



¿Existe una verdadera relación entre demencia y vitamina B12?

Aray-Andrade MM^a, Navarrete-Borja AC^b, Villacís-Álava C^b

Resumen

Introducción

La demencia crónica es una enfermedad neurológica caracterizada por una progresiva disminución del nivel cognitivo, ésta afecta considerablemente el estilo de vida del paciente limitándolo en sus actividades cotidianas. La Organización Mundial de la Salud estima que 25 a 29 millones de personas en el mundo sufren demencia. Existen diferentes factores de riesgo como el fumar, consumir alcohol, edad avanzada y antecedente de eventos vasculares cerebrales y deficiencias nutricionales como la deficiencia de vitamina B12.

Objetivo

Analizar la relación entre la demencia y el déficit de vitamina B12, así como el uso de suplementos de vitamina B12 como tratamiento del déficit cognitivo en pacientes de edad avanzada.

Material y Métodos

Se realizó una búsqueda en MEDLINE-PUBMED, REDALYC, DIALNET, BIOMED CENTRAL, SciELO, PLOS MEDICINE, Cochrane BVS, EMBASE utilizando descriptores sensibles que puedan captar todos los estudios referentes a la relación entre demencia y vitamina B12. Se procede a seleccionar aquellos estudios en los que se muestre una relación importante.

Resultados

Se encontraron 11 artículos referentes a la relación entre demencia y vitamina B12; de los cuales 3 eran artículos de revisión, 2 eran estudios de caso control, 3 revisiones sistemáticas y 3 artículos originales. En 6 estudios los pacientes con niveles bajos identificados de vitamina B12, recibieron como terapia dosis altas de esta misma sustancia. Existe una gran variabilidad en la duración del tratamiento.

Conclusión

Existe evidencia de la relación entre el déficit de vitamina B12 y el desarrollo de deterioro cognitivo leve a demencia, sin embargo no es estadísticamente significativa. Se necesitan más investigaciones sobre su uso terapéutico.

Palabras clave: Demencia, vitamina B12.

a. Química Farmacéutica, Máster en Nutrición y Dietética, Docente Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Espíritu Santo-Ecuador.
b. Escuela de Medicina, Universidad Espíritu Santo-Ecuador.

Autor para correspondencia

Ana Carolina Navarrete Borja. Escuela de Medicina Leonidas Ortega Moreira de la Universidad Espíritu Santo, Ecuador. Domicilio: Urbanización Guayaquil Tenis km 4 vía Samborondón, Guayas. Ecuador. Teléfono: 593999481096 Contacto al correo electrónico: anacarolinanavarrete@hotmail.com

Is there a true relation between dementia and vitamin B12?

Abstract

Introduction.

Dementia is a progressive neurological disease that causes cognitive impairment causing limitation in patient's life. The World Health Organization estimates that 25-29 millions of people have dementia. There are different risk factors like smoking, alcoholism, age, strokes and nutritional deficiencies like vitamin B12 deficiency.

Objective.

To analyze through a systematic revision the relation between dementia and the deficiency of vitamin B12, as well as the proper use of vitamin B12 supplements as treatment for cognitive deficiency in advanced age patients.

Material y Methods.

A search in the MEDLINE-PUBMED, REDALYC, DIALNET, BIOMED CENTRAL, Scielo, PLOS MEDICINE, Cochrane BVS, EMBASE databases using the sensitive descriptors that may capture all the related studies to dementia and vitamin B12. Thereafter, select the studies showing an important relation.

Results.

Only 11 studies showed relation to dementia and vitamin B12; 3 of which were revision articles, 2 were case-control studies, 3 systematic revisions and 3 original articles. In the majority of studies the patients with identified low levels of vitamin B1 received a high dose of the same substance. There is a big variability in the duration of the treatment.

Conclusion.

Despite there is no statistically significant data, there is evidence of a group of patients having deficiency of vitamin B12 and developing slight cognitive decline or even dementia. More research is needed on its therapeutic use.

Key Words: Dementia, vitamin B12.

