



## Las lesiones orales lineales son un signo temprano de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

### Linear oral lesions are an early sign of vitamin B<sub>12</sub> deficiency.

Saray Aranda-Romo,<sup>1,2</sup> Francisco Javier Aguilar-Zapata,<sup>1</sup> Francisco Javier Tejeda-Nava,<sup>1</sup> Alan Roger Dos Santos-Silva,<sup>3</sup> Othoniel Hugo Aragón-Martínez,<sup>2</sup> Juan Antonio Cepeda-Bravo<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las lesiones eritematosas orales lineales se consideran signos tempranos de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; establecer un diagnóstico oportuno evita secuelas neurológicas.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino con diabetes mellitus tipo 2 en control con metformina desde hacía 6 años, el cual manifestó ardor y dolor en la cavidad oral de 6 meses de evolución, multitratado sin respuesta a las terapias indicadas. Se identificaron lesiones eritematosas orales lineales en diferentes zonas de la mucosa bucal, se estableció el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, sin anemia megaloblástica. A dos años de su seguimiento se encuentra libre de lesiones y la diabetes mellitus tipo 2 bajo control.

**CONCLUSIONES:** Las lesiones eritematosas orales lineales en la mucosa bucal son un signo temprano de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con metformina por períodos prolongados.

**PALABRAS CLAVE:** Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; diabetes mellitus tipo 2; mucosa bucal; metformina.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Linear oral erythematous lesions are considered early signs of vitamin B<sub>12</sub> deficiency; establishing an opportune diagnosis avoids neurological sequelae.

**CLINICAL CASE:** A 60-year-old male patient with type 2 diabetes mellitus in control with metformin for 6 years, who presented burning and pain in the oral cavity of 6 months of evolution, multi-treated without improvement to the indicated therapies. Linear oral erythematous lesions were identified in different areas of the buccal mucosa, a diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> deficiency was established, without megaloblastic anemia. Two years after his follow-up, he was free of lesions and type 2 diabetes mellitus under control.

**CONCLUSIONS:** Linear erythematous oral lesions on the buccal mucosa are an early sign of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with diabetes mellitus 2 receiving metformin treatment for prolonged periods.

**KEYWORDS:** Vitamin B<sub>12</sub> deficiency; Type 2 diabetes mellitus; Buccal mucosa; Metformin.

<sup>1,2</sup> Clínica de Diagnóstico, Posgrado de Periodoncia, Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

<sup>3</sup> Departamento de diagnóstico oral, Escuela de Odontología Piracicaba Campinas, São Paulo, Brasil.

**Recibido:** 5 de septiembre 2020

**Aceptado:** 2 de mayo 2021

#### Correspondencia

Saray Aranda Romo  
sarayaranda@fest.uaslp.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Aranda-Romo S, Aguilar-Zapata FJ, Tejeda-Nava FJ, Dos Santos-Silva AR,

Aragón-Martínez OH, Cepeda-Bravo JA.

Las lesiones orales lineales son un signo

temprano de deficiencia de vitamina

B<sub>12</sub>. Med Int Méx 2023; 39 (1): 178-183.



## ANTECEDENTES

La metformina es el medicamento de elección para el control de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus 2,<sup>1,2</sup> en el mercado existe una gran variedad de medicamentos de patente, así como genéricos intercambiables (GI). Éstos tienen la misma dosis, efectos, efectos adversos y rutas de administración que los de patente, pero con precios más económicos, por tal motivo un gran porcentaje de la población decide utilizarlos para el control de enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus 2.<sup>3</sup>

