los hábitos de vida y dietéticos; puede incrementarse hasta en un 60 % en la población adulta y presenta mayor incidencia en la mujer, con una relación 2:1.

Un estudio realizado por Gonzales et al.⁽⁴⁾ en Perú encontró una prevalencia del 24,8 % en una población de gestantes evaluadas. De igual forma, un estudio realizado por Munares-García y Gómez Guizado, et.⁽⁵⁾ en Perú identificó una prevalencia del 19,4 %.

Un estudio realizado por Uribe-Risco et al.⁽⁶⁾ en la zona Sur de Manabí identificó que el 11,29 % de los niños estudiados presentaron algún tipo de anemia por déficit nutricional.

La vitamina B9 y B12 son micronutrientes esenciales con una relación metabólica en la síntesis de nucleótidos purínicos y pirimidínicos, también son imprescindibles en las reacciones de metilación de la homocisteína en donde se obtiene metionina.

La AM se caracteriza por la macrocitosis en la serie roja, inmadurez nuclear y eritropoyesis ineficaz, causados por numerosos defectos en la síntesis de ADN secundarios al déficit de ácido fólico (Vitamina B9) y cianocobalamina (vitamina B12).⁽⁷⁾

Es un tipo de afección que se origina como consecuencia de una deficiente síntesis de ADN lo que provoca inadecuada división y maduración celular, mientras que la síntesis de ARN y el desarrollo citoplasmático es normal. Por los factores antes mencionados se generan eritrocitos de gran tamaño, en los cuales existe una asincronía madurativa núcleo plasmática por retraso de la maduración nuclear, una eritropoyesis ineficaz y ocasiona hematíes macrocíticos e hipercrómicos.⁽⁸⁾

Con el objetivo de describir el efecto del déficit de vitaminas B9 y B12 en la génesis de la anemia megaloblástica se realizó la presente investigación.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/MedLine, Scopus y SciELO sobre la anemia megaloblástica.

Se empleó una estrategia de búsqueda para la obtención de la información, buscando en los campos título, resumen y palabras clave los términos: anemia megaloblástica, déficit de vitaminas, ácido fólico, vitamina B9, cianocobalamina y vitamina B12.

De las fuentes obtenidas se emplearon los artículos científicos y libros recuperados, tomándose como filtros que fuesen publicados en idioma español e inglés, en el periodo 2019-2023. Se agregaron artículos externos al periodo por su interés y aporte a la presente.

De los estudios obtenidos se procedió a la lectura de los resúmenes, excluyendo aquellos que no resultaron de interés. El resto de los registros fueron exportados al software Mendeley, donde se procedió a la eliminación de duplicados. De los artículos finales se realizó la lectura *in extenso* de los mismos, seleccionando los adecuados para el desarrollo de la presente revisión bibliográfica.

DESARROLLO

Ácido fólico (Vitamina B9)

Los folatos están constituidos por un anillo pteridina unido por un puente metileno a un residuo paraaminobenzoico (PABA) enlazado por una amida al ácido glutámico. Existen varias formas químicas de ácido fólico, las cuales se presentan como mono, penta y hexaglutamatos. De igual forma existen varios derivados reducidos de los poliglutamatos los cuales constituyen las formas activas como el tetrahidrofolato (THF).^(9,10)

Las estructuras de los compuestos con actividad de ácido fólico están ligadas a una o más moléculas de ácido glutámico que son esenciales para la actividad biológica. Se encuentra en el hígado, riñón, músculos, leche, queso, vegetales de hoja oscura, coliflor, legumbres y germen de trigo.^(9,10)

Metabolismo

El aporte diario en la dieta de ácido fólico es de 2000-6000 µg/día y los requerimientos diarios en un adulto son de 100 µg, aumentando durante el embarazo y la lactancia a 400 y 280 µg. Las reservas oscilan entre los 10-15 mg, de ahí que en condiciones de balance negativo se produce un déficit en un periodo de 3-4 meses.⁽²⁾

