

Degeneración combinada subaguda

Angel Basilio Corredor-Quintero¹ , Carlos Alberto Olarte-Ramírez¹  

Resumen

Introducción: la degeneración combinada subaguda (DCS) es un trastorno caracterizado por la degeneración difusa de la sustancia blanca a nivel del SNC, que afecta específicamente los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, con pérdida de la mielinización periférica y central. De manera frecuente, las manifestaciones clínicas son parestesias y debilidad generalizada causada por deficiencia de vitamina B12.

Presentación del caso: paciente masculino de 79 años, con cuadro clínico de 3 meses de evolución de limitación funcional para la marcha acompañado de desorientación. Al examen físico evidenció desorientación, cuadriparesia e hiporreflexia, con niveles séricos bajos de vitamina B12, RM cervical con focos hiperintensos en el segmento C3/C6 y endoscopia de vías digestivas altas con atrofia de la mucosa gástrica. Presentamos un caso clínico de DCS.

Discusión: este es un caso de DCS que se manifiesta por medio de una alteración neuropsiquiátrica, con una presentación inicial inespecífica que comprende deterioro de la marcha, movimientos anormales con afectación cognitiva y psiquiátrica dada por alucinaciones visuales y desorientación. Su sospecha es importante en pacientes con factores de riesgo por medio del conocimiento de la patología, para una adecuada sospecha diagnóstica y una instauración oportuna de reposición vitamínica, la cual presenta una excelente respuesta.

Conclusión: la DCS es un trastorno en el que se evidencia anemia con deficiencia de vitamina B12, desmielinización del tejido nervioso y en muchos casos signos sugestivos de atrofia gástrica, y para ello es crucial la detección temprana de esta enfermedad por medio de la determinación de niveles séricos de vitamina B12, asociado a síntomas neurológicos, para así lograr su adecuado diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: anemia, ácido metilmalónico, deficiencia de vitamina B12, degeneración combinada subaguda, debilidad muscular, factor intrínseco.

Subacute combined degeneration

Abstract

Introduction: Subacute combined degeneration (DCS) is a disorder characterized by diffuse degeneration of white matter at the CNS level, specifically affecting the posterior and lateral cords of the spinal cord, also with loss of peripheral and central myelination, frequently the clinical manifestations are paresthesias and generalized weakness caused by vitamin B12 deficiency.

Case presentation: A 79-year-old male patient with a 3-month history of functional limitation for walking accompanied by disorientation. On physical examination, he revealed disorientation, quadriparesis, and hyporeflexia, with low serum levels of vitamin B12, cervical MRI with hyperintense foci in segment C3/C6, and upper digestive tract endoscopy with atrophy of the gastric mucosa. We present a clinical case of DCS.

Discussion: This is a case of DCS that manifests itself through neuropsychiatric alteration with a non-specific initial presentation with gait impairment, abnormal movements with cognitive and psychiatric affection given by visual hallucinations and disorientation. Its suspicion is important in patients with risk factors. risk through knowledge of the pathology for an adequate diagnostic suspicion and a timely establishment of vitamin replacement for which it presents an excellent response.

Conclusion: DCS is a disorder where anemia with vitamin B12 deficiency, demyelination of the nervous tissue and in many cases signs suggestive of gastric atrophy are evident, for which early detection of this disease is crucial through the determination of serum levels of vitamin B12 associated with neurological symptoms, in order to achieve its proper diagnosis and treatment.

Keywords: Anemia, Methylmalonic acid, Vitamin B12 deficiency, Subacute combined degeneration, Muscle weakness, Intrinsic Factor.

¹ Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, Corporación Universitaria Alexander Von Humboldt, Armenia, Colombia.

Correspondencia/Correspondence

Carlos Alberto Olarte Ramírez, Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, Cl. 17 norte, Armenia, Quindío, Colombia.
Correo-e: carlosolarte741@gmail.com

Historia del artículo

Recepción: 12 de marzo, 2023

Evaluación: 03 de mayo, 2023

Aceptación: 23 de junio, 2023

Publicación: 15 de agosto, 2023

Citación: Corredor-Quintero AB, Olarte-Ramírez CA. Degeneración combinada subaguda. Acta Neurol Colomb. 2023;39(2):e872.

