

De la absorción a la acción: la fisiología de la vitamina B₁₂

Yoselin Andrea Esparza-Muñiz^{a,‡}, Edith Valdez-Martínez^{a,§,*}



Resumen

En la formación de las y los estudiantes de medicina de pre y posgrado resulta fundamental fortalecer el conocimiento de la fisiología, por ser la base para comprender los mecanismos normales de funcionamiento del organismo e inferir los procesos de la pérdida de la salud. El desarrollo tecnológico en la medición de la concentración total sérica de la vitamina B₁₂, y de su fracción activa, tiene su sustento en el conocimiento fisiológico. Asimismo, dada la estrecha relación existente entre fisiología y fisiopatología, al analizar, por ejemplo, el funcionamiento de un organismo con niveles séricos anormalmente bajos o elevados de vitamina B₁₂, durante el curso de una enfermedad; el conocimiento de la fisiología de la vitamina B₁₂ facilita imaginar los sucesos/procesos biológicos internos que pudieran explicar los hallazgos clínicos y de laboratorio. Este trabajo se enfoca en la fisiología de la vitamina B₁₂, presenta

de manera fácil y lógica su estructura, su proceso de absorción, sus receptores celulares, sus proteínas transportadoras y de unión, y las rutas metabólicas clave en las que participa. Conocimiento que también puede ser usado como un ancla para futuros estudios de investigación científica.

Palabras clave: Vitamina B₁₂; cobalamina; transcobalamina; metabolismo; fisiología.

From Absorption to Action: The Physiology of Vitamin B₁₂

Abstract

In educating undergraduate and graduate medical students, it is essential to deepen their understanding of physiology, as it provides the basis for understanding the normal mechanisms of human organism function and for inferring the processes that lead to loss of health. Technological advances in the measurement of total serum vitamin B₁₂ concentration, as well as its active form, are grounded in physiological knowledge. Similarly, given the close interrelationship between physiology and pathophysiology, knowledge of vitamin B₁₂ physiology helps to elucidate the internal biological processes that may explain clinical and laboratory findings when analyzing an organism with abnormally low or high serum vitamin B₁₂ concentrations during illness or disease. This article focuses on the physiology of vitamin B₁₂ and explains its structure, absorption process, cellular receptors, binding and

^a Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

ORCID ID:

[‡] <https://orcid.org/0009-0009-0075-5255>

[§] <https://orcid.org/0000000327307005>

Recibido 27 feb 2025

Aceptado 05 nov 2025

* Autor para correspondencia: Edith Valdez-Martínez.

Correo electrónico: edith.valdez@imss.gob.mx



carrier proteins, and key metabolic pathways in a logical and easy-to-understand manner. This knowledge can also serve as a foundation for future scientific research.

Key words: Vitamin B₁₂; cobalamin; transcobalamin; metabolism; physiology.

INTRODUCCIÓN

La fisiología intenta explicar desde cómo las moléculas se comportan en las células hasta cómo los sistemas (órganos y tejidos) trabajan en conjunto, para ayudar a mantener un estado interno constante y estable, durante la progresión de la vida del ser humano. Aunque implícito, el organismo como un todo no es un sistema cerrado, es un sistema abierto que interactúa con su medio externo (su hábitat). La fisiología es, entonces, el estudio de cómo el organismo trabaja sin enfermedad durante sus interacciones con el medio externo¹.

Si bien, los seres vivos no pueden reducirse a hechos químicos y físicos, el conocimiento fisiológico basado en la experimentación científica básica (en un laboratorio) en modelos animales e *in vitro* ha ido sentando las bases para entender los procesos normales de funcionamiento de células, órganos y sistemas. De ahí que, el conocimiento de la

