
ANEMIA MEGALOBLASTICA: Revisión bibliográfica

Jorge Gustavo Romero Valdez, Carlos Eduardo Sandoval Benetti, César Luis Sánchez
Dra. Laura Adriana Acosta

RESUMEN

La anemia megaloblástica es un tipo de anemia en donde existe una disminución de la síntesis del ADN con detención de la maduración que compromete las tres líneas celulares de la médula ósea (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Las causas que la producen son numerosas, pero aproximadamente el 95% de los casos es consecuencia de una deficiencia de vitamina B 12 y/o de ácido fólico. Las manifestaciones clínicas y hematológicas son similares en ambos casos, pero las manifestaciones neurológicas se presentan sólo en los casos de deficiencia de vitamina B12. El tratamiento está ligado a la causa que la produce.

Palabras claves: Anemia. Deficiencia de cobalamina. Acido fólico. Anemia megaloblástica.

SUMMARY

Megaloblastic anemia is anemia's type in where there exist a synthesis's decrease of DNA with stoppage maturing implicating three cellular lines of bone marrow (red corpuscle, white corpuscle and platelet). The causes bring about numerous, but approximately ninety- five percent of the cases is it the result of a vitamin B12 deficiency and/or folic acid. Clinical manifestations and haematological similar in cases both, but the neurological manifestations presents only in cases of a vitamin B12 deficiency. The therapeutic is linked to cause that produce.

Keywords: Anemia. Cobalamine's deficiency. Folic acid. Megaloblastic anemia.

INTRODUCCIÓN

La anemia megalobástica es la expresión de un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides, que da lugar a una hematopoyesis ineficaz y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B 12 y/o de ácido fólico⁽¹⁾. Este trastorno es producto de la síntesis defectuosa del DNA con síntesis de RNA y proteínas normales, que lleva a la producción de células con una apariencia morfológica particular en sangre periférica y/o médula ósea⁽²⁾, y que se los denomina "megaloblastos" debido a un mayor aumento de la masa y de la maduración citoplasmática con respecto a la nuclear⁽³⁾.

Esta alteración se halla presente en las tres líneas celulares de la médula ósea (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) como así también en células no hematopoyéticas con elevado recambio celular (piel, mucosas, epitelio gastrointestinal)⁽⁴⁾.

La vitamina B12 o cobalamina desempeña un papel clave como coenzima en la síntesis de DNA y en la maduración celular, así como en la síntesis de lípidos neuronales. El organismo humano es incapaz de sintetizarla por lo que debe ser aportada por los alimentos (carnes, leche y derivados, huevos, pescados)⁽⁵⁾. Tras atravesar el intestino delgado unida al Factor intrínseco, proteína sintetizada por las células parietales del fundus gástrico⁽⁵⁾, su absorción se lleva a cabo en el íleon distal, es por eso que, aunque sea secretada por un gran número de bacterias intestinales, el aprovechamiento de la vitamina es mínima, ya que la síntesis ocurre en sitios distales del lugar fisiológico de absorción⁽²⁾.

Una vez absorbida pasa a la circulación unida a la transcobalamina II, que la transporta al hígado y otras zonas del organismo⁽⁵⁾.

Los requerimientos mínimos diarios de cobalamina oscilan alrededor de 2 µg, y se estima que las reservas corporales y la circulación enterohepática generan un importante ahorro de la vitamina, y son suficientes para cubrir los requerimientos diarios luego de un periodo de 3 a 4 años con déficit en el aporte vitamínico⁽²⁾.

Los folatos son esenciales para la síntesis de DNA y RNA mediante la aceptación y donación de unidades monocarbonadas, dando lugar a la síntesis de purinas y pirimidinas y a la conversión de aminoácidos excedentes de la dieta en otros que son necesarios para el organismo, también es fundamental para la metilación de los aminoácidos⁽⁶⁾.

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del complejo B sintetizadas por las bacterias de la flora intestinal y aportada en pequeñas cantidades por los alimentos (frutas, verduras, lácteos, cereales, algunas vísceras animales), se absorbe fundamentalmente en el yeyuno y es convertido en poliglutamatos, lo que garantiza su permanencia en el interior de las células del organismo.