<https://doi.org/10.22379/anc.v39i2.872>



Introducción

La degeneración combinada subaguda (DCS) es un trastorno del sistema nervioso que afecta los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, con desmielinización de los nervios centrales y periféricos por déficit de vitamina B12, y a nivel mundial se reporta mayor prevalencia en personas de edad avanzada por el aumento de su requerimiento y los trastornos de absorción (1,2).

La prevalencia de hipovitaminosis B12 es de 25/100.000 personas, mayor en ascendencia africana y europea (2), en Colombia es más prevalente en individuos de 18 a 27 y 43 a 49 años, de sexo masculino, etnia indígena, de las regiones Pacífica y Central (3). Hasta un tercio de los pacientes con déficit de vitamina B12 puede presentar DCS (4); no se han encontrado reportes epidemiológicos locales.

Esta deficiencia puede presentarse por carencia en la ingesta de dicho nutriente y en patologías como gastropatía atrófica por compromiso en la producción del factor intrínseco (5-6).

Este caso clínico se seleccionó debido a que si bien la deficiencia de vitamina B12 es común, el desarrollo de DCS es una presentación atípica cuya identificación es baja o no documentada, por lo cual se hace una revisión de la literatura con interés nosológico.

Presentación del caso

Paciente masculino de 79 años, con antecedentes de hipertensión arterial, EPOC y secuelas de ACV, que acude a urgencias por cuadro clínico de 3 meses de evolución de disminución progresiva de la fuerza de extremidades inferiores, incapacidad para la bipedestación y marcha; en la última semana, ha presentado alucinaciones visuales, hipoestesia de la región distal de los dedos de las manos, un episodio de disartria, e incontinencia de esfínter vesical de 2 meses previos de duración.

En el examen físico, el paciente se muestra desorientado en el tiempo, con bradipsiquia, bradilalia, sin disartria, fuerza en MMSS proximal 4/5, distal 4/5, sin alteraciones sensitivas, RMT bicipital y tricipital +/++++, estiloradial ++/++++, MMII fuerza 2/5 proximal bilateral, distal 5/5 sin alteraciones sensitivas, RMT rotuliano y aquiliano ausente, respuesta plantar neutra, movimientos involuntarios tipo clónicos espásticos en extensión de extremidades inferiores al movimiento y al estímulo táctil; signos vita-

les TA: 120/80 mmHg, FC: 86 Lpm, FR: 19 Rpm, Ta: 37,0° C, SaO2: 99% normales.

Se obtiene TC cerebral simple de ingreso con lesión hipodensa malácica en pedúnculo cerebeloso inferior derecho, sin lesiones hemorrágicas ni lesiones isquémicas agudas; presenta atrofia temporal y frontal leve, cambios en sustancia blanca por microangiopatía, sistema ventricular permeable sin dilatación y línea media centrada (figura 1).

Con las impresiones diagnósticas de compromiso medular neoplásico, síndrome demencial rápidamente progresivo y neuroinfección, se ingresó a hospitalización para ampliar estudios. Se descartó etiología infecciosa por VIH, VDRL no reactivos, por lo que no se consideró inicialmente requerimiento de punción lumbar. Se solicitó hemograma, electrolitos, función renal y niveles de vitamina B12, y se identificó anemia (Hb 9,4 mg/dl) e hipovitaminosis B12 (83 pg/dl).