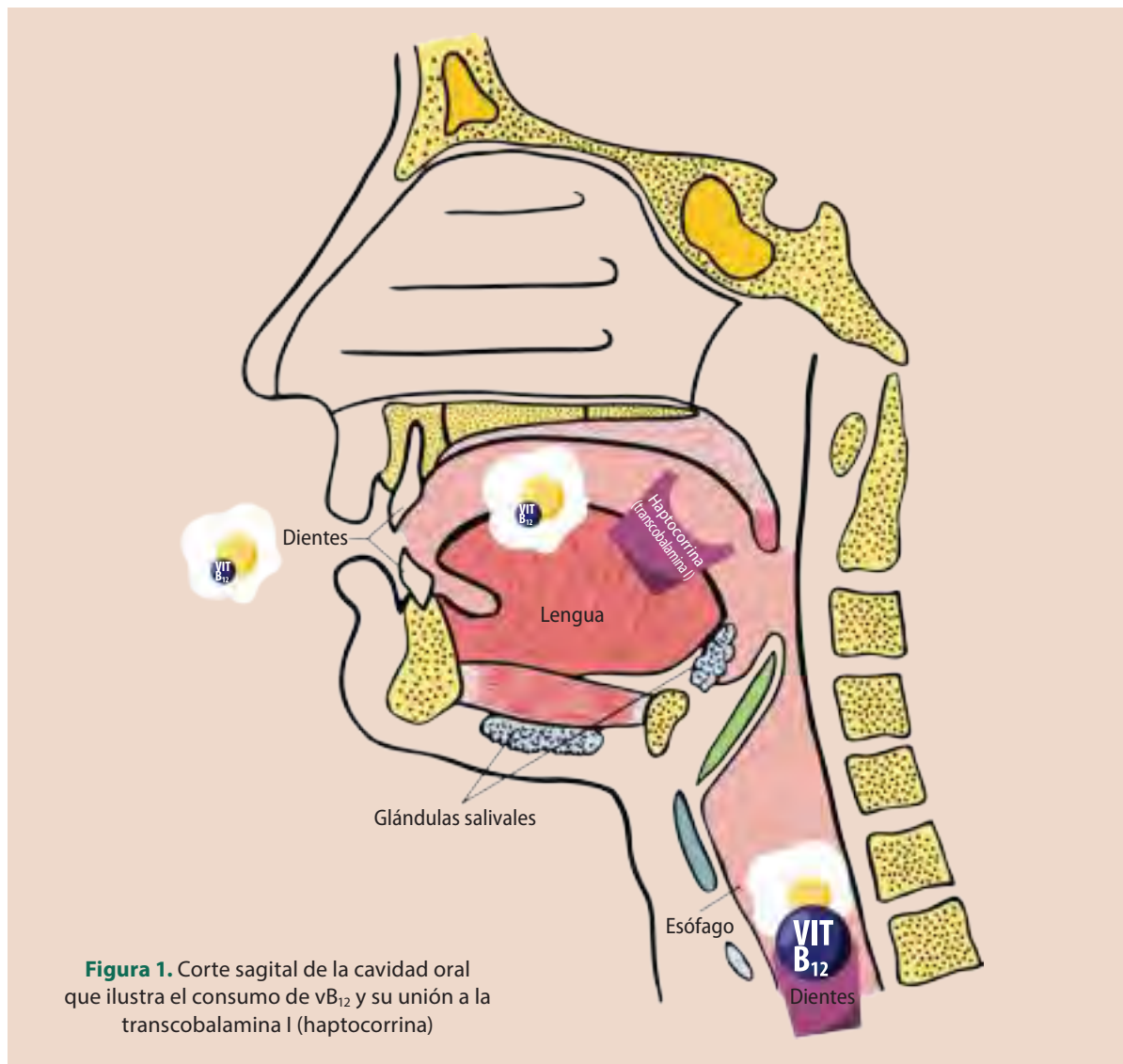
fisiología nos facilite conjeturar sobre los trastornos biológicos internos responsables de las manifestaciones clínicas².

Aunque existe una estrecha relación entre la fisiología y la fisiopatología, este trabajo se enfoca en la fisiología, específicamente en la de la vitamina B₁₂ (vB₁₂); *i.e.*, característica estructural, proceso de absorción, receptores, proteínas transportadoras y de unión, y las rutas metabólicas clave en las que participa.

Los contenidos desarrollados sobre la fisiología de la vB₁₂ en esta revisión, son relevantes para el estudiantado de medicina de pre y posgrado, y en general para el médico, porque esta vitamina es un micronutriente esencial que juega un papel vital en el metabolismo celular, en la función mitocondrial, en la síntesis de nucleótidos, y en la estabilidad del ADN³.

LA FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA B₁₂

La vB₁₂ es, también, conocida como cobalamina porque contiene cobalto en su estructura química⁴⁻⁶, tiene cuatro formas químicas principales: dos de origen natural (metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina) y dos de origen sintético (cianocobalamina e hidroxocobalamina). Estas formas



difieren en su biodisponibilidad y actividad metabólica; asimismo, en su absorción y transporte en el organismo humano⁷⁻¹¹. Este trabajo se centra en las formas químicas de origen natural.

