

Diagnóstico del déficit de vitamina B₁₂

C. Aguirre Errasti, G. Barreiro García, A. Cánovas Fernández, R. Priega López y J.J. Alonso Alonso
Servicio y Cátedra de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo. UPV/EHU. Vizcaya.

En los últimos años se ha conocido que los trastornos clínicos asociados al déficit de la vitamina B₁₂ o cobalaminas, especialmente los neuropsiquiátricos, pueden ocurrir no sólo en ausencia de alteraciones hematológicas, sino también con valores séricos de B₁₂ dentro de los límites aceptados como normales-bajos^{1,2}. La importancia de esta observación radica en que esta carencia no es un hecho infrecuente en la práctica diaria, especialmente en las personas con edades superiores a los 60 años, donde se estima que el déficit puede afectar a un 10-15% de esta población³⁻⁶.

CONCEPTOS GENERALES

La B₁₂ pertenece a la familia de compuestos llamados “corrinoïdes”, resultantes de la unión de cuatro anillos pirrólicos (anillo de corrina) alrededor de un átomo central de cobalto (Co⁺⁺). En esta estructura el átomo de cobalto tiene 6 valencias, cuatro de las cuales establecen enlaces covalentes con los correspondientes anillos pirrólicos. La quinta valencia se une a un nucleótido, la 5-6 dime-tilbencimidazol, y la sexta se une a radicales diferentes originando los diferentes derivados activos de las cobalaminas (metilcobalamina, adenosilcobalamina, hidroxilcobalamina), siendo las formas activas la metil y la adenosilcobalamina⁷.

El ingreso de B₁₂ en el organismo es a partir de productos del reino animal, donde se encuentra unida a las proteínas de los alimentos, siendo ésta la única fuente natural de esta vitamina, ya que los productos vegetales carecen de ella salvo que estén contaminados por productos bacterianos o insectos, o hayan sido fortificados artificialmente con vitamina B₁₂. Existen dos vías de absorción de la B₁₂, la asociada al factor intrínseco (FI) y la difusión pasiva. La primera vía es un proceso activo que necesita un estómago intacto, FI, enzimas pancreáticas y un íleon terminal normal. Como paso inicial, la B₁₂ debe separarse de las proteínas del alimento y esto ocurre en el estómago por acción del CLH y de la pepsina. Una vez libre, se une a la proteína R o haptocorrina del estómago, que se caracteriza por tener una afinidad por la B₁₂ mayor que el FI. Este complejo alcanza el medio alcalino del intestino delgado donde la proteína R se degrada por las enzimas pancreáticas, liberándose la B₁₂ y uniéndose en este momento al FI segregado por las células parietales del estómago. Este nuevo complejo es estable y permite ser absorbido por fagocitosis por unos receptores específicos del íleon terminal. La difusión pasiva permite la absorción del 1% de la B₁₂ ingerida, siendo éste un mecanismo fundamental para la utilización terapéutica oral de la B₁₂, en ausencia de factor intrínseco e integridad del tubo digestivo⁸ (fig. 1).

Una vez absorbida la B₁₂ es transportada por diferentes clases de proteínas, las transcobalaminas (TC) TCI, TCII y TCIII. La TCI y la TCIII son proteínas R y pertenecen inmunológicamente a las mismas clases de proteínas encontradas en la secreción gástrica o salivar y en los granulocitos. La TCI transporta el 80% de la B₁₂ circulante mientras que la TCII menos del 20%. Se desconoce