Introducción

La demencia crónica es una enfermedad neurológica caracterizada por una progresiva disminución del nivel cognitivo, ésta afecta considerablemente el estilo de vida del paciente limitándolo en sus actividades cotidianas. La Organización Mundial de la Salud estima que 25 a 29 millones de personas en el mundo sufren demencia. Su incidencia ha aumentado considerablemente en la última década, causa discapacidad en individuos entre edades media y avanzada. Existen diferentes factores de riesgo como el fumar, consumir alcohol, edad avanzada y antecedentes de infartos cerebrales, lo cual varía según el tipo de demencia que se esté tratando. Un factor de riesgo que se considera como causal de demencia es la disminución de ciertas sustancias como la vitamina B12 y la homocisteína. El aumento de homocisteína que consecuentemente ocasiona una disminución en la vitamina B12 plasmática se ha relacionado como factor de riesgo en la demencia tipo Alzheimer. Sin embargo la vitamina B12 por sí sola sigue siendo caso de discusión como causa específica, y su uso terapéutico en la demencia es aún controversial. Podría existir mejoría con el uso de vitamina B12 y folato como suplemento y una correlación directa con la demencia, pero no existe evidencia

científica suficiente que lo compruebe. Es importante considerar la evidencia existente entre la causa-efecto de deficiencia de vitamina B12 con la aparición de la enfermedad. Hay que comprobar lo anterior mediante evidencia clínica pero; ¿existe verdaderamente una relación entre vitamina B12 y demencia?

Método

Se seleccionaron artículos que cumplen con los siguientes criterios de inclusión: artículos de revisión, artículos originales de estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados y casos clínicos publicados desde el 2005 a la fecha, relacionados con los niveles de vitamina B12 plasmática o el uso de la misma como terapia, en pacientes de edad media y avanzada con diagnóstico de demencia.

La búsqueda se hizo en las bases de datos MEDLINE-PUBMED, REDALYC, DIALNET, BIOMED CENTRAL, Scielo, PLOS MEDICINE, Cochrane BVS, EMBASE, con las palabras claves "vitamina B12 y demencia". Mediante la literatura gris en OPEN GRAY, se encontraron 21 artículos relacionados al tema pero de ellos se seleccionó 19 que cumplían los criterios de inclusión, y se analizó su

validez.

Una de las limitaciones de la búsqueda es el idioma. Fueron revisados únicamente artículos en inglés y español. Los artículos de validez alta y media pasaron por la evaluación de riesgo de sesgo o calidad metodológica por dos revisores, utilizando las escalas AMSTAR 2005 para Revisiones Sistémicas, GRADE 2004 para establecer los niveles de evidencia científica de las Guías Prácticas Clínicas, SIGN 50 2004 para los ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales de cohorte y de caso-control, seleccionando los de calidad metodológica alta y media, obteniendo 15

artículos, de los cuales se excluyó 4 ya que sólo 11 tenían verdadera relación entre demencia y niveles de vitamina B12.

Se extrajeron los datos relevantes de los estudios seleccionados mediante el formulario del Manual de Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones versión 5.1.0. Se analizaron y sintetizaron los datos de manera cualitativa.

Resultados

Finalmente se estudió 11 artículos, de los cuales 3 eran artículos de revisión,^{1,2,3} 2 eran estudios de caso control,^{4,5} 3

Tabla 1. Resumen de las características de los estudios incluidos en la evaluación de vitamina B12 y demencia.

