

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Dirección de Red Integrada de Servicios de Salud Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. César Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.
- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Investigadora independiente, Limón, Costa Rica.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario José María Cabral y Báez, República Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUIPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Trabajador independiente, Virginia, Estados Unidos.
- Bach. Luis Fernando Montero Bonilla, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL MÉDICA ESCULAPIO



50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Código postal 10108
Teléfono: 8668002
info@editorialmedicaesculapio.com

ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MÉDICOS DE AMÉRICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón.
Costa Rica - Código Postal: 70101

Teléfono: 8668002

sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com

<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia

Vitamin B12 deficiency as an etiology of cognitive impairment and dementia

¹Dra. Annekey Badilla Nelson

Médica en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-4973-7612>

Recibido
29/03/2022

Corregido
15/04/2022

Aceptado
26/04/2022

RESUMEN

La vitamina B12 es una molécula químicamente compleja, que amerita una serie de mecanismos que aseguran su estabilidad y absorción. Se encuentra en diversos alimentos de consumo diario, como el hígado, el pescado, los mariscos y cereales fortificados. Se ha demostrado que esta vitamina funge funciones en diversos aparatos y sistemas, principalmente a nivel hematológico, como componente eritrocitario y a nivel neurológico en la composición de mielina. Cuando existe deficiencia de vitamina 12, debido a alteraciones en la ingesta o absorción, se producen manifestaciones clínicas y de laboratorio, como anemia megaloblástica, neuropatía, mielopatía, alteraciones neuropsiquiátricas predominantemente del comportamiento, ataxia, signos extrapiramidales, entre otras, y en la mayoría de los casos se resuelven con el tratamiento dirigido. Existen estudios que indican que la reposición temprana de vitamina B12 podría contribuir a la mejoría sintomática, revirtiendo las manifestaciones iniciales del deterioro cognitivo, la demencia y la mielopatía, mientras que la reposición tardía podría vincularse con cambios irreversibles. A pesar de estos estudios, no hay datos concluyentes sobre la interrelación entre la deficiencia de vitamina B12 y el deterioro cognitivo o demencia, ya que aún no está esclarecido el mecanismo fisiopatológico que lo subyace, pero sí hay evidencia de mejoría a nivel cognitivo cuando se genera reposición, habiendo descartado otras causas primarias de deterioro o demencia.

PALABRAS CLAVE: deficiencia de vitamina B12, demencia, disfunción cognitiva, pruebas neuropsicológicas, trastornos de la memoria.

ABSTRACT

Vitamin B12 is a chemically complex molecule, which requires a series of mechanisms that ensure its stability and absorption, it is found in various foods for daily consumption such as liver, fish, shellfish, and fortified cereals. It has been shown that this vitamin fungus works in various devices and systems, mainly at the hematological level, as an erythrocyte component, and at the neurological level in the composition of myelin. When there is vitamin 12 deficiency,



due to alterations in intake or absorption, clinical and laboratory manifestations occur, such as megaloblastic anemia, neuropathy, myelopathy, predominantly behavioral neuropsychiatric alterations, ataxia, extrapyramidal signs, among others and in most these cases resolve with targeted treatment. There are studies that indicate that early replacement of vitamin B12 could contribute to symptomatic improvement, reversing the initial manifestations of cognitive impairment, dementia and myelopathy, while late replacement could be linked to irreversible changes. Despite these studies, there are no conclusive data on the interrelation between vitamin B12 deficiency and cognitive impairment and/or dementia, since the underlying pathophysiological mechanism is still unclear, but there is evidence of improvement at the cognitive level when replacement is generated, having ruled out other primary causes of deterioration or dementia.

KEY WORDS: vitamin B12 deficiency, dementia, cognitive dysfunction, neuropsychological tests, memory disorders.

¹Médica general, graduada de la Universidad Internacional de las Américas (UIA). Cód. [MED14833](mailto:ANNI-BELLA@HOTMAIL.COM). Correo: anni-bella@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Con los estudios poblacionales y epidemiológicos que se han estado implementando en relación con la prevalencia y la incidencia de enfermedades y grupos etarios, se ha ido visualizando que los adultos mayores con edades que rondan los 65 años o más, son más proclives al desarrollo de deterioro cognitivo, y esto se adjudica a muchos factores, tanto de riesgo como circunstanciales, donde se engloban, por nombrar algunos, el nivel educativo, el género, las actividades de ocio, la diabetes, otras enfermedades de riesgo cardiovascular y los hábitos de alimentación, predominantemente las deficiencias nutricionales.