Las necesidades diarias mínimas son normalmente de 50- 100 µg^(4, 7). La reserva de folatos es escasa por lo que la deficiencia tarda 4 meses en desarrollarse cuando hay carencia en el aporte^(4, 6).

Objetivo: Revisar y actualizar conocimientos acerca de la anemia megaloblástica debida a deficiencia de vitamina B 12 y de ácido fólico.

MATERIAL Y METODOS

Los materiales utilizados provienen de la selección de libros de medicina y de artículos médicos publicados en la web a través de los buscadores Google, Yahoo y Pubmed, en la base de datos Medline y la biblioteca virtual de salud, utilizando las siguientes palabras claves: anemia/ deficiencia de cobalamina/ Acido fólico/ Anemia megaloblástica.

DESARROLLO

Etiología: es multifactorial; cualquier falla que se produzca, desde el aporte exógeno de los alimentos, su absorción, metabolización a su utilización a nivel celular, será un potencial para que haya una deficiencia⁽²⁾.

Las causas más importantes se pueden agrupar en cuatro grandes grupos:

- Ingesta inadecuada
- Defectos de su absorción
- Incremento de los requerimientos
- Uso de fármacos⁽⁴⁾

Carencia de Cobalamina:

Ingesta inadecuada: en vegetarianos estrictos y en alcoholismo crónico, es poco frecuente⁽⁵⁾, ya que las restricciones dietéticas tienen que ser de muchos años, debido a la relación que existe entre las reservas corporales y los requerimientos diarios que es aproximadamente 1000: 1⁽²⁾.

Mala absorción: la disminución del factor intrínseco por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmune de las células parietales que lleva a la anemia perniciosa⁽¹⁾, aclorhidria, gastrectomía total, vagotomía, resección del íleon o enfermedades de éste^(2, 5), estasis intestinal por lesiones anatómicas (estrechamiento, divertículos, anatomosis, asas ciegas) o interrupción de la motilidad (esclerodermia, amiliodosis), competencia por la vitamina como sucede con el parásito *Dyphyllobotrium latum*, síndrome de Zillinger- Ellison, insuficiencia pancreática⁽²⁾.

Uso de fármacos: omeprazol, metformina, antiácidos, ácido amino salicílico, colchicina, neomicina^(2, 5), difenilhidantoína, barbitúricos, anticonceptivos orales, sulfasalacina, colestiramina

En lactantes las causas más frecuentes son: déficit de la ingesta (lactancia materna estricta y madre vegetariana), trastornos de la absorción (enteritis, intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano en una duplicación intestinal, o divertículo de Meckel, parásitos: *Dyphyllobotrium latum*), déficit de factor intrínseco congénito o alteración de su receptor específico intestinal, falta de proteína transportadora, trastornos del metabolismo intracelular de la cobalamina con deficiente producción de sus metabolitos activos⁽⁸⁾.

En ancianos puede darse una suma de factores, como ser: cierto grado de malabsorción por disminución de la acidez gástrica, menor aporte de proteínas animales, presencia de gastritis atrófica o la toma de fármacos. Se debe prestar especial atención a esta población de riesgo⁽⁵⁾.

Los cambios anatómicos y funcionales propios del envejecimiento hacen que sean más susceptibles a estados de malnutrición y deficiencia específicas de nutrientes. Se conoce que entre un 5% y 15% de los ancianos a nivel mundial presentan deficiencia de vitamina B₁₂⁽⁹⁾.

Carencia de folatos:

Ingesta inadecuada: es muy frecuente esta causa debido a que los depósitos corporales de folatos son relativamente escasos y su carencia puede aparecer bruscamente⁽¹⁰⁾. Otras causas pueden ser: lactancia materna en madres vegetarianas, alcoholismo crónico que produce una disminución rápida de los folatos séricos^(3, 6).

Mala absorción: esprue tropical y enfermedad celíaca, enteritis regional, esclerodermia, amiloidosis, enfermedad de Whipple y lesiones diverticulares del intestino delgado⁽⁷⁾.

Incremento de los requerimientos: en el embarazo se produce un aumento de las necesidades de folatos de 5 a 10 veces y es una de las causas más frecuentes de anemia durante la gestación, prematuridad, infancia y lactancia⁽⁶⁾. Hay un aumento del consumo en las neoplasias malignas, aumento de la hamatopoyesis en las anemias hemolíticas crónicas, procesos exfoliativos crónicos de la piel, hemodiálisis⁽⁷⁾.