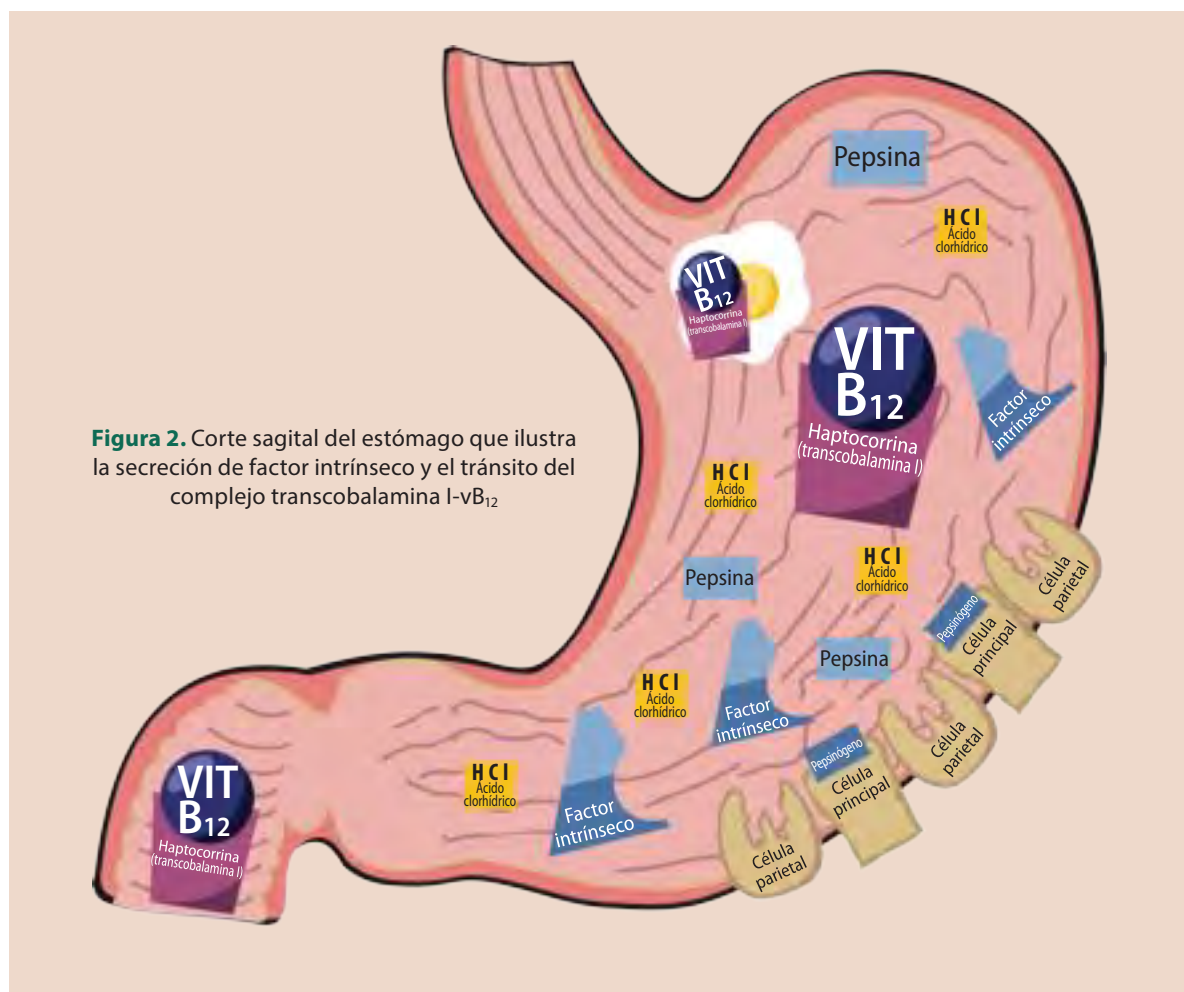
Síntesis

La microbiota intestinal de mamíferos y ovíparos sintetiza la vB₁₂: *Lactobacillus reuteri*, *Bacillus megaterium* y *Propionibacterium shermanii*^{7,12-14}. El organismo humano no realiza esta síntesis y se depende de su adquisición a través del consumo de alimentos, como carne roja, aves de corral, pescados

y mariscos; y, en menor medida, de productos lácteos y huevos, para cumplir con el requerimiento diario de ≈2-3 microgramos de vB₁₂.^{8,11}

Transporte y absorción

La vB₁₂ involucra cuatro proteínas solubles para su transporte: (i) haptocorrina, también conocida como transcobalamina I o R-binder; (ii) factor intrínseco; (iii) transcobalamina II; y (iv) transcobalamina III^{4-8,12,15,16}. Inicialmente (**figura 1**) la vB₁₂ contenida en los alimentos antes mencionados es introducida a la cavidad oral humana. La



haptocorrina, secretada por las glándulas salivales, captura a la vB₁₂ ingerida, y forma el complejo holo-haptocorrina. Este complejo protege a la vB₁₂ de la acidez del estómago durante su paso por el tracto digestivo superior^{5-8,11,12,16} (**figura 2**).