Uno de los factores carenciales nutricionales que ha venido a tomar fuerza en ese contexto es la deficiencia de vitamina B12, que es una causa muy poco frecuente de deterioro cognitivo y demencia reversible en estadios tempranos, especialmente cuando se presenta como causa única. En general, los niveles de vitamina B12 disminuyen con la edad y, por lo tanto, la prevalencia de

deficiencia aumenta en la población anciana (1). Por otro lado, las células humanas no pueden sintetizar vitamina B12. En la mayoría de los casos, una dieta equilibrada típica contendrá cantidades adecuadas, pero las patologías que se presentan con mayor prevalencia en el adulto mayor y que contribuyen a la deficiencia son la ingesta dietética inadecuada, malabsorción alimentaria (2) e ingesta prolongada de medicamentos (3).

Siendo así, es la población donde mayormente se presentan, además del deterioro cognitivo y la demencia, otros trastornos neurológicos identificables, como neuropatía, mielopatía, alteraciones neuropsiquiátricas predominantemente del comportamiento, ataxia y signos extrapiramidales (2).

Los primeros casos de deterioro cognitivo y demencia asociados a deficiencia de vitamina B12 se empezaron a comprobar por Lindenbaum et al., en 1988, quienes mostraron que ancianos con deficiencia de B12 tenían deterioro cognitivo, y que, en muchos casos, los trastornos cognitivos se revertían al corregir los niveles de vitamina.

Estudios posteriores apoyaron estos resultados (4).

Si bien en la actualidad no hay definición o prueba estándar de oro para diagnosticar la deficiencia de vitamina B12 con sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, el diagnóstico está por lo general basado en la identificación de un nivel bajo de vitamina B12 en suero junto con la evidencia clínica de deficiencia, que responde a la terapia de reemplazo (1). Pese a ello, el reemplazo de vitamina B12 y la reversión de la sintomatología, aun estando documentada, es esencial un manejo temprano, para generar resultados óptimos esperados.

El objetivo de este artículo científico es establecer la deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia, mediante el establecimiento de los mecanismos fisiológicos que subyacen en la absorción y utilización de la vitamina B12, además de definir los factores etiológicos que promueven y perpetúan la deficiencia, identificando así la relación de la deficiencia de vitamina B12 con la sintomatología neurológica de predominio cognitiva e ilustrar esquemas de reposición de vitamina B12 en los escenarios agudos o crónicos, con el fin de que el personal de salud implemente los esquemas según la necesidad presente en las diferentes manifestaciones clínicas.

METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se realiza mediante una búsqueda en las bases de datos de UpToDate, Cochrane, Clinicalkey, SciELO, AccessMedicina y Lilacs. Para ello, se utilizaron criterios de inclusión mediante búsquedas relacionadas a “deficiencia de vitamina B12”, “vitamina B12 y deterioro cognitivo”, “causas de deficiencia de

vitamina B12” y “tratamiento de la deficiencia de vitamina B12”, todos ellos en idioma tanto inglés como español, además de grupo etario de adultos mayores de 65 años en adelante. Los criterios de exclusión fueron artículos de más de 10 años de publicación, aquellos que no estuvieran relacionados con los temas de búsqueda y publicaciones con formato de reseñas y cartas.

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia por vitamina B12 se ha documentado mediante múltiples estudios observacionales y cohortes de adultos mayores que han mostrado prevalencias más altas que en adultos jóvenes (5). La ubicación geográfica no se asoció a este déficit (6).

Se ha documentado que en países con bajo nivel socioeconómico juega un papel importante el inadecuado nivel de nutrición, mientras que, en los países desarrollados, las causas de la deficiencia de vitaminas van más allá del consumo; surge de otros factores, tales como malabsorción, estado posterior a la gastrectomía, sobrecrecimiento bacteriano y uso prolongado de medicamentos, etc. (1). 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, causando discapacidad en individuos entre edades media y avanzada (7). A medida que la población envejece, la carga general de demencia y deterioro cognitivo aumenta en todo el mundo (8). La incidencia de deterioro cognitivo establecida por deficiencia de vitamina B12 se da particularmente en personas mayores (5), esto debido a que los niveles de vitamina B12 disminuyen con la edad (1).

VITAMINA B12 Y MECANISMO DE ABSORCIÓN

La vitamina B12 en los alimentos se une a las proteínas y se disocia en el medio ácido del estómago con la ayuda de la pepsina (9). Las proteínas de unión a la vitamina B12, conocidas como aglutinantes R o haptocorrinas, se secretan en la saliva y se unen a la vitamina B12 en el estómago, por lo que las células parietales gástricas producen factor intrínseco y las proteasas pancreáticas secretadas en el duodeno con un pH más alto escinden los aglutinantes R, lo que permite que la vitamina B12 se una al factor intrínseco (2). Una vez formado el complejo vitamina B12-factor intrínseco, es captado por los receptores de la mucosa en el íleon (3).

La vitamina B12 se exporta al torrente sanguíneo mediante una proteína de casete de unión a ATP (2). La vitamina B12 está unida a una familia de transcobalaminas a las que a veces se hace referencia como cobalofilinas (9). Una vez que la vitamina B12 unida a la transcobalamina es absorbida por otras células en todo el cuerpo por endocitosis mediada por receptores, la vitamina B12 intracelular se metaboliza en adenosilcobalamina o metilcobalamina (3).