Se realizó RM simple de cerebro, y se observó una reducción significativa en el tamaño de los giros cor-

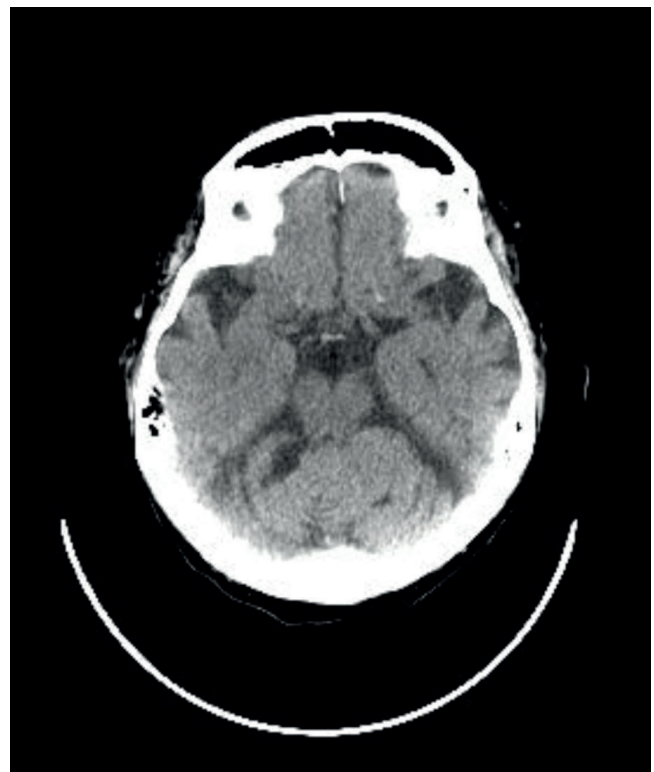


Figura 1. TAC cerebral simple en corte axial

Nota: se observa una lesión hipodensa malácica en el pedúnculo cerebeloso inferior derecho, atrofia temporal y frontal leve.

Fuente: elaboración propia.

tales de la convexidad en la corteza encefálica, lo que condiciona un aumento secundario en el volumen del espacio aracnoideo y la sustancia blanca, que es ocupada por imágenes hiperintensas de apariencia amorfa y tamaño subcentimétrico, distribuidas aleatoriamente en el centro semioval, la corona radiada y el compartimento periventricular. Además, la RM simple de columna cervical muestra focos hiperintensos de márgenes imprecisos heterogéneamente del tejido nervioso en el segmento C3/C6 y en el canal cervical estrecho adquirido (figura 2); la endoscopia de vías digestivas permite observar una mucosa atrófica en cuerpo y antro, hallazgos previos compatibles con DCS. Se indicó manejo con cianocobalamina 1 mg intramuscular al día por 7 días, con mejoría significativa del cuadro clínico; luego, 1 mg semanal por 4 semanas, y posteriormente 1 mg mensual por 12 meses, valoración por neurocirugía y control ambulatorio con neurología clínica.

Perspectiva del paciente

El paciente refiere que “estaba loco, mi familia dice que yo era agresivo, sentía borracheras, olvidaba las

cosas, me mantenía dormido y no me acordaba del tiempo”. Además, señala que no recuerda lo sucedido durante el curso de su enfermedad, y también que “Al principio fue duro, no podía ir al baño, pero ahora me siento muy bien, puedo caminar, subir y bajar escaleras, siento más fuerza”. El paciente indicó que esta mejora se presentó dos meses después del inicio del tratamiento; así mismo, manifiesta que la atención durante su enfermedad fue muy buena.

Vitamina B12

Generalidades

Llamada también cianocobalamina, es una vitamina hidrosoluble con una compleja estructura que participa en el metabolismo celular, en la síntesis del ADN, en la metilación y en el metabolismo mitocondrial (7). Está disponible en alimentos como la carne y los huevos, entre otros de origen animal; no se encuentra en las verduras, excepto por las legumbres (8).

Metabolismo de vitamina B12

Posteriormente a su ingesta, en el estómago es separada de la proteína animal por la pepsina y el ácido clorhídrico, y se une a la proteína R, que la protege de la desintegración ácida; posteriormente, es degradada y se une al factor intrínseco (FI) producido por las células parietales. Este complejo FI-B12 se une al receptor de cubam, localizado en los enterocitos del íleon terminal, que regula la absorción de este complejo por medio de endocitosis mediada por receptor. Después ocurre la liberación lisosomal mediante la proteína MDR, y la vitamina B12 sale a través de la membrana del enterocito; luego se une a la transcobalamina (TC), que es el portador, de los cuales existen 3 complejos (TCI, TCII y TCIII), de los cuales el TCII tiene la capacidad de administración celular de B12 a todo el cuerpo. Dentro de las células, el complejo transcobalamina II – cobalamina es captado por medio de endocitosis, la cobalamina es liberada y se transforma en sus dos formas de coenzima; metilcobalamina y adenosilcobalamina, que son las dos formas enzimáticamente activas (7) (figura 3).

