



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE PUEBLA

ESCUELA DE NUTRICIÓN

***Relación entre inflamación crónica y niveles
alterados de Cianocobalamina (vitamina B12) y
Piridoxina (vitamina B6)***

Monografía

Para obtener el Título de

Licenciada en Nutrición

Presenta:

Tikva Anayansi Barbosa López

Directora:

Mtra. Lupitha Elizabeth Flores Rojas

Puebla, Pue., México

Primavera 2017



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. DESARROLLO	7
2.1- VITAMINA B6 O PIRIDOXINA	8
2.1.2 GENERALIDADES	9
2.1.3 FUNCIONES	13
2.1.4 FUENTES DIETÉTICAS	15
2.2 VITAMINA B12 O COBALAMINA	21
2.2.1 GENERALIDADES	21
2.2.2 METABOLISMO	23
2.2.3 FUNCIÓN	25
2.2.4 FUENTES DIETÉTICAS DE VITAMINA B12	27
2.2.5 DEFICIENCIAS DE VITAMINA B12	29
2.3 INFLAMACIÓN: MECANISMO BÁSICO DE DEFENSA DEL ORGANISMO	31
2.3.1 GENERALIDADES DE LA INFLAMACIÓN	33
2.3.2 RECEPTORES CELULARES IMPLICADOS EN EL PROCESO INFLAMATORIO: TLRs	35
2.4 ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN EN INFLAMACIÓN CRÓNICA	38
2.4.1 VITAMINA B6 Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN CRÓNICA	44
2.4.2 VITAMINA B12 Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN CRÓNICA	47
3. CONCLUSIÓN	50
4. REFERENCIAS	51

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Ingestión diaria recomendada y sugerida de vitaminas para la población Mexicana	16
Tabla 2. Contenidos de piridoxina de alimentos seleccionados	18
Tabla 3. Derivados de Cobalamina	22
Tabla 4. Ingestión diaria recomendada e ingestión diaria sugerida de Cobalamina	28
Tabla 5. Contenido de Folatos y Cobalamina en alimentos	29

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la Piridoxina.....	11
Figura 2.- Forma activa de la Piridoxina.....	10
Figura 3. Estructura química de la Piridoxina.....	13
Figura 4. Estructura de la Cobalamina.....	22
Figura 5. Absorción de la vitamina B12.....	25

RESUMEN

El Sistema Nervioso es la estructura de comunicaciones dentro de nuestro cuerpo, su relación con la dieta es fundamental pero no se ha comprendido completamente, sin embargo es importante para todas las personas del campo clínico tener en cuenta que cualquier enfermedad del sistema nervioso puede tener un origen nutricional, por tanto en este trabajo escrito se pretende dar la información suficiente para conocer acerca de la Piridoxina (vitamina B6) y Cobalamina (vitamina B12) y como su deficiencia de puede desembocar en patologías con un nivel de inflamación crónica.¹

Las vitaminas del complejo B, específicamente la Piridoxina o vitamina B6 y Cobalamina o vitamina B12, se han utilizado solas o en combinación como complementos alimenticios en casos de deficiencia sérica. Estas vitaminas tienen efectos farmacológicos y antiinflamatorios. Estas vitaminas han demostrado su utilidad clínica en algunos padecimientos inflamatorios y dolorosos.^{2,3}

Los efectos generales de las vitaminas del complejo B en la conducción axonal pueden contribuir a producir analgesia inmediata.

- La vitamina B12 o Cianocobalamina puede bloquear, selectivamente, la conducción de los nervios sensitivos y así disminuir la sensación del dolor e inflamación.²
- Vitamina B6 o Piridoxina induce inhibición de la hiperalgesia mediante la alteración de las concentraciones intracelulares de glutamato y de los canales de calcio de la superficie celular, ambos importantes en la neurotransmisión.²

1. INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta biológica a algún tipo de lesión o infección, y generalmente se caracteriza por hinchazón, enrojecimiento y sensibilidad. Hay varios enfoques medicinales y nutricionales para reducir la inflamación, el aumento de la ingesta de Piridoxina y cobalamina es uno de ellos.^{1,3}

La Piridoxina y Cobalamina (vitamina B6 y B12) se consideran vitaminas neuropatas debido a que actúan sobre los procesos de regeneración de la fibra nerviosa, tanto del cilindro eje como de la vaina de mielina, activando la síntesis proteica de la neurona, posibilitando con ello una rápida regeneración nerviosa y aceleran el flujo axonal por lo que disminuye la inflamación crónica.^{1,2} La vitamina B12 o cianocobalamina ejerce una función clave en la regeneración de los procesos enzimáticos del metabolismo intermediario, influyendo en el metabolismo de los ácidos nucleicos. La vitamina B12 elimina el dolor y la inflamación a través de procesos neurocelulares y metabólicos locales.² La vitamina B6 participa en la síntesis proteica. Su deficiencia da lugar a la inhibición en la formación de proteínas celulares y la síntesis de DNA y RNA disminuye.^{4,5}

Una reducción en la síntesis de ácidos nucleicos conduce a la aparición de neuropatías. La deficiencia de vitamina B6 da lugar a una serie de trastornos que desencadenan una sintomatología neurofuncional. Por lo tanto se postula que las vitaminas Piridoxina B6 y Cobalamina B12 poseen una actividad analgésica y antiinflamatoria propia para el tratamiento de condiciones dolorosas derivadas de procesos inflamatorios de distinta etiología.⁴ La mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 se comporta como una buena alternativa para ser utilizada como adyuvante analgésico, y antiinflamatorio debido a su baja toxicidad, a pesar de ser usadas a dosis muy superiores a las que se suelen usar para los fines nutricionales.⁵

2. DESARROLLO

La palabra vitamina proviene del latín y significa “vida” (vita) y “sustancia” (ina). Las vitaminas son compuestos esenciales para la vida. En 1912 el bioquímico inglés F. Hoopkins descubrió que en el alimento se encontraban ciertas sustancias orgánicas indispensables para el desarrollo animal. Esto lo descubrió al hacer experimentos con ratas: sometió a alguna de ellas a una dieta en base de productos purificados conteniendo las sustancias consideradas hasta ese momento necesarias para la nutrición. Las ratas detenían su proceso de crecimiento, y solo se reiniciaba cuando se les suministraba a diario una pequeña cantidad de leche fresca. Este y otros hechos similares demostraron la presencia de las vitaminas, nombre propuesto en 1912 por el bioquímico Casimir Funk. En tan solo 20 años se identificaron todas las vitaminas, se determinó su estructura química, y se estableció su papel en los procesos nutritivos.¹

El organismo no puede sintetizar las vitaminas, con excepción de la vitamina D, que se puede formar en la piel con la exposición al sol, y de las vitaminas K, B1, B12 y ácido fólico, que se forman en pequeñas cantidades en la flora intestinal. Las vitaminas cumplen varias funciones. El hombre debe tener una dieta en la cual pueda ingerir las vitaminas con el alimento, ya que el cuerpo no puede sintetizarlas. También actúan como sustancias antioxidantes que previenen distintos tipos de cáncer, por ejemplo la vitamina E previene del cáncer de próstata. Su deficiencia se denomina “avitaminosis” y puede llegar a provocar la muerte. En cambio, su exceso se denomina “hipervitaminosis” puede también provocar trastornos severos.³

Las vitaminas más tóxicas son la vitamina D y la A. Las vitaminas se clasifican según su solubilidad en liposolubles (A, D, E, K) e hidrosolubles (C, complejo B). Las hidrosolubles se caracterizan porque se disuelven en agua. Muchos alimentos ricos en este tipo de vitaminas no nos aportan (al final de prepararlos) la misma cantidad que contenían inicialmente.^{2,3} No se almacenan en el organismo. Esto hace que deban

aportarse regularmente y solo puede prescindirse de ellas durante algunos días. El exceso de este tipo de vitaminas se excreta por la orina, por lo que no tienen efecto tóxico por exceso en la ingestión.³

Las liposolubles, en cambio no son solubles en agua, se almacenan en el organismo y su ingesta en exceso puede provocar desajustes. Su descubrimiento surge a partir de estudios a enfermedades surgidas debido a una mala alimentación. La primera es el escorbuto, una enfermedad que afectaba más que nada a los marineros: no fue hasta los experimentos del médico de la marina inglesa James Lindt (1716-1794) cuando se descubrió el remedio del escorbuto. Solo los marineros sometidos a una dieta de jugo de naranja y limón mejoraban en su enfermedad. Si bien no habían reconocido la causa de la enfermedad, sí tenían su remedio. Estudios subsiguientes demostraron que la sustancia (la vitamina C) que curaba el escorbuto también se encontraba presente en vegetales y frutos frescos. Sin embargo, fue recién en el año 1928 que Albert Szent Gvordyi, profesor de Química de la Universidad de Budapest aisló la vitamina C, descubrimiento por el cual fue merecedor de un premio Nóbel.^{3,4}

La vitamina B es en realidad un conjunto de muchas vitaminas diferentes llamado "complejo B" y compuesto por: vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina o vitamina G), B3 (niacina o vitamina P), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B8 (biotina o vitamina H), B9 (ácido fólico o vitamina 9), B12 (cianocobalamina).⁵ La vitamina B1 fue estudiada debido a su relación con la enfermedad de beriberi. En 1896 se descubrió la relación entre dicha enfermedad y la cáscara de arroz (arroz entero), que parecía curarla. Fue descubierta en 1910 por Umetaro Suzuki en Japón mientras investigaba como el salvado de arroz curaba a los pacientes del Beriberi. La vitamina A, por su parte, fue empezada a estudiar en 1908 debido a su relación con la salud de los animales, especialmente el ganado. El factor encontrado era liposoluble y fue llamado "A" en contraposición a otro factor recientemente encontrado ("B" de la vitamina B).⁴

2.1- VITAMINA B6 O PIRIDOXINA

2.1.2 GENERALIDADES

Es un compuesto soluble en agua que se descubrió en la década de 1930 durante los estudios de nutrición en las ratas. En 1934, un médico húngaro, Gyorgy curó una dermatitis en ratas (acrodinia dermititis), que no estaba producida por carencia de B1, ni B2, con el extracto de levadura. En 1938, Lepkovsky aisló un factor similar en el extracto de salvado de arroz. En este mismo año Kareztesy y Stevens aislaron y cristalizaron vitamina B6 pura de la cascarilla de arroz, además Kohn, Wendt y Westphal sintetizaron piridoxina y le dieron ese nombre. Harris y Folkers en 1939 determinó la estructura de la piridoxina, y en 1940 el Consejo de Farmacia y Química le dio a este fármaco el nombre de piridoxina. ⁴

La Piridoxina es un grupo de 3 compuestos químicos como se puede observar en la (Figura 1).