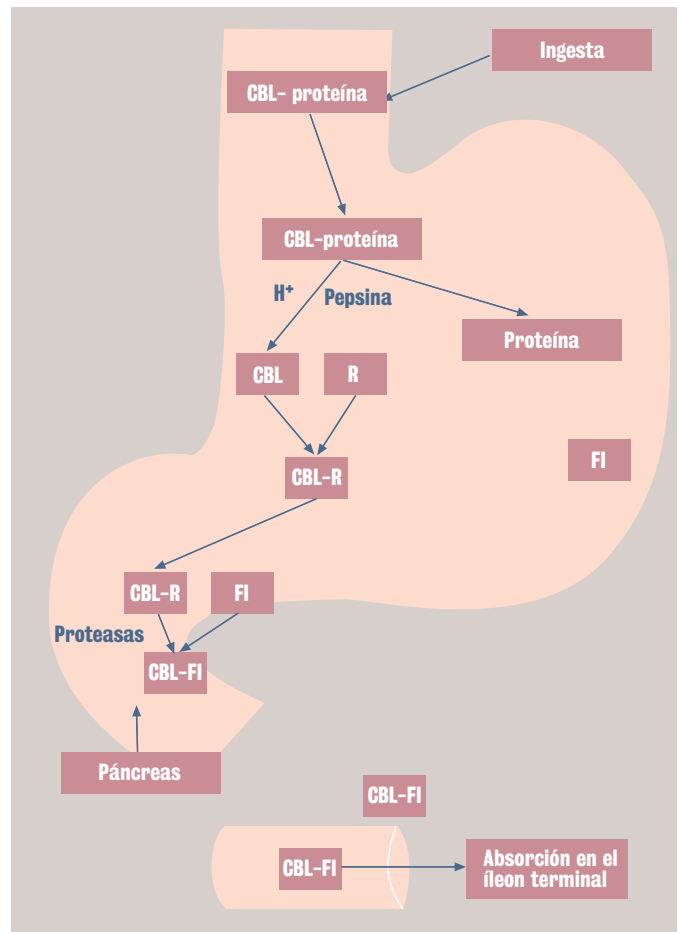


Figura 1 Absorción y transporte de la vitamina B₁₂. CBL: vitamina B₁₂ (cobalamina); R: proteína R o cobanofilina; FI: factor intrínseco.

la función de la TCI, pero sí se sabe que no interviene en la aportación vitamínica a los tejidos. En cambio, la TCII, que es sintetizada en el hígado, tiene como misión ingresar la B₁₂ en el interior de las células. Un aspecto práctico importante del transporte plasmático de la B₁₂ es que cuando se cuantifican sus valores séricos éstos expresan la cantidad total de B₁₂, es decir, de todas las fracciones. Puede, por tanto, existir un defecto en la B₁₂ transportada por la TCII, y un déficit funcional en los tejidos, con valores séricos de vitamina B₁₂ normales⁹.

Una vez que el complejo FI-B₁₂ es internalizado en la célula, las cobalaminas sufren una serie de modificaciones que las transforman en sus dos formas activas, la metil- y la 5'-deoxiadenosil cobalamina, coenzimas de la metionina sintetasa y de la metilmalónico-CoA mutasa, respectivamente. De esta forma intervienen en las células de los mamíferos en dos reacciones, la desmetilación de la homocisteína (HT) a metionina y la isomerización del metilmalónico-CoA a succinil-CoA. En la primera de ellas intervienen también

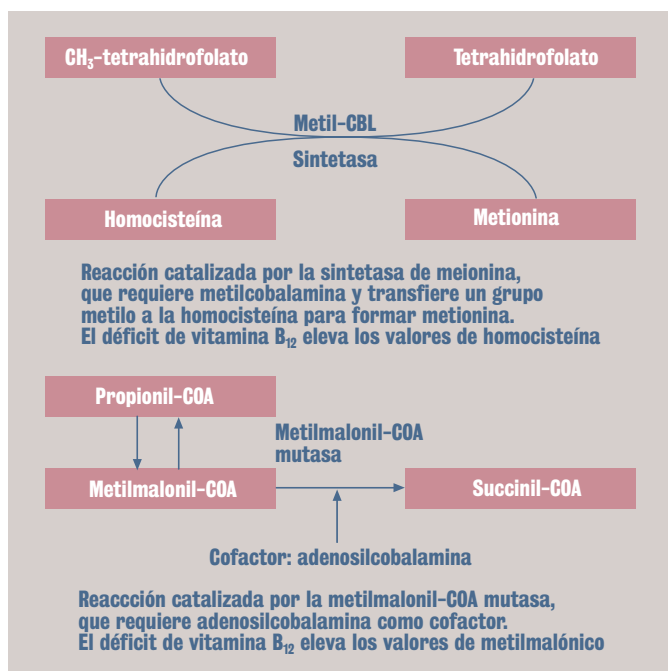


Figura 2 Reacciones metabólicas en que interviene la vitamina B₁₂ y el significado bioquímico de la elevación de metabolitos en su déficit.

