

## Demencia por deficiencia de vitamina B12: ¿Siempre hay respuesta terapéutica?

### *Dementia due to vitamin B12 deficiency – Is there always a response to therapy?*

Nilton Custodio Capuñay<sup>1,2,3</sup>, Juan Escobar Montalvo<sup>1,2</sup>, Juan Altamirano del Pozo<sup>4</sup>, Carmen Bendeziú Injante<sup>1,3</sup>, Rosa Montesinos Zevallos<sup>1,2</sup>, David Lira Mamani<sup>1,3</sup>, Eder Herrera Pérez<sup>1,2</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** La demencia por deficiencia de vitamina B12 es una causa de demencia reversible que se presenta principalmente en adultos mayores.

**Casos clínicos:** Presentamos tres pacientes quienes fueron diagnosticados de demencia, con niveles séricos bajos de vitamina B12 y recibieron tratamiento de reposición con hidroxocobalamina. Dos pacientes tuvieron mejoría clínica y uno, solo normalizó los niveles séricos de vitamina B12 sin mejoría clínica, posiblemente por una coexistencia con enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** Demencia, Vitamina B12

#### ABSTRACT

**Introduction:** Dementia due to vitamin B12 deficiency is a reversible condition which occurs more frequently in the elderly.

**Clinical cases:** We present three elderly patients who were diagnosed with dementia and low serum B12 levels, and they received therapy with hydroxocobalamin. Two patients clinically improved and only one had normalized his vitamin B12 blood levels with no clinical improvement, possibly because of the coexistence of Alzheimer's disease.

**Key words:** Dementia; vitamin B12.

#### INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 (Vit-B12) es una vitamina hidrosoluble que se absorbe a nivel del íleon distal, su reservorio principal es el hígado que almacena de 2 – 5mg de Vit-B12, que según algunos autores puede ser reservorio de Vit-B12 hasta por 3 – 5 años<sup>1</sup>. La causa más frecuente de déficit de Vit-B12 es la anemia perniciosa; otras causas son: gastrectomías totales o parciales, cáncer gastrointestinal, fístula gastrointestinal, divertículos, tuberculosis, ileítis, enfermedad celiaca, dietas vegetarianas y gastritis atrófica. La demencia puede preceder en meses o años a los cambios hematológicos, a la polineuropatía periférica, a la afectación del nervio óptico o de la médula espinal<sup>2</sup>.

Algunos autores como Stables y col<sup>3</sup> plantean que el déficit de Vit-B12 está presente hasta en un 15% de los adultos mayores. La Vit-B12 participa como cofactor en importantes reacciones bioquímicas del sistema nervioso (síntesis de neurotransmisores, síntesis de mielina y obtención de energía). La Vit-B<sub>12</sub> en su forma de metilcobalamina<sup>4,5</sup>, participa en la metilación de la homocisteína para formar metionina y en la producción del tetrahidrofolato requerido en la síntesis de ADN.

La deficiencia de Vit-B12 puede presentar varias manifestaciones neurológicas y psiquiátricas tales como demencia, encefalopatía, mielopatías, neuropatía periférica, neuropatía óptica, depresión, ansiedad, psicosis y raramente alteración en los movimientos oculares<sup>2,6,7</sup>. La deficiencia de Vit-B12 es una causa muy poco frecuente de demencia reversible, presentando un deterioro cognitivo de perfil frontosubcortical<sup>8</sup>.

En los servicios de neurología a nivel mundial se solicita el dosaje sérico de Vit-B12 como uno de los exámenes auxiliares en pacientes con deterioro cognitivo; sin embargo, se postula que los marcadores más específicos para detectar deficiencia de Vit-B12 son los dosajes séricos de homocisteína y ácido metilmalónico<sup>3,7,9</sup>. Existen discrepancias sobre la utilidad de la reposición de los niveles séricos de Vit-B12 en la recuperación del rendimiento cognitivo, sin embargo hasta la fecha se recomienda la administración de Vit-B12 en forma parenteral a los pacientes diagnosticados con esta deficiencia.

#### PRESENTACIÓN DE CASOS

Presentamos 3 casos clínicos de pacientes con deterioro cognitivo que durante la evaluación protocolizada en el Servicio de Neurología presentaron niveles séricos disminuidos de Vit-B12 y la respuesta terapéutica al tratamiento de reposición

##### Caso N° 1:

Paciente de sexo femenino de 78 años de edad con antecedente de hipertensión arterial (HTA) e hipotiroidismo en tratamiento regular, con un tiempo de enfermedad de 10 meses caracterizado por olvidos frecuentes de nombres de objetos comunes, nombres de familiares que no viven con ella; agitación paranoide y desorientación espacial. En la evaluación neurológica se realizó el diagnóstico de demencia, con un Mini Mental State Examination (MMSE) de 18/30 y de 1/10 para la prueba de dibujo del reloj-versión de Manos (PDR-M) (ver Tabla 1.).