En el duodeno, la haptocorrina es degradada por las enzimas proteolíticas pancreáticas, la vB₁₂ ya liberada de ese transportador proteico puede unirse al factor intrínseco^{6-8,11,14,16-19}. El factor intrínseco se secreta por las células parietales del estómago^{6,8,19}, tiene afinidad específica por la vB₁₂ y no se une a sus análogos⁶⁻⁸. Esta forma el complejo factor intrínseco-vB₁₂ (FI-B₁₂) que transita a través del intestino hasta el íleon terminal (**figura 3**). En esta zona del íleon (**figura 4**) los receptores formados por el complejo cubilina/AMN (CUBAM)

permiten la absorción del complejo FI-B₁₂, mediante endocitosis, hacia el interior de los enterocitos. El complejo cubilina/AMN consta de dos proteínas que se coexpresan, la cubilina que se une al complejo FI-B₁₂, y la AMN (*amniionless*) con actividad endocítica^{4,6-8,12,14,20,21}. Una vez dentro de los enterocitos, el factor intrínseco es degradado en el interior de los lisosomas mediante la acción de proteasas; la vB₁₂ liberada cruza la membrana lisosomal con ayuda de las proteínas LMBD1 y ABCD4^{7,8,11,12,14,22}, para finalmente abandonar a los enterocitos y pasar al torrente sanguíneo con la ayuda de la proteína MRP-1^{12,14,23}.

En el torrente sanguíneo, ≈20% de la vB₁₂ se une a la transcobalamina II, y forma el complejo holo-transcobalamina II (holo-TC II). La transcobalamina

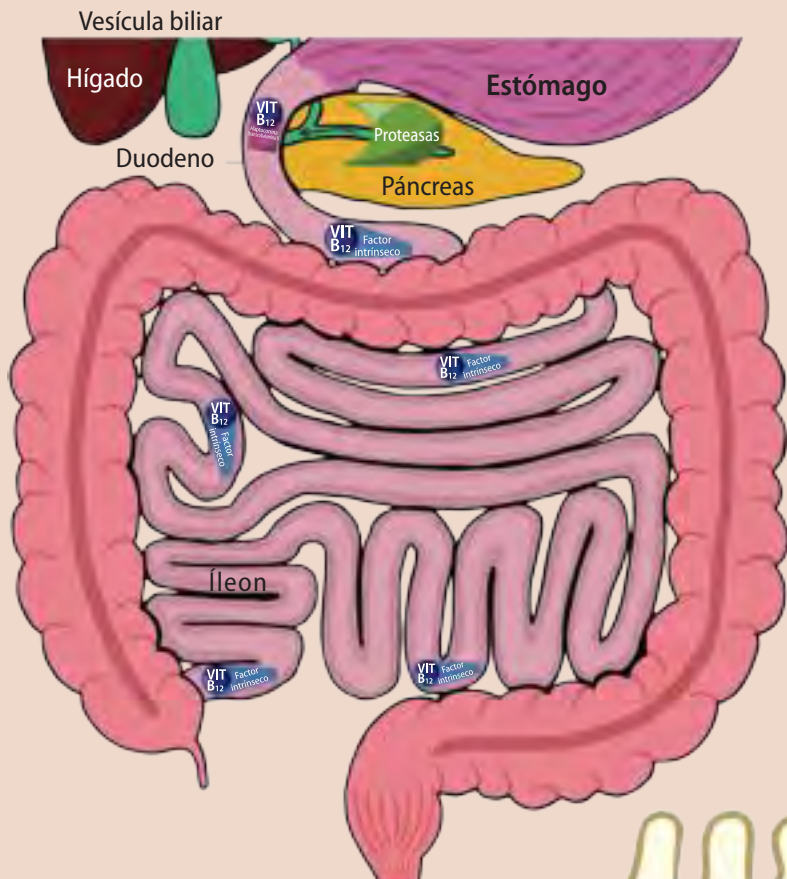
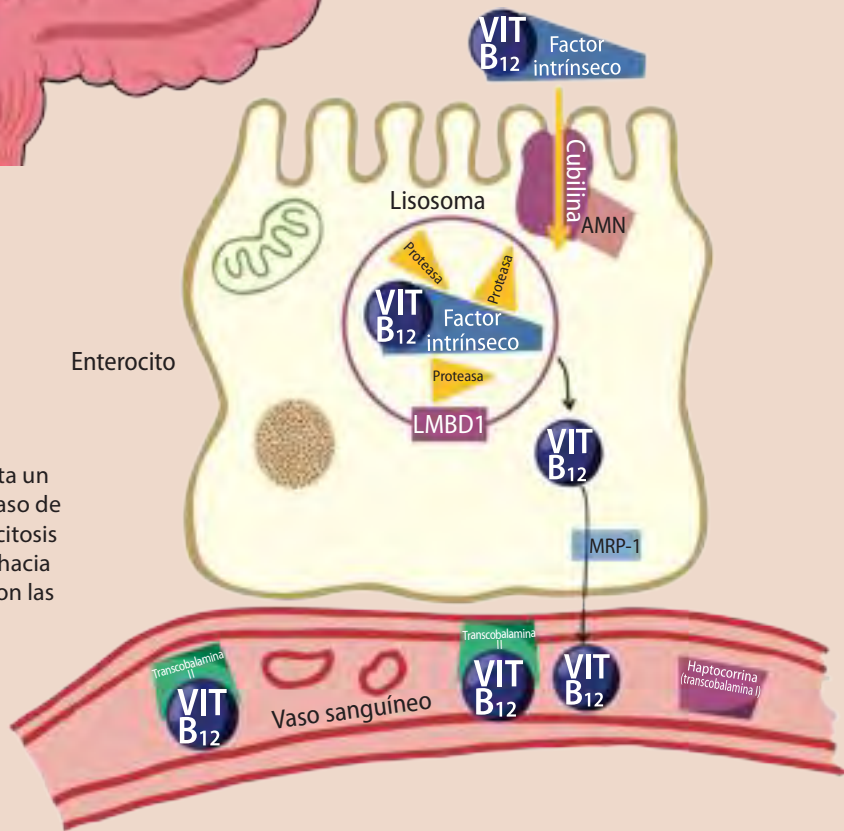