Uso de fármacos: antagonistas del ácido fólico: metotrexate, pirimetamina, pentamidina, trimetoprim, triamterene^(6, 7)

Cuadro clínico:

Sintomatología anémica: es común en los dos tipos de deficiencia, sin embargo cuando hay déficit de cobalaminas la intensidad y la clínica son muy variable, y generalmente son bien toleradas⁽⁵⁾, cuando es severa pueden presentarse todos los síntomas anémicos: palidez, astenia, disnea de esfuerzo, taquicardia, soplos cardíacos; en estadios avanzados puede haber fallo cardíaco y hepatomegalia⁽²⁾.

Síntomas específicos de anemia megaloblástica: piel seca y amarillenta, ictericia leve, glositis atrófica caracterizada por pérdida de las papilas gustativas y aumento de la sensibilidad dolorosa, ulceraciones, alteraciones de la percepción del gusto, y es usual encontrar cuadros de diarrea y dispepsia⁽⁴⁾. Las manifestaciones digestivas reflejan los efectos de la

carencia de cobalamina sobre el epitelio digestivo cuya renovación es rápida⁽¹⁰⁾

Síntomas específicos de deficiencia de cobalamina: son manifestaciones neurológicas y psiquiátricas como parestesias, disminución de la sensibilidad superficial y profunda, deambulación inestable, incoordinación, signo de Romberg positivo, pérdida de la fuerza muscular, hiperreflexia, espasticidad, clonus y signo de Babinsky bilateral⁽⁴⁾, irritabilidad, olvidos, demencia y psicosis franca⁽⁵⁾. La demencia reversible que tiene como causa única la deficiencia de cobalamina es poco frecuente, ésta se presenta como una disfunción cognitiva global con lentitud, falta de concentración y fallas de la memoria. Son frecuentes las manifestaciones psiquiátricas como ser: depresión, manía, psicosis paranoidea, alucinaciones visuales y auditivas⁽¹¹⁾

La tríada clásica de palidez flavínica, glositis y parestesias es la forma más habitual, aunque no constante, de presentación⁽²⁾.

Diagnóstico: Como primera medida se debe determinar si la anemia es megalobástica, luego se debe definir si es por déficit de folato o de cobalamina, y posteriormente investigar la causa subyacente⁽¹²⁾

Se sospecha en base a los hallazgos clínicos-semiológicos asociados o no con alteraciones del Hemograma⁽⁵⁾.

Exámenes de laboratorio:

Hemograma:

En la serie roja:

- Macrocitosis con un Volumen corpuscular medio > 100 fL, y generalmente la hemoglobina corpuscular media está elevada⁽¹²⁾
- Ovalositos, dacriositos, cuerpos de inclusión: en el frotis de sangre periférica (Howell- Jolly y anillos de Cabot)
- Incremento del índice de anisocitosis.

En la serie blanca:

- Leucopenia en casos severos
- Un signo precoz de megaloblastosis carencial es la hipersegmentación de los Neutrófilos.
- Recuento de plaquetas: no suele alterarse pero puede haber trombocitopenia severa^(4, 12).

El aspirado de médula ósea: es hiper celular, con aumento relativo de los precursores eritroides, núcleos de aspecto inmaduro y citoplasma hemoglobinizado. Los precursores granulocíticos de gran tamaño (metamielocitos gigantes) así como megacariocitos⁽¹²⁾.

Bioquímica: La determinación de cobalamina en suero debe ser menor de 200 pg/ml, valor que debe demostrarse en al menos dos determinaciones separadas⁽¹³⁾ (Normal: 150- 900 pg/ml).

Otras pruebas más sensibles pero más costosas consisten en la cuantificación de ácido metilmalónico y de homocisteína⁽⁵⁾, ambos se encuentran elevados en la carencia de cobalamina, mientras que solo la homocisteína sérica se halla elevada en la carencia de folatos⁽¹⁰⁾.