La administración de este medicamento por períodos prolongados puede ocasionar efectos adversos.<sup>2</sup> Uno de los efectos adversos descritos ampliamente es la reducción de la motilidad intestinal, lo que lleva al excesivo crecimiento de bacterias o disbiosis (la disbiosis o disbacteriosis es una alteración en la composición o funciones de los microorganismos que habitan en el intestino) y resulta en una mala absorción intestinal de la vitamina B<sub>12</sub>.<sup>4,5</sup> La asociación de manifestaciones orales, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y anemia megaloblástica es bien conocida.<sup>6</sup> Los signos no son específicos; sin embargo, la estomatodinia, glositis, queilitis angular y mucositis con eritema difuso, entre otros, se han reportado previamente.<sup>6,7</sup> Las lesiones eritematosas orales lineales aparecen en raras ocasiones antes de que se encuentren marcadores sistémicos de anemia o, incluso, efectos más severos, como la neuropatía;<sup>8</sup> por tal motivo es de vital importancia llevar a cabo la exploración sistemática de la mucosa bucal en pacientes diabéticos bajo tratamiento con metformina, con la finalidad de identificar signos y síntomas sugerentes de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Es necesario llevar un tratamiento multidisciplinario integral de estos pacientes mediante una comunicación constante entre el médico tratante y el especialista en medicina bucal. Se comunica un caso de lesiones eritematosas orales lineales de 6 meses de evolu-

ción asociadas con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, sin anemia megaloblástica en un paciente con diabetes mellitus 2, en control con metformina (GI) multitratado por varios especialistas sin respuesta a las terapias indicadas.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad que acudió a consulta por padecer odinofagia, dificultad para comer ciertos alimentos, sensación de ardor en ciertas zonas de la boca, especialmente en la orofaringe y la lengua. Entre los antecedentes médicos de importancia destacó diabetes mellitus tipo 2 de 6 años de evolución, solo había sido medicado con Imalet (metformina 500 mg/glibenclamida 2 mg). Seis meses antes inició con glosodinia y odinofagia posterior al cambio de su medicamento por uno GI, que él decidió comprar. Acudió a consulta con distintos profesionales de la salud y fue medicado con antibióticos, antihistamínicos, antimicóticos, antivirales y talidomida sin evolución favorable. En la exploración intraoral se observaron múltiples lesiones eritematosas lineales, principalmente en el paladar blando, la mucosa yugal bilateral y el vientre de la lengua (**Figuras 1 y 2**). Se plantearon como diagnósticos diferenciales candidiasis eritematosa, enfermedad liquenoides oral, pénfigo, penfigoide y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. En los estudios de laboratorio se identificaron los siguientes valores alterados: glucosa 200 mg/dL, triglicéridos 195 mg/mL, vitamina B<sub>12</sub> 159 pg/dL, vitamina D 19 ng/dL. Biometría hemática sin alteraciones. Con base en la historia clínica, las manifestaciones orales y los estudios de laboratorio se estableció el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Se indicó en primer lugar interconsulta con médico tratante para solicitar la valoración del paciente y su medicación, se informó, además, del efecto adverso en la cavidad oral de la metformina (GI). Adicionalmente, se prescribió hidroxocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) a dosis de 10,000 µg, 100 mg



**Figura 1.** Lesiones eritematosas lineales en el paladar blando, la mucosa yugal y el viente de la lengua.



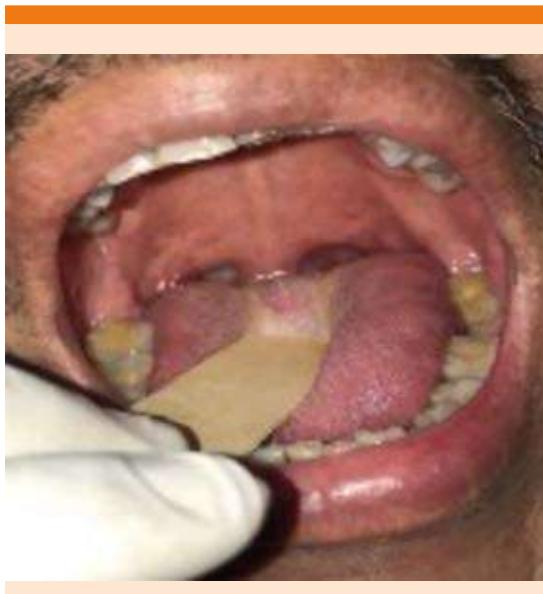
**Figura 2.** Lesiones eritematosas lineales en la mucosa yugal y el viente de la lengua.

de clorhidrato de tiamina (vitamina B1) y 50 mg de clorhidrato de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) [Bedyoecta Tri] vía IM una vez a la semana durante 5 semanas y vitamina D3 2000 UI diariamente. A la semana se observó disminución de las lesiones eritematosas y en 2 semanas las lesiones desaparecieron en su totalidad (**Figuras 3 y 4**). A dos años de seguimiento el paciente se encuentra libre de lesiones, en control con su medicamento de patente (metformina 500 mg glibenclamida 2 mg, Imalet) y estricto control nutricional. Las cifras base de glucosa se mantienen estables en un rango de 93-125.