Las reservas corporales totales de vitamina B12 están en el rango de 2 a 5 mg, con aproximadamente la mitad almacenada en el hígado. Si cesa la ingesta o la absorción de vitamina B12, la deficiencia generalmente no se desarrolla durante al menos uno o dos años, a veces más (2).

FUENTES DE VITAMINA B12

Las células humanas no pueden sintetizar vitamina B12. En la mayoría de los casos, una dieta equilibrada típica contendrá cantidades adecuadas de vitamina B12 (2).

En general, se pueden conseguir en los productos animales que son los más ricos en cianocobalamina (>10 mg/100 g), incluidas las carnes como las vísceras de hígado (reserva natural), los riñones o el corazón de ovinos y bovinos, las almejas y las ostras. Existen cantidades moderadas de vitamina (3 a 10 mg/100 g) en la leche en polvo desnatado, así como en algunos pescados y mariscos (cangrejos, peces de roca, salmón y sardinas) (2). En otros pescados y mariscos (langosta, lenguados, merluza, pez espada, atún) y quesos fermentados se encuentran cantidades discretas de cobalamina (1 a 3 mg/100 g) (9), y muchos cereales para el desayuno están fortificados con vitamina B12 (3).

En cuanto a los suplementos de vitamina B12, están disponibles en tabletas y líquidos, así como en forma nasal y sublingual. Estos suplementos generalmente están etiquetados como vitamina B12, metilcobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina o cianocobalamina. La vitamina B12 también está presente en multivitaminas y vitaminas del complejo B. Todas estas formas de la vitamina son efectivas para proporcionar vitamina B12 (2). En cuanto a los requerimientos diarios de cianocobalamina, según los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), la ingesta diaria recomendada de vitamina B12 varía de 0,4 mcg por día en bebés pequeños a 2,4 mcg por día en adultos, con requisitos ligeramente más altos durante el embarazo y lactancia (2).

FUNCIÓN A NIVEL NEURAL

Entre las funciones de la vitamina B12 como componente estructural de diversas partes del cuerpo, a nivel neuronal se sabe que la deficiencia de vitamina B12 afecta

negativamente la función neuronal, pero los mecanismos exactos siguen siendo difíciles de alcanzar (2). La vitamina B12 (cianocobalamina) participa como cofactor en importantes reacciones bioquímicas del sistema nervioso (síntesis de neurotransmisores y obtención de energía) (10). Se ha planteado la hipótesis de que la metilación reducida de los lípidos neuronales y las proteínas neuronales, como la proteína básica de la mielina, desempeña un papel en algunos de los déficits neurológicos. La proteína básica de mielina constituye aproximadamente un tercio de la mielina, y la desmielinización en el contexto de la deficiencia de vitamina B12 puede explicar muchos de los hallazgos neurológicos; sin embargo, hasta la fecha aún no se ha esclarecido, pero mucha de la literatura apunta a problemas de sintetización que conllevan a grados diversos de desmielinización (2).

A fin de cuentas, hay consenso en que la vitamina B12 actúa en la mielinización inicial, en el desarrollo y mantenimiento de la mielina, así como en la síntesis de ADN (11).

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

Hay una serie de posibles causas de la deficiencia de vitamina B12, lo que refleja el proceso de absorción relativamente complejo descrito anteriormente y numerosas fuentes potenciales de interferencia con este proceso, entre ellas las siguientes:

- Anemia perniciosa: es una afección autoinmune que impide la formación del complejo factor intrínseco de vitamina B12, que a su vez reduce drásticamente la absorción de vitamina B12 (9). Los

anticuerpos pueden estar dirigidos contra el factor intrínseco o contra antígenos de células parietales gástricas (2).

- Ingesta dietética inadecuada: los veganos, los vegetarianos estrictos (10) y algunas mujeres embarazadas o lactantes que limitan la proteína animal pueden tener deficiencia de vitamina B12 (2).
- Malabsorción de cobalamina en los alimentos: el problema principal es la incapacidad de liberar vitamina B12 de las proteínas de la dieta (9). Por lo tanto, estas personas pueden absorber suplementos de vitamina B12 en los que la vitamina no está unida a proteínas, pero son menos capaces de absorber la vitamina B12 de la dieta unida a las proteínas de los alimentos debido a condiciones que interfieren con la disociación de la vitamina de las proteínas de los alimentos. (2) Suelen tener uno o más factores predisponentes, como gastritis atrófica, cirugía gástrica; infección crónica *Helicobacter pylori*; aclorhidria por el uso crónico de antiácidos, bloqueadores de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones; uso excesivo crónico de alcohol, insuficiencia pancreática, o uso de antibióticos con sobrecrecimiento bacteriano intestinal. El fenómeno de la malabsorción de cobalamina en los alimentos es especialmente común en las personas mayores. La deficiencia leve o subclínica de vitamina B12 se ha documentado con una frecuencia relativamente alta en adultos mayores (2).