1. Piridoxina (piridoxol),
2. Piridoxal,
3. Piridoxamina.

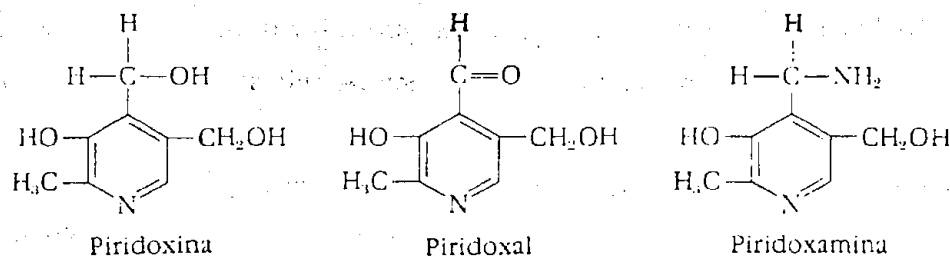


Figura 1. Estructura química de la Piridoxina

Fuente: Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, et al. 2006 ⁴

Los tres compuestos se convierten efectivamente a la forma biológicamente activa de la vitamina B6, fosfato de piridoxal. 6 Esta conversión es catalizada por la enzima que requiere ATP, cinasa de piridoxal. Participa del metabolismo de aminoácidos desempeñando un papel fundamental en el funcionamiento del sistema nervioso central.

7

La forma activa de la Piridoxina es el Fosfato de 5-Piridoxal como se puede observar en la (Figura 2).

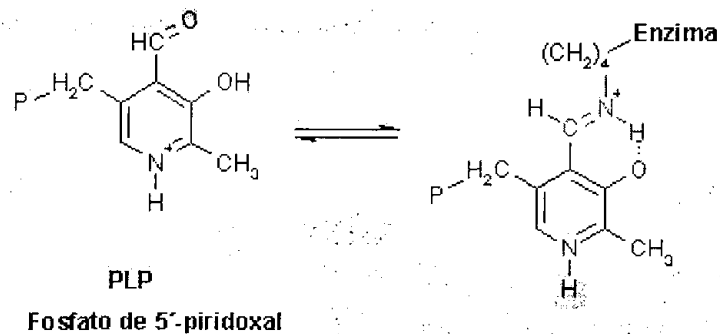


Figura 2. Forma activa de la Piridoxina

Fuente: Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, et al. 2006⁴

Se conocen 7 formas de esta vitamina:

- Piridoxina (PN). El PN es la forma de suplemento de la vitamina B6.
- Fosfato del piridoxina (PNP).

- Piridoxal (PL).
- Fosfato del piridoxal (PLP). Es la forma metabólica activa.
- Piridoxamina (P.M.).
- Fosfato de piridoxamina (PMP).
- Ácido piroxílico (PA). Es la forma que se excreta en la orina.

Todas las formas excepto el PA pueden interconvertirse. ⁴

2.1.2 METABOLISMO

El hígado es el órgano responsable del metabolismo de la vitamina B6. Como resultado de esto, el hígado aporta la forma activa de la vitamina B6 es decir el Fosfato de Piridoxal a la circulación y a otros tejidos. Las tres formas no fosforiladas:

1. Piridoxina (piridoxol)
2. Piridoxal
3. Piridoxamina

Son convertidas a sus respectivas formas fosforiladas por la Piridoxin-Cinasa, la cual utiliza como cofactores el zinc y al ATP. El fosfato de piridoxamina y el fosfato de piridoxina pueden ser transformados a fosfato de piridoxal mediante una flavin-mononucleótido-oxidasa. El piridoxal que proviene de esta desfosforilación, así como el derivado de fuentes nutricias o medicamentosas, puede ser convertido a ácido 4-piridóxico en una reacción no reversible donde participa el flavin-adenil-dinucleótido y un aldehído-oxidasa. Esta reacción se presenta en el hígado humano, pero se desconoce si sucede lo mismo en otros tejidos. ⁶

El fosfato de piridoxal y el piridoxal comprenden cerca de 75 a 80% de la vitamina B6 total circulante en el plasma, después de estas formas, la piridoxina es la forma más común, la cual es captada por los tejidos para ser convertida a fosfato de piridoxina, sin

embargo, muchos tejidos carecen de suficiente actividad de oxidasa para convertir el fosfato de piridoxina a fosfato de piridoxal, como se puede observar en la (Figura 3).⁶

Las diversas funciones de la vitamina B6 en los humanos son complejas y están interrelacionadas. Debido a la reactividad del fosfato de piridoxal con los aminoácidos y varios compuestos nitrogenados, las funciones bioquímicas de la vitamina B6 se concentran alrededor de estas moléculas. En estas funciones el fosfato de piridoxal actúa como un catalizador de numerosas reacciones.⁷

Características del metabolismo de la Piridoxina:

- Los vitámeros (Piridoxal, Piridoxamina y Piridoxina) son fácilmente convertibles.
- El monucleótido de flavina (es la principal forma en que se halla la riboflavina (B2) en las células y tejidos) y la enzima oxidasa de fosfato de Piridoxal son las más importantes en estos procesos.
- La reducción de Rivo flavina disminuye con las conversiones de Piridoxina y Piridoxamina en fosfato de Piridoxal.
- El fosfato de Piridoxal es metabolizado en el hígado para convertirlo en Ácido Peridóxico y otros metabolitos para ser excretados por la orina. Vitamina B6 (Piridoxina) Ac. Fólico Y Vitamina C.
- El recambio del fosfato de piridoxal en el plasma ocurre en 25 a 33 días.
- La vida media biológica de la piridoxina parece ser de 15 a 20 días.⁷

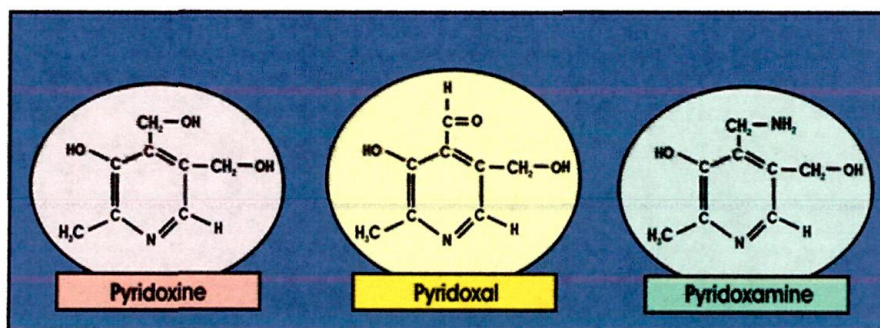


Figura 2. Estructura química de la Piridoxina

Fuente: Bender, D.A. 2011 ⁸

2.1.3 FUNCIONES

La forma metabólicamente activa de la vitamina B₆, es el Fosfato de Piridoxal, el cual sirve de coenzima para múltiples enzimas que intervienen prácticamente en todas las reacciones como: El metabolismo de aminoácidos, el metabolismo de neurotransmisores (serotonina, epinefrina o adrenalina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico, etc.), síntesis de la histamina, síntesis de la hemoglobina, función y expresión genética, etc. ⁶

- La transaminación, descarboxilación y desulfuración necesarios para los aminoácidos y neurotransmisores (serotonina, norepinefrina y ácido aminobutírico)
- Producción de ácido aminolevulínico (un precursor del hemo)
- Síntesis de niacina o el neurotransmisor serotonina desde el aminoácido triptófano.
- Coenzima para la glucógeno fosforilasa (enzima requerida para liberar glucosa a partir de almacén de glucógeno en el músculo).
- Producción de esfingolípidos que se requieren en la vaina de mielina (que rodea el nervio de las células).

- El fosfato de piridoxal termina la acción nuclear de la hormona esteroide, facilitando la liberación de la hormona del complejo receptor de unión del ADN para finalizar la acción nuclear de la hormona.⁷

Metabolismo de lípidos: La vitamina B6 es un componente esencial de las enzimas que facilitan la biosíntesis (anabolismo) de esfingolípidos.

Particularmente la síntesis de ceramida requiere de fosfato de piridoxal; en esta reacción se forma la esfingosina (alcohol de 18 carbonos) que al combinarse con un ácido graso van a formar la ceramida (molécula base de los esfingolípidos). Los esfingolípidos incluyen a las esfingomielinas y glicosfingolípidos (los cerebrosidos, globosidos y gangliósidos). Las esfingomielinas son los únicos esfingolípidos que son fosfolípidos. Los esfingolípidos son un componente de todas las membranas pero son particularmente abundantes en la capa de mielina.^{6,7}

Conversión de ácido linoléico en ácido araquidónico: El ácido linoléico es especialmente importante porque es necesario para la síntesis del ácido araquidónico. El ácido araquidónico es el precursor de los eicosanoides (las prostaglandinas y los tromboxanos). El ácido linoléico es un constituyente de los esfingolípidos de las células epidermales que funcionan como barrera impermeable al agua en la piel.⁶

Gluconeogénesis: La vitamina B6 también desempeña un papel importante en la gluconeogénesis ya que el fosfato de piridoxal, mediante reacciones químicas proporciona aminoácidos, sobre los cuales actúan las enzimas para producir la gluconeogénesis.⁷

- La vitamina B6 es una coenzima requerida por la fosforilasa de glucógeno, encima necesaria para que ocurra la glucólisis.
- Facilita la liberación de glucógeno de hígado y músculos.⁷

Metabolismo de neurotransmisores: El fosfato de piridoxal es una coenzima que interviene en las reacciones enzimáticas que conducen a las síntesis de varios neurotransmisores importantes como: serotonina, epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina), Ácido gamma-aminobutírico.⁷

Síntesis de histamina: El fosfato de piridoxal se relaciona con el metabolismo de la histamina, la ingesta de piridoxina tiene un impacto significativo sobre la función inmune. En estudios con animales y humanos se ha encontrado que una ingesta baja de vitamina B6 se acompaña de trastornos inmunitarios.