## DISCUSIÓN

Se comunica un caso de lesiones eritematosas orales lineales como signo temprano de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, sin anemia megaloblástica evidente en un paciente con diabetes

mellitus 2 en control con MF durante 6 años. Es de nuestro conocimiento que no existe un reporte previo en este grupo de pacientes. La anemia megaloblástica, síntomas gastrointestinales o glositis y síntomas neuropsiquiátricos se consideran signos clásicos de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; es importante el diagnóstico oportuno, ya que los signos neurológicos pueden ser irreversibles.<sup>9</sup> No obstante, la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> puede causar manifestaciones orales clásicas, como la glositis de Hunter (en un 25% de los casos) y no específicas, que incluyen glosodinia, úlceras recurrentes, parestesia, ardor, prurito, disgeusia, xerostomía, mucositis y queilitis.<sup>6</sup> Se ha sugerido que las lesiones eritematosas orales lineales corresponden a un estado inflamatorio inicial de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, a medida que esto avanza aparece la atrofia de las papilas en más de la mitad de la lengua.<sup>10</sup>



**Figura 3.** Alivio de las lesiones eritematosas lineales en el paladar blando y la lengua.



**Figura 4.** Alivio de las lesiones eritematosas lineales en la mucosa yugal.

Esto coincide con las características clínicas orales de este paciente, por tal motivo no se identificó la deficiencia; es importante mencionar que la concentración plasmática de vitamina

B<sub>12</sub> en el paciente fue de 159 pg/mL, los valores normales se consideran de 160 a 970 pg/mL, lo que confirma que era un signo oral temprano de la deficiencia y las lesiones eritematosas orales lineales no estaban relacionadas con otras enfermedades infecciosas, como candidiasis oral, la cual se descartó porque el paciente ya había recibido tratamiento con antimicóticos sin alivio del cuadro. Por otro lado, no se llevó a cabo la toma de biopsia debido a que mediante la historia clínica completa y solicitud de análisis de laboratorio fue posible identificar la causa de las lesiones eritematosas orales lineales. La detección sérica de vitamina B<sub>12</sub> puede estar justificada en pacientes con uno o más factores de riesgo, como resecciones del intestino delgado o gástrico, enfermedad inflamatoria intestinal, administración de metformina durante más de cuatro meses, administración de inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de histamina H<sub>2</sub> durante más de 12 meses, ser vegano o vegetariano estricto y adultos mayores de 75 años. La medición del ácido metilmalónico sérico debe usarse para confirmar la deficiencia en pacientes asintomáticos de alto riesgo con concentraciones normales bajas de vitamina B<sub>12</sub>.<sup>4</sup>

Graells y colaboradores<sup>10</sup> reportaron 4 casos clínicos de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> sin anemia, pero con evidencia de macrocitosis; en este paciente no se identificó macrocitosis, además, no reportan pacientes con deficiencia debido a la metformina. Las manifestaciones orales fueron inespecíficas y los valores de laboratorio normales, por tal motivo el diagnóstico y tratamiento de este paciente se retrasó durante 6 meses, esto coincide con lo reportado previamente en la bibliografía, en donde el diagnóstico se establece en un periodo de uno a 72 meses. El paciente acudió con diversos especialistas del área médica y recibió múltiples tratamientos sin mejoría; los medicamentos que son prescritos frecuentemente en estos pacientes son los antimicóticos debido a la apariencia eritematosa