Por lo tanto, los niveles elevados de homocisteína > a 13 $\mu\text{mol/L}$ o ácido metilmalónico > a 0,4 $\mu\text{mol/L}$ asociados a una única determinación de cobalamina < de 200 pg/ml en ausencia de déficit de folato, vitamina B6 o insuficiencia renal es criterio diagnóstico de anemia por déficit de cobalamina⁽¹³⁾.

La medición de holo- transcobalamina ha sido propuesta recientemente como un marcador precoz de la función de cobalamina, estudio que ha sido evaluada sólo en adultos⁽¹⁴⁾

Los niveles de ácido fólico en sangre deben ser inferiores a 4 ng/ml⁽¹³⁾. Algunos autores recomiendan la determinación de folato eritrocitario debido a que es más específico ya que no se encuentra influenciado por la dieta, sin embargo la técnica es engorrosa y no suele estar disponible^(4, 13).

Cuando se sospecha una anemia perniciosa se debe recurrir a tres pruebas diagnósticas fundamentales:

Prueba de absorción de la cobalamina (Prueba de Schilling): se inyecta por vía intramuscular 1000 μg de cobalamina no marcada para saturar el transportador y se cuantifica la excreción urinaria de cianocobalamina marcada con cobalto que es ingerido por vía oral, luego la orina es colectada durante 24 horas. Los pacientes con malabsorción eliminan menos del 2%⁽⁴⁾.

Determinación de anticuerpos (Ac) anti- factor intrínseco: Son Inmunoglobulinas de tipo Ig G y son altamente específicos y constituye la prueba de mayor valor diagnóstico⁽⁴⁾. Los Ac anti- célula parietal tiene una sensibilidad del 80% pero una especificidad baja.⁽¹⁾

Examen histológico de la mucosa gástrica: se realiza el estudio microscópico y macroscópico y la biopsia pondrá de manifiesto la ausencia casi absoluta de células aprietales y principales⁽⁴⁾.

La hematimetría es útil para el seguimiento y el diagnóstico diferencial así como también la presencia de signos secundarios de hemólisis (descenso de haptoglobina, aumento de LDH, bilirrubina indirecta y ferritina)⁽¹⁵⁾.

Tratamiento: está íntimamente ligado a la causa. Los objetivos del tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ son: corregir la anemia y los trastornos epiteliales, reducir los trastornos neurológicos o prevenir su aparición y normalizar los depósitos hísticos de cobalamina^(4, 15).

Además de la corrección de la dieta, el tratamiento específico de efectúa con cianocoba-

lamina; en los casos de anemia grave debe plantearse la corrección mediante transfusión sanguínea⁽¹⁶⁾. Si la causa es carencial, se administra por vía oral 50- 150 mg de Vit B₁₂ por día⁽¹⁵⁾.

En el caso de una anemia perniciosa el tratamiento se mantiene de por vida con vigilancia periódica de la mucosa gástrica para detectar precozmente la aparición de un probable carcinoma⁽⁴⁾, existen varias pautas de tratamiento, una de ellas consiste en la administración de 1 mg de vitamina B12, vía intramuscular diariamente durante la primer semana, luego una vez por semana durante un mes y después una vez por mes durante toda la vida⁽¹⁾.

En el déficit de folato los aspectos fundamentales de la terapéutica se basan en corregir la deficiencia y la repleción de los depósitos así como el tratamiento de la enfermedad o situación causal.

Además de la corrección de la dieta se administran suplementos de ácido fólico por vía oral de 5 a 10 mg/día hasta la normalización hematológica y la comprobación de los niveles adecuados⁽⁶⁾.

Antes de iniciarse el tratamiento con folatos debe asegurarse que no haya deficiencia de vitamina B12, ya que en estos casos el tratamiento puede conducir a un empeoramiento de las manifestaciones neurológicas, por lo que es imprescindible la administración conjunta con vitamina B12^(6, 16).

Importancia del ácido fólico y de la vitamina B12:

En la actualidad se sabe que las deficiencias o las alteraciones del ácido fólico se asocian no solo a anemia macrocítica sino también a otras patologías como las malformaciones congénitas y las enfermedades cardiovasculares⁽¹⁷⁾.

El déficit de ácido fólico durante el embarazo se asocia a una elevada incidencia de abortos a repetición, recién nacidos prematuros y de bajo peso, así como defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia, encefalocele)^(6, 12).