TABLA I Etiología del déficit de cobalaminas

Alteraciones dietéticas
Vegetarianismo estricto y kwashiorkor
Defectos de absorción
Anemia perniciosa o de Biermer
Gastrectomías parciales y totales
Gastritis atrófica
Inmunodeficiencia común variable
Lesiones generalizadas de intestino delgado: enfermedad celíaca, esprue tropical e infiltrativas (linfomas)
Sobrecrecimientos bacterianos
Infestación por botriocéfalo
Patología orgánica del íleon terminal (inflamatoria intestinal, tumores, resecciones)
Defecto de receptor de íleon terminal (Immerslund)
Defecto en la liberación de las cobalaminas de los alimentos
Aumento de las necesidades
Embarazo
Defecto de la utilización
Medicamentos
Alcoholismo crónico
Cirrosis hepática

los folatos, de tal manera que el déficit de cobalaminas y/o folatos se traduce en una elevación de la HT¹⁰. En la segunda sólo actúan las cobalaminas y su defecto produce una elevación del ácido metilmalonil (AMM) (fig. 2). Las reservas de cobalaminas duran entre 3 y 5 años^{11,12}.

CLÍNICA DE LA CARENCIA DE B₁₂

Se caracteriza por alteraciones hematológicas y/o neuropsiquiátricas¹¹. La alteración hematológica clásica es la anemia megaloblástica, típicamente una anemia macrocítica con aumento del VCM y unos reticulocitos disminuidos. Si existe una anemia grave los leucocitos y las plaquetas pueden estar disminuidas. El frotis de sangre periférica presenta una notable anisocitosis y poiquilocitosis junto con macroovalocitos¹³. Una característica importante es la existencia de neutrófilos con polisegmentación del núcleo, con 6 lóbulos o más¹⁴. La médula ósea es hiper celular con una disminución de la *ratio* mieloide/eritroide y abundante hierro macrofá-

gico. Los precursores eritroides son anormalmente grandes y con un núcleo que aparece menos maduro que el citoplasma (asincronía nucleocitoplasmática). La cromatina se altera y adquiere unas características muy típicas de la eritropoyesis megaloblástica. También se afecta la serie blanca, especialmente los metamielocitos, y la megacariopoyesis puede estar disminuida. Puede existir una eritropoyesis ineficaz importante reflejada por aumento de la LDH y la bilirrubina indirecta, así como unas alteraciones en el manejo del hierro compatible con una hemocromatosis secundaria¹¹.

La afección del sistema nervioso es frecuente y puede ser la primera manifestación del déficit. La lesión elemental es una desmielinización de los nervios periféricos y de las columnas lateral y posterior de la médula espinal. Esta lesión se convierte en una degeneración de los axones, que representa el estado más avanzado e irreversible del proceso.

Una forma frecuente de presentación son las parestesias en ambas extremidades inferiores que ascienden de manera progresiva. Frecuentemente, se sigue de debilidad en ambas piernas e inestabilidad a la marcha. La afección de la médula espinal, llamada degeneración combinada subaguda, ocurre en un 10% de los casos. La afección de la columna lateral se traduce en una marcha espástica, con hiperreflexia, clonus y reflejo plantar extensor. La afección de las columnas posteriores se expresa por pérdida de sensibilidad vibratoria y posicional, marcha atáxica y signo de Romberg. La pérdida de sensibilidad vibratoria afecta primero a las frecuencias de 256 Hz que a las de 128 Hz. Pueden existir alteraciones de los esfínteres, pérdida de la potencia sexual y neuritis óptica retrobulbar, que se relaciona con el hábito tabáquico.

Los trastornos mentales se observan frecuentemente y son a veces la primera y única manifestación de la enfermedad. En general, estas alteraciones se expresan como demencia global, síndrome amnésico o síntomas psiquiátricos variados. El diagnóstico diferencial de estos procesos no es fácil, dada la comorbilidad de las edades avanzadas. Todas estas manifestaciones neuropsiquiátricas pueden ocurrir aisladamente o en diferentes combinaciones, no siendo ninguna patognomónica de la carencia de B₁₂.