La producción de interleucina y la proliferación de linfocitos están disminuidas en humanos con deficiencia de vitamina B6.^{7,8}

2.1.4 FUENTES DIETÉTICAS

Las fuentes dietéticas incluyen carne, pescado, papa y plátano que son buenas fuentes. También está presente en los frutos secos, granos enteros, cereales fortificados y vegetales de hoja verde, pollo, legumbres, frutas no cítricas, el hígado y los productos de soja^{8,9}. Su biodisponibilidad difiere según el tipo de alimentos, el glucósido de Piridoxina se define como el menos biodisponible. La vitamina B6 (5-75%) obtenida a partir de plantas es en forma de Piridoxina Glicosilada.⁹ En la (Tabla 1) se muestra la ingestión diaria recomendada y sugerida de Piridoxina en la población Mexicana.

Tabla 1. Ingestión diaria recomendada y sugerida de vitaminas para la población Mexicana

Ingestión diaria recomendada IDR e Ingestión diaria sugerida (IDS) de vitaminas para la población mexicana.	
Edad y sexo	Vitamina B6 (mg)
Niños	
0 a 6 meses	0.1
7 a 12 meses	0.3
1 a 3 años	0.4
4 a 8 años	0.5
Hombres	
9-13 años	0.8
14-18 años	1.1
19-30 años	1.1
31-50 años	1.1
51-70 años	1.3
>70 años	1.3
Mujeres	
9-13 años	0.8
14-18 años	1.0
19-30 años	1.0
31-50 años	1.0
51-70 años	1.3
>70 años	1.3
Embarazadas	1.4
Lactantes	1.6
Ponderada	0.93

Fuente: FAO/OMS. 2002 ¹⁰

Algunas bacterias intestinales (flora intestinal) producen pequeñísimas cantidades de vitamina B6, por lo que el hombre necesita tomarlas de fuentes externas. La mejor manera de obtener los requerimientos diarios de vitaminas esenciales es consumir una dieta balanceada que contenga una variedad de alimentos de la pirámide de alimentos.⁹

Fuentes de origen animal: La principal fuente son las carnes (cerdo, ternera, aves, cordero. Las glándulas (el hígado: pescado), mariscos; también son alimentos muy ricos en piridoxina, al igual que la yema de huevo y los lácteos. Fuentes de origen vegetal: las cantidades elevadas de piridoxina las encontramos en las levaduras, cereales integrales y sus derivados (puesto que siempre llevan vitamina añadida), los guisantes, espinaca, garbanzos, lentejas, bananas, uvas y nueces. En general en los vegetales la presencia de vitamina B6 es baja.⁹ En la (Tabla 2) se pueden observar unos de los principales alimentos con mayor contenido de piridoxina

Tabla 2. Contenidos de piridoxina de alimentos seleccionados ¹²

Contenidos de piridoxina de alimentos seleccionados (El contenido se expresa en miligramos por cada 100 gr. de porción comestible del producto)			
Hígado de res 90g	1.22	Arroz blanco 1 taza	0.19
Harina de avena $\frac{3}{4}$ de taza	0.74	Coles de Bruselas cocidas $\frac{1}{2}$ taza	0.13
Plátano	1	Coliflor cocida $\frac{1}{2}$ taza	0.13
Pollo, carne blanca 90g	0.51	Jugo de naranja 1 taza	0.13
Puré de papa 1 taza	0.49	Mantequilla de maní 2 cucharadas	0.12
Semilla de girasol $\frac{1}{4}$ taza	0.45	Leche 1 taza	0.11
Levadura de cerveza 1 cucharada	0.40	Yogurt bajo en grasa simple 1 taza	0.11
Hipogloso horneado 100g	0.34	Tomate crudo	0.10
Pollo, carne oscura 90g	0.30	Salchicha Frankfurt 1 pieza	0.08
Chuleta de puerco horneada 90g	0.30	Manzana 1 pieza	0.07
Germen de trigo $\frac{1}{4}$ taza	0.30	Albaricoques, mitades secos 10 piezas	0.06
Arroz dorado, cocido 1 taza	0.28	Huevo grande 1 pieza	0.06
Maíz de lata $\frac{1}{2}$ taza	0.26	Pan trigo entero 1 rebanada	0.05
Carne hamburguesa 90g	0.22	Leche materna 1 taza	0.03
Ciruelas secas 10 piezas	0.22	Queso Cheddar 30g	0.02
Aguacate california 1 pieza	0.48	Pan blanco 1 rebanada	0.01

Fuente: FAO/LATINFOODS. 2003. ¹²

2.1.5 DEFICIENCIAS DE VITAMINA B6

La deficiencia de vitamina B6 en los ancianos a menudo se produce junto con otros trastornos nutricionales. Los síntomas que acompañan la deficiencia de vitamina B6 son debilidad, anemia microcítica, dermatitis escamosa, estomatitis angular, quilosis, glositis, neuropatía periférica, irritabilidad, depresión, confusión y convulsiones. La deficiencia de vitamina B6 es causada por la ingesta insuficiente, malabsorción, alcoholismo, cirrosis hepática y diálisis. Ciertos medicamentos (isoniazida, hidralazina, penicilamina, Cicloserina y teofilina) se unen o antagonizan la vitamina B6.¹²

Las carencias de vitamina B6 son raras, sin embargo estas se presentan cuando hay un consumo menor de 0.5 mg/d. Estas manifestaciones se presentan en un 23% en personas de 65-70 años y un 40% en personas mayores de 85 años, mediante el desarrollo de patologías asociadas a desordenes enzimáticos.¹³

Otras deficiencias la presentan:

- Los lactantes que se alimentaron con una fórmula de leche líquida en la que gran parte de la vitamina se destruía sin saberlo, durante su procesamiento presentaron irritación, espasmos musculares y convulsiones, pero se recuperaron rápidamente cuando se les inyectó la vitamina.
- Trastornos en la piel: la carencia de esta vitamina, provoca caída del cabello, erupción en la piel, úlceras en boca y lengua (glositis), dermatitis seborreica, estomatitis, etc.
- Trastornos nerviosos: irritabilidad, confusión, nerviosismo, ansiedad, depresión, insomnio.
- Debilitamiento y pérdida de peso: la falta de vitamina B6 provoca disminución de masa muscular, anemia y agotamiento.
- La falta de piridoxina en el bebé durante la lactancia, puede generar la aparición de convulsiones, espasmos musculares y llanto continuo.
- Crisis convulsivas (falta inhibidor GABA) y neuritis periférica.
- Quelosis (grietas y peladuras de los labios)

- Anemia
- Pérdida de peso
- Nauseas.
- Calambres Musculares
- Problemas del sistema inguinario ¹³

Poblaciones en riesgo de deficiencia de la vitamina B6: Existen ciertas situaciones que exigen un consumo adicional de esta vitamina o que nos obliga a estar más atentos a los posibles síntomas de carencia. Entre estos tenemos:

- Las personas vegetarianas: dado que los vegetales contienen niveles muy bajos de piridoxina, excepto los vegetarianos estrictos, especialmente los niños, podrían tener deficiencias de esta vitamina (es necesario comer muchos cereales integrales y muchas nueces).
- Las mujeres embarazadas o lactantes podrían necesitar medio miligramo diario adicional de esta vitamina.
- Las personas que abusan del alcohol podrían presentar deficiencia de piridoxina.
- Los fumadores pueden necesitar más piridoxina, dado que el humo interfiere en la absorción de esta vitamina.
- Algunos medicamentos para tratar el asma, la tuberculosis, la artritis o la hipertensión arterial podrían interferir con la absorción de esta vitamina (en caso de tomar alguno de estos medicamentos consultar con el médico).
- Personas con quemaduras; diarrea; diálisis; enfermedad del corazón; enfermedad intestinal; enfermedad del hígado; tiroides hiperactiva; estrés, una enfermedad de larga duración o una lesión grave; extirpación quirúrgica del estómago. ¹³

Toxicidad: Al parecer es disminuida, ya que sus efectos nocivos se dan solamente por suplementos de vitamina B6 y nunca por fuentes alimenticias.

Existe una intoxicación cuando se administran dosis superiores a 200 mg/día, esa toxicidad ocasiona:

- Hormigueo y entumecimiento de las extremidades

- Trastornos neurológicos
- Trastornos de locomoción
- Cansancio
- Somnolencia ¹³

2.2 VITAMINA B12 O COBALAMINA

2.2.1 GENERALIDADES

El término cobalamina se refiere a una familia de compuestos con una estructura determinada. La vitamina B12 es una cobalamina (PM 1,355) que resulta de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico casi planar (núcleo corrina) en torno a un átomo central de cobalto (Co). El anillo corrina es parecido al anillo porfirínico y se diferencia de éste por el carácter asimétrico de las uniones entre los grupos pirrólicos. ¹⁵

En esta estructura, el Co posee 6 valencias de coordinación, 4 de las cuales establecen enlace covalente con los correspondientes nitrógenos (N) de los anillos pirrólicos. La quinta valencia de coordinación se halla siempre unida a un seudonucleótido complejo, el 5,6 dimetilbencimidazol, casi perpendicular al núcleo y la sexta valencia al unirse a diferentes radicales origina los diversos derivados de la cobalamina como se pueden observar en la (Tabla 3). ¹⁵

Tabla 3. Derivados de Cobalamina

Radical	Nombre del derivado
CN-(ciano)	Cianocobalamina
OH-(hidroxilo)	Hidroxicobalamina
CH ₃ (metilo)	Metilcobalamina
5'desoxiadenosil	Desoxiadenosilcobalamina

Fuente: Hernández P, Ferrá M, Boffill VM. 1973 ¹⁵

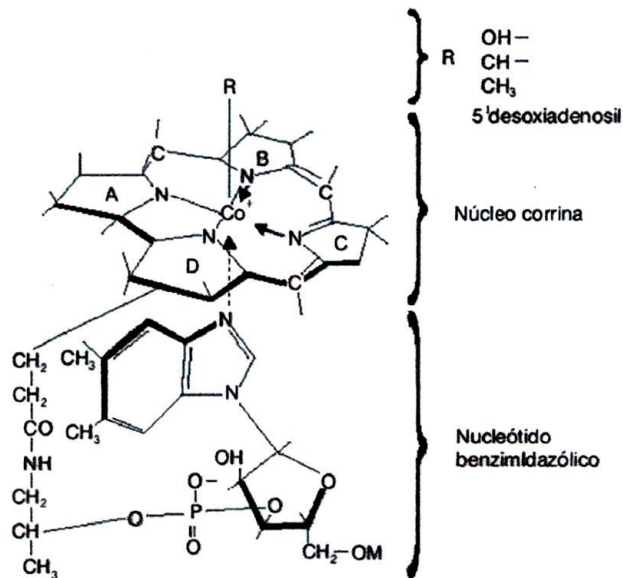


Figura 3. Estructura de la Cobalamina

Fuente: Hernández P, Ferrá M, Boffill VM. 1973 ¹⁵

La hidroxicobalamina y la cianocobalamina (vitamina B₁₂) son formas no fisiológicas de la cobalamina; en el organismo se transforman de forma espontánea en metil y 5' desoxiadenosil que son las formas fisiológicamente activas o coenzimas de la vitamina