La mayor parte de esta es almacenada en el hígado, parcialmente excretada en la bilis y sometida a la circulación enterohepática; su absorción celular se da por medio del receptor CD320, presente en todos los tipos de células (7).



Figura 2. Resonancia magnética de columna cervical, corte sagital

Nota: se observan focos hiperintensos de márgenes imprecisos heterogéneamente del tejido nervioso en el segmento C3/C6. Este hallazgo sugiere representar la desmielinización del tejido nervioso.

Fuente: elaboración propia.

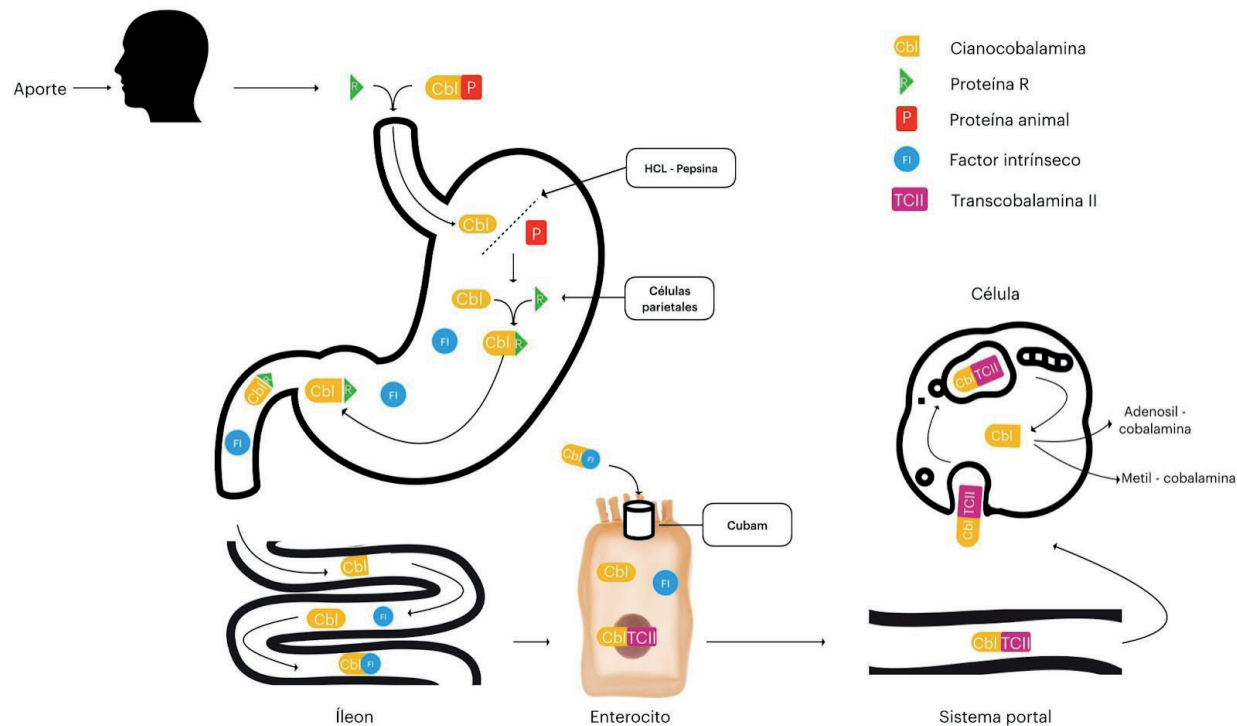


Figura 3. Metabolismo de la vitamina B12

Fuente: elaboración propia.