El déficit de folatos puede contribuir a un aumento del riesgo de displasia y neoplasia, sobre todo displasia cervical y cáncer colorrectal.

El ácido fólico y principalmente la vitamina B12 son determinantes de los niveles plasmáticos de homocisteína, y existe cada vez mayor

evidencia de que los niveles séricos elevados de homocisteína constituyen un factor de riesgo vascular, aumenta el riesgo de arteriopatía periférica y estenosis carotídea^(12, 17).

El déficit de ácido fólico y de vitamina B12 provocan disfunción gonadal⁽¹²⁾.

Un 4% de pacientes con anemia perniciosa desarrollan carcinoma gástrico a lo largo de su vida, por lo que deben recibir tratamiento profiláctico y realizarse control endoscópico⁽¹⁾.

Medidas preventivas:

Debe llevarse a cabo en situaciones donde hay un consumo elevado de folatos: embarazo, niños prematuros, pacientes con hemodiálisis, cuadros hemolíticos. La administración profiláctica debe ser de 0,2 a 0,4 mg/día⁽⁴⁾. La dosis de 400 ng/día para la prevención de los defectos del tubo neural fue establecida en función de los requerimientos de la vitamina en una mujer sana. Se considera que la administración de dosis altas de ácido fólico pudiera enmascarar los signos neurológicos en casos de deficiencia de vitamina B12, por lo que la dosis máxima recomendada es de 1000 µg/día⁽¹⁸⁾.

La vitamina B12 debe administrarse profilácticamente en pacientes gastrectomizados o sometidos a resección ileal⁽¹⁾. La administración de la vitamina es de por vida ya sea para corregir o prevenir, tradicionalmente se usa la vía intramuscular con dosis diarias de 1000 µg/día durante una semana, luego inyecciones semanales por 4 semanas y después mensuales⁽⁵⁾.

CONCLUSION

En base a la bibliografía consultada podemos concluir que tanto los folatos como la vitamina B12 son componentes esenciales para el organismo humano, por lo que la carencia de estos nutrientes pueden causar no solo anemia, sino también alteraciones a nivel celular, que se ponen de manifiesto ante la gama de manifestaciones clínicas que presentan. A su vez, el déficit de los mismos, constituye un factor de riesgo para patologías cardiovasculares, oncológicas y en la mujer gestante provocar patologías neonatales.

Adquiere de esta forma suma importancia la prevención, diagnóstico correcto de las causas que producen la deficiencia de estos nutrientes, como así también el tratamiento instaurado con la consiguiente corrección de los hábitos alimentarios.

BIBLIOGRAFIA

1. De Paz R, Hernández- Navarro F. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. Nutr Hosp. Scielo Chile [en línea] 2005 [fecha de acceso 12 de Febrero de 2007]; 20 (6): URL. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000800011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

2. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, du Défaix Gómez HG. Vitamina B 12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. Biblioteca virtual de salud [en línea] 1999 [fecha de acceso 12 de Febrero de 2007]; 15 (3): URL. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol15_3_99/hih01399.htm