La vitamina B9 se ingiere a través de la dieta en forma de poliglutamatos, los cuales son convertidos a monoglutamatos por dos enzimas específicas la poliglutamilcarboxipeptidasa de origen pancreático y la gamma-glutamil-hidrolasa localizada en los enterocitos del intestino delgado.⁽¹⁰⁾

Los monoglutamatos atraviesan la membrana por dos mecanismos, uno de tipo pasivo y por transporte activo saturable y dependiente de pH mediado por proteínas localizadas en la membrana apical del enterocito, transportador de folatos reducido (RFC) con funcionamiento a pH neutro, y el transportador de folatos acoplado a protones (PCFT) dependiente de pH ácido y de proteínas receptoras del folato, FR α y FR β .⁽¹⁰⁾

Antes de ingresar a la circulación portal, todos los folatos sufren transformación a 5-metil-tetrahidrofolato; esta molécula circula en el plasma unido a la albumina y a una proteína de alta afinidad por los folatos denominada proteína ligante de folatos. Posteriormente penetra al interior de la célula, donde perderá su grupo metilo para cederlo a la homocisteína. El tetrahidrofolato (THF) es utilizado como sustrato en las reacciones de poliglutamación, también

es capaz de captar un grupo metilo de la serina catalizada por la enzima serina hidroximetil transferasa dando lugar a 5,10-metilen-THF un derivado inestable, pero de gran actividad biológica.⁽¹¹⁾

El hígado es el lugar predominante para el almacenamiento de folato en forma reducida y conjugada, puede ser transformado en metil-FH4 que es secretado en la bilis y reabsorbido en la mucosa intestinal.⁽¹¹⁾

Los folatos se eliminan del organismo por vía renal mediante la orina, principalmente los que se metabolizaron a pteridinas y ácido benzoilglutámico; por las heces se eliminan los folatos procedentes de la fracción alimentaria no absorbida de la secreción biliar y de la síntesis por las bacterias intestinales.⁽⁹⁾

Funciones de la vitamina B9

El ácido fólico está inmerso en una serie de funciones importantes para el ser humano; esta vitamina se distribuye en el organismo a través de la circulación, principalmente hacia tejidos de rápida división celular, como la médula ósea o la mucosa gastrointestinal, ya que estos tejidos necesitan el folato para la síntesis de ADN.⁽⁹⁾

Los folatos participan en diversas reacciones bioquímicas dentro de la célula como la recuperación de la metionina, síntesis de purinas y pirimidinas. Interviene en el catabolismo de la histidina, interconversión entre serina y glicina. Desempeña un papel importante en la prevención de defectos del tubo neural (DTN) ya que tiene un papel importante en las primeras etapas de gestación.⁽¹²⁾

El folato cumple un papel importante dentro de la maduración de las transformaciones que se dan por neoplasia, especialmente a nivel de los tejidos epiteliales. Se ha sugerido que la suplementación de la vitamina B9 favorece la prevención de los procesos anarcoproliferativos, por su capacidad de inhibición del desarrollo tumoral.⁽⁹⁾

Cianocobalamina - Vitamina B12

Son compuestos de naturaleza orgánica, de tipo hidrosoluble, que resulta de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico en torno a un átomo central de cobalto. Uno de los enlaces puede unirse a diversos ligandos que dan lugar a sus formas

coenzimáticas como el adenosil-cobalamina presente en las mitocondrias y el metil-cobalamina presente en el plasma.^(13,14)

En relación con otras vitaminas esta es la estructura más compleja, es termolábil, fotosensible y solo se puede encontrar en alimentos de origen animal. La hidroxocobalamina y cianocobalamina son formas no fisiológicas que se transforman en el organismo en metil y desoxiadenosil cobalamina que son los metabolitos activos.^(13,14)

En la naturaleza las fuentes de obtención son ciertos microorganismos capaces de sintetizar esta vitamina, está presente en la carne, pescado, vísceras, huevos, mariscos y productos lácteos.^(13,14)

Metabolismo

Los requerimientos diarios de cianocobalamina son de 2,5 µg, aportando mediante una dieta equilibrada de 7 a 30 µg/ día. Los depósitos de esta se encuentran entre los 2 mg y 5 mg; por ello, en situaciones de balance negativo se necesitan de 3 a 6 años para que se produzca la deficiencia.⁽²⁾