El estado deficitario afecta también a otros tejidos con *turnover* celular alto, como la mucosa intestinal y la genitourinaria. Estas alteraciones se expresan con una clínica variada secundaria a una atrofia vellosa de la lengua (glositis), del intestino delgado (malabsorción) y, a veces, del epitelio vaginal.

Se ha descrito en un grupo de pacientes con valores disminuidos de vitamina B₁₂ en sangre y una respuesta anormal a la vacunación del neumococo. Se cree que existe una alteración de la respuesta inmune humoral al alterar la proliferación rápida de los linfocitos B, su expansión clonal y la síntesis posterior de inmunoglobulinas¹⁵. Queda por demostrar su importancia.

CAUSAS DE LA CARENCIA DE B₁₂

Las causas de carencia de B₁₂ se expresan en la tabla I.

Las alteraciones dietéticas son en nuestro medio una causa rara de carencia de B₁₂, pudiendo ocurrir en vegetarianos estrictos, en ancianos con dietas restrictivas, desinterés culinario o alteraciones en la dentición. Es importante conocer que las resecciones parciales del estómago pueden condicionar una carencia de B₁₂, en cuya génesis participan, además de la disminución de CLH y pepsina y FI, tanto secundarias a la resección como a la atrofia gástrica posterior del muñón, los cuadros de sobrecrecimiento bacteriano. La parasitosis intestinal por *diphyllobotrium latum* no es frecuente en nuestro medio. La patología del íleon terminal, tanto por enfermedades inflamatorias, tumores o por resección, son una causa fre-

cuenta de carencia de B₁₂. Las alteraciones en los receptores específicos del íleon terminal, síndrome de Immerslund-Grasbeck, parece poco frecuente. El aumento de requerimientos de B₁₂ en ciertas circunstancias, como el embarazo, también puede contribuir al déficit. En los sujetos con infección VIH se han descrito valores disminuidos de vitamina B₁₂ que no siempre se traducen en déficit real de la misma¹⁶.

La anemia perniciosa es una de las causas más frecuentes de carencia de B₁₂ y se considera que un 1,9% de la población con edades superiores a los 60 años puede tener una anemia perniciosa no diagnosticada ni tratada. Es una enfermedad de causa desconocida, mediada por mecanismos inmunológicos y cuyo defecto fundamental es la atrofia de la mucosa gástrica oxíntica con un defecto secundario en la secreción de FI y CLH. La falta de FI condiciona el defecto de absorción en el íleon terminal. En el 30% de los pacientes existe una historia familiar con una asociación significativa con otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves (30%), la tiroiditis de Hashimoto (11%), el vitiligo (8%), la enfermedad de Addison, el hipoparatiroidismo idiopático y la hipogamaglobulinemia. Estos pacientes tienen una incidencia del 90% de anticuerpos anticélulas parietales que son poco específicos para el diagnóstico de la enfermedad, contrariamente a los anti-FI que, aunque poco sensibles, son muy específicos¹⁷.

Merece especial mención como causa de carencia de B₁₂, la mala absorción de las cobalaminas ligadas a las proteínas de los alimentos. Su mecanismo no está totalmente aclarado y se le ha relacionado con la gastritis crónica atrófica. Krasinki considera una prevalencia de gastritis crónica atrófica de hasta un 30% en la población caucásica mayor de 60 años. Es una gastritis tipo B acompañada de una reducción en la producción de CLH y pepsina y con cantidades adecuadas de factor intrínseco. En estos sujetos no se puede separar la B₁₂ de las proteínas de los alimentos, por lo que no es capaz de unirse al factor intrínseco, para su absorción. Como producen cantidades adecuadas de factor intrínseco son capaces de absorber normalmente la B₁₂ cristalina y tener un test de Schilling normal. Este mecanismo, junto con la anemia perniciosa, sólo justificaría la carencia en una proporción no elevada de sujetos, quedando sin explicar la causa del déficit de cobalaminas en la mayoría de las personas de edad avanzada. Se han buscado hipótesis alternativas, como un trastorno en la TCII o una alteración en el metabolismo celular de las cobalaminas¹⁸.

En definitiva, estos mecanismos y otros generan un grupo de sujetos de edad avanzada con un riesgo especial de desarrollar manifestaciones clínicas secundarias a la carencia de B₁₂. Este riesgo es especialmente importante cuando a esta población se le administra ácido fólico, que evita la aparición de las alteraciones hematológicas pero no las neuropsiquiátricas²⁰.

