

# DEMENCIA REVERSIBLE POR DÉFICIT DE VITAMINA B12

*Reversible dementia by vitamin B12 deficiency*

Sofía Dubón,<sup>1</sup> Aroon Baruch,<sup>2</sup> Alex Medina,<sup>3</sup> Laura Oseguera,<sup>4</sup> Susana Pineda.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Neuróloga, Consulta Externa de Neurología.

<sup>2</sup>Psiquiatra, Consulta Externa de Psiquiatría, Hospital Mario Mendoza, Tegucigalpa MDC, Honduras

<sup>3</sup>Residente de tercer año post grado de Neurología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

<sup>4</sup>Psicóloga, Clínica de memoria, Consulta Externa de Neurología

<sup>5</sup>Gastroenteróloga, Servicio de Gastroenterología.

<sup>1,4,5</sup>Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa MDC, Honduras

**RESUMEN. Antecedentes:** Se define demencia como el desarrollo de múltiples defectos cognitivos manifestados por la incapacidad de aprender nueva información o para utilizar la ya aprendida y una o más de las siguientes: afasia, apraxia, agnosia y alteraciones en las funciones ejecutivas, la naturaleza *per se* no indica una patología en particular. Una vez establecido la presencia de demencia se debe de realizar un abordaje diagnóstico para detectar causas potencialmente tratables y reversibles, como es el caso del déficit de vitamina B12. **Caso Clínico:** Masculino de 42 años sin antecedentes personales patológicos, quien desarrollo síntomas progresivos de deterioro cognitivo y del comportamiento asociado con alteraciones neuropsiquiátricas (memoria, organización, planeación, cálculo, estado de ánimo). Su perfil neuropsicológico mostro datos sugestivos de demencia, los datos de laboratorio revelaron anemia macrocítica hipercrómica y niveles bajos de Vitamina B12. Se recuperó completamente después del tratamiento con vitamina B12. En su seguimiento a 12 meses se ha mantenido asintomático neuropsicológicamente. **Conclusión:** Como se reporta en la literatura, en este caso se constata que la deficiencia de vitamina B12 es una causa de demencia, la cual es reversible si se hace el diagnóstico etiológico y manejo preciso.

**Palabras clave:** demencia reversible, vitamina B12, anemia, gastritis crónica difusa, cognitivo.

## INTRODUCCIÓN

Demencia se define como el declive progresivo en las funciones mentales que usualmente no afecta el despertar.<sup>5</sup> El DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition) define demencia como el desarrollo de múltiples defectos cognitivos manifestados por la incapacidad de aprender nueva información o para utilizar la ya aprendida y una o más de las siguientes: afasia, apraxia, agnosia y alteraciones en las funciones ejecutivas (memoria a corto plazo, organización e inhibición) que se conoce como las habilidades cognitivas.<sup>6</sup> La naturaleza *per se* no indica una patología en particular.<sup>7</sup>

Una vez establecido la presencia de demencia se debe realizar un abordaje diagnóstico para detectar causas potencialmente tratables y reversibles, como es el caso del déficit de vitamina B12, la cual se presenta principalmente en adultos mayores y corresponde aproximadamente al 1% de las causas de demencia.<sup>1-3</sup> Son particularmente susceptibles a esta deficiencia; los pacientes vegetarianos estrictos, con antecedentes de cirugía gástrica o intestinal, gastritis atrófica, anemia pernicios, mala absorción gástrica o el uso de medicamentos que disminuyen su absorción (metformina, antiácidos, inhibidores de bomba de protones).<sup>4</sup> Otras causas incluyen: deficiencia de folato o tiamina, lesiones estructurales del sistema nervioso

central, trastornos endocrinológicos, del colágeno/vasculares, infecciones, uso/abuso/intoxicación por otras sustancias como alcohol, inhalantes, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antihipertensivos, vasoactivos, antiparkinsonianos, metales pesados: cadmio, plomo, mercurio y arsénico entre otros.<sup>7-8</sup>

Se presenta este caso por la particularidad del mismo, ya que se pudo constatar y demostrar la deficiencia de vitamina B12 como causa de demencia, asociado a gastritis crónica como la etiología inicial. Por tal razón se considera que en países en vías de desarrollo como Honduras, se debe considerar y documentar la deficiencia de vitamina B12 como causa de demencia, para establecer la incidencia en estos países.