- Gastrectomía o cirugía bariátrica y gastritis: la ausencia de ácido gástrico y pepsina en estos trastornos da como resultado una liberación alterada de vitamina B12 de las proteínas de los alimentos, y la producción reducida de factor intrínseco altera la absorción de vitamina B12 (2). También se incluyen otras alteraciones gástricas, como la derivación gástrica, desórdenes infiltrativos del estómago, ausencia de factor intrínseco y defectos congénitos como la anemia perniciosa congénita (9).
- Infección por *Helicobacter pylori*: el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la causa de la deficiencia de vitamina B12 no está tan bien establecido, aunque existe apoyo para un mecanismo propuesto en el que las bacterias provocan la producción de anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con el parietal gástrico $H^+ K^+ ATPasa$ (2).
- Metformina: el mecanismo de absorción reducida de vitamina B12 con el uso de metformina está relacionado con la alteración de homeostasis del calcio (12). La absorción intestinal del complejo de factor intrínseco de vitamina B12 requiere calcio, y la suplementación con calcio revierte el efecto de la metformina sobre la absorción de vitamina B12 (13). El mecanismo implica una disminución de la absorción de vitamina B12 en el íleon, que se cree que es causada por los efectos de la metformina sobre la acción de la membrana dependiente del calcio (3). La metformina disminuye los niveles de vitamina B12 en tratamiento a corto y largo plazo (12).
- Óxido nitroso (N_2O , gas de la risa): se puede usar como anestésico inhalante o como droga recreativa (por ejemplo, "whippets" o "hippy crack"). El óxido inactiva la vitamina B12 y afecta su capacidad para actuar como cofactor de la metionina sintasa, lo que a su vez reduce el metabolismo de un carbono y tiene efectos sobre la síntesis de ADN y las reacciones de metilación. Su uso puede precipitar la aparición rápida de hallazgos relacionados con la deficiencia de vitamina B12, como anemia, síntomas neurológicos o psiquiátricos (2).

Medicamentos o drogas

- Inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de los receptores H_2 /antiácidos: los medicamentos que reducen el ácido gástrico pueden disminuir la absorción de vitamina B12, ya que el ácido gástrico juega un papel en la disociación de la vitamina B12 de las proteínas de los alimentos (2). El uso a largo plazo es más probable que cause una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B12 (3). Los inhibidores de bomba a corto plazo que disminuyen la absorción de vitamina B12, sin embargo, los estudios son contradictorios en relación con el tratamiento con el uso a largo plazo (12).
- Trastornos que afectan la absorción en el intestino delgado: varios trastornos del intestino delgado pueden reducir la superficie de absorción del complejo de vitamina B12-factor intrínseco; organismos como las bacterias o las tenias pueden competir por la absorción de la vitamina B12 (2).

Los defectos como la enfermedad ileal, e incluso los congénitos, como la malabsorción congénita de cobalaminas (9), y otros de estos trastornos incluyen sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis por radiación, enfermedad celíaca (especialmente si el paciente no sigue una dieta sin gluten), linfoma, ileítis tuberculosa, amiloidosis o resección ileal por cualquier motivo (2).

- Insuficiencia pancreática: las enzimas pancreáticas son necesarias para disociar la vitamina B12 de las proteínas salivales y de los alimentos, y permitir que se una al factor intrínseco. Este proceso puede verse afectado en personas con insuficiencia pancreática o enfermedad pancreática crónica (2).
- Trastornos genéticos (vitamina B12): en casos raros, la deficiencia de vitamina B12 es causada por mutaciones que afectan uno de los factores involucrados en su absorción o metabolismo (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas asociadas a deficiencia de vitamina B12 son variadas, sin embargo, las manifestaciones neurológicas en este contexto radican desde compromiso medular hasta la cognición. Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden estar presentes tanto en las deficiencias de vitamina B12 como de folato. Aunque estos hallazgos se atribuyen más comúnmente a la deficiencia de vitamina B12, también se han informado cambios neurocognitivos y de otro tipo con la deficiencia de folato (5).

Los hallazgos neurológicos más comunes en la deficiencia de vitamina B12 son parestesias simétricas o entumecimiento y problemas de la marcha. La neuropatía suele ser simétrica y afecta más a las piernas que a los brazos (5). El hallazgo neurológico clásico en la deficiencia de vitamina B12 es la degeneración combinada subaguda de las columnas dorsal (posterior) y lateral (sustancia blanca) de la médula espinal debido a la desmielinización. Se asocia con debilidad progresiva, ataxia y parestesias que pueden progresar a espasticidad y paraplejia (7).