En el estómago la cianocobalamina es liberada de los alimentos por digestión péptica, una vez liberadas se unen a las proteínas específicas (cobalofilinas), en el duodeno se produce la transferencia de la cobalamina al factor intrínseco (FI). El complejo cobalamina-FI es absorbido en el íleon y pasadas algunas horas se liberará.^(15,16)

Una vez se absorbió la vitamina B12 se une a la transcobalamina II, una proteína plasmática que favorece el transporte hacia los tejidos, ayudándonos con la distribución a nivel de todo el organismo. En los adultos la mayor reserva de cobalamina se encuentra a nivel hepático, donde se reserva como coenzima activa.^(15,16)

Funciones de la vitamina B12

La vitamina B12 tiene un papel importante como micronutriente que ayuda a mantener la salud del sistema nervioso, principalmente neuronas. De igual forma es de suma importancia para la formación de eritrocitos y la síntesis de hemoglobina. Cumple un papel importante con la formación del ADN. Otra de sus funciones es la participación en el metabolismo de nutrientes y en el buen funcionamiento del sistema inmune.⁽¹⁴⁾

Relación de la vitamina B9 y B12

Tanto la vitamina B9 como la B12 se encuentran implicadas, de forma conjunta, en un grupo de reacciones metabólicas como lo son:

- Reacción de conversión de homocisteína a metionina: interviene el metabolito activo metil-tetrahidrofolato el cual sede un radical metilo a la cobalamina y este lo transfiere a la homocisteína para formar metionina.
- Reacción de conversión de L-metil-malonil-CoA en Succinil-CoA: reacción fundamental en el metabolismo de algunos aminoácidos como la valina y la isoleucina. La enzima metil-malonil-CoA mutasa utiliza como coenzima a la 5-desoxiadenosil cobalamina implicada en catalizar esta reacción.

El ácido fólico y la vitamina B12 tienen una interrelación metabólica en la síntesis de nucleótidos purínicos y pirimidínicos, también en la metilación de la homocisteína donde se obtiene metionina.

Estas dos vitaminas son integrantes esenciales en la dieta humana ya que están implicados directamente en los procesos de síntesis de ADN y por lo tanto en la proliferación celular. La carencia de estos micronutrientes da lugar a una hematopoyesis megaloblástica en la medula ósea, ocasionando alteración en la diferenciación de los eritroblastos y eritropoyesis defectuosa. En la medula ósea aparecen eritrocitos anormales.

Anemia megaloblástica

Etiopatogenia

Existen varias causas y grados de severidad en estas deficiencias. La deficiencia de vitamina B12 se puede identificar en estados de bajo consumo, como es el caso de los pacientes veganos, con lacto-ovo vegetarianismo y bajos consumos de alimentos de origen animal.⁽⁷⁾ En el caso de los folatos, en bajo consumo afecta principalmente a los ancianos y a los pacientes alcohólicos.

En afecciones como las neoplasias y el hipertiroidismo ocurre un incremento de los requerimientos de la vitamina B12. Las afecciones que causan trastornos de la absorción, como la anemia perniciosa, la gastrectomía, enfermedad ileal, y las diarreas crónicas producen igualmente un déficit de esta vitamina

y de folatos.

De igual forma, algunos fármacos provocan una afectación en los mecanismos relacionados al metabolismo de la vitamina B12, entre los cuales se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, los antagonistas H_2 , la metformina y la colchicina y algunas intervenciones como la cirugía bariátrica. Entre los fármacos que afectan el metabolismo de la vitamina B9 se encuentran el metrotexate, la pentamidina y el trimetropin.

Cuadro clínico

Se puede apreciar un conjunto sintomático florido, donde se presenta generalmente una triada: debilidad, glositis y parestesia. La parestesia se presenta principalmente en el déficit de B12 mientras que en el déficit de folatos no se precisa parestesia, pero tiende a presentarse hepatoesplenomegalia.