La vitamina B12 (cianocobalamina) participa como cofactor en importantes reacciones bioquímicas del sistema nervioso (síntesis de neurotransmisores, síntesis de mielina y obtención de energía), por lo que su deficiencia es causa de diversos trastornos neurológicos, incluyendo neuropatía periférica, degeneración subaguda combinada de la médula espinal, neuropatía óptica y alteraciones cognitivas que varían en el rango de deterioro leve hasta demencia o psicosis.<sup>1-3</sup>

La vitamina B12 es una vitamina esencial, la cual se obtiene de la dieta o por suplementos, las reservas se almacenan en el hígado por varios años, es por esto que la deficiencia es el resultado de un trastorno en la ingesta o absorción que ocurre a largo plazo. Pacientes en riesgo de deficiencia incluyen: vegetarianos estrictos, antecedente de cirugía gástrica o intestinal, gastritis atrófica, anemia pernicios, mala absorción gástrica o

Recibido para publicación el 11/11, aceptado el 02/12

Dirección para correspondencia: Dra. Sofía Dubón, sofriadubon2008@yahoo.es

el uso de medicamentos que disminuyen su absorción (metformina, antiácidos, inhibidores de bomba de protones).<sup>4</sup>

Se define demencia como el declive progresivo en las funciones mentales que usualmente no afecta el despertar.<sup>5</sup> El DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition) define demencia como el desarrollo de múltiples defectos cognitivos manifestados por la incapacidad de aprender nueva información o para utilizar la ya aprendida y una o más de las siguientes afasia, apraxia, agnosia y alteraciones en las funciones ejecutivas (memoria a corto plazo, organización e inhibición) que se conoce como las habilidades cognitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, la formación de planes y programas, el inicio de las actividades y operaciones mentales, la autorregulación de las tareas y la habilidad de llevarlas a cabo eficientemente, permitiendo al individuo ser independiente, constructivamente autosuficiente y productivo,<sup>6</sup> la naturaleza *per se* no indica una patología en particular.<sup>7</sup>

Una vez establecido la presencia de demencia se debe realizar un abordaje diagnóstico para detectar causas potencialmente tratables y reversibles, como es el caso del déficit de vitamina B12, la cual se presenta principalmente en adultos mayores y corresponde aproximadamente al 1% de las causas de demencia.

Otras causas nutricionales incluye deficiencia de folato o tiamina, además de otras causas reversibles y tratables como ser lesiones estructurales del sistema nervioso central, trastornos endocrinológicos, del colágeno/vasculares, infecciones, uso/abuso/intoxicación por otras sustancias como alcohol, inhalantes, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antihipertensivos, vasoactivos, antiparkinsonianos, metales pesados: cadmio, plomo, mercurio y arsénico entre otros, deben ser considerados. Es por eso que los exámenes de rutina en un paciente con demencia deben incluir pruebas tiroideas, niveles de vitamina B12 y folato, VDRL (venereal disease research laboratory), radiografía de tórax, TAC (tomografía axial computarizada) o IRM (imagen de resonancia magnética) cerebral, estudios de líquido cefalorraquídeo, serología por VIH (virus de inmunodeficiencia humana).<sup>7-8</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años, quien 6 meses previo a presentarse a consulta, comenzó con síntomas ejecutivos y afectivos de instauración insidiosa y progresiva caracterizados por irritabilidad, tristeza, episodios de agresividad verbal hasta llegar a violencia física hacia familiares y trastornos del sueño e incontinencia urinaria. Los familiares refirieron además que el paciente manifestaba alteraciones en el comportamiento, razonamiento, toma de decisiones e iniciativa.

En la evaluación inicial se encontró con palidez marcada en escleras y piel, alerta, cooperador con el interrogatorio, tendencia a la bradipsiquia y marcha lenta.

Se realizó evaluación neuropsicológica incluyendo examen del estado mental (conocido por sus siglas en inglés MMSE, mini mental state examination), el paciente obtuvo 21/30, indi-

cativo de demencia leve, con deterioro en las áreas de cálculo, memoria inmediata, percepción visoespacial. Para la memoria verbal se utilizó la prueba RAVLT (Ray auditory verbal learning test) la cual en la primera evaluación tuvo una puntuación baja de 12/28 puntos y la subsiguiente posterior al manejo con una notable mejoría 28 puntos, este test evalúa una amplia diversidad de funciones: memoria auditiva-verbal a corto plazo, la tasa de aprendizaje, estrategias de aprendizaje, con carácter retroactivo, y la interferencia proactiva, la presencia de la confabulación de confusión en los procesos de memoria, la retención de la información, y las diferencias entre el aprendizaje y la recuperación, comienza con una lista de 15 palabras sustantivos, que un examinador lee en voz alta a un ritmo de uno por segundo. La tarea del paciente es repetir todas las palabras que él o ella puede recordar, en cualquier orden. Este procedimiento se lleva a cabo un total de cinco veces. A continuación, el examinador presenta una segunda lista de 15 palabras también sustantivos, a modo de distracción, y se pide al paciente que recuerde las palabras de la primera lista. Utilizado para evaluar la naturaleza y la gravedad de la disfunción de la memoria y para seguir los cambios en función de la memoria en el tiempo.