Estos hallazgos son útiles para el diagnóstico si están presentes, pero pueden no ocurrir en todos los casos, especialmente si se diagnostican antes en el curso de la deficiencia (5). En la **tabla 1** se encuentran los síntomas neurológicos asociados a la deficiencia de vitamina B12.

Aunque muchas de las manifestaciones neurológicas pueden ser sutiles en el transcurso de la deficiencia de vitamina B12, son el deterioro cognitivo y la demencia las sintomatologías que se desarrollaran en este artículo. Cabe señalar que la demencia es definida como un trastorno que se caracteriza por una disminución de la cognición, que involucra uno o más dominios cognitivos (aprendizaje y memoria, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja, percepción motora, cognición social) (8). Los déficits cognitivos deben representar una disminución del nivel anterior de función y ser lo suficientemente graves como para interferir con la función diaria y la independencia. El deterioro cognitivo se considera un estado intermedio entre la cognición normal y la demencia (8).

El olvido es la queja principal más común. En la **tabla 2** se nombran los síntomas asociados a deterioro cognitivo o demencia.

Tabla 1. Síntomas neurológicos debido a la deficiencia de vitamina B12.

- Depresión o deterioro del estado de ánimo.
- Irritabilidad.
- Insomnio.
- Enlentecimiento cognitivo.
- Olvido.
- Demencia.
- Psicosis.
- Alteraciones visuales, que pueden estar asociadas con atrofia óptica.
- Déficits sensoriales periféricos.
- Debilidad, que puede progresar a paraplejía e incontinencia si es grave.
- Sentido de posición deteriorado.
- Sentido de vibración deteriorado.
- Signo de Lhermitte, una sensación similar a un shock que se irradia a los pies durante la flexión del cuello.
- Ataxia o prueba de Romberg positiva.
- Reflejos tendinosos profundos anormales.
- Signos extrapiramidales (por ejemplo, distonía, disartria, rigidez).
- Síndrome de piernas inquietas.

Fuente: Medios R, Fairfield K. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y folato. Up to Date. 14 de febrero, 2022.

Tabla 2. Síntomas asociados a deterioro cognitivo o demencia.

- Retención de nueva información (por ejemplo, dificultad para recordar eventos).
- Manejar tareas complejas (por ejemplo, cuadrar una chequera).
- Razonamiento (por ejemplo, incapaz de hacer frente a eventos inesperados).
- Habilidad espacial y orientación (por ejemplo, perderse en lugares familiares).
- Idioma (por ejemplo, búsqueda de palabras).
- Conducta.

Fuente: DeKosky S, Schmader E. Evaluación del deterioro cognitivo y la demencia. Up to Date. 03 de mayo, 2019.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación a realizar cuando se presenta deterioro cognitivo o indicios de demencia generalmente se realiza en diversas sesiones y amerita el acompañamiento de algún familiar o amigo que pueda ayudar en la orientación de la evaluación.

- Antecedentes: un familiar, o alguien que conozca bien al paciente, debe estar disponible para proporcionar un historial adecuado de los cambios cognitivos y conductuales. Un historial de antecedentes patológicos de predominio gastrointestinales que interfieran con absorción adecuada, el consumo dietético diario para destacar baja ingesta, uso crónico de alcohol, algún antecedente quirúrgico a nivel gastroentérico, o el consumo medicamentoso de fármacos relacionados con la interferencia en la absorción de la vitamina B12.

Los pacientes e informantes a menudo no están seguros del inicio de los síntomas, ya que la aparición de la demencia es insidiosa. Las preguntas útiles para el paciente y el informante son: "¿Cuándo notó por primera vez la pérdida de memoria?" y "¿Cómo ha progresado la pérdida de memoria desde entonces?". Cuando el paciente ha dejado de conducir o de administrar sus finanzas, la enfermedad a menudo ha estado presente durante algunos años (8). Una evaluación de las actividades diarias también proporciona evidencia de deterioro, particularmente en el contexto de lo que el paciente había hecho previamente, en su línea de base. El historial de trabajo y educación ayuda a establecer la línea de base. Su

participación actual en el manejo de las finanzas, la comunidad y las actividades sociales, la conducción y otras tareas del hogar, ayudan a evaluar el desempeño actual (8).

- Pruebas cognitivas: los pacientes con quejas cognitivas deben someterse a un examen cuidadoso del estado mental. Las evaluaciones cognitivas y conductuales están diseñadas para distinguir el desempeño normal y anormal que surge en una variedad de condiciones diferentes. Se pueden dividir en tres niveles de rigor: herramientas de detección, como el mini-examen del estado mental (MMSE) (12), un examen del estado mental extendido y pruebas neuropsicológicas formales. El alcance de la evaluación debe guiarse por las quejas presentadas por el paciente o familiar (8).
- Examen físico: a pesar de que es necesario documentar cualquier síntoma o signo que oriente a alguna causa de deterioro o demencia, en el caso de deficiencia de vitamina B12 el examen físico no es muy florido, la afección encontrada varía mucho dependiendo de la estructura nerviosa afectada, y muchos de los hallazgos corresponden a los mencionados en la tabla 1 (5).
- Pruebas de laboratorio: para el estudio del deterioro cognitivo y demencia se solicita un panel de estudios, para descartar causas endocrinológicas, como alteraciones tiroideas. Para descartar causas infecciosas se solicitan VDRL y VIH, además de estudios de líquido cefalorraquídeo (10).