En los casos de anemia por déficit de B12 se pueden presentar signos o no de anemia, los cuales se acompañan de manifestaciones neuropsiquiátricas como la anosmia, atrofia óptica, pérdida del gusto, depresión, manía, irritabilidad, paranoia y otras. Algunas manifestaciones medulares incluyen la parestesia, marcha atáxica y debilidad muscular con hiperreflexia. En el sistema nervioso autónomo puede precisarse hipotensión postural, incontinencia e impotencia.⁽³⁾

Las alteraciones neurológicas por deficiencia de cobalaminas se producen por una desmielinización discontinua difusa y progresiva de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y la corteza cerebral.⁽¹¹⁾

Diagnóstico

Desde la experiencia de los autores, el diagnóstico requiere un correcto análisis de las manifestaciones clínicas, los resultados del laboratorio y la historia clínica del paciente, haciendo énfasis en la alimentación del paciente y el uso de fármacos. En la práctica clínica, el hallazgo de una anemia macrocítica con neutrófilos hipersegmentados en el frotis de sangre periférica sugiere el diagnóstico.

En el hemograma se observará una disminución de la hemoglobina, con un volumen corpuscular medio mayor de 100 fl, reticulocitos normales o disminuidos, llegando en casos más severos a presenciarse leucopenia y trombocitopenia. Sin

embargo, estos resultados pueden variar ante la concomitancia de otros tipos de anemia.

Al cuantificar los niveles plasmáticos de vitamina B12, la presencia de valores inferiores a 180-200 pg/ml son diagnósticos, y por debajo de los 100 pg/ml pueden considerarse incuestionables. Con respecto al ácido fólico, niveles inferiores a los 2 ng/ml son diagnósticos; sin embargo, en caso de duda, la cuantificación de folatos intraeritrocitarios puede ser indicada, siendo normales valores entre los 150 y 700 ng/ml.

En los estudios de médula ósea se revela una alteración evidente en la serie eritroide en diferentes estadios de maduración. El rasgo esencial de la eritropoyesis en este tipo de anemia es la disociación de núcleo y citoplasma, con aumento de tamaño de los eritrocitos. Sin embargo, esta técnica generalmente no se indica, cuando se dispone del resto de los medios diagnósticos. Otras pruebas de utilidad pueden ser el estudio de ácido metilmalónico y homocisteína, los estudios de autoinmunidad y la prueba de Schilling (esta última en desuso).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en solucionar la causa principal que ocasionó la enfermedad, en este caso el déficit de vitaminas B9 y B12. La dieta equilibrada es el primer factor para tomar en cuenta, y el complemento con vitaminas de tipo fármaco hasta que se regule la cantidad de ingesta necesaria.

El déficit de vitamina B12 puede ser tratado tanto por vía parenteral como por vía oral; sin embargo, varios factores deben ser considerados para la elección de la misma. Deben analizarse factores como la adherencia al tratamiento por parte del paciente, sus características (adultos mayores, trastornos de la absorción) consumo de fármacos (anticoagulantes) y los costos para el paciente y sus preferencias. En pacientes con un déficit grave documentado se recomienda el empleo de la vía parenteral, valorando la vía oral para la terapéutica de mantenimiento una vez se logre la corrección de la sintomatología.

La administración de vitamina B12 por vía oral a dosis altas (1000 μ g/día) es suficiente para cubrir los requerimientos diarios. En pacientes con trastornos de la absorción, la terapia a altas dosis de vitamina B12 (1000-2000 μ g/día) ha resultado efectiva. En pacientes con deficiencia dietética (veganos, vegetarianas, niños en lactancia

exclusiva materna de madres con deficiencia) se recomienda el empleo de la vía oral.

CONCLUSIONES

La anemia megaloblástica se presenta cuando los niveles de ácido fólico y cianocobalamina son bajos, generando así una disminución en la capacidad celular de sintetizar ácido desoxirribonucleico, ocasionando alteraciones hematológicas en todas las líneas celulares de la médula ósea (eritrocitos, blancos y plaquetas), principalmente provocando la generación de hematíes de gran tamaño y con baja concentración de hemoglobina.

Conflicto de intereses

Los autores plantean que no poseen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Karen Tobar, Silvia Tite.