B₁₂. La cianocobalamina por exposición a la luz y a los agentes reductores pasa rápidamente a la forma de hidroxicobalamina.¹⁶

La mayor parte de la vitamina B₁₂ de las células y el hígado se encuentra en las mitocondrias en forma de 5' desoxiadenosilcobalamina, mientras que la metilcobalamina es la principal forma de cobalamina en el plasma, aunque pequeñas cantidades de esta coenzima se pueden encontrar en las células.¹⁷

En el plasma y otros órganos se han detectado otros corrinoideos que contienen Co que no son cobalaminas, llamados análogos por su semejanza estructural con la vitamina, de la cual se diferencian por alteraciones en el núcleo corrínico,² que pueden ser separados de las cobalaminas en el laboratorio a partir de sus propiedades cromatográficas y su pobre afinidad por el factor intrínseco gástrico. El significado biológico de estos análogos de la cobalamina no es bien conocido, aunque algunos pueden ser inertes, otros pueden tener actividad coenzimática y otros ser toxinas o inhibidores de la acción de la vitamina B₁₂.

18

2.2.2 METABOLISMO

Para ser útil a la célula, la cianocobalamina y la hidroxicobalamina deben ser convertidas en 5' desoxiadenosil y metilcobalamina, las formas coenzimáticamente activas de la cobalamina. Esto se logra por reducción y alquilación de las formas farmacológicas antes mencionadas. La cianocobalamina y la hidroxicobalamina son primero reducidas a Co²⁺ (cob(II)alamina) por reductasas dependientes de NADPH y NADH, que están presentes en las mitocondrias y los microsomas. Durante esta reducción, el cianuro y el hidroxilo son desplazados del metal. Una parte de las cob(II) alaminas son reducidas en la mitocondria a la forma intensamente reducida Co⁺ (cob(I)alamina), la cual es alquilada por el ATP para formar 5' desoxiadenosilcobalamina en una reacción en la que la porción 5' desoxiadenosil del

ATP es transferida a la cobalamina y los 3 fosfatos son liberados como trifosfato inorgánico. El resto de la cobalamina se une a la N5 metil-tetrahidrofolato-homocisteína metil transferasa citosólica, donde es convertida en metil cobalamina.²⁰

Cualquier alteración en estos pasos metabólicos puede producir defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina B12 caracterizados por homocistinuria, aciduria metil malónica o ambos.¹⁹

La vitamina B12 es esencial en numerosas reacciones bioquímicas en la naturaleza, la mayoría de las cuales implican redistribución de hidrógenos (H) o de carbonos (C), como por ejemplo:

1. Reducción de ribonucleótidos (algunas bacterias).
2. Biosíntesis de la metionina (mamíferos).
3. Isomerización del metilmalonato a succinato (mamíferos).
4. Isomerización del b metil aspartato a glutamato(Clostridium tetanomorphum).
5. Conversión de aldehídos en dioles (algunas bacterias).²⁰

De estas reacciones, sólo 2 ocurren en los seres humanos. La primera es la síntesis del aminoácido metionina a partir de la homocisteína, reacción de especial interés, pues no sólo requiere metilcobalamina, sino también folatos como coenzima (metiltetrahidrofolato) y la segunda es un paso en el catabolismo del propionato, la conversión del metilmalonilCoA a succinilCoA.²⁰

Metabolismo no enzimático: Es bien conocido que la hidroxicobalamina es un antídoto con alta afinidad por el cianuro, que forma cianocobalamina en una relación molar, por lo que es posible que participe en la eliminación de esta toxina en los seres humanos. El tabaco y ciertos alimentos como frutas, frijoles y algunos tubérculos contienen cianuros que pudieran ser neutralizados por las cobalaminas.^{19,20}

2.2.3 FUNCIÓN

El cofactor de la cobalamina es necesario para la función de las enzimas metionina sintasa y Lmetilmalonil-CoA mutasa. Durante la síntesis de metionina, la homocisteína se convierte en metionina, cuando el grupo metilo se transfiere de 5-metilen tetrahydrofolato a cobalamina para formar metilcobalamina y tetrahydrofolato, mientras que la metilcobalamina dona su grupo metilo que se une a la homocisteína para formar metionina (requerida para la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM)). La S-adenosilmetionina (SAM) se requiere en muchas reacciones de metilación celular (incluyendo la metilación de ARN y ADN). La vitamina B12 es también la coenzima necesaria para eliminar el grupo metilo del folato, activando así el folato. La vitamina B12 y el folato también se requieren para mantener las fibras nerviosas del alrededor de la vaina y promover su crecimiento normal, así como la actividad de las células óseas y su metabolismo, a continuación en la (Figura 6) se muestra la absorción de la vitamina B12.²¹

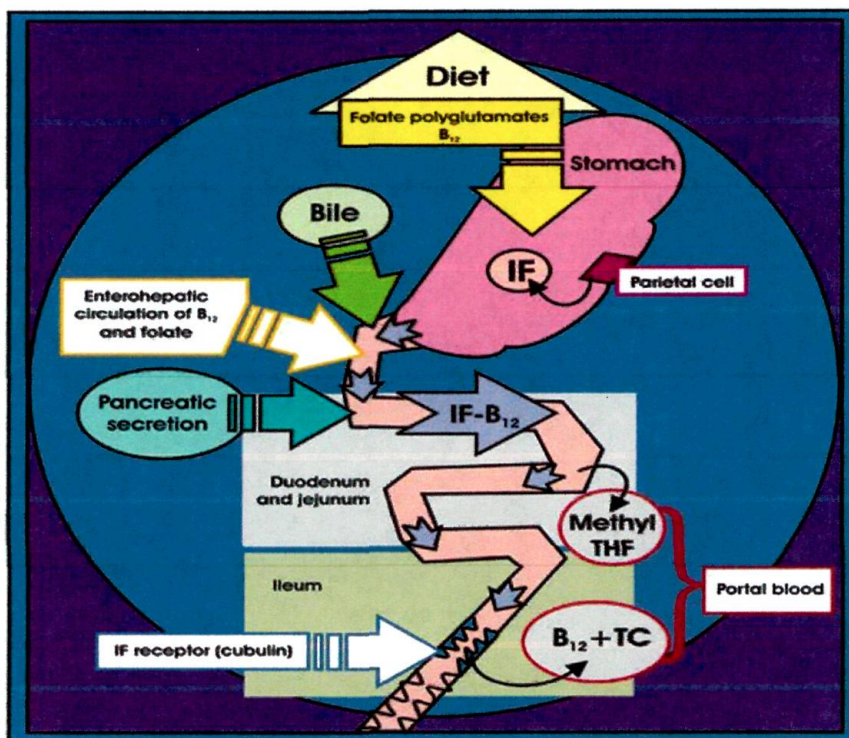


Figura 4. Absorción de la vitamina B12

Fuente: Hoffbrand, A.V. and Moss, P.A.H. 2011 ²¹

La leucina aminomutasa es una enzima dependiente de la vitamina B12 utilizada para catalizar la interconversión de β -leucina (metabolito de bacterias intestinales) y leucina. La vitamina B12 (como co-enzima 5-Desoxiadensilcobalamina) sintetiza succinil-CoA a partir de L-metilmalonil-CoA por Lmetilmalonil-CoA Mutasa, así como valina y colesterol. [18] La Succinyl-CoA es necesaria para la síntesis de hemoglobina y producción de energía en el ciclo de Krebs. ²²

Los folatos y el ácido fólico se absorben en el duodeno y yeyuno. Los poliglutamatos son hidrolizados a monoglutamatos por la enzima glutamato-carboxipeptidasa II del ribete estriado. El AF es una molécula monoglutámica. Ambos micronutrientes comparten la misma vía absorptiva (mecanismo de transporte activo, saturable y pH

dependiente). La absorción está mediada por dos proteínas expresadas en la membrana apical del enterocito: el transportador de folatos reducido (hRFC) con funcionamiento a pH neutro; y el transportador de folatos acoplado a protones (hPCFT) dependiente de pH ácido.^{22,23}

Cuando el ácido fólico es ingerido en altas dosis, la absorción es menos eficiente, debido a la saturación del sistema de transporte acoplado a protones. No obstante, pequeñas cantidades de monoglutamatos son absorbidas por difusión pasiva. La forma predominante de folatos en el plasma, unida a la albúmina es el 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF). El transporte de folatos a través de los tejidos ocurre vía proteína ligadora de folatos asociado a membranas. La biodisponibilidad del AF es del 100%, cuando es consumido como suplemento en ayunas disminuyendo levemente (85%), cuando es ingerido como parte de un alimento fortificado. El almacenamiento de folatos en adultos bien nutridos es de 12-28 mg.²⁴

2.2.4 FUENTES DIETÉTICAS DE VITAMINA B12

Las fuentes dietéticas de vitamina B12 son productos animales (carne, pescado, pollo, leche y queso) y rara vez se encuentran en plantas o levaduras.²¹ A continuación en la (Tabla 4) se muestra la ingestión diaria recomendada y sugerida de Cobalamina para población mexicana.

Tabla 4. Ingestión diaria recomendada e ingestión diaria sugerida de Cobalamina

Ingestión diaria recomendada IDR e Ingestión diaria sugerida (IDS) de vitaminas para la población mexicana.	
Edad y sexo	Vitamina B12 (µg)
Niños	
0 a 6 meses	0.3
7 a 12 meses	0.5
1 a 3 años	0.8
4 a 8 años	1.2
Hombres	
9-13 años	1.7
14-18 años	2.2
19-30 años	2.4
31-50 años	2.4
51-70 años	3.6
>70 años	3.6
Mujeres	
9-13 años	1.7
14-18 años	2.2
19-30 años	2.4
31-50 años	2.4
51-70 años	3.6
>70 años	3.6
Embarazadas	2.6
Lactantes	2.8
Ponderada	2.1

Fuente: Bourges H. Casanueva E. 2008¹⁰

En la (Tabla 5) se muestran los alimentos con mayor contenido de Folato y Cobalamina y las cantidades de estas presentes en ellos.