DIAGNÓSTICO DE LA CARENCIA DE COBALAMINAS

El diagnóstico del déficit de B₁₂ es un problema de gran trascendencia clínica todavía sin resolver^{19,20}. Básicamente, se establece cuando existe un cuadro clínico, hematológico y/o neurológico sospechoso junto a valores disminuidos de B₁₂ en sangre. Este proceder se cuestionó cuando estudios realizados en pacientes con carencia clínica demostrada, y considerando los niveles séricos normales de B₁₂ entre 200 y 900 pg/ml, el 50% tenían valores inferiores a 100 pg/ml, el 40% entre 100 y 200 pg/ml, el 10% entre 200 y 350 pg/ml y valores superiores a 350 pg/ml entre el 0,1% y el 1%²¹. Esto implica que la concentración sérica de B₁₂ no puede aceptarse como un seguro predictor del estado metabólico y se co-

noce que al igual que un valor normal no indica siempre normalidad, un valor sérico disminuido frecuentemente no significa deficiencia.

Para resolver este dilema, es necesario penetrar en las consecuencias celulares del déficit de B₁₂. Su carencia en los tejidos altera el funcionamiento de las dos reacciones fundamentales en que participa, la desmetilación de la HT a metionina y la isomerización del metilmalónicoCoA a succinilCoA, y se traduce en una elevación de los valores de ácido metilmalónico (AMM) en sangre y/u orina y/u HT total plasmática, que se normalizan tras la administración de B₁₂. Estas alteraciones son consideradas por algunos autores como el patrón de referencia para el diagnóstico de la carencia tisular de B₁₂. Aproximadamente el 98% de los pacientes con carencia de B₁₂ y que responden al tratamiento vitamínico tienen valores elevados de AMM en sangre, y aproximadamente un 96% también de HT plasmática. Excluida la insuficiencia renal y la depleción de volumen y, en algunos casos, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, el aumento de AMM es altamente específico de la carencia de B₁₂, especialmente si se normaliza entre los 7 y 15 días tras la administración de vitamina B₁₂. La HT se comporta de manera similar si su aumento es secundario a una carencia de cobalaminas, pero su elevación puede ser multifactorial, interviniendo además de las cobalaminas, los folatos, las alteraciones de la función renal, tiroidea, etc. De hecho, se considera que si la cuantificación de ambos metabolitos (AMM y HT) es normal, se puede descartar casi con un 100% de seguridad el déficit de B₁₂^{4,5}.

El conocimiento y la interpretación de estas alteraciones bioquímicas adquieren una especial importancia para los clínicos desde que se han ido perfilando diferentes formas clínicas de manifestarse la carencia de B₁₂ y cuyo diagnóstico no siempre es fácil. Se sabe que dicha carencia se puede manifestar como un cuadro neuropsiquiátrico sin alteraciones hematológicas e incluso con valores de B₁₂ en los rangos de la normalidad (200-900 pg/ml) o por lo menos inferiores a 350 pg/ml, siendo la elevación del AMM y/o de la HT que se normaliza con B₁₂, la única anormalidad analítica detectable en sangre expresiva de la carencia vitamínica. Por tanto, ante esta situación, y conociendo la importancia de un tratamiento precoz²²⁻²⁴ que de no realizarse puede originar lesiones neurológicas irreversibles, al clínico no le quedan más posibilidades que cuantificar el AMM y la HT, buscando un diagnóstico seguro del déficit de B₁₂, especialmente en sus manifestaciones neuropsiquiátricas, o tratarlo empíricamente, persistiendo siempre la duda diagnóstica, tanto exista o no respuesta terapéutica, y con el riesgo añadido de no seguir investigando otras patologías alternativas.