de las lesiones, en este caso se prescribieron, además, antibióticos, antivirales y talidomida. La administración indiscriminada de estos fármacos puede llevar a efectos adversos indeseables para el paciente, por lo que se sugiere evitar prescribir medicamentos hasta tener un diagnóstico certero de las lesiones. Las lesiones eritematosas en pacientes con diabetes mellitus 2 y administración prolongada de metformina deben considerarse un monitor clínico para establecer el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, sobre todo en estadios iniciales; ante la sospecha se recomienda realizar la determinación de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, en este caso no se contó con la determinación de ácido fólico, pero fue evidente la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> para establecer el diagnóstico y manejo del paciente. La administración oral de altas dosis de vitamina B<sub>12</sub> (1 a 2 mg al día) es tan eficaz como la administración intramuscular para corregir la anemia y los síntomas neurológicos. La terapia intramuscular conduce a una mejoría más rápida y debe considerarse en pacientes con deficiencia grave o síntomas neurológicos graves.<sup>4,9</sup>

Por otro lado, es difícil saber si la deficiencia se debió a la administración prolongada de la metformina o al cambio de medicamento por un GI. Los diabéticos tratados con metformina durante un periodo prolongado y dosis más altas se asocian con concentraciones más bajas de vitamina B<sub>12</sub> y neuropatía periférica más grave.<sup>2</sup>

La administración de GI se considera segura de acuerdo con el estudio publicado por Field y colaboradores.<sup>7</sup> Sin embargo, Faasse y su grupo<sup>11</sup> reportan un incremento en efectos adversos en pacientes que reciben fármacos GI. Tras la evaluación médica el paciente continuó su control de diabetes con Imalet, estricto control nutricional, y a dos años de seguimiento se mantiene sin lesiones orales. Debido al incremento de pacientes con diabetes mellitus y administración

de metformina (GI), es necesario llevar a cabo una revisión minuciosa de la cavidad oral por parte de los médicos tratantes y, en caso de identificar cualquier signo o síntoma oral, establecer un diagnóstico adecuado y tratamiento de estos pacientes, ya que al tener dolor en la boca la alimentación se ve afectada y, por ende, su salud sistémica. El establecimiento de un equipo multidisciplinario médico-odontológico es necesario para el seguimiento y control de los pacientes con diabetes mellitus 2.

Las lesiones eritematosas orales lineales en la mucosa bucal son un signo temprano de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con metformina por periodos prolongados; la identificación y el diagnóstico y tratamiento correctos deben llevarse a cabo de manera multidisciplinaria.

## REFERENCIAS

1. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetología* 2017; 60 (9): 1586-93. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x.
2. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetología* 2016; 59 (3): 426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
3. Das M, Choudhury S, Maity S, Hazra A, Pradhan T, Pal A, et al. Generic versus branded medicines: An observational study among patients with chronic diseases attending a public hospital outpatient department. *J Nat Sci Biol Med* 2017; 8 (1): 26-31. doi: 10.4103/0976-9668.198351.
4. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND): Vitamin B-12 review. *J Nutr* 2018; 148 (Suppl\_4): 1995S-2027S. doi: 10.1093/jn/nxy201.
5. Sansome DJ, Xie C, Veedfeld S, Horowitz M, Rayner CK, Wu T. Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22 (2): 141-8. <https://doi.org/10.1111/dom.13869>.
6. Pétavy-Catala C, Fontès V, Gironet N, Hüttenberger B, Lorette G, Vaillant L. [Clinical manifestations of the mouth revealing Vitamin B12 deficiency before the onset of anemia]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130 (2 Pt 1): 191-4.
7. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995; 24 (10): 468-70. doi: 10.1111/j.1600-0714.1995.tb01136.x.



8. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120 (2): 915-26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7>.
9. Babior BM, Bunn HF. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 1991: 1523-9.
10. Graells J, Ojeda RM, Muniesa C, Gonzalez J, Saavedra J. Glossitis with linear lesions: an early sign of vitamin B12 deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (3): 498-500. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.011>.
11. Faasse K, Cundy T, Gamble G, Petrie KJ. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med* 2013; 75 (1): 90-6. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182738826.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.