Tabla 5. Contenido de Folatos y Cobalamina en alimentos

Alimento	g o ml	Medidas caseras	Folatos EFD (µg)	Vitamina B12 (µg)
1 pan	100	1 unidad	300	0
Jugo de naranja	250	1 taza	110	0
Papaya	300	1 unidad grande	116	0
Lechuga cruda	50	1 taza	21	0
Espinaca cocida	180	1 taza	263	0
Carne 20% grasa	85	1 trozo mediano	9	2.3
Leche vaca 1% grasa	250	1 taza	13	1.1
Queso Cheddar	28	1 trozo pequeño	5	0.2
Pescado, salmón cocido	85	1 trozo mediano	13	2.8
Huevo entero cocido	50	1 unidad	22	0.6

Fuente: USDA. Folate content of foods. 2012²⁵

2.2.5 DEFICIENCIAS DE VITAMINA B12

Existen múltiples causas de deficiencia de vitamina B₁₂, ya que el fallo de cualquiera de los pasos del complejo proceso de asimilación que sufren las cobalaminas desde los alimentos hasta su utilización al nivel celular, ocasiona la interrupción de éste y por lo

tanto, la posibilidad potencial de desarrollar una deficiencia de cobalaminas. Veremos a continuación algunas de las causas de deficiencia de vitamina B₁₂²⁶

1. Insuficiencia dietética.
 - a. Vegetarianos estrictos o veganos.
 - b. Lactantes de madres vegetarianas.
2. Desórdenes gástricos.
 - a. Ausencia de FI.
 - b. Anemia perniciosa (adulto y juvenil).
 - c. Anemia perniciosa congénita.
 - d. Desórdenes infiltrativos del estómago.
3. Desórdenes mixtos.
 - a. Enfermedad posgastrectomía.
 - b. Derivación gástrica.
 - c. Malabsorción de la cobalamina de los alimentos.
4. Desórdenes intestinales.
 - a. Defectos luminales.
 - b. Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.
 - c. Infestación por parásitos.
 - d. Síndrome de Zollinger-Ellison.
 - e. Insuficiencia pancreática.
5. Defectos del íleon.
 - a. Enfermedad del íleon.
 - b. Resección del íleon.
 - c. Malabsorción inducida por drogas..
 - d. Malabsorción congénita de cobalaminas.
6. Desórdenes del transporte plasmático.
 - a. Déficit congénito de transcobalamina II.
 - b. Déficit de proteína R.
7. Desórdenes del metabolismo celular.

- a. Exposición al óxido nitroso.
- b. Errores congénitos del metabolismo.²⁶

La relación entre las reservas corporales de cobalamina y sus requerimientos diarios normales es de aproximadamente 1000:1, por lo que resulta difícil desarrollar una deficiencia de cobalaminas sobre la base de una dieta deficiente solamente. No obstante, se ha descrito deficiencia de esta vitamina en individuos cuyas dietas tienen muchos años de carencia de alimentos ricos en vitamina B₁₂, como ocurre en los veganos que evitan la carne, el pescado y todos los productos animales como la leche, los quesos y los huevos. Estas restricciones dietéticas son usualmente voluntarias y están basadas en consideraciones religiosas, éticas o de salud. La ingestión de vegetales, cereales y pan es muy buena, pero estos alimentos son fuentes muy pobres de cobalaminas. No obstante, las restricciones dietéticas tienen que ser de muchos años para producir deficiencia de cobalaminas.²⁷

Los niños nacidos de madres vegetarianas estrictas tienen riesgo de desarrollar una deficiencia de vitamina B₁₂, pues el feto obtiene cobalamina preferentemente de las reservas maternas. Este riesgo aumenta si las madres continúan mucho tiempo con la lactancia materna solamente, con lo que limitan la dieta subsecuente de los niños, pues como tienen las reservas de cobalamina en el límite, la leche materna será una fuente pobre en cobalamina.²⁷

2.3 INFLAMACIÓN: MECANISMO BÁSICO DE DEFENSA DEL ORGANISMO

La inflamación es un proceso biológico inducido por una infección microbiana o la lesión de un tejido.²⁸ El proceso implica un gran gasto de energía metabólica, daño y destrucción de los tejidos afectados. La eficacia de la respuesta es intrínseca a la habilidad para producir una respuesta rápida y específica a la agresión recibida,

limitando los aspectos lesivos de la inflamación tanto como sea posible. Cualquiera que sea la causa que activa la respuesta inflamatoria, el propósito de ésta es secuestrar o eliminar la fuente que causa la perturbación, para poder restaurar la funcionalidad y la homeostasis de los tejidos. Si las condiciones anormales son transitorias, entonces una respuesta inflamatoria aguda exitosa retorna al sistema a sus condiciones homeostáticas basales. Si, por el contrario, las condiciones anormales se prolongan, entonces la respuesta también se mantiene dando lugar a una respuesta inflamatoria crónica. Esto puede ocurrir debido a que no se resuelva la inflamación aguda o que no se elimine el agente causal. En estos casos, la respuesta inflamatoria puede causar más daño que la agresión desencadenante de la propia respuesta.²⁸

Microscópicamente, la inflamación se caracteriza por la presencia de fagocitos mononucleares y sus derivados (células epiteloideas y gigantes), linfocitos, células plasmáticas (linfocitos diferenciados que adoptan una morfología especial), neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos [16]. En el curso natural de la respuesta inmune, las células circulantes inmunocompetentes reconocen el antígeno generando una respuesta inflamatoria rápida y eficaz que limita la agresión. Para ello, estas células están dotadas de moléculas de superficie, como el receptor para el LPS CD14 presente en la mayoría de los monocitos [17]. Cuando el antígeno se une al receptor CD14 se inicia la respuesta inflamatoria y cuando cesa el estímulo antigénico, se detiene la producción de señales inflamatorias desencadenando una respuesta anti-inflamatoria en la que las células inmunocompetentes mueren por apoptosis. Este mecanismo biológico asegura una respuesta inflamatoria limitada y eficaz. Cuando el estímulo antigénico perdura en el tiempo, o la red de control anti-inflamatoria no actúa de manera eficaz, las células inflamatorias prolongan su supervivencia haciendo que la respuesta sea crónica.^{28,29}

Los monocitos de sangre periférica constituyen una población de células muy heterogéneas, sin embargo la mayoría de ellos tiene en común que presentan una elevada expresión del receptor para el LPS, CD14, en su membrana plasmática. En la década de los 80, se descubrió una subpoblación de monocitos con una baja expresión de CD14 y que coexpresaban CD16.²⁹

La función biológica de CD16 o Fc γ RIII en la célula es actuar como componente del receptor de baja afinidad para Fc, Fc γ RIII, y mediar en la fagocitosis y citotoxicidad debida a células dependientes de anticuerpos. En función a los receptores CD14 y CD16 se pueden diferenciar tres tipos de poblaciones de monocitos por citometría de flujo.

- CD14 $^{++}$: representan más del 80% de los monocitos en sujetos sanos.
- CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$: es una población que no está bien caracterizada.
- CD14 $^{+}$ CD16 $^{+}$: esta población representa menos del 5% del total de monocitos en sujetos sanos y está relacionada con enfermedades inflamatorias²⁹

Aunque CD14 $^{+}$ CD16 $^{+}$ sea una población minoritaria en sujetos sanos, puede alcanzar hasta el 40% del total de monocitos en algunas enfermedades inflamatorias como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal crónica (IRC) y artritis reumatoide. Estos monocitos han sido descritos como una subpoblación de células más maduras que CD14 $^{++}$ CD16 $^{-}$ y productoras de citoquinas proinflamatorias como TNF- α ²⁹

2.3.1 GENERALIDADES DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es un proceso que se conoce desde el año 300 A.C., es un problema común a pesar de los avances en prevención y tratamiento. Es una reacción compleja de los tejidos mediados y activados por los monocitos, macrófagos y otras células del sistema inmune las cuales liberan citosinas y otros mediadores de inflamación.²⁷

A pesar que la inflamación es fundamentalmente una reacción de protección ante el daño celular, puede ser dañina, incluso amenazadora para la vida. Debido a que muchos componentes de los procesos inflamatorios están presentes en la circulación sanguínea, la inflamación solamente ocurre en el tejido vascularizado. La inflamación generalmente está considerada como una reacción no específica, debido a que se presenta de la misma

manera independiente del estímulo y el número de exposiciones al mismo. La inflamación difiere de la respuesta del sistema inmune en que éste tiene memoria y por lo tanto la respuesta es específica ante al antígeno^{28,29}

El control de la inflamación se da principalmente por medio de dos mecanismos: sistema inmune innato y sistema nervioso, manteniendo una comunicación bidireccional, suponiendo factores neurales y humorales²⁹

Los principales signos de la inflamación son:

Tumor

Rubor

Calor

Dolor

Pérdida de la función

La inflamación se puede clasificar como aguda o crónica:

Aguda: Duración relativamente corta. Caracterizada por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos, principalmente neutrófilos.

Crónica: Por resolución incompleta del foco inflamatorio inicial o episodios múltiples en mismo sitio. Hay acumulación de macrófagos y linfocitos, desarrollo de fibroblastos y tejido vascular. Formación de granulomas, con células epiteloides y células multinucleadas.^{30,31}

Las etapas de la inflamación son:

1. Vasodilatación con aumento del flujo sanguíneo
2. Aumento de permeabilidad vascular con salida de líquido y moléculas plasmáticas al espacio extravascular

3. Salida de leucocitos de los vasos³¹

Las principales manifestaciones sistémicas de la inflamación son:

Manifestaciones clínicas mediadas por citoquinas:

- Fiebre
- Leucocitosis con neutrofilia
- Pérdida de peso

Las proteínas de fase aguda aumentan:

- PCR (proteína C reactiva)
- Factores del complemento
- Fibrinógeno³⁰

2.3.2 RECEPTORES CELULARES IMPLICADOS EN EL PROCESO INFLAMATORIO: TLRs

Generalmente, en las respuestas inmunitarias actúan todos los elementos interaccionando unos con otros conformando sistemas que amplifican las reacciones ya iniciadas (Figura 4).