Se aplicó además la escala de Hamilton, para determinar depresión, encontrándose animo deprimido, sentimientos de culpa, dificultad para realizar actividades diarias, lentitud en el pensamiento e irritabilidad, en conclusión depresión moderada. En la evaluación del Test de Bender utilizado para exploración del retardo, regresión, pérdida de función y defectos cerebrales orgánicos, así como, desviaciones de la personalidad en adultos y niños, el paciente presentó pérdida de la orientación espacial y regresión. **Cuadro 1**

Con estos hallazgos, se inicia el estudio etiológico del caso, teniendo como diagnóstico de trabajo, síndrome demencial en paciente joven de probable etiología reversible y síndrome anémico en estudio.

Los estudios paraclínicos incluyeron hemograma el cual reveló: hemoglobina: 10.9, hematocrito: 30.8 plaquetas: 219,000, VCM (volumen corpuscular medio): 122, HCM (hemoglobina corpuscular media): 41.3, permitiendo clasificar la anemia como macrocítica hiperocrómica. Además se solicitaron niveles séricos de vitamina B12, siendo menor de 150 ng/ml

**Cuadro 1.** Evaluación Neuropsicológica inicial y de seguimiento 6 meses después de iniciado el tratamiento médico.

Pruebas Neuropsicológicas	21/07/2011	03/ 06/2012
MMSE	21	30
Test de fluidez por categoría animales	10	15
Test dibujo de reloj	10	10
RAVLT	12	28
Test de dibujo de la vaca, Nomia	4	4
Copiar 3 figuras	3	3
Cálculo	2	3
Interpretación de dibujo	0	3
Evocación tardía de las 3 figuras	0	3

(valor normal 200-900ng/ml). Pruebas de función tiroidea, sin alteraciones. **Cuadro 2.** La imagen de resonancia magnética cerebral mostró cambios de atrofia cortico subcortical leve a moderada. **Figura 1**

Estos datos son compatibles con el diagnóstico de anemia perniciosa por lo que se interconsultó con el servicio de gastroenterología, quien realizó endoscopia y biopsia. La en-

**Cuadro 2.** Hemograma inicial y de seguimiento 6 meses después de iniciado el manejo médico.

Hemograma	15/7/2011	8/02/2012
Eritrocitos	2.52	4.94
Hemoglobina	10.4	15.3
Hematocrito	30.8	46.9
Plaquetas	219	213
Volumen corpuscular medio	122	95
Hemoglobina corpuscular media	41.3	30.9
Leucocitos	4.2	6.8
Linfocitos	2.3	1.66
Monocitos	0.2	0.57
Neutrófilos	1.7	4.32



**Figura 2.** La imagen microscópica de la mucosa gástrica se observa infiltrado inflamatorio crónico moderado linfocitario en la lámina propia. (Flecha amarilla).

muscular cada semana y ácido fólico 5 mg vía oral por 2 meses, más un inhibidor de bomba de protones para la gastropatía.

Al paciente se le dio seguimiento a seis meses desde su primera evaluación, encontrándose notable mejoría de su estado, caracterizado por normalización de valores hematológicos **Cuadro 2**, desaparición de los síntomas neuropsicológicos y psiquiátricos en la evaluación clínica y los test de control. **Cuadro 1**

**DISCUSIÓN**

La interrelación de la neurología y la gastroenterología comprende 2 aspectos; el primero manifestaciones neurológicas de enfermedades que típicamente involucran el sistema gastrointestinal las cuales pueden involucrar el sistema nervioso ejemplo enfermedad celíaca, segundo manifestaciones neurológicas por deficiencia de nutrientes claves como es el caso del déficit de vitamina B12.<sup>9</sup>

La vitamina B12 o cianocobalamina es una vitamina hidrosoluble la cual es necesaria como cofactor en múltiples procesos enzimáticos, existen 2 formas activas metilcianocobalamina y adenosilcianocobalamina.<sup>10</sup>