Figura 3. Corte frontal de la cavidad abdominal que muestra la secreción de proteasas pancreáticas para separar a la vB₁₂ de la transcobalamina I; y permitir la formación, en el duodeno, del complejo factor intrínseco-vB₁₂

Figura 4. Ilustración que representa un enterocito, el receptor CUBAM, el paso de la vB₁₂ a través del lisosoma, su exocitosis con la ayuda de la proteína MRP-1 hacia el torrente sanguíneo, y su unión con las transcobalaminas II y III





II es sintetizada por los hepatocitos, células endoteliales y enterocitos. El complejo holo-TCII es la fracción biológicamente activa de la vB_{12} ^{4,6,7,14,15,18,24}. La holo-TC II viaja a todos los tejidos, se une a los receptores CD320 localizados en la superficie de las células que requieren vB_{12} , principalmente en los hepatocitos. Los receptores CD320 facilitan la captación intracelular de la vB_{12} para realizar numerosos procesos bioquímicos, que se explicarán más adelante.

En los riñones, específicamente en el túbulo contorneado proximal, una gran cantidad del complejo holo-TC II es filtrado y recapturado (por endocitosis) por un receptor-transportador llamado megalina (proteína transmembranal presente en la membrana apical de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal)^{25,26}. La cantidad de reabsorción y acumulación de la vB_{12} en los lisosomas depende del estatus que la vB_{12} mantenga en el organismo; cuando los requerimientos celulares de vB_{12} están saturados se lleva a cabo la excreción de vB_{12} libre por filtración glomerular^{25,26}. El

mecanismo de salida de la vB_{12} de los lisosomas y su transporte para su uso como coenzima aún no está claramente establecido.

El restante 80% de vB_{12} circulante se une a la transcobalamina III (haptocorrina circulante producida por los granulocitos)^{4,5,7,11,24} y forma el complejo holo-transcobalamina III (holo-TC III); este complejo contiene también corrinoides. Los corrinoides tienen semejanza estructural con la vB_{12} pero no son considerados cobalaminas porque carecen de actividad enzimática como cofactores^{4,5,7,11,16}. La función exacta de la holo-TC III todavía no se comprende en su totalidad.

Los hepatocitos cuentan con receptores de asialoglicoproteínas^{3,6,12,15,19} que facilitan la captación de holo-TC II y holo-TC III y su participación en la circulación enterohepática^{7,12}. La holo-TC II y holo-TC III junto con las sales biliares se excretan hacia el duodeno. Ya en el duodeno, la vB_{12} libre se une al factor intrínseco, su subsecuente transporte y absorción sigue la misma ruta a la vB_{12} que proviene