Es de suma importancia valorar la cantidad de vitamina B12, como se describe en la **tabla 3**, así como alteraciones hematológicas en el hemograma; sin embargo, estudios en series han documentado que un porcentaje de la población de pacientes con déficit de vitamina B12 no tendrán datos de anemia megaloblástica, y sus síntomas iniciales serán los síntomas neuropsiquiátricos, mientras que otro porcentaje sí presenta los trastornos hematológicos, en conjunto con los neuropsiquiátricos (10).

Es reconocido que los niveles séricos de vitamina B12 pueden estar normales en algunos pacientes con deficiencia; en estos casos, los niveles de ácido metilmalónico y de homocisteína son útiles, pero tienen baja especificidad (12).

Las determinaciones de esos metabolitos intermediarios se deben a que la homocisteína está elevada tanto en las deficiencias de vitamina B12 como de folato. Esto se debe a que ambas vitaminas son necesarias para el

metabolismo de la homocisteína a metionina, y en ausencia de cualquiera de las vitaminas, este proceso no puede ocurrir normalmente y la homocisteína se acumula (5).

Los niveles de homocisteína están elevados antes de que se evidencien las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B12, y preceden a los niveles bajos de vitamina B12 (12). Los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína sérica son marcadores de la deficiencia de vitamina B12, y también son asociados con una pobre mielinización. Los niveles elevados de homocisteína pueden estar asociados con enfermedad de Alzheimer, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular (1).

- Estudios de neuroimagen: en caso de deterioro o demencia asociado a deficiencia de vitamina B12, no hay hallazgos patológicos a nivel cerebral que puedan adjudicarse a la deficiencia (5).

Tabla 3. Niveles séricos de vitamina B12 y su interpretación.

Nivel sérico	Interpretación
> 300 pg/mL ó > 221 pmol/L	Normal, deficiencia poco probable (sensibilidad de aproximadamente el 90%).
200 a 300 pg/mL ó 148 a 221 pmol/L	Límite, la deficiencia es posible y las pruebas adicionales son útiles.
< 200 pg/mL ó < 148 pmol/L	Bajo, consistente con la deficiencia. Es posible que sea necesario realizar pruebas adicionales para determinar la precisión del diagnóstico y posiblemente su causa

Fuente: Medios R, Fairfield K. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y folato. Up to Date. 14 de febrero, 2022.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 se realiza de acuerdo con su determinación sérica. Los valores y su interpretación se encuentran en la **tabla 3**.

En cuanto al deterioro cognitivo y la demencia, se determinan mediante los resultados de test y descartando otras causas de deterioro cognitivo y demencia, de tal forma que se pueda atribuir la causa a deficiencia de vitamina B12 ya constatada por su determinación sérica. No hay definición o prueba estándar de oro para diagnosticar la deficiencia de vitamina B12; más bien, el diagnóstico por lo general se basa en la identificación de un nivel bajo de vitamina B12 en suero junto con la evidencia clínica de deficiencia, que responda a la terapia de reemplazo (1). Sin embargo, es importante establecer que en múltiples estudios era variable el límite. Para unos, la deficiencia de B12 en 107 pmol/L, mientras que otros establecen el límite en 148 pmol/L. Esta variación probablemente se deba a los métodos de análisis utilizados por cada uno de los laboratorios.

En la literatura, los umbrales oscilan entre 150 y 350 pmol/L. Sin una consistencia en la definición de deficiencia de vitamina B12, es difícil incluso comentar sobre la prevalencia de la condición, y mucho menos estimar en qué límite se empezarían a ver los cambios patológicos por la deficiencia (16).

TRATAMIENTO

El tratamiento para la deficiencia de la vitamina B12 se instaura con la reposición de esta, mediante vía oral o parenteral. Para la vitamina B12, las formulaciones están disponibles vía intramuscular/subcutánea profunda y administración oral, sublingual y nasal (14).

Las vías de administración más frecuentes y la dosis se describen en la **tabla 4**.

Personas con anemia sintomática, hallazgos neurológicos, neuropsiquiátricos o embarazo (en el que el feto en desarrollo puede verse privado de vitamina B12), pueden beneficiarse de una reposición más agresiva, como se describe en la **tabla 5**.