Una primera división del sistema inmunitario se basa en el hecho de que sus elementos requieran reconocer previamente al agente extraño (inmunidad adquirida o adaptativa) o no reconocerlo (inmunidad innata). Las células del sistema inmune innato proporcionan una respuesta rápida ante la inducción de un daño. Tienen dos funciones principales:³¹

- Iniciación de la cascada inflamatoria que ayuda a contener la infección.
- Activación de la respuesta inmune adquirida.

En la (Figura 6) se muestran los 2 tipos de inmunidades y las células implicadas en cada una de estas.

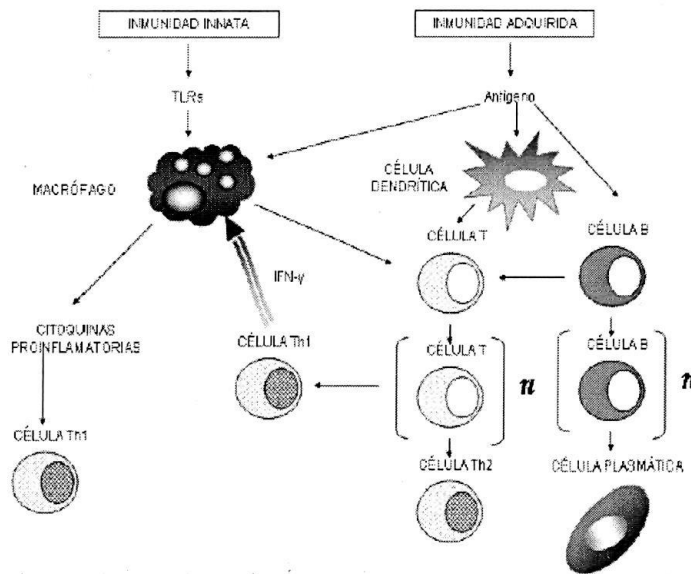


Figura 5. Interacción entre la inmunidad innata y adaptativa

Fuente: Bates, C.J., Benton, D., Biesalski, H.K. et al. 2002.³¹

El principal efector celular de la inmunidad innata, el macrófago, produce citoquinas que regulan funciones como la proliferación de las células T. Estas células T, una vez activadas, liberan interferón gamma (IFN- γ) que activa algunas de las funciones del macrófago. A su vez, el macrófago activado, expresa elevados niveles de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, necesarios para la activación antígeno-dependiente de las células T.^{32,33}

Además, estas células pueden detectar un rango amplio de patrones moleculares que forman parte de las estructuras de los patógenos a través de un conjunto de receptores denominados "Toll-like" (TLRs) ³³. Los TLRs son expresados por células fagocíticas, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Estos receptores participan en el reconocimiento de componentes bacterianos, víricos y fúngicos y la activación de estas células. La gran lista de los ligandos a TLRs incluye al lipopolisacárido bacteriano (LPS) (TLR4); peptidoglicanos (TLR2); dobles cadenas de ácido ribonucleico (ARN) (TLR3) y fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano con dinucleótidos citosina-guanina no metilados (CpG-ODN) (TLR9). La activación de las células a través de estos receptores inicia una cascada de señalización que termina con la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) y otros factores de transcripción. ³⁴ Estos factores conducen a la expresión de genes proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF α) y la interleuquina 1 alpha (IL-1 α) y al comienzo de la producción de señales que inician la inmunidad adquirida. Por otro lado, la unión de los ligandos a los TLRs también puede estimular fenómenos como la fagocitosis, la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), la liberación de citoquinas y de mediadores lipídicos que coordinan y amplifican la respuesta inflamatoria local ³⁴.

Yau-Jiunn Lee, Ming-Yang Wang, Mon-Chiou Lin et al. 2016, el propósito de este estudio fue investigar las correlaciones entre el estado de vitamina B-12 y el estrés oxidativo e inflamación en vegetarianos diabéticos y omnívoros. Se inscribieron 154 pacientes con diabetes tipo 2 (54 vegetarianos y 100 omnívoros). Los niveles de glucosa en ayunas, glicohemoglobina (HbA1c), perfil de lípidos, estrés oxidativo, actividad de enzimas antioxidantes y fabricantes de fármacos inflamatorios. [64]

Los vegetarianos diabéticos con mayores niveles de vitamina B-12 (> 250 pmol / L) tuvieron niveles significativamente más bajos de glucosa en ayunas, HbA1c y una mayor actividad enzimática antioxidante (catalasa) que aquellos con niveles de vitamina B-12 (< 250 pmol / L). Se encontró una asociación significativa entre la vitamina B-12 (R =

'0.17, $p = 0.03$), HbA1c ($r = '0.33$, $p = 0.02$), estrés oxidativo (oxidado lipoproteína de baja densidad-colesterol, $r = '0.19$, $p = 0.03$), y actividad enzimática antioxidante (catalasa, $R = 0.28$, $p = 0.01$) en los vegetarianos diabéticos; Vitamina B-12 se correlacionó significativamente con inflamatorios (interleucina-6, $r = '0.33$, $p < 0.01$) en los omnívoros diabéticos. Como resultado, sugieren que es necesario monitorear los niveles de vitamina B-12 en pacientes con diabetes, particularmente aquellos que se adhieren a una dieta vegetariana. [64]

2.4 ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN EN INFLAMACIÓN CRÓNICA

França et al. 2001 han evidenciado en ratones el efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de las vitaminas B. Para evaluar el efecto antinociceptivo usaron los siguientes modelos: constricciones abdominales inducidos por ácido acético, respuesta nociceptiva inducida por formaldehído, modelo del plato caliente. Para evaluar el efecto antiinflamatorio usaron la prueba del edema de pata inducido por inyección subcutánea de formaldehído. Sólo la terapia crónica con la combinación de vitaminas B1/B6/B12 y la terapia aguda de riboflavina (50 mg/kg, i.p.) lograron reducir el edema de pata producido por el formaldehído. Los autores concluyeron que tiamina, piridoxina, riboflavina o la asociación tiamina/piridoxina/cianocobalamina, indujeron un marcado efecto antinociceptivo en 2 modelos químicos de nocicepción, mas no en el modelo del plato caliente, y sugieren que el efecto antinociceptivo inducido por las vitaminas B es resultado de una inhibición de la síntesis y/o acción de mediadores inflamatorios.³⁵

Woolf y Manore. 2008 han evidenciado en mujeres con artritis reumatoide, que existe una disminución de los valores de vitamina B6 la cual es independiente de la ingesta, si bien en este estudio se confirmó que en todos los sujetos, tanto sanos como enfermos, el consumo de vitaminas B6 y B12 era inferior al recomendado. Estos autores descartaron también que la causa de las bajas concentraciones de vitamina B6 fuera una ingesta disminuida o un catabolismo aumentado, y que este déficit sea inherente a la patología y está relacionado con el fenómeno inflamatorio. Esta hipótesis se apoya en resultados

obtenidos tanto en pacientes artríticos como en modelos animales de artritis, al demostrarse que es el proceso inflamatorio el que desencadena este déficit en vitamina B6, evidente tanto en plasma como en el tejido hepático.³⁶

Chiu CK, Low TH y cols. 2011 han evidenciado que la inflamación crónica es un factor en el corazón y las enfermedades circulatorias. En este estudio, 30 hombres y mujeres sanos, de 23 a 25 años, tomaron 1.000 µg de vitamina B12 sola, 490 mg de DHA más 98 mg de EPA solo o la vitamina B12 y omega-3 juntos. Después de ocho semanas, los tres grupos vieron una disminución en dos importantes factores inflamatorios-homocisteína y proteína C-reactiva- con los que tomaban la combinación de vitamina B12 y omega-3 como los más beneficios. Los médicos dijeron que estos dos factores inflamatorios son importantes; Homocisteína porque los niveles altos pueden ser un signo temprano de enfermedad cardíaca y circulatoria, y la proteína C-reactiva porque los niveles elevados son un signo de inflamación sistémica. Los médicos concluyeron que la vitamina B12 y los omega-3 reducen la inflamación en jóvenes sanos.³⁷

Huang T. y cols. 2015 han evidenciado que las concentraciones séricas de vitamina B12 se asocian con citoquinas proinflamatorias y marcadores bioquímicos de riesgos cardiometabólicos en adultos. El mantenimiento de concentraciones adecuadas de vitamina B12 puede disminuir el riesgo cardiometabólico inducido por la inflamación en la población adulta de Arabia Saudita.³⁸

Peracchi M. y cols. 2001 han evidenciado que las células gliales, la mielina y el intersticio son las estructuras del sistema nervioso central de los mamíferos (SNC), son principalmente afectadas por la deficiencia de vitamina B (12) (cobalamina). La mayor parte de la respuesta al daño causado por la deficiencia de Cobalamina parece provenir de astrocitos y microglia, se manifiesta como un aumento en el número de células

positivas para la proteína ácida fibrilar gial, la presencia de signos ultra estructurales de activación y cambios en la citocina y la producción de factor de crecimiento y secreción lo cual causa inflamación crónica.³⁹

Schmerz E. 1998 se ha evidenciado que el efecto analgésico y antiinflamatorio parece ser ejercido sólo por la vitamina B1 (tiamina), la vitamina B6 (piridoxinas), y la vitamina B12 (cobalamina), sobre todo cuando los tres se dan en combinación. El efecto analgésico se atribuye a una mayor disponibilidad y / o efectividad de la noradrenalina y la 5-hidroxitriptamina que actúan como transmisores inhibidores en el sistema nociceptivo. En experimentos con animales, altas dosis de estas vitaminas administradas solas o en combinación inhibieron el comportamiento nociceptivo y deprimieron la actividad nociceptiva evocada en neuronas individuales del cuerno dorsal de la médula espinal y en el tálamo. Además, se encontró que aumentaban el efecto antinociceptivo de los agentes analgésicos no opioides en los reflejos de retirada. Los datos clínicos fallan en la mayoría de los casos para cumplir con los estándares actuales de evaluación (aleatorización, doble ceguera). Sin embargo, parece que altas dosis de las vitaminas B1, B6 y B12 administradas por separado o en combinación pueden aliviar el dolor agudo y potenciar la analgesia causada por analgésicos no opiáceos como los AINE y metamizol (dipirona). Los efectos terapéuticos se observan en dolor neuropático y dolor de origen musculo-esquelético.⁴⁰