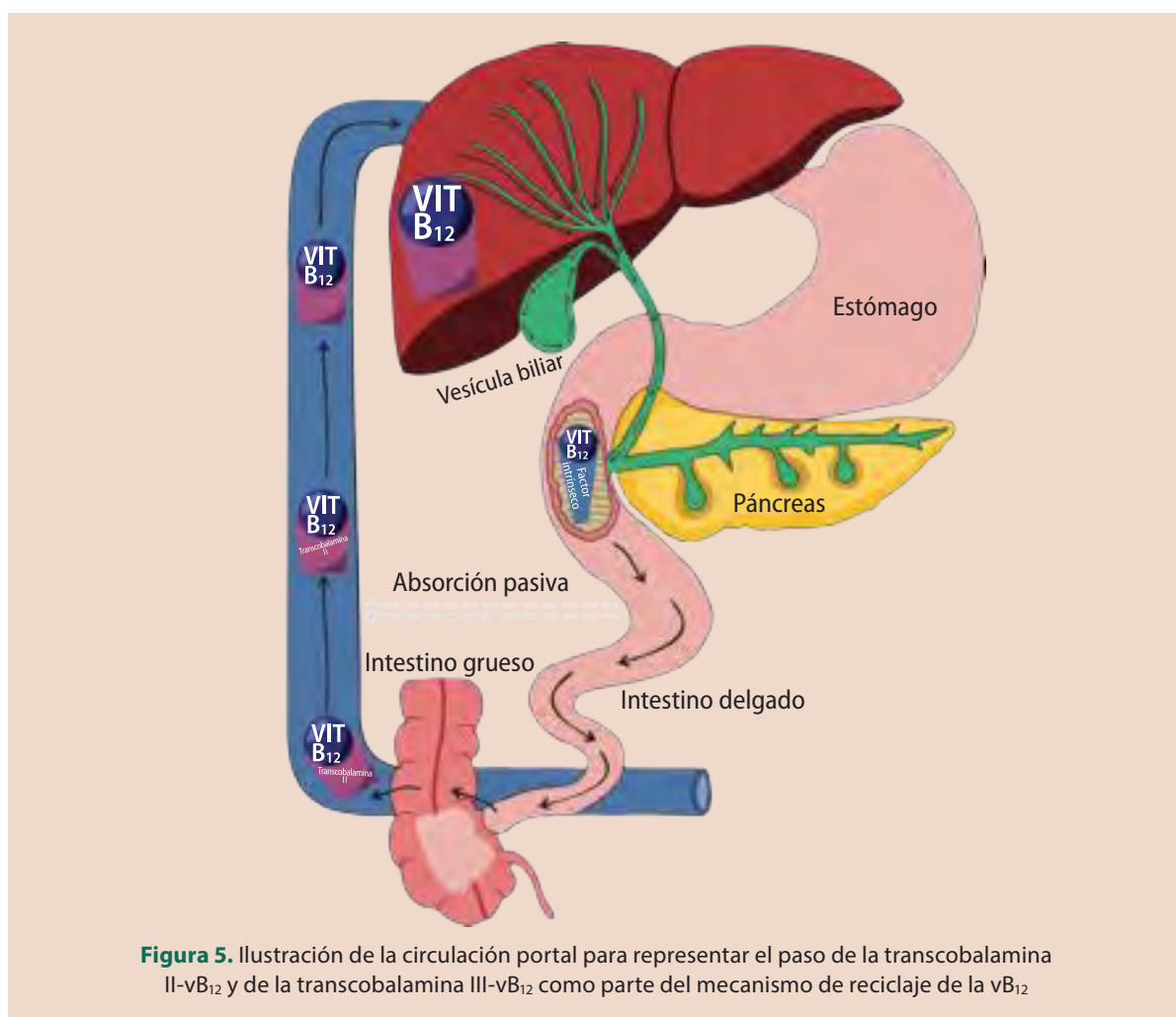


Figura 5. Ilustración de la circulación portal para representar el paso de la transcobalamina II-vB₁₂ y de la transcobalamina III-vB₁₂ como parte del mecanismo de reciclaje de la vB₁₂

de los alimentos^{8,12,20} (**figura 5**). Aproximadamente 90% de la vB₁₂ que participa en la circulación enterohepática es reabsorbida, mientras que los análogos y el resto de la vB₁₂ libre se eliminan del organismo a través de las heces^{8,12,20}.

Principales acciones

La principal acción de la vB₁₂ es la de una coenzima esencial para dos enzimas: la metionina sintetasa y la metilmalonil-CoA mutasa. La primera enzima, localizada en el citoplasma, cataliza la re-metilación de la homocisteína y su transformación a metionina. En esta transformación la vB₁₂ es utilizada como cofactor^{6-9,11,14,17}. Luego, la metionina es convertida en adenosilmetionina, compuesto que representa

la fuente de los grupos metilo para la síntesis de creatina, fosfolípidos, proteínas, lípidos, neurotransmisores, y para metilar ADN y ARN^{6,7,12,27}. Coadyuvando al mantenimiento de las funciones neurológicas, y al correcto funcionamiento y metabolismo del ADN.

La segunda enzima (metilmalonil-CoA mutasa), localizada en las mitocondrias, cataliza la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA, un compuesto esencial tanto para el ciclo de Krebs como para los procesos de succinilación que son importantes en la producción de energía celular^{3,5,7,20,28}. El succinil-CoA también es necesario en la síntesis de hemoglobina y en la formación del pigmento eritrocitario que transporta oxígeno. El succinil-CoA,

en combinación con la vitamina B6, participa en la formación de los grupos hemo, los cuales se unen con la globina para formar a la hemoglobina²⁸, y contribuye a la producción de hemoglobina y a la eritropoyesis.

¿Cómo nutre el conocimiento fisiológico de la vB_{12} a la práctica clínica?