Deficiencia de vitamina B12

La cianocobalamina promueve la maduración de eritrocitos y actúa en el mantenimiento de la mielina (9). Las causas de su deficiencia son un aporte dietario insuficiente, disminución en la secreción de ácido clorhídrico, FI y proteasas pancreáticas y alteración en los receptores de vitamina B12-FI. Algunos factores de riesgo son el vegetarianismo estricto, la vulnerabilidad socioeconómica, la cirugía bariátrica, las gastrectomías, la infección crónica por *Helicobacter pylori*, la pancreatitis, el uso de biguanidas, la neomicina, el IBP y el déficit hereditario de TC-II (10-11).

Diagnóstico

Es importante la detección de factores de riesgo, síntomas neurológicos relacionados, así como la documentación de anemia macrocítica, y también los síntomas inespecíficos, y con base en esto la determinación de los niveles de vitamina B12, que cuen-

ta con una sensibilidad del 95-97%; sin embargo, los valores normales no descartan el déficit, por lo cual es útil la determinación de ácido metilmalónico (AMM) y homocisteína total (HCT), que son metabolitos dependientes de B12 relacionados con su reacción enzimática (12).

El déficit de vitamina B12 se encuentra determinado por niveles séricos menores a 200 pg/mL (VN >300 pg/mL), además de AMM de 70 a 270 nmol/L y HCT 5 a 15 μmol/L, sugerentes de deficiencia de vitamina B12 cuando son elevados (13).

Otras pruebas de laboratorio que se deben solicitar son hemograma completo y frotis de sangre periférica; en este caso, hallazgos como MCV > 115 fL son específicos, sin embargo, un VCM normal no es excluyente, otros son leucopenia, bajo recuento de reticulocitos, neutrófilos hipersegmentados, aumento de LDH y bilirrubina indirecta secundario a hemólisis por eritropoyesis ineficaz (13-14).

Degeneración combinada subaguda

Se deriva de la deficiencia de vitamina B12 que afecta los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, relacionada con anemia perniciosa, en la cual el ácido metilmalónico se utiliza como compensatorio para la síntesis de ácidos grasos que sirven como cubierta para la mielina; sin embargo, debido a su anomalía estructural y toxicidad para los axones y vainas de mielina, ocasiona destrucción de la sustancia blanca de la médula espinal (15).

Manifestaciones clínicas

Se manifiesta como debilidad generalizada y parestias, de manera predominante en manos y pies, que evoluciona con inestabilidad para la marcha, rigidez y pérdida de sentido de la vibración y propiocepción (16).

Ante el examen físico, se evidencia pérdida de fuerza, espasticidad, afectación de reflejos osteotendinosos, en los cuales los primeros en afectarse son el patelar y los aquileos, que se ven aumentados, disminuidos o ausentes; además, hay respuesta plantar extensora y clonus. Pueden presentarse también manifestaciones cognitivas variables como somnolencia, irritabilidad, apatía, depresión y confusión (16).

Diagnóstico

Otros métodos que apoyan el diagnóstico son la velocidad de neuroconducción, que evidencia un enlentecimiento marcado de la conducción nerviosa sensorial, potenciales evocados somatosensoriales con retardo de la P37 y ausencia de respuesta lumbar (1).

En la RM medular se observa hiperintensidad bilateral y simétrica de los cordones posteriores, principalmente en región cervical y dorsal alta en secuencias T2 como hallazgo característico, observable también en los cordones anteriores y laterales, útil también para monitorizar la respuesta al tratamiento por disminución de la hiperseñal medular correlacionado con mejoría clínica (17).

También se ha evidenciado, en la médula espinal torácica, imágenes de hiperintensidad nodular bilateral como "binoculares" en las imágenes axiales ponderadas en T2 (18).