Visualización: Karen Tobar, Silvia Tite.

Redacción del manuscrito original: Karen Tobar, Silvia Tite.

Redacción revisión y edición: Karen Tobar, Silvia Tite.

Administración: Karen Tobar, Silvia Tite.

Financiación

Sin financiamiento externo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Anemia [Internet]. Ginebra: OMS; 2022. [cited 20 Jun 2023] Available from: https://www.who.int/es/health-topics/anaemia#tab=tab_1.
2. Charavía MC, Mazo EM. Anemias carenciales y anemia de los trastornos crónicos. Med Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2020 [cited 20 Jun 2023] ; 13 (21): 1191-200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541220302833>.

3. Gómez CF, Uhia C, González Caro F, Russi Lozano J, Saenz Morales Ó. Paciente con anemia perniciosa y cambios comportamentales. Rev Repert Med y Cirugía [Internet]. 2020 [cited 20 Jun 2023] ; 29 (1): [aprox. 6p]. Available from: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/219>.

4. González GF, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución?. Rev Peru Ginecol y Obstet. 2019 [cited 20 Jun 2023] ; 65 (4): 489-502.

5. Munares-García O, Gómez-Guizado G. Anemia en gestantes con y sin talla baja. Rev Cuba Salud Pública [Internet]. 2018 [cited 20 Jun 2023] ; 44 (1): [aprox. 12p]. Available from: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/877/1014>.

6. Uribe-Risco VA, Villacis-Poved EV, Padilla-Moreira AG. Anemia por deficiencia de nutrientes en niños, niñas y adolescentes de la Zona Sur de Manabí. Polo del Conoc [Internet]. 2020 [cited 20 Jun 2023] ; 5 (6): e1484. Available from: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/1484>.

7. Medina Gamero A, Regalado Chamorro M, Albarran Taype R. Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12: una enfermedad asociada a los veganos. Atención Primaria Práctica [Internet]. 2022 [cited 20 Jun 2023] ; 4 (1): 100-10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2605073021000316>.

8. De Santis GC. Anemia. Med (Ribeirao Preto Online) [Internet]. 2019 [cited 20 Jun 2023] ; 52 (3): 239-51. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726>.

9. Jorge Saíñz Y, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. Rev Habanera Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [cited 20 Jun 2023] ; 20 (3): e3303. Available from: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3303>.

10. Manivel Chávez RA. Folatos: metabolismo y defectos del tubo neural. Rev Educ Bioquímica [Internet]. 2021 [cited 20 Jun 2023] ; 40 (2): 41-7. Available from:

[http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2021/02/REB40\(2\)Junio2021.pdf#page=8](http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2021/02/REB40(2)Junio2021.pdf#page=8).

11. Marín Castro MJ. Anemia megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. Arch Med [Internet]. 2019 [cited 20 Jun 2023] ; 19 (2): [aprox. 11p]. Available from: <https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/2776>.

12. Azpiazu Saiz J. Fisiopatología del ácido úrico, purinas, pirimidinas y sus manifestaciones clínicas [Tesis]. Santander: Universidad de Cantabria; 2019. [cited 20 Jun 2023] Available from: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/17296>.

13. Badilla Nelson A. Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2022 [cited 20 Jun 2023] ; 7 (6): e830. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/830>.

14. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter [Internet]. 1999 [cited 20 Jun 2023] ; 15 (3): [aprox. 6p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02891999000300001&script=sci_arttext.

15. Kose E, Besci O, Gudeloglu E, Suncak S, Oymak Y, Ozen S, et al. Transcobalamin II deficiency in twins with a novel variant in the TCN2 gene: case report and review of literature. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2020 [cited 20 Jun 2023] ; 33 (11): 1487-99. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2020-0096/html>.

16. Ünal S, Karahan F, Arıkoğlu T, Akar A, Kuyucu S. Different Presentations of Patients with Transcobalamin II Deficiency: A Single-Center Experience from Turkey. Turkish J Hematol [Internet]. 2019 [cited 20 Jun 2023] ; 36 (1): 37-42. Available from: https://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-60376.