Las aportaciones de la fisiología de la vB_{12} han contribuido a una práctica clínica de avanzada. Ejemplos hay muchos, aquí se presentan dos para ilustrar su trascendencia. Los cambios en las funciones digestivas básicas (motilidad, secreción, absorción) que ocurren en el envejecimiento conllevan una disminución en la biodisponibilidad de la vB_{12} metabólicamente activa. En la gastritis atrófica, una forma de inflamación gástrica crónica asociada con el envejecimiento²⁹, existe deterioro y pérdida de células parietales, que son las responsables de la producción de factor intrínseco, que aminoran la absorción de vB_{12} . Además, en las personas de la tercera edad la secreción pancreática exocrina está frecuentemente disminuida, lo que afecta la liberación de la vB_{12} de su unión con la haptocorrina. Los cambios degenerativos en la expresión del complejo cubilina/AMN en los enterocitos (receptores del complejo FI- vB_{12}) también contribuyen a disminuir la absorción de la vB_{12} , y la deficiencia de vB_{12} biológicamente activa implica un mal funcionamiento de las enzimas ya mencionadas: la metionina sintetasa y la metilmalonil-CoA mutasa; de ahí que, en el ámbito semiológico, el análisis de la senescencia involucre la comprensión de la fisiología de la vB_{12} en el mantenimiento de la homeostasis celular. Así, al analizar las características funcionales de la cognición, de un individuo con deterioro de esta función, se entiende, no sólo la enfermedad, sino el potencial origen de sus síntomas y las posibles áreas de intervención terapéutica.

Otro ejemplo de la utilidad de la fisiología en la práctica clínica lo muestran los niveles séricos anormalmente elevados de vB_{12} , en ausencia de suplementación, con francas manifestaciones clínicas de deficiencia de vB_{12} , tales como: dolor y entumecimiento de extremidades, problemas de coordinación motora, disminución de la concentración y



Foto: Freepik



de la memoria, etc. En los síndromes mieloproliferativos crónicos, conjunto de entidades hematológicas que se caracteriza por la proliferación de una o más líneas celulares mieloides (hematíes, células granulocíticas y/o plaquetas)³⁰, el aumento significativo en la producción de granulocitos y de células progenitoras mieloides conduce a un incremento en sangre de los niveles de transcobalamina I y transcobalamina III. Esto acrecienta la formación de los complejos holo-TC I y holo-TC III que entorpece la unión efectiva de la vB₁₂ con los receptores CD320, y por ende, la internalización de la vB₁₂ en los hepatocitos se dificulta. Esto ocasiona niveles séricos anormalmente elevados de la vB₁₂ total junto con síntomas clínicos de deficiencia. La solución a la paradoja clínica mencionada depende, entonces, de la comprensión de la fisiología de esta vitamina.

CONCLUSIÓN

La biodisponibilidad de la vB₁₂ depende de una red de proteínas presentes a lo largo del tracto digestivo. Ya en la circulación, la TCII es la proteína primariamente involucrada en la entrega de la vB₁₂ a las células. La ausencia, o la alteración funcional de alguna o varias de las proteínas participantes, causa deficiencia intracelular de vB₁₂, lo que en consecuencia llevará a desequilibrios homeostáticos que pudieran provocar enfermedades o agravar el curso clínico de la o las enfermedades ya presentes. Así, en este contexto, el conocimiento de la fisiología de la

vB₁₂ permite imaginar/conjeturar los posibles trastornos biológicos internos que explican, al menos en parte, las manifestaciones clínicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno para declarar.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado por la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación (SECTEI) de la Ciudad de México [número de subvención 1998c23].

AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan su agradecimiento a la búsqueda bibliográfica realizada por el bibliotecario Lic. José Antonio Franco Rico. También expresan su gratitud al Dr. Miguel Bedolla por la revisión del texto. ●

REFERENCIAS

- Goffette J, Simon J. The internal environment: Claude Bernard's concept and its representation in *Fantastic Voyage*. In: Muñoz B, Landers M, editors. *Anatomy and the Organization of Knowledge, 1500–1850*. London: Routledge; 2012. p. 187-206. <https://doi.org/10.4324/9781315655055>
- Tobin MJ. Why physiology is critical to the practice of medicine: a 40-year personal perspective. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):243-257. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.012>
- Mucha P, Kuś F, Cysewski D, Smoleński RT, Tomczyk M. Vitamin B₁₂ metabolism: a network of multi-protein mediated processes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(15):8021. <https://doi.org/10.3390/ijms25158021>
- Brito A, Habeych E, Silva-Zolezzi I, Galaffu N, Allen LH. Methods to assess vitamin B₁₂ bioavailability and technologies to enhance its absorption. *Nutr Rev*. 2018;76(10):778-792. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy026>
- Guéant JL, Guéant-Rodríguez RM, Alpers DH. Vitamin B₁₂ absorption and malabsorption. *Vitam Horm*. 2022;119:241-274. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.016>
- LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(2):160-168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>
- Chen X, Remacha AF, Sardà MP, Carmel R. Influence of cobalamin deficiency compared with that of cobalamin absorption on serum holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1):110-114. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.110>
- Levy J, Rodríguez-Guéant RM, Oussalah A, Jeannesson