Este problema no es exclusivamente teórico, ya que los estudios de carencia de B₁₂ en las personas de avanzada edad demuestran un aumento de su prevalencia, si dicha carencia se establece por la cuantificación del AMM y la HT, en lugar de por los valores séricos de B₁₂. En 1992, Pennypacker et al²⁵, estudiando una población geriátrica escogida al azar y cuantificando los valores de AMM y HT plasmáticos, encontraron una prevalencia de carencia de B₁₂ de un 14,5%; la mitad de los pacientes tenían unos valores séricos entre 200 y 300 pg/ml; además, un 7% de los pacientes deficitarios tenían valores superiores a 300 pg/ml. Resultados similares fueron hallados en otros estudios, resultando especialmente interesante el realizado por Lindenbaum²⁶ en 548 personas del Framingham Study Cohort, donde objetivaron que el punto de corte en los 350 pg/ml de cobalaminas séricas separa más adecuadamente los valores elevados de AMM plasmático de los normales.

El test de Schilling y sus modificaciones permite estudiar los defectos de absorción de la vitamina B₁₂. Numerosos estudios han demostrado que pacientes con disminución del CLH gástrico son incapaces de absorber la B₁₂ de los alimentos, a pesar de absorber

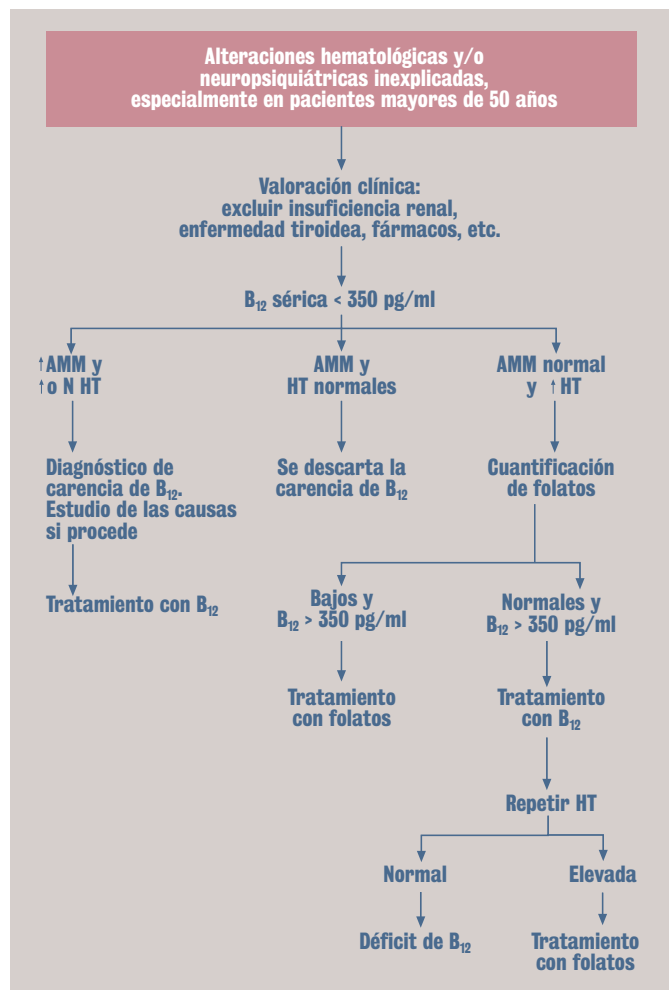


Figura 3 Algoritmo para el diagnóstico del déficit de B₁₂. AMM: ácido-metilmalónico; HT: homocisteína plasmática basal; N: normal; ↑: aumentado.

normalmente las cobalaminas cristalinas marcadas con las que se realiza el test de Schilling²⁷. Por ello, un test de Schilling normal no excluye un defecto de absorción de la vitamina B₁₂ por incapacidad para liberarla de los alimentos, por defecto de secreción de ácido clorhídrico o pepsina².

Como resumen se puede afirmar que la carencia de B₁₂ tiene una elevada prevalencia, especialmente en las edades avanzadas, y de hecho se le considera el déficit vitamínico más frecuente. Para su diagnóstico es necesario estudiar el cuadro clínico del sujeto, con especial referencia a las alteraciones hematológicas y/o neuropsiquiátricas, y hacer una valoración ponderada de los valores séricos de B₁₂. Puede ser útil el algoritmo de la figura 3²⁸.