Tratamiento

Los requerimientos diarios de vitamina B12 son 2,4 µg/día, se han descrito regímenes de reposición vía oral o intramuscular, dependiendo de la etiología y la gravedad del déficit. En pacientes con buena absorción enteral se debe administrar suplementación vía oral, con una tableta diaria de 1 mg de cobalamina, y en trastornos de la absorción enteral es necesario administrar cianocobalamina 1 mg vía intramuscular; ambas dosis diarias durante una semana, posteriormente semanal durante cuatro semanas, y luego mensualmente de por vida. Se ha documentado que los parámetros de reversión hematológica son similares en ambas vías de administración (19–20).

Discusión

La DCS es un trastorno neurológico que afecta las funciones neuromotrices y la calidad de vida, frecuente en mayores de 60 años; sus principales causas son gastritis atrófica y bajo aporte de vitamina B12, la cual participa en el mantenimiento de la mielina y está disponible en proteínas animales. En su metabolismo, es imprescindible su unión al FI gástrico, su posterior absorción por el enterocito del íleon terminal, liberación lisosomal y unión a TCII, que permite la distribución celular de vitamina B12 a todo el cuerpo. Es importante la detección de factores de riesgo asociados a manifestaciones neurológicas, lo que configura el diagnóstico los niveles séricos bajos de vitamina B12, siendo útil también la RMN y la EVDA. Una vez establecido el diagnóstico, se debe instaurar la reposición oportuna de cianocobalamina, de acuerdo con los esquemas descritos (15–17).

El diagnóstico diferencial asociado a DCS es la esclerosis múltiple, con degeneración axonal progresiva de etiología infecciosa o inmunitaria por afectación de las vainas de mielina, que se caracteriza por patrones de síntomas neurológicos progresivos de 24 horas de evolución, distanciados aproximadamente un mes en personas menores de 50 años; este cuadro no coincide con el que se presenta ni con los hallazgos de ayudas diagnósticas (17).

Se presentó el caso de un paciente con alteraciones hematológicas como anemia y trastornos neurológicos, debido a un déficit de vitamina B12, con diagnóstico de DCS, que aporta al conocimiento actual sobre

una complicación poco frecuente de esta hipovitaminosis, con énfasis en la detección de factores de riesgo y un tratamiento pertinente que permita la regresión del daño neurológico y por ende la mejora de la calidad de vida. Por lo anterior, es fundamental el conocimiento de esta patología para orientar el diagnóstico, a partir de una sospecha fundamentada, sin embargo, ante la falta de datos epidemiológicos actuales se requieren más estudios que permitan conocer el estado actual de esta patología en el ámbito local.

Conclusión

La DCS es un trastorno neurológico que se manifiesta por la deficiencia de vitamina B12, por medio de síntomas neurológicos como debilidad generalizada y parestesias, que se presenta más frecuentemente en individuos mayores de 60 años y con factores de riesgo relacionados con el aporte y el metabolismo de la vitamina b12, ya que el principal aporte se obtiene por medio de proteínas animales, y no se encuentra disponible en frutas ni en verduras, lo que se relaciona también con el contexto socioeconómico de los países en vía de desarrollo.

Es importante la sospecha de esta enfermedad en pacientes con síntomas neurológicos y factores de riesgo; resalta la importancia de la determinación de los niveles séricos de vitamina b12, así como la utilidad de paraclínicos como AMM y HCT en caso de niveles de vitamina b12 limítrofes, ya que la detección y el tratamiento oportuno constituyen un determinante crucial en la recuperación del déficit.

La presencia de gastritis atrófica descrita en la EVDA de este reporte de caso, la afirma como un factor etiológico, por lo cual debe ser tomada en cuenta en el estudio de deficiencia de vitamina B12 y DCS.

Contribuciones de los autores. Angel Basilio Corredor-Quintero: conceptualización, investigación, análisis formal, metodología, redacción: revisión y edición; Carlos Alberto Olarte-Ramírez: conceptualización, investigación, análisis formal, metodología, escritura-borrador original, redacción: revisión y edición.

Implicaciones éticas. El presente artículo no tiene implicaciones éticas en su escritura y publicación.

Financiación. Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de intereses. Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.

Agradecimientos. Se da un agradecimiento al Hospital Universitario San Juan de Dios.