- E, Wahl D, Ziuly S, et al. Cardiovascular manifestations of intermediate and major hyperhomocysteinemia due to vitamin B₁₂ and folate deficiency and/or inherited disorders of one-carbon metabolism: a 3.5-year retrospective cross-sectional study of consecutive patients. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(5):1157-1167. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa432>
9. Nexø E, Parkner T. Vitamin B₁₂-related biomarkers. *Food Nutr Bull*. 2024;45(1 Suppl):S28-S33. <https://doi.org/10.1177/03795721241227114>
 10. Rutsch F, Gailus S, Suormala T, Fowler B. LMBRD1: the gene for the cblF defect of vitamin B₁₂ metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):121-126. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9083-9>
 11. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21(3):113-130. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.05.001>
 12. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie*. 2016;126:52-56. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.11.006>
 13. Alpers DH, Russell-Jones G. Gastric intrinsic factor: the gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey. *Biochimie*. 2013;95(5):989-994. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.12.006>
 14. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol*. 2010;148(2):195-204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07937.x>
 15. Gopinath K, Moosa A, Mizrahi V, Warner DF. Vitamin B₁₂ metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Future Microbiol*. 2013;8(11):1405-1418. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.113>
 16. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B₁₂ status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S52-S63. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S108>
 17. Herrmann W, Herrmann M. The controversial role of homocysteine and vitamin B deficiency in cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2022;14(7):1412. <https://doi.org/10.3390/nu14071412>
 18. Hvas AM, Mørkbak AL, Nexø E. Plasma holotranscobalamin compared with plasma cobalamins for assessment of vitamin B₁₂ absorption: optimisation of a non-radioactive vitamin B₁₂ absorption test (CobaSorb). *Clin Chim Acta*. 2007;376(1-2):150-154. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.08.009>
 19. Marino M, Martini D, Ciappellano S, Brusamolino A, Gardana C, Battezzati A, et al. Cobalamin status is negatively correlated with vascular endothelial cadherin in vegetarian and vegan women with vitamin B₁₂ deficiency. *Nutr Res*. 2022;105:126-137. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.07.001>
 20. McCorvie TJ, Ferreira D, Yue WW, Froese DS. The complex machinery of human cobalamin metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(3):406-420. <https://doi.org/10.1002/jimd.12593>
 21. McDonald MK, Fritz JA, Jia D, Scheuchner D, Snyder FF, Stanislaus A, et al. Identification of ABC transporters acting in vitamin B₁₂ metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Genet Metab*. 2017;122(4):160-171. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.11.002>
 22. Obeid R, Fedosov SN, Nexø E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1364-1372. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500019>
 23. Putnam EE, Goodman AL. B vitamin acquisition by gut commensal bacteria. *PLoS Pathog*. 2020;16(1):e1008208. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008208>
 24. Bor MV, Nexø E, Hvas AM. Holo-transcobalamin concentration and transcobalamin saturation reflect recent vitamin B₁₂ absorption better than does serum vitamin B₁₂. *Clin Chem*. 2004;50(6):1043-1049. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.027458>
 25. Birn H, Willnow TE, Nielsen R, Norden AGW, Bönsch C, Moestrup SK, et al. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption and accumulation of transcobalamin-B₁₂. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(3):F408-F416. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00206.2000>
 26. Birn H. The kidney in vitamin B₁₂ and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(1):F22-F36. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00385.2005>
 27. McMahan GM, Hwang SJ, Tanner RM, Jacques PF, Selhub J, Muntner P, Fox CS. The association between vitamin B₁₂, albuminuria and reduced kidney function: an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2015;16:7. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-16-7>
 28. Stucki M, Coelho D, Suormala T, Burda P, Fowler B, Baumgartner MR. Molecular mechanisms leading to three different phenotypes in the cblD defect of intracellular cobalamin metabolism. *Hum Mol Genet*. 2012;21(6):1410-1418. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr579>
 29. Lahner E, Zagari RM, Zullo A, Di Sabatino A, Meggio A, Cesaro P, et al. Chronic atrophic gastritis: natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists (AIGO), the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED), the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1621-1632. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>
 30. Ferré OJ, Sánchez-Guijo F. Síndromes mieloproliferativos. *Medicine (Barc)*. 2016;12(21):1213-1223. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.012>