Woolf K, Manore MM. 2008 han evidenciado que los pacientes con artritis reumatoide con anemia necesitan más de los 2,4 microgramos de vitamina B-12 recomendados para adultos sanos. Para estos individuos, una dosis de 1 miligramo puede proporcionar eficacia terapéutica. Para aquellos que prefieren tomar una vitamina oral, la vitamina B-12 oral es probable que sea tan eficaz como una inyección intramuscular. Una combinación de 400 unidades internacionales de vitamina B-12, junto con 1 miligramo

de ácido fólico y 10 miligramos de vitamina B-6 disminuyó significativamente los niveles de homocisteína en pacientes coronarios.⁴¹

Reyes-García G, Caram-Salas NL y cols. 2004 han evidenciado en base a los resultados de estos estudios en ratas y humanos, los cuales indican que la inflamación afecta directamente el metabolismo de la vitamina B6 de forma diferente en tejidos y su déficit es poco probable, debido a una disminución en la ingesta de alimentos o la excreción excesiva de vitamina B6. Las ratas son unos animales muy útiles para estudiar el estado de la vitamina B6 durante la inflamación.⁴²

Nilsson-Ehle H. 1998 ha evidenciado que la artritis adyuvante disminuyó las reservas de piridoxal 5'-fosfato en la circulación y el hígado, mientras que no alteró el piridoxal 5'-fosfato en el músculo esquelético. En este artículo se estudió el hígado debido a su importancia metabólica significativa y el músculo fue estudiado porque es el almacén principal para la vitamina B6. La más baja concentración plasmática de piridoxal 5'-fosfato en animales artríticos durante la inflamación se encontró que estaba en el estado fisiológico en humanos con Artritis Reumatoide. El promedio de piridoxal 5'-fosfato en pacientes con artritis reumatoide fue aproximadamente el 55% del nivel observado en los controles sanos.⁴³

Hlias, S., Reslan, D. y cols. 2004 han evidenciado los efectos generales de las vitaminas del complejo B en la conducción axonal, los cuales pueden contribuir a producir analgesia y desinflamación inmediata. Otros estudios han indicado que la piridoxina sola o combinada con otras vitaminas del complejo B aumenta la síntesis y la secreción de serotonina y de GABA en varias áreas del cerebro. Las vitaminas B disminuyen la respuesta al estímulo nociceptivo de las neuronas del tálamo. Además, el efecto antinociceptivo de las vitaminas B se asocia con elevación del control inhibitorio

aferente de las neuronas nociceptivas de la médula espinal. La piridoxina induce inhibición de la hiperalgesia mediante la alteración de las concentraciones intracelulares de glutamato y de los canales de calcio de la superficie celular, ambos importantes en la neurotransmisión. Estudios recientes sugieren que la administración de suplementos de vitamina B en dosis altas reduce significativamente la progresión de la aterosclerosis subclínica en etapas tempranas.⁴⁴

Rinehart y Greenberg, 1949 han evidenciado que la aterosclerosis se produce por una deficiencia de esta vitamina, el estudio fue elaborado en monos, los siguientes son los hallazgos: un hallazgo fue un incremento en los mucopolisacáridos los cuales se encontraron teñidos de azul de toluidina en la zona hipertrófica túnica íntima. El segundo hallazgo fue la pequeña cantidad de lípidos presentes en las placas fibrosas (no se dio una dieta alta en lípidos). Un tercer hallazgo fue que la proliferación celular y la fibroplasia en la túnica íntima la cual ocurrió en casi todas las arterias de los órganos, especialmente en las arterias coronarias, la aorta y los riñones. En el presente estudio se usaron monos japoneses, y se observó aterosclerosis en el cerebro, páncreas e hígado, se observaron cambios en la pared vascular similares a los de las arterias en las arteriolas. Este estudio se realizó mediante la cría de jóvenes monos japoneses (2-3 años de edad) con una dieta deficiente de Vitamina B6 para 1 a 2 años, seguida de 1,5 a 2 años con una dieta suplementada con vitamina B6 controlada, los resultados indicaron una clara regresión sobre la arteriosclerosis en los diversos órganos, especialmente la coronaria y arterias esplénicas.⁴⁵

Pawlak R. 2015 ha evidenciado que en adultos mayores se recomienda la asignación diaria (2,4 µg) que debe obtenerse mediante suplementación o fortificación, debido a la alta prevalencia de trastornos atróficos de gastritis, lo cual conlleva a un estado de inflamación crónica. La gastritis atrófica provoca una disminución de la secreción de ácido-pepsina por la mucosa gástrica, disminuyendo la liberación de vitamina B12 de las

proteínas alimentarias. [61] El sobrecrecimiento bacteriano llevado en el intestino delgado y el estómago también ocurren en la gastritis atrófica (debido a la hipoclorhidria), y las bacterias se unen a la vitamina B12. El tratamiento tradicional para la deficiencia de vitamina B12 ha sido inyecciones intramusculares de cobalamina; Más recientemente, la suplementación se ha preferido a pesar de la disminución de la absorción asociada con la edad. [62] La absorción de vitamina B12 ligada a proteínas disminuye con la edad, en contraste con la absorción de vitamina B12 (utilizada en la fortificación y la suplementación), que no disminuye con la edad. El porcentaje de adultos mayores que cumplen con el requisito medio estimado (EAR) con el uso de suplementos de vitamina B12 fue estadísticamente significativamente diferente en comparación con los que no utilizaban suplemento de esta vitamina, y se encontró que la suplementación duplicó la ingesta de vitamina B12 y pudo compensar la disminución de su absorción.⁴⁶

Kwok, T., Chook, P. y cols. 2012 han evidenciado las correlaciones entre el estado de vitamina B-12 y el estrés oxidativo e inflamación en vegetarianos diabéticos y omnívoros. Se inscribieron 154 pacientes con diabetes tipo 2 (54 vegetarianos y 100 omnívoros). Los niveles de glucosa en ayunas, glicohemoglobina (HbA1c), perfil de lípidos, estrés oxidativo, actividad de enzimas antioxidantes y fabricantes de fármacos inflamatorios. Los vegetarianos diabéticos con mayores niveles de vitamina B-12 (> 250 pmol / L) tuvieron niveles significativamente más bajos de glucosa en ayunas, HbA1c y una mayor actividad enzimática antioxidante (catalasa) que aquellos con niveles de vitamina B-12 (\leq 250 pmol / L). Se encontró una asociación significativa entre la vitamina B-12 ($R = '0.17, p = 0.03$), HbA1c ($r = '0.33, p = 0.02$), estrés oxidativo (oxidado lipoproteína de baja densidad-colesterol, $r = '0,19, p = 0,03$), y actividad enzimática antioxidante (catalasa, $R = 0,28, p = 0,01$) en los vegetarianos diabéticos; Vitamina B-12 se correlacionó significativamente con inflamatorios (interleucina-6, $r = '0,33, p <0,01$) en los omnívoros diabéticos. Como resultado, sugieren que es necesario

monitorear los niveles de vitamina B-12 en pacientes con diabetes, particularmente aquellos que se adhieren a una dieta vegetariana.⁴⁷

2.4.1 VITAMINA B6 Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

Bender, D.A. 2011 ha evidenciado que la suplementación con vitamina B6 en hombres hipertriglicéridémicos redujo el plasma Colesterol y HDL, también se encontró que la deficiencia de vitamina B6 estaba asociada con una disminución en el plasma PUFA (n-6) y (n-3) que pueden estar asociados con un riesgo cardiovascular elevado y a un factor que contribuye a la respuesta anti-inflamatoria. La baja circulación de vitamina B6 ha sido inversamente relacionada con marcadores inflamatorios (Hs-CRP, Fibrinógeno, IL-6 y TNF- α) y relacionados con la aparición de enfermedades inflamatorias (Artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria intestinal crónica y diabetes)⁴⁸

Hoffbrand, A.V. y Moss. 2011 han evidenciado que la deficiencia de Piridoxina aumentó el grado de edema de la pata de rata en un 54% en un modelo de inflamación; Por lo tanto, se sugirió que la deficiencia de Piridoxina podría aumentar la inflamación. Sin embargo, en los adultos sanos de mediana edad, el estado de vitamina B no parece ser un fuerte correlato de los niveles circulantes de marcadores inflamatorios. Por el contrario, un bajo nivel de vitamina B6 circulante se encontró que se asocia con la elevación de la proteína inflamatoria marcador C reactiva independientemente de los niveles de homocisteína plasmática en el Framingham Heart Study cohorte.⁴⁹

Rodrigues L, Fracasso J y cols. 2007 han evidenciado mediante un estudio experimental en ratas y ratones para evaluar el efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de las vitaminas B. Para evaluar el dolor, usaron la prueba de contorsiones abdominales en ratones, inducido por el ácido acético. Los resultados mostraron que la combinación de

vitaminas B1, B6 y B12 potenciaron el efecto del diclofenaco y de la nimesulida ($p < 0.05$), pero sólo la vitamina B12 de forma aislada logró potenciar el efecto del diclofenaco, cuando las otras dos vitaminas no lo hicieron. Para evaluar la inflamación usaron la prueba del edema inducido por carragenina. Los resultados mostraron que la combinación de vitaminas B1, B6 y B12 potenció el efecto de la nimesulida a las 2, 3 y 4 horas posteriores a la inyección de carragenina. También la combinación de vitaminas B1, B6 y B12 potenció el efecto antiinflamatorio del diclofenaco pero sólo a las 4 horas. Los autores resaltan que las vitaminas B influyen positivamente sobre el efecto antinociceptivo y antiinflamatorio del diclofenaco y de la nimesulida.⁵⁰