El nivel sérico de VitB12 fue de 38 pg/dl, los otros exámenes de laboratorio e imagenología del protocolo para etiología de demencia fueron normales. Se inició el tratamiento con la administración intramuscular de 1000

1 Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia, Clínica Internacional. Lima-Perú.

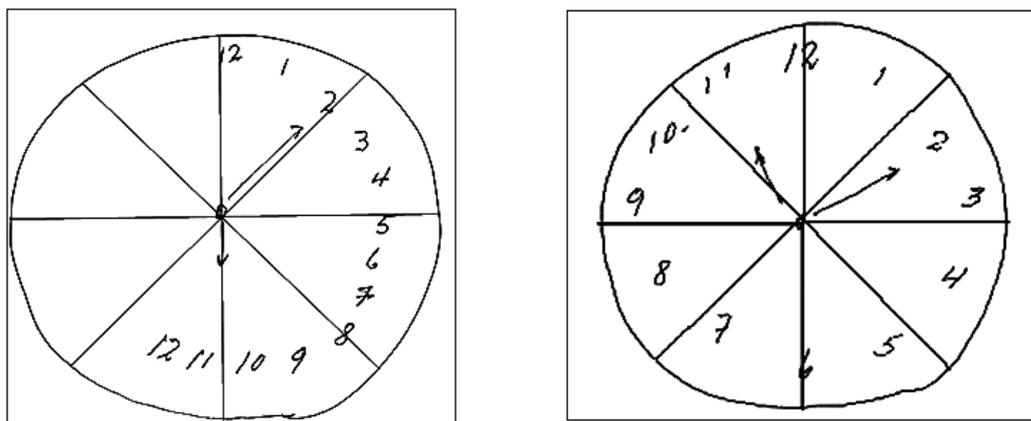
2 Unidad de Investigación, Clínica Internacional. Lima - Perú

3 Servicio de Neurología, Clínica Internacional. Lima-Perú

4 Servicio de Neurología, Clínica Anglo Americana. Lima-Perú

**Tabla 1.**  
**Resultados de Pruebas Neuropsicológicas en el pre-tratamiento aplicadas en los tres casos**

Puntajes	MMSE (30)	PDR (10)	Span de Dígitos (28)	Recuerdo Inmediato (56)	Recuerdo Retrasado (56)	Copia de Dígitos (165)	Fluencia Verbal (100)
Caso 1	18	1	14	18	3	98	25
Caso 2	22	1	16	36	10	56	68
Caso 3	14	1	8	32	5	76	30



**Figura 1**  
**Prueba del Dibujo del Reloj Pre y Posttratamiento en el Caso 1**  
Pre tratamiento: puntaje de 1 para la PDR; deterioro cognitivo (izquierda)  
Post tratamiento: puntaje de 10 para la PDR; normal (derecha)

UI de hidroxicoBALAMINA diariamente por 2 semanas y posteriormente 1000 UI mensualmente como dosis de mantenimiento. Luego del tratamiento, el paciente presentó una notable mejoría clínica neuropsicológica (figura N°1).

#### Caso N° 2:

Paciente de sexo masculino de 62 años de edad con antecedente de HTA y gastritis crónica en tratamiento regular, con tiempo de enfermedad de 2 años con síntomas progresivos caracterizados por olvido de citas, prosopagnosia y desorientación espacial quien a la evaluación neuropsicológica presentó puntuaciones de 22/30 para el MMSE y de 1/10 en la PDR-M; con diagnóstico de demencia. Se obtuvo un nivel sérico de Vit-B12 de 60 pg/dl, con otros resultados de laboratorio e imágenes cerebrales dentro de valores normales. Recibió el mismo esquema de tratamiento para deficiencia de Vit-B12, con notable mejoría clínica y neuropsicológica.

#### Caso N° 3:

Paciente de sexo masculino de 74 años de edad sin antecedentes patológicos, con un tiempo de enfermedad de 2 años caracterizado por pérdida de interés por sus actividades rutinarias, olvidos frecuentes, desorientación espacial y además en los 3 últimos meses presenta

alucinaciones visuales. Obtuvo un puntaje de 14/30 para el MMSE y de 1/10 para la PDR-M con diagnóstico de demencia. Se obtuvo un nivel sérico de Vit-B12 de 94 pg/dl, con otros resultados de laboratorio e imágenes cerebrales dentro de valores normales. Recibió el mismo esquema de tratamiento para deficiencia de Vit-B12, sin mejoría clínica ni neuropsicológica.