Tabla 4. Vías de administración y dosis de reposición de la vitamina B12

Parenteral	Oral
La dosis para adultos es de 1000 mcg una vez por semana, hasta que se corrija la deficiencia y luego una vez al mes (cianocobalamina) o una vez cada dos meses (hidroxocobalamina).	En adultos con absorción normal, la dosis de 1000 mcg por una vez al día. Para las personas con absorción deficiente, dosis muy altas (1000 a 2000 mcg diarios), será eficaz siempre que la dosis sea lo suficientemente alta como para proporcionar absorción a través de un mecanismo que no requiera factor intrínseco o un íleon terminal funcional (es decir, difusión pasiva/acción de masas).

Medios R, Fairfield K. Tratamiento de deficiencias de vitamina B12 y folato, Up to Date. 02 de junio, 2021.

Tabla 5. Reposición agresiva de vitamina B12.

Tratamiento con 1000 mcg de vitamina B12 vía parenteral en días alternos inicialmente durante aproximadamente dos semanas, seguido de la administración una vez al mes (cianocobalamina) o una vez cada dos o tres meses (hidroxocobalamina).
Una vez que se haya corregido la deficiencia inicial, sería razonable cambiar a la administración oral.

Fuente: Medios R, Fairfield K. Tratamiento de deficiencias de vitamina B12 y folato, Up to Date. 02 de junio, 2021.

PRONÓSTICO

A partir de múltiples estudios, se puede determinar que solo un pequeño número de demencias fueron reversibles con terapia de vitamina B12, posiblemente por inicio temprano de suplementos, antes del inicio de enfermedad neurodegenerativa irreversible (6). Aun así, en varios estudios se documentó que mediante la intervención con reposición de vitamina B12 para valorar mejoría de los síntomas de deterioro cognitivo leve al alcanzar los valores normales de vitamina B12, se documenta que los participantes cursaron con períodos más cortos de síntomas cognitivos, pero, pese a ese hallazgo, no hay una evidencia clara que los suplementos mejoren el deterioro cognitivo, ya que no se logró establecer vinculación de ambos hechos (7). Además, esos estudios encontraron que la terapia con vitamina B12 fue significativamente más beneficiosa para los pacientes con deficiencia de vitamina que muestran disfunción cognitiva de menos de un año de duración, en comparación con los pacientes que experimentaron disfunción cognitiva durante más de un año (6). Este hallazgo puede ser la base de una hipótesis de que los niveles muy bajos de vitamina B12 de manera crónica podrían ser

la causa de síntomas permanentes o más refractarios de cambios en la cognición, y la memoria que pueden conducir a la demencia (1).

DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 COMO CAUSA PARA EL DESARROLLO DE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

A través del tiempo, cuando se inició la comparación entre el deterioro y la demencia con los niveles bajos de vitamina B12, se han realizado múltiples estudios comparativos de los cuales no ha habido resultados concluyentes.

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 (7). De lo ya analizado, se ha logrado consignar información relacionada a que la totalidad de los estudios proponen la existencia de una relación no claramente conocida en cuanto a fisiopatología (7). También se ha documentado que existe la posibilidad de que las alteraciones cognitivas asociadas a niveles de vitamina B12 bajos que pueden

progresar a demencia (6). Además, los altos niveles de homocisteína que acompañan a la disminución de la vitamina B12 pueden ser una causa independiente de daño a las neuronas y puede ser una de las principales causas de demencia; sin embargo, aún no se ha dilucidado del todo (1). También se ha evidenciado que el resultado de la intervención con respecto a suplementar con vitamina B12 fue positivo, ya que se demostró 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. Aun así, se desconoce si el deterioro cognitivo se debe a un efecto directo del aumento de homocisteinemia o a la disminución de vitamina B12 (7).

La relación entre los factores nutricionales y el envejecimiento se ha estudiado durante algunos años. Se informa que puede ser tanto un factor protector como un factor desencadenante de diferentes condiciones biológicas. Ante aumento de la esperanza de vida y el número de personas mayores en la población, es necesario entender la fisiología de aspectos y factores que influyen en la función cognitiva, porque la incidencia de la demencia aumenta en más de 13% en ancianos de 72 años o mayores (4).

La corrección de factores de riesgo asociados con la deficiencia de vitamina B12, como uso excesivo de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones para la infección por *H. pylori*, y concienciación relacionados con la alimentación saludable y limpia, también son importantes en la prevención y manejo de este estado predominante (1).

Por tanto, la identificación de la causa básica es trascendental, ya que, si se identifica una causa externa y reversible, el pronóstico es

muy bueno (10). Aun 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 suplementos vitamínicos (7).

Actualmente, no están establecidos los niveles de vitamina B12 asociados con demencia (10). Esto podría indicar que deterioro cognitivo es multifactorial y que, mientras la vitamina B12 es un factor que afecta la cognición por sí solo, no determina la presencia de deterioro cognitivo (17).