La primera descripción de demencia reversible por vitamina B12 data de 1858 por Thomas Addison observando en pacientes con anemia perniciosa "la mente vuela". Los síntomas asociados son delirio hipoactivo, retraso psicomotor, confusión, depresión. Es una causa poco frecuente de demencia reversible, consiste en una disfunción cognitiva global, la evaluación objetiva es mediante pruebas neuropsicológicas. Ya que en ocasiones la administración de folatos enmascara los hallazgos hematológicos, actualmente no están establecidos los niveles de vitamina B12 asociados con demencia.<sup>11</sup>

En todo paciente joven con trastorno cognitivo, como se observó en el paciente objeto de estudio, se debe realizar evaluación neuropsicológica que incluye; examen del estado mental MMSE, desarrollado por Marshal F. Folstein, Susan Folstein y Paul R. McHugh en 1975 como un método para establecer el



**Figura 1.** Corte axial de IRM secuencia T1, muestra aumento de tamaño de ventrículos laterales (flecha amarilla) y aumento de tamaño difuso de surcos (flecha azul).

doscopia reveló mucosa de fondo, cuerpo y antro con áreas de hiperemia alternando con áreas de palidez, sugestivas de gastritis crónica. El estudio anatomopatológico de mucosa de antro y cuerpo gástrico reportó gastritis difusa crónica moderada. **Figura 2**

En conjunto con el servicio de gastroenterología se inició manejo médico con vitamina B12 a dosis de 25,000 unidades intravenoso cada día por 3 días luego 25,000 unidades intra-

estado cognoscitivo del paciente y poder detectar demencia o delirium, es una prueba neuropsicológica breve muy utilizada para realizar evaluación cognitiva multifuncional, de uso en estudios clínicos y epidemiológicos de diversas patologías como demencias, delirium, retardo mental, depresión, esquizofrenia y otras patologías, este test evalúa diferentes aspectos de la cognición, incluyendo orientación temporal, espacial, recuerdo inmediato, atención, memoria episódica, lenguaje y función visuo-constructiva, cada ítem tiene una puntuación, llegando a un total de 30 puntos, un score menor de 24 sugiere demencia, (23-21 demencia leve, 20-11 demencia moderada y menor de 10 demencia severa) el paciente objeto de este estudio obtuvo 21 puntos, por lo que se clasificó en demencia leve.

Además se aplica el test de Bender; este test recibe la denominación de viso-motor, porque son las dos capacidades fundamentales implicadas en su ejecución, de manera que integra los sistemas sensoriales aferentes y eferentes, consiste en pedirle al sujeto que copie 9 figuras en un papel en blanco, según la muestra que se le proporcionan, considerándose que un patrón anómalo de respuesta, puede suponer el indicio de un trastorno mental, neurológico o incluso emocional. En este test el paciente mostró pérdida de la orientación espacial y regresión.

La conclusión final de todos los test neuropsicológicos fue pérdida de la orientación espacial, hostilidad, agresividad e impulsividad, incapacidad para resolución de problemas, ansiedad, inestabilidad de probable base orgánica.

Se aplicó además la escala Hamilton para la depresión, es un cuestionario utilizado para proporcionar una indicación de la depresión, y como una guía para evaluar la recuperación. Una puntuación de 0-7 se considera normal. Las puntuaciones de 20 o más indican depresión moderada, grave o muy grave. Encontrándose ánimo deprimido, sentimientos de culpa, dificultad para realizar actividades diarias, lentitud en el pensamiento, irritabilidad, en conclusión depresión moderada.

Correlacionando los hallazgos clínicos con los laboratoriales se concluyó que el paciente reportado, cursaba con anemia megaloblástica siendo la primera sospecha del síndrome demencial la etiología carencial; sin embargo un tercio de los pacientes con déficit de vitamina B12 suficientes para causar

anemia megaloblástica no tendrán manifestaciones neuropsiquiátricas a la primera consulta, inversamente una quinta parte de los pacientes que se presentan con manifestaciones neuropsiquiátricas no tendrán anomalías hematológicas.<sup>12</sup>