#### DISCUSIÓN

Desde Leichtenstern y Lichtheim<sup>10</sup>, quienes a fines de los años 1800 describen la asociación entre enfermedades neurológicas y anemia megaloblástica, Russel y col.<sup>11,12</sup> quienes en 1900 acuñan el término Degeneración Subaguda Combinada en la primera mitad del siglo 20, hasta la actualidad la asociación entre los casos de deficiencia de Vit-B12 y la patología neurológica no pierde importancia. Los casos de demencia por deficiencia de VitB12 corresponden al 1% del total de diagnóstico de demencia<sup>13</sup>.

El presente reporte de casos busca describir las variaciones en la respuesta terapéutica de los pacientes que presentan deterioro cognitivo y deficiencia de Vit-B12. Lindenbaum et al,<sup>2</sup> y Heaton<sup>15</sup> mostraron que ancianos con deficiencia de Vit-B12 y deterioro cognitivo en muchos casos, aunque no en todos, los trastornos cognitivos revertían al corregir los niveles de Vit-B12. Los estudios de Seal<sup>3,16</sup> y Van

**Tabla 2.**  
Niveles séricos de VB12 y mejoría clínica post-tratamiento

VB12/ Rpta al Tto	VB12 Sérica (pg/dl)*		Mejoría clínica Post-Tto
	Antes	Después	
Caso 1	38	356	Sí
Caso 2	60	478	Sí
Caso 3	92	465	No

\* El rango normal de VB12 oscila entre 300-350 pg/dl

Dyck y col.<sup>17</sup> de personas con demencia y niveles séricos bajos de Vit-B12, no hallaron resultados estadísticamente significativos de los síntomas psiquiátricos ni cognitivos después del tratamiento con suplementos con Vit-B12 comparado con placebo.

Las características clínicas de los 3 casos revisados no difieren de otros trabajos publicados<sup>1,13</sup> comportándose como demencia de tipo subcortical con la particularidad de la presencia de síntomas psicóticos como agitación psicomotriz y alucinaciones; se encuentran igualmente alteraciones cognitivas: cambios en la memoria, la concentración, la categorización, y el rendimiento visual y espacial. El lenguaje suele estar preservado aunque puede haber algunos problemas en la denominación.

En estudios de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) y deficiencia de Vit-B12 la mejoría clínica no se presenta luego de la administración de Vit-B12<sup>2,10</sup>. Es importante considerar que el déficit de Vit-B12 puede no ser el único causante del deterioro cognitivo debido a que en los adultos mayores existe una elevada incidencia de EA; nuestro tercer caso pudo tener coexistencia de ambas patologías motivo por el cual no respondió con el tratamiento correctivo de Vit-B12.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clinic Proc* 1994; 69:181-186.
2. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC M, Garrett TJ, Podell ER et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-1728.
3. Stabler Sp, Lindenbaum J, Allen RH. Vitamin B-12 deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am J Clin Nutr* 1997;66:741-749.

4. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
5. Fasbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Froschen S, Hennerici M. Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Lancet* 1999; 353: 1856-1857.
6. Morriss M., Schneider J., Tangney C. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimer dis* 2006; 9: 429-433.
7. Akdal G. Is Vitamin B12 Level Significant? *J Neurol Sci* 2007;24(2):102-103.
8. Joynt RJ, Shoulson I. Dementia. En: Clinical neuropsychology, KM Heilman y E Valenstein eds. 2th. Ed Oxford University Press, New York 1985.
9. Aaron S., Kumar S., Vijayan J., Jacob J., Alexander M., Gnanamuthu C. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* 2005;53:55-58.
10. Leichtenstein O. About perniciose progressive anemia in tabes. *German Medical Weekly*. 1884;10:849-850.
11. Russell JSR, Batten FE, Collier J. Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brain*. 1900;23 (1):39-110.
12. Kunze K, Leitenmaier K. Vitamin B12 deficiency and subacute combined degeneration of the spinal cord. En: PJ Vinken y GW Bruyn eds: Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland Publ Co, 1976; 28: 141-98.
13. Clarfield AM. The reversible dementia do they reverse. *Ann Intern Med* 1988;109:476-85.
14. Gülden Akdal a; Görsev G. Yener a; Pinar Kurt a. Treatment responsive executive and behavioral dysfunction associated with Vitamin B12 deficiency. *Neurocase* 2008, 14: 2, 147-150.
15. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991;70:229-45.
16. Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J. A randomized double blind placebo controlled study of Oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitaminB12 concentrations. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(1):146-151.
17. Van Dyck C., Lyness J., Rohrbaugh R., Siegal A. Cognitive and psychiatric effects of vitamin B12 replacement in dementia with low serum B12 levels: a nursing home study. *International Psychogeriatrics* 2009;21(1):138-147.
18. Fourniere De LF, Ferry M, Cnockaet X, Chahwakillian A,Hugonot DL,Baumann F.

et al. D. Vitamin B12 deficiency and dementia a multicenter epidemiologic and therapeutic study preliminary therapeutic trial. *Semaine Dès Hopitaux* 1997;73(5-6):133-140.

## CORRESPONDENCIA

Nilton Custodio Capuñay