Referencia	Diseño del estudio	Nº de pacientes	Edad	Criterios diagnósticos	Intervención	Seguimiento
Silva et al. 2013	Artículo de revisión	310	No declara	Deterioro cognitivo leve	Niveles bajos de vit B12: administración dosis altas vit B12	6 meses - 3 años, no declara
Custodio et al. 2012	Artículo de revisión	10845	No declara	Deterioro cognitivo o demencia	No declara	No declara
Hin et al. 2006	Estudio caso-control	1000	>= 75 años	Ninguno, sólo que fueran >= a 75 años y vivan en sus domicilios	Niveles bajos de vit B12: administración de hidroxicobalamina	No declara
Aaron et al. 2005	Estudio caso-control	63	Media: 46.2	Demencia y niveles bajos de vit B12	Niveles bajos de vit B12: administración de vit B12	6 - 34 meses, incluía examen neurológico general y detallado
Vogel et al. 2009	Revisión sistemática	26192	Mínimo 65 años	Deterioro cognitivo, dificultad para actividades diarias	Niveles de folato, vit B12.	Pruebas sanguíneas
Aisen et al. 2008	Artículo original. Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	409	Mayores de 50 años	<i>Mini-Mental Test</i> 14-26	Altas dosis de suplementos y placebo	Se hizo seguimiento con la prueba de ADAScog
Haan et al. 2007	Artículo original. Estudio de cohorte	1779	60-101	Niveles de homocisteína, folato y vit B12	Niveles de folato, homocisteína y vit B12	Niveles en plasma de vit B12 y folato
Clarke, 2006	Artículo de revisión	No declara	Mayores de 70 años	Pérdida progresiva de la memoria y función intelectual	Niveles de folato, vit B12	No declara
Balk et al. 2007	Revisión sistemática	No declara	No declara	No declara	Niveles de folato, vit B12	No declara
Mc Mahon et al. 2006	Artículo original. Estudio controlado aleatorizado	276	Mayores de 65 años	Deterioro cognitivo	Tratamiento para la hipohomocisteinemia	Disminución de niveles de homocisteína y valores reales de vit B12, test cognitivo luego de uno y dos años de tratamiento
Clarke, 2008	Revisión sistemática	48355	No declara	Deterioro cognitivo con compromiso de las funciones diarias	Niveles de folato, vit B12	Toma excesiva de ácido fólico podría hacer progresar el deterioro neurocognitivo

Tabla 2. Estudios excluidos en la revisión sistemática

Título del artículo	Referencia	Tipo	Principales motivos de exclusión
<i>Mild Cognitive Impairment and Dementia</i>	Etgen et al. 2011	Artículo de revisión	El estudio no es específico sobre el tema que se quiere investigar.
<i>The worldwide challenge of the dementias: A role for B vitamins and homocysteine?</i>	Smith, 2008	Artículo de revisión	No cumple con los lineamientos metodológicos propios de un estudio.
<i>Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease</i>	Stott, 2005	Ensayo clínico aleatorizado	Uno de los criterios de exclusión era padecer demencia o afasia.
Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer	Lanyau et al. 2005	Revisión sistemática	Sólo trata sobre la enfermedad de Alzheimer, no demencia por disminución de vitamina B12.

revisiones sistemáticas^{6,7,8} y 3 artículos originales.^{9,10,11} La tabla 1 muestra las características de estos estudios.

Las principales causas de exclusión de los estudios en la revisión se indican en la tabla 2. Los estudios incluidos en la revisión fueron sometidos a evaluación del riesgo de sesgo, en la tabla 3 se muestran únicamente aquellos que no cumplieron ciertos marcadores de calidad metodológica.

En cuanto a la intervención, existen variaciones entre los estudios: a) la cantidad de dosis que se administra de vitamina B12 en pacientes con niveles bajos; b) la administración de placebo a determinado grupo, y c) la adición de algún otro medicamento en el tratamiento.

Entre los principales resultados de los estudios se hace referencia a la necesidad de realizar más estudios al respecto, pues no hay datos concluyentes que indiquen que el déficit de la vitamina B12 esté directamente relacionado con la demencia (Tabla 4).

Discusión

La relación entre los niveles disminuidos de vitamina B12 y demencia ha tomado cada vez más interés entre la comunidad

médica. A pesar de los intentos realizados por diferentes grupos de investigación por dilucidar un vínculo no se ha conseguido obtener resultados contundentes, por lo tanto se requieren más estudios con criterios similares de abordaje para lograr una correlación adecuada de resultados.

De los 11 estudios tomados a consideración se puede resaltar que los pacientes evaluados son adultos mayores con un rango de edad de 50 a 90 años. Además se evidencia algún grado de deterioro cognitivo en base a criterios del *Mini-mental Test*. Así mismo se determinaron los niveles de vitamina B12, en algunos estudios también se cuantificaron valores de homocisteína y de folato. En cinco artículos^{1,3,4,6,10} hubo intervención farmacológica para valorar mejoría de los síntomas de deterioro cognitivo leve al restituir los valores normales de la vitamina B12 donde se pudo encontrar períodos más cortos de síntomas cognitivos, sin embargo no hay una evidencia clara que los suplementos mejoren el deterioro cognitivo.