3. Brees MH, Berlow RW. El Manual Merk de diagnóstico y tratamiento. 10ª ed. España: Elsevier España SA, 1999; 869- 873.
4. Ruiz Franco O. Síndromes anémicos (Primera parte) Anemias carenciales. Rev Diagnóstico. Fundación instituto Hipólito Unanue [en línea] Abril- Junio de 2005 [fecha de acceso 13 de Febrero de 2007]; 44 (2); URL. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2005/abr-jun05/84-88.html>
5. Mariño Suárez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B 12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. Aten Primaria. Doyma [en línea] Octubre de 2003 [fecha de acceso 16 de Febrero de 2007]; 32 (6): URL. Disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10105&rev=27&vol=32&num=6&pag=382
6. De Paz R, Hernández- Navarro F. Recomendaciones terapéuticas. Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico. Nutr Hosp. Grupo aula médica [en línea] 2006 [fecha de acceso 20 de Abril de 2007]; 21 (1): URL. Disponible en: http://www.grupoaulamedica.com/web/nutricion/pdf/012006/012006_recomendaciones_terapeuticas.pdf
7. Soler Díaz JIA, Latorre Martínez JC, Navarro Castelló R y col. Macroцитosis y megaloblastosis, sin anemia. Anemias macrocíticas y megaloblásticas. Capítulo IV primera parte. Web médica argentina [en línea] 08 de Marzo de 2001 [fecha de acceso 20 de Abril de 2007] URL. Disponible en: <http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIALMEDICO/ANEMIAS/CAPITULO-IV-PRIMERAPARTE.pdf>.
8. Díaz Conradi A, Ruggeri Rodríguez N, Massaguer Cabrera J, Vilaseca Busca A, Artuch Iriberrí R, Englert Granell E. Anemia megaloblástica por déficit nutricional. An Pediatr. Doyma [en línea] Enero de 2007 [fecha de acceso 16 de Febrero de 2007]; 66 (1): URL. Disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10103&rev=37&vol=66&num=1&pag=96
9. Lesbia Meertens R, Liseti Solano R. Vitamina B12, ácido fólico y función mental en adultos mayores. Invest. Clin. Scielo Chile. [en línea] Marzo de 2005 [fecha de acceso 5 de Mayo de 2007]; 46 (1): URL. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0535-51332005000100007&script=sci_arttext
10. Soler Díaz JIA, Latorre Martínez JC, Navarro Castelló R y col. Macroцитosis y megaloblastosis, sin anemia. Anemias macrocíticas y megaloblásticas. Capítulo IV, segunda parte. Web médica argentina [en línea] 08 de Marzo de 2001 [fecha de acceso 20 de Abril de 2007]; URL. Disponible en: <http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIALMEDICO/ANEMIAS/CAPITULO-IV-SEGUNDAPARTE.pdf>
11. Behrens MI, Díaz V, Vásquez C, Donoso A. Demencia por déficit de vitamina B12. Caso clínico. Rev méd Chile. Scielo Chile [en línea] 2003 [20 de Abril de 2007]; 131 (8): URL. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v131n8/art12.pdf>
12. Martínez Sánchez P. Anemias por alteración de la síntesis de ADN. Anemias megaloblásticas. Medicine. Doyma. [en línea] Septiembre de 2001 [fecha de acceso 5 de Mayo de 2007]; 8 (50): URL. Disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=si&pid=13017476
13. Bilbao Garay J. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. Inf Ter Sist Nac Salud. Ministerio de sanidad y consumo [en línea] 2006 [fecha de acceso 22 de Abril de 2007]; 30 (3): URL. Disponible en: http://www.msc.es/ca/biblioPublic/publicaciones/docs/v0130_3anemiaMegaloblastica.pdf
14. Pérez V, Hertrampf E, Olivares M. Folato y vitamina B12 en pediatría: Mirada actual. Rev. Ped. Elec. [en línea] 2005 [fecha de acceso 5 de Mayo de 2007]; 2 (2): URL. Disponible en: http://www.revistapediatria.cl/vol2num2/pdf/6_folatos.pdf
15. Prieto Formoso F, Moya Medina MC, Zamora Casal A. Anemia perniciosa. Guías Clínicas. Fisterra. [en línea] 2005 [fecha de acceso 20 de Abril de 2007]; 5 (12): URL. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/PDF/Aperniciosa.pdf>
16. Monteagudo E, Cabo T, Dalmau J. Anemias nutricionales en el adolescente. Acta pediatri. Esp. [en línea] 2000 [fecha de acceso 5 de Mayo de 2007]; 58 (10): URL. Disponible en: <http://www.gastroinf.com/SecciNutri/ANEMIAS.pdf>
17. Cortés MF, Hirsch BS, de la Maza CMP. Importancia del ácido fólico en la medicina actual. Rev Méd Chile. Scielo Chile [en línea] Febrero de 2000 [fecha de acceso Junio de 2007]; 128 (2): URL. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872000000200013&script=sci_arttext
18. Martínez de Villarreal LE, Limón Benavides C, Valdéz Leal R, Sánchez Peña MA, Villarreal Pérez JZ. Efecto de la administración semanal de ácido fólico sobre los valores sanguíneos. Salud Pública Mex. Idpas International Nutrition Foundation [en línea] Marzo- Abril de 2001 [fecha de acceso 26 de Junio de 2007]; 43 (2): URL. Disponible en: <http://idpas.org/pdf/1600Efectodelaadadmin.pdf>