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B12, principalmente a nivel neurológico, siguen siendo un desafío por diagnosticar y, por ende, por implementar el tratamiento; esto principalmente porque las enfermedades carenciales aún no se contemplan en el esquema de posibilidades diagnósticas, ya que no se sospecha con frecuencia. En muchos casos, la clínica se puede atribuir a otras causas mucho más comunes o frecuentes, por lo que la gravedad radica en que las secuelas de su deficiencia sean irreversibles sin el tratamiento temprano. La relación entre el deterioro cognitivo o la demencia y la deficiencia de vitamina B12 sigue siendo controversial, predominantemente porque se desconoce el mecanismo fisiopatológico que las subyace, y porque los determinantes séricos para orientación diagnóstica no son estándares, y eso puede inducir a sobrediagnóstico en muchas circunstancias clínicas que no lo ameritan; o subdiagnóstico. A pesar de ello, hay una relación entre ambas entidades que se ha comprobado; cuando la clínica se establece, se descartan otras opciones

diagnósticas, hay evidencia de deficiencia por laboratorio y se implementa un tratamiento temprano que muestra reversión pronta de síntomas sin otras secuelas neurológicas. A la luz de estos hallazgos, hay que tener en cuenta que la reposición en etapas tempranas de las manifestaciones clínicas neurológicas puede revertir por completo los síntomas, en contraposición con tratamientos tardíos, donde se han evidenciado secuelas irreversibles aun cuando este sea óptimo o adecuado. Aun así, es necesario establecer, en estudios futuros, criterios específicos que permitan esclarecer un tiempo óptimo de respuesta para el tratamiento, y puntuaciones de gravedad clínica que orienten a la intervención, para establecer si hay beneficio de terapias agresivas. Con todo ello, ya se estableció que las personas adultas mayores son la población prevalente de esta deficiencia, por lo que serían adecuadas determinaciones de niveles de vitamina B12 en esta población cuando se detecten factores de riesgo, con el fin de implementar de manera temprana estrategias para su tratamiento y evitar aparición o agravamiento de manifestaciones clínicas relacionadas.

REFERENCIAS

1. Jatoi S, Hafeez A, Urooj S, Ali A, Ishaq M, Zehra M. Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause of Minimal Cognitive Impairment And Dementia, *Cureus* 12(2):e6976. Doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6976>
2. Medios R, Fairfield K. Causas y fisiopatología de las deficiencias de vitamina B12 y folato. Up to Date. 16 de junio, 2021.
3. Miller J. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications, *Adv Nutr.* 2018;9:511S–518S. Doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy023>
4. da Rosa M, Beck W, Colonetti T, Budni J, Falchetti A, Colonetti L, Coral A, Meller F. Association of vitamin D and vitamin B12 with cognitive impairment in elderly aged 80 years or older: a cross-sectional study. *J Hum Nutr Diet.* 32,518–524. Doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12636>
5. Medios R, Fairfield K. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y folato. Up to Date. 14 de febrero, 2022.
6. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International Psychogeriatrics.* 2012;24(4):541–556. Doi: <https://doi.org/10.1017/S1041610211002511>
7. Aray-Andrade MM, Navarrete-Borja AC, Villacís-Álava C. ¿Existe una verdadera relación entre demencia y vitamina B12?. *Revista Médica MD.* 2014;6(1).
8. DeKosky S, Schmader E. Evaluación del deterioro cognitivo y la demencia. Up to Date. 03 de mayo, 2019.
9. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, du Défaix Gómez H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1999;15(3).
10. Dubón S, Baruch A, Medina A, Oseguera L, Pineda S. Demencia reversible por déficit de vitamina B12. *Rev Men Hondur.* 2013;81(1).
11. Requejo V. Neurological pathology associated with vitamin B group deficiency: thiamine, folate and cobalamin. *Nutr. Hosp.* 2020;35(6). Doi: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2289>
12. Arteaga-Vásquez C, Pujadas F, Palasí A, Olabarrieta M. Deterioro cognitivo reversible por déficit de vitamina B12 asociado a fármacos. *Neurolarg.* 2018;10(3):155–157. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.02.004>
13. Porter K, Ward M, Hughes C, O’Kane M, Hoey L, McCann A. Hyperglycemia and Metformin Use Are Associated with B Vitamin Deficiency and Cognitive Dysfunction in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2019;104(10):4837–4847. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01791>
14. Medios R, Fairfield K. Tratamiento de deficiencias de vitamina B12 y folato, Up to Date. 02 de junio, 2021.
15. Health Quality Ontario. Vitamin B12 and Cognitive Function: An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series; Vol. 13, No. 23, pp. 1–45, November 2013.
16. Mizrahi E, Lubart E, Leibovitz A. Low Borderline levels of serum vitamin B12 may Predict cognitive

- Decline in elderly hip Fracture Patients. IMAJ. 2017;19:305–308.
17. Soh Y, Hun Lee D, Won Won C. Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. Medicine 2020;99:30(e21371). Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.000000000002137>