La totalidad de los artículos proponen la existencia de una relación no claramente conocida en cuanto a fisiopatología. Entre un 8-13% de pacientes con niveles disminuidos de

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos: Objetivos que no lograron cumplir en cuanto a marcadores en la calidad

Referencia	Diseño del estudio	Escala utilizada	Marcadores que no cumplieron
Custodio et al. 2012	Artículo de revisión	AMSTAR	Sesgo de publicación evaluada y conflicto de interés establecido.
Vogel et al. 2009	Revisión sistemática	AMSTAR	Selección de estudios y extracción de datos. Lista de estudios incluidos.
Balk et al. 2007	Revisión sistemática	AMSTAR	Lista de estudios incluidos.
Clarke, 2008	Revisión sistemática	AMSTAR	Diseño <i>a priori</i> siempre. Selección de estudios y extracción de datos. Lista de estudios incluidos. Uso adecuado de la calidad.
McMahon et al. 2006	Control aleatorizado	SIGN	Ciego paciente e investigador.
Haan et al. 2007	Artículo original estudio de cohorte	SIGN	Identifica elementos confusión.
Aisen et al. 2008	Artículo original. Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	SIGN	Identifica elementos confusión. Relación exposición efecto.

Tabla 4. Sumario de resultados de los artículos revisados (Demencia y vitamina B12).

Intervención	Variables medidas	Resultados
Niveles bajos de vit B12: administración dosis altas vit B12	Déficit de vit B12 y deterioro cognitivo leve	No hubo datos estadísticos significativos en cuanto a datos demográficos y clínicos. Sin embargo, los pacientes con déficit de vit B12 presentaron períodos más cortos de síntomas cognitivos.
No declara	Déficit de vit B12 y deterioro cognitivo leve o demencia de diversas causas	8.5% de los casos de >75 años sin demencia demostraron déficit de vit B12.
Niveles bajos de vit B12: administración de hidroxicobalamina	>= 75 años que vivieran en casa	13% de los pacientes presentaron déficit de vit B12 y guardaron relación con deterioro cognitivo y depresión.
Niveles bajos de vit B12: administración de vit B12	Demencia y niveles bajos de vit B12	La manifestación más común asociada a déficit de vit B12 es mieloneuropatía (54%). Mieloneuropatía con deterioro cognitivo: 34%, deterioro cognitivo: 3% y manifestaciones neuropsiquiátricas: 38% (demencia 19%, depresión 11% y psicosis 8%), cambios en piel y mucosa: 41%.
Niveles de folato, vit B12	Pruebas sanguíneas	Homocisteína está asociada a un mayor riesgo de demencia independiente del folato. La influencia de homocisteína en demencia puede estar modificada por los niveles de vit B12.
Altas dosis de suplementos y placebo	Prueba de ADAScog	La intervención fue excelente en reducir los niveles de homocisteína pero estudiando la población en conjunto no hubo beneficio.
Niveles de folato, homocisteína y vit B12	Niveles en plasma de vit B12 y folato	No hay una evidencia clara de que los suplementos con vit B12 y folato mejoren el deterioro cognitivo o la demencia, aunque los niveles de homocisteinemia se normalicen.
Niveles de folato, vit B12	No declara	La vit B12 es un tema importante en la salud pública para adultos mayores y debería ser recomendada como suplemento.
Niveles de folato, vit B12	No declara	Aún no hay suficiente evidencia del efecto de la vit B6, B12 o ácido fólico como suplemento, solo o combinado, en función cognitiva en personas con función cognitiva normal o disfuncionante.
Tratamiento para la hiperhomocisteinemia	Niveles de homocisteína y valores reales de vit B12, test cognitivo luego de uno y dos años de tratamiento	Los resultados de este estudio no respaldan la hipótesis de que la disminución de homocisteína y aumento de vit B mejore los déficits cognitivos.
Niveles de folato, vit B12	Toma excesiva de ácido fólico podría hacer progresar el deterioro neurocognitivo	Puede haber cierta disminución cognitiva relacionada con el déficit de vit B12 pero generalmente se lo atribuye a la vejez.

vitamina B12 y de edad avanzada tendrán un deterioro cognitivo considerable que puede avanzar hacia demencia. La falta de vitamina B12 tiene como manifestación clínica principal la mieloneuropatía asociada a deterioro cognitivo. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de demencia conjunto a déficit de vitamina B12 varía desde un 8.5 a 20% por lo cual es importante considerarlo en pacientes con este diagnóstico.