Referencias

1. Playas Pérez G, Orozco Paredes J, López Ruiz M, Ramos Ramírez R, Collazo Jaloma J, Amavisca Espinosa R. Degeneración combinada subaguda de la médula espinal por deficiencia de vitamina B12. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2002;65(2):88-92.
2. Moreno Sánchez DF, Muñoz C, Lenis LE, Nieto LE. Degeneración combinada subaguda en un paciente sin anemia y con hipertensión severa. *Acta Neurol Colomb*. 2018;34(2):123-8. <https://doi.org/10.22379/24224022200>
3. Moreno Barrera C, Pico González M, Análisis del impacto normativo – Prevención y control de las deficiencias de micronutrientes en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.
4. Marqués J, De Valencia C, Ramírez S, Uribe Vargas M. Degeneración subaguda combinada secundaria a infección crónica por *Helicobacter pylori*. Reporte de caso. *Univ Med*. 2014;55(4):466-71. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed55-4.dscs>
5. Hernández IG, Barrios MF, Gautier H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter [Internet]*. 1999;15(3):159-74. https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300001&lng=es
6. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Chapter Nine – Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm*. 2022;119:241-74. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.016>

7. Green R, Allen L, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;17040:3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
8. García-Santibáñez R, Santibáñez Vásquez R, Del Brutto Perrone O. Déficit de vitamina B12 y degeneración combinada subaguda de la médula espinal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Ecuat Neurol*. 2009;18(3). https://revuecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/D%C3%A9ficit-de-Vitamina-B12-y-Degeneraci%C3%B3n-Combinada-Subaguda-de-la-M%C3%A9dula-Espinal_-Presentaci%C3%B3n-de-un-caso-y-Revisi%C3%B3n-de-la-Literatura.pdf
9. Torres Quiala M, Charroo Portilla O, Reyes Cayón R, Romero Barrientos C, Ravelo Torres Y. Aspectos esenciales sobre vitamina B12. *Revista Información Científica* [Internet]. 2013;77(1). <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757268017>
10. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitan D, Sanchez H, Allen L, Uauy R. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista médica de Chile*. 2012;140:1464–75. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001100014>
11. Badilla Nelson A. Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia. *Rev Méd Sinerg*. 2022;7(6):e830. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i6.830>
12. Merlo H, De Paula S. Pruebas bioquímicas para el diagnóstico de anemia megaloblástica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [internet]. 2017;51(3):349–59. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300010&lng=es
13. Means RT Jr, Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *UpToDate*. 2022.
14. Martínez Marín JD, Henao Rivero SC, Rey Tovar MH. Niveles de vitamina B12 en pacientes colombianos con gastritis crónica atrófica. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2010;25(3):261–4. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731598005>
15. Cruz F, Navarro F, Castillo M. Degeneración combinada subaguda asociada a anemia perniciosa: reporte de caso. *Med Clin* 2022;6(1):e1701220600. <https://doi.org/10.22379/24224022200>
16. González-Tarrío L, Fontana M, Romero J. Degeneración combinada subaguda medular, una complicación infrecuente de un problema frecuente en la práctica clínica: el déficit de vitamina B12. *Semergen*. 2008;34(8):417–9. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(08\)72352-9](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(08)72352-9)
17. Saiz-Mendiguren R, García-Eulate R, García Lallana A, Irímia P, Martínez Vila EA. RM en el diagnóstico y control evolutivo de la degeneración combinada subaguda: A propósito de un caso. *An Sist Sanit Navar*. 2012;35(2):329–33. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272012000200016>
18. Xiao CP, Ren CP, Cheng JL, Zhang Y, Li Y, Li B, et al. Conventional MRI for diagnosis of subacute combined degeneration (SCD) of the spinal cord due to vitamin B-12 deficiency. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(1):34–8. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.1.04>
19. Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, van Heerden PV. The role of Vitamin B12 in the critically ill—a review. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44(4):447–52. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400410>
20. Chan CQH, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B12 replacement for the treatment of pernicious anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:38. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00038>