Es reconocido que los niveles séricos de vitamina B12 pueden estar normales en algunos pacientes cursando con deficiencia, en estos casos los niveles de ácido metilmalónico y de homocisteína son útiles pero tienen baja especificidad. En los estudios del paciente que nos ocupa, se encontró niveles bajos de vitamina B12 junto con anemia macrocítica hipersegmentada por lo que no fue necesario realizar otros exámenes como los antes mencionados. Un aumento del VCM puede preceder al desarrollo de la anemia, la presencia de neutrófilos hipersegmentados es un marcador con alta sensibilidad y se puede encontrar en ausencia de anemia y de macrocitosis.<sup>13</sup>

El tratamiento tiene tres objetivos: a) corregir la anemia; b) prevenir y estabilizar las manifestaciones clínicas neurológicas y c) normalizar los niveles de Vitamina B12. Existen diferentes pautas 1.000mcg al día por vía intramuscular de cianocobalamina durante 2 semanas. A los 5-7 días se empieza a observar reticulocitosis y a las 2-3 semanas se aprecia la corrección de las alteraciones hematológicas y bioquímicas, por lo que se disminuye la dosis a 1.000mcg por semana durante 1-2 meses, hasta que se corrija la clínica y los parámetros analíticos. En el caso de anemia perniciosa o en la gastrectomía el tratamiento es de por vida, con una dosis de cianocobalamina intramuscular al mes.<sup>14</sup>

Por tanto, la identificación de la causa básica es trascendental, ya que si se identifica una causa externa y reversible como en el paciente reportado, el pronóstico es muy bueno. En este tipo de casos la mayoría de los síntomas mejoran en un periodo de 6 meses como se demostró en la evolución de este paciente, con una mejoría notable en las pruebas neuropsicológicas demostrado en su segunda valoración. El aumento de la hemoglobina inicia en 7 días seguido por disminución del VCM a las 8 semanas. Al inicio del tratamiento es importante confirmar el diagnóstico y evitar la administración de folatos en monoterapia, puesto que puede corregir la anemia, pero agrava las lesiones neurológicas.

## REFERENCIAS

1. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci* 2011;32: 101-5.
2. Tarnopolsky MA. Spinal Cord Disorders CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2005;11(6):97-109.
3. Dhar M, Bellevue R, Carmel R. Pernicious Anemia with Neuropsychiatric Dysfunction in a patient with Sickle cell anemia treated with folate supplementation. *N Engl J Med* 2003;348:2204-7.
4. Behrens M, Diaz V, Vasquez C, Donoso A. Demencia por deficit de vitamina B12. Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2003;131:915-19.
5. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Pathophysiology of signs and symptoms of coma. In: Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. NY: Oxford University Press; 2007.
6. Galasko D. The Diagnostic Evaluation of a Patient With Dementia. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2013;19(2):397-410.
7. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5(11):949-60.
8. Burke A, Hall G, Tariot PN. The Clinical Problem of Neuropsychiatric Signs and Symptoms in Dementia. CONTINUUM. 2013;19(2):382-96.
9. Kumar N. Neurogastroenterology. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2008;17:13-4.

## DEMENCIA REVERSIBLE

10. Kumar N. Neurologic manifestation related to specific nutrient deficiencies .CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2008;17: 20-1.
11. Kumar N. Neurologic manifestation related to specific nutrient deficiencies vitamin B12 .CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2008;17:25-6.
12. Dennis M. Other causes of dementia. Psychiatry 2005; 4(1):62-4.
13. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003:62-81.
14. Reinoso-Pérez FL, Rivas-Pollmara I, De Paz R, Hernández-Navarro F. Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. Medicine. 2008;10(20):1326-33.

**ABSTRACT. Background:** Dementia is defined as the development of multiple cognitive deficits manifested by the inability to learn new or to apply already learned information along with one or more of the following: aphasia, apraxia, agnosia, and disturbances in executive functions; the nature itself does not indicate a particular pathology. Once the presence of dementia is established, a diagnostic approach for detecting potentially treatable and reversible causes has to be made, as in the case of vitamin B12 deficiency. **Case Report:** 42-year-old male with no medical background who developed progressive symptoms of cognitive and behavioral impairment associated with neuropsychiatric disorders (memory, organization, planning, calculation, and mood). The neuropsychological profile showed suggestive data of dementia, laboratory data revealed macrocytic hyperchromic anemia and low vitamin B12 levels. He recovered completely after treatment with vitamin B12. At 12 months follow-up has remained asymptomatic. **Conclusion:** As seen in the literature, this case contends that vitamin B12 deficiency is a cause of dementia, which is reversible if the etiologic diagnosis and precise management is made.

**Keywords:** *Reversible dementia, vitamin B12, anemia, diffuse chronic gastritis, cognitive.*