En cuanto a los resultados que se vieron luego de dar terapia farmacológica ya sea con suplementos de vitamina B12, folato o tratamiento para la hiperhomocisteinemia (el aumento de homocisteína está relacionada a la disminución de los valores de la vitamina B12), no hubo datos estadísticos significantes que impliquen a obligadamente dar una terapia

farmacológica a todos los pacientes que tengan disminuida la vitamina B12, sin embargo se pudo observar que el resultado de la intervención fue positivo ya que se demostró⁵ que el uso de vitamina B12 como terapia para la hiperhomocisteinemia mejora la función cognitiva medido por el *Mini-Mental Test* y el grado de dependencia en las actividades de vida diaria medida por la Escala de Barthel. Aún así se desconoce si el deterioro cognitivo se debe a un efecto directo del aumento de homocisteinemia o a la disminución de vitamina B12.

Cuatro artículos investigados refieren que no existe relación entre el déficit de vitamina B12 y el deterioro cognitivo^{7,10} y que se debe principalmente a un efecto de la vejez, no obstante falta evidencia para descartarlo por completo.

Conclusión

Existe evidencia no significativa estadísticamente de un porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo leve hasta demencia asociado a déficit de vitamina B12. Por ello es importante dilucidar el mecanismo fisiopatológico que permita un abordaje terapéutico adecuado. Aún así se sigue incentivando que en los adultos mayores con sospecha de demencia determinen niveles de vitamina B12 y folato, y si se encontraran disminuidos iniciar su reposición con suplementos vitamínicos.

Referencias bibliográficas

- 1.Silva D, Albers U, Santana I, Vicente M, Martins I, Verdelho A, et. al. Do MCI patients with vitamin B12 deficiency have distinctive cognitive deficits? 2013 [Internet]. 2013 [citado 19 Sept 2013]; 6:357: 1-6. Disponible en:
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-6-357.pdf>
- 2.Custodio N, Altamirano J, Bendezú L, Montesinos R, Escobar J, Lira D, et al. ¿Demencias reversibles o demencias tratables? La importancia del diagnóstico precoz. *Rev PeR Neurol*2012; 12(1):4-14.
- 3.Clarke R. Vitamin B12, Folic Acid, and the Prevention of Dementia. *NEJM* 2006; 354(26): 2817-2819
- 4.Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebe W, Emmens K, Birks J, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age and Ageing* 2006; 35: 416-422.
- 5.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. *Neurology India* 2005; 53: 55-58.
- 6.Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andre's E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *IJCP* 2009; 63(7): 1061-1067.
- 7.Ball E, Raman G, Tatsoni A, Chung M, Lau J, Rosenberg I. Vitamin B6, B12, and Folic Acid Supplementation and Cognitive Function. *NEMC* 2007; 63.
- 8.Clarke R. B-vitamins and prevention of Dementia. *PNS* 2008; 67: 75-81.
- 9.Aisen P, Schneider L, Sano M, Diaz-Arrastia R, Van Dyck C, Weiner M, Bottiglieri T et al. High Dose B Vitamin Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *NIH* 2008; 300(15): 1774-1783.
- 10.Haan M, Miller J, Aiello A, Whitmer R, Jagust W, Mungas D et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *AJCN* 2007; 85(51): 1-7.
- 11.McMahon J, Green T, Skeaff C, Knight R, Mann Jm William S.A et al. Controlled Trial of Homocysteine Lowering and Cognitive Performance. *NEJM* 2006; 354: 2764-72.
- 12.Etgen T, Sander D, Bickel H, Foerstl H., Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(44): 743-50.
- 13.Smith A. The worldwide challenge of the dementias: A role for B vitamins and homocysteine? *Food and Nutrition Bulletin* 2008; 29(2): 143-172.
- 14.Stott D, MacIntosh G, Lowe G, Rumley A, McMahon A, Langhorne P, et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1320-6.
- 15.Lanyau Y, Macías C. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. *INHA* 2005; 31(4): 319-26.