El tratamiento tradicional de las manifestaciones clínicas por carencia de B₁₂ ha sido la administración intramuscular de dicha vitamina a una dosis de 1 mg/día, inicialmente diaria y luego con pautas variables durante 3 semanas, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 1 mg cada 1-2 meses. Diferentes estudios han demostrado que incluso los pacientes con anemia perniciosa son capaces de absorber por difusión pasiva un 1% de la dosis oral e B₁₂. Se ha demostrado que dosis de 300 a 1000 µg/día de B₁₂ oral elevan los niveles séricos y previenen la aparición de complicaciones, pero todavía no se ha establecido la dosis oral óptima ni la pauta más adecuada, especialmente para los sujetos de edad avanzada. También debe valorarse la utilización sublingual²⁹ o intranasal³⁰ de dicha vitamina. ■

Bibliografía

- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JMC, Garret TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anaemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-8.
- Aguirre Errasti C, Barreiro García G, Martínez Berriotxo A, Bilbao Aguirre-gomezcorra J. Problemas diagnósticos del déficit de cobalaminas. *Ann Med Interna* 1999;16(Supl 1):33-5.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensivity of serum Methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosis cobalamin and foalte deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-46.
- Allen R, Stabler SPP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency (I). Usefulness of serum methylmalonic acid and total momocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:90-8.
- Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SPP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency (II). Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99-107.
- Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1435-40.
- Battersby A, R. How nature builds the pigments of life: the conquest of vitamin B₁₂. *Science* 1994;264:1551-7.
- Verhaeverbeke I, Mets T, Mulken K, Vandewoude M. Normalization of low vitamin B₁₂ serum levels in older people by oral treatment. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:124-5.
- Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID. Limited value of serum holo-transcobalamin II measurements in the differential diagnosis of macrocytosis. *J Clin Pathol* 1996;49:755-8.
- Aguirre Errasti C, Egurvide Arberas MV. Significado clínico de la homocisteína. *Rev Clin Esp* 2001;201:25-7.
- Anthony AC. Megaloblastic anemias. En: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shatill SJ, Furie E, Cohen HJ, Silbersyein LE et al, editors. *Hematology basic principles and practice*, 3rd ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000;446-85.
- Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clin Proc* 1994;69:181-6.
- Carmel R. Pernicious anemia. The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis. *Arch Intern Med* 1988;148:1712-4.
- Bunting RW, Pachas WN. Neutrophil hypersegmentation may unmask vitamin B₁₂ deficiency in patients with normal serum B₁₂ levels. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:657-8.
- Fata FT, Herzlich BC, Schiffman G, Ast AL. Impaired antibody responses topneumococcal polysaccharide in elderly patients with low serum vitamin B₁₂ levels. *Ann Intern Med* 1996;124:299-304.
- Remacha A, Cadafalch J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Semin Hematol* 1999;36:75-87.
- Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-8.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr* 1997;66:750-9.
- Aguirre Errasti C. Reflexiones acerca del diagnóstico de la carencia de vitamina B₁₂. *Med Clin* 2001;116:457-8.
- Aguirre C, Barreiro G, Alonso J, Cánovas A, De la Prieta R. Estudio del déficit de cobalaminas en pacientes gastrectomizados y de edad avanzada. *Rev Clin Esp* 2000;201:75-80.
- Beck WS. Diagnosis of megaloblastic anemia. *Ann Rev Med* 1991;42:311-22.
- Snow C. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency. A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
- Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol* 1999;36:35-46.
- Holleland G, Schneede J, Ueland PM, Lund PK, Refsum H, Sanderg S. Cobalamin deficiency in general practice. Assesment of the diagnosis, utility and cost benefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnosis strategies. *Clin Chem* 1999;45:189-98.
- Pennypacker L, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, et al. High Prevalence of Cobalamin Deficiency in Elderly Outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1197-204.
- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
- Carmel R, Sinow RM, Siegel ME, Samloff IM. Food cobalamin malbsorption occurs frequently in patients with unexplained low serum cobalamin levels. *Arch Intern Med* 1988;148:1715-9.
- Aguirre Errasti C, Álvarez Blanco A, Egurvide Arberas MV. Indicaciones y limitaciones de la utilización de B₁₂ y folatos en la hiperhomocisteinemia. La actualidad en medicina y cirugía. *Medicina interna*. Aran Ediciones, S.A., 2000;15-22.
- Freeman A. Sublingual cobalamin for pernicious anaemia. *Lancet* 1999;354:2080.
- Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B₁₂ concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B₁₂-deficient patients. *Gastroenterology* 1997;113:43-44.