Woolf K, Manore M. 2008 han evidenciado la relación existente entre el dolor, la inflamación y los valores alterados de las vitaminas B. Se ha evidenciado que en mujeres con artritis reumatoide existe una disminución de los valores de vitamina B6 que es independiente de la ingesta, si bien en este estudio se confirmó que en todos los sujetos, tanto sanos como enfermos, el consumo de vitaminas B6 y B12 era inferior al recomendado. Otros trabajos confirmaron estos hallazgos, y relacionaron un umbral bajo de vitamina B6 con valores elevados de marcadores de inflamación, y con mayor dolor. Estos autores descartaron también que la causa de las bajas concentraciones de vitamina B6 fuera una ingesta disminuida o un catabolismo aumentado, y que este déficit es inherente a la patología y está relacionado con el fenómeno inflamatorio. Esta hipótesis se apoya en resultados obtenidos tanto en pacientes artríticos como en modelos animales de artritis, al demostrarse que es el proceso inflamatorio el que desencadena este déficit en vitamina B6, evidente tanto en plasma como en el tejido hepático. Recientemente, en un estudio sobre niveles séricos de vitamina B12 y síndrome de dolor miofascial, se hallaron niveles de vitamina B12 más bajos en pacientes con dolor que en los controles sanos, y se demostró una correlación estadísticamente significativa entre niveles de vitamina B12 y dolor.⁵¹

Magaña-Villa y cols. 2013 han evidenciado en 48 pacientes programados para artroplastia total de rodilla, que antes de iniciar la terapia tenían un dolor > 7 medidos en

una escala visual análoga del 0-10 cm. Éstos fueron asignados a recibir una inyección intramuscular simple de 75 mg de diclofenaco de sodio solo (n=24), o combinado con 100 mg de B1, 100 mg de B6 y 5 mg de B12 (n=24). Los resultados mostraron que el diclofenaco más vitaminas B fue más eficaz que diclofenaco solo en reducir el dolor a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas registradas en la EVA ($p < 0.05$); además un mayor número de pacientes en la terapia combinada (N=12) percibió un alivio completo del dolor en comparación con los pacientes tratados con diclofenaco solo (N=3, $p < 0.05$). Los autores concluyeron que la combinación de diclofenaco más vitaminas B podría ser una mejor opción que diclofenaco solo para el tratamiento de la osteoartritis y otras condiciones de dolor inflamatorio, pero dicen que más ensayos clínicos son necesarios para confirmar esta posibilidad.⁵²

Chiang E, Smith D. 2005 han evidenciado que el grado de actividad de la enfermedad se asocia con los índices de vitamina B6 en pacientes con artritis reumatoide. Se informó un nivel disminuido de vitamina B6 estado en condiciones inflamatorias y en la fase aguda respuesta en la población de edad avanzada. Estas observaciones han llamado la atención en parte debido a la deficiencia de vitamina B6 y varios marcadores de la inflamación se encontró que ambos factores de riesgo independientes para la trombosis. Aunque varios ensayos clínicos y estudios epidemiológicos han demostrado las asociaciones entre la vitamina B6 y las enfermedades inflamatorias, la asociación entre el estado de la vitamina B6 y los marcadores inflamatorios ha sido contenciosa, y la relación causa-efecto entre estos dos no ha sido aclarada.⁵³

2.4.2 VITAMINA B12 Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

Patel M. Rasul Z. 2011 han evidenciado las propiedades antiinflamatorias de la vitamina B12, aparte del importante papel que desempeña la vitamina B12 en el funcionamiento del cerebro y del sistema nervioso y en la producción de glóbulos rojos, la vitamina B12 también tiene un papel importante en el control de la inflamación. La deficiencia de vitamina B12 ha estado implicada en varias enfermedades inflamatorias tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, neuritis, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson. Además, se ha encontrado también que la administración de altas dosis de vitamina B12 puede ser beneficiosa en el tratamiento de estados inflamatorios crónicos tales como dermatitis atópica, eczema, psoriasis, osteoartritis, neuropatía diabética, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. Existe evidencia científica que la vitamina B12 tiene un uso potencial en el tratamiento del dolor crónico.⁵⁴

En un estudio de 1997 publicado en la revista "Arthritis and Rheumatism", los investigadores encontraron que los pacientes con RA que no estaban en la droga metionina tenían mayores niveles de homocisteína en su sangre. La homocisteína es un aminoácido que, en grandes concentraciones, podría causar daño en las arterias y aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos. Aquellos que tomaron el fármaco tuvieron niveles sanguíneos normales del aminoácido. Las inyecciones de vitamina B-12, junto con otras vitaminas B, podrían reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular en un subgrupo de pacientes con Artritis Reumatoide. La muerte por enfermedad cardíaca es un 50 por ciento más alta en pacientes con Artritis Reumatoide en comparación con otras poblaciones, según un estudio de 2008 publicado en la misma revista.⁵⁵

Mauro G, Martorana U. 2000 han evidenciado que la expresión crónica del óxido nítrico se asocia con varias condiciones inflamatorias, incluyendo diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis y colitis ulcerosa. Se ha demostrado que el óxido nítrico reacciona con

la vitamina B12 y es posible que la deficiencia de vitamina B12 que se ha asociado con demencia, enfermedad de Alzheimer, neuritis, esclerosis múltiple, Aterosclerosis y Parkinson se deba a la liberación constante de óxido nítrico que luego reacciona con Circulación de vitamina B12. Los estudios han demostrado que los pacientes con fatiga crónica tienen altos niveles de óxido nítrico y peroxinitrito. Se sabe que la producción continua de óxido nítrico afecta negativamente la función cerebral y la sensibilidad al dolor, que puede estar relacionada con su asociación en Alzheimer, la neuritis, aterosclerosis y la enfermedad de Parkinson.⁵⁶

Wang Z, Gan Q. 2005 han evidenciado que el tratamiento de la inflamación con altas dosis de vitamina B12 no puede lograrse usando suplementos orales de vitamina B12 debido a la limitada capacidad de absorción de vitamina B12 en el intestino. Por esta razón, la deficiencia de vitamina B12 o condiciones inflamatorias como la aterosclerosis son normalmente tratados con inyecciones de vitamina B12. [67] La suplementación oral con vitamina B12 no proporciona suficiente vitamina B12 para superar la deficiencia de esta debido a la limitada capacidad de absorción del intestino para la vitamina B12, por lo que existe un requisito de mayores dosis iniciales de vitamina B12 que se suministrará por inyección o a través de la Tópica de vitamina B12. Además, la formulación tópica es particularmente adecuada para pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas que pueden tener problemas gastrointestinales, tales como úlceras gástricas, gastritis atrófica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, o que están tomando metformina, que a menudo puede conducir a la vitamina Deficiencia de B12.⁵⁷

Reynolds E. y cols. 1992 han evidenciado que los pacientes con Esclerosis Múltiple tienen niveles de vitamina B12 séricos significativamente más bajos y capacidades de insaturación R-aglutinante significativamente mayores que los controles neurológicos y normales, y eran significativamente macrocíticos en comparación con los controles

normales. Nueve pacientes con Esclerosis Múltiple presentaban niveles séricos de vitamina B12 inferiores a 147 pmol / L y, en ausencia de anemia, este subgrupo era significativamente macrocítico y tenía niveles de folato de glóbulos rojos significativamente más bajos que los controles neurológicos y normales. Nueve pacientes con Esclerosis Múltiple habían aumentado las capacidades insaturadas de R-ligante en plasma, incluyendo tres pacientes con valores muy altos. Existe una asociación significativa entre la Esclerosis Múltiple y el metabolismo alterado de la vitamina B12. La deficiencia de vitamina B12 debe ser siempre buscada en pacientes con Esclerosis Múltiple. La causa del trastorno de la vitamina B12 y la naturaleza de la superposición con la esclerosis múltiple merecen mayor investigación. La deficiencia coexistente de vitamina B12 podría agravar la Esclerosis Múltiple o deteriorar la recuperación de la Esclerosis Múltiple.⁵⁸

3. CONCLUSIÓN

Analizando todos los estudios publicados por los investigadores mencionados, se puede llegar a la conclusión que existe una amplia relación entre el dolor, la inflamación y los valores alterados de las vitaminas B6 y B12, niveles que no se alcanzan a conseguir por medio de la alimentación, se requiere de suplementación.

En cuanto a la Piridoxina se recomiendan 1.3 mg diarios para los adultos menores de 50 años; a partir de esta edad, 1.5 mg diarios para las mujeres y 1.7 mg diarios para los varones y en cuanto a la Cobalamina se recomiendan 2.4 mcg diarios en adultos de preferencia vía intramuscular para aumentar su absorción, estas dosis se relacionan con marcadores bajos de inflamación y menor dolor.

Se han estudiado en uso con fármacos analgésicos tradicionales como el diclofenaco en el tratamiento del lumbago y del síndrome vertebral doloroso, o junto al paracetamol en el dolor lumbar y artritis reumatoide, han demostrado mejorar sensiblemente la eficacia analgésica e inflamatoria lo que permite que puedan emplearse dosis más bajas de analgésicos, con la consiguiente disminución de la incidencia de los efectos secundarios causados por los antiinflamatorios no esteroideos. Por lo tanto el uso de estas vitaminas puede ser un valor añadido al tratamiento farmacológico de inflamación y dolor crónico inflamatorio.

Estas dosis han sido eficaces solo en animales y faltan más estudios relacionados al tema ya que la mayoría de los autores se enfocan más a la reducción del dolor asociado a estas vitaminas, por tanto para poder confirmar su eficacia se necesita de más ensayos clínicos.

4. REFERENCIAS

- 1.- Anatomía Patológica, Lowe J. Stevens A. Editorial Ediciones Harcourt S. A 2da ed. 2001
- 2.- Gonzalez Galego J y Villa JG. Nutrición y ayudas ergogénicas en el deporte. Madrid: Síntesis. 1998
- 3.-Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 10ª Edición. México DF: Mc Graw Hill – Interamericana. 2003
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK y otros. Bioquímica de Harper. 14ª Ed. México DF: El Manual Moderno. 1998
- 4.- Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Hernández-Jiménez S et al. Tendencias de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático en México. Rev Mex Anest. 2006
- 5.- Adrover Estelrich Miquel .Estudio cinético de las reacciones entre piridoxamina y compuestos carbonílicos de interés biológico y biomédico. Tesis doctoral. Palma de Mallorca, España. 2006
- 6.- Kanazawa S, Herbert V. Noncobalamin vitamin B12 analogues in human red cells, liver and brain. Am J Clin Nutr 1983;37:774-80
- 7.- Cellini, B., Montioli, R., Oppici, E., Astegno, A. and Voltattorni, C.B. The chaperone role of the pyridoxal 5'-phosphate and its implications for rare diseases involving B6-dependent enzymes. Clinical Biochemistry. 2014
- 8.- Bender, D.A. Vitamin B6: Beyond adequacy. Journal of Evidence Based Complementary & Alternative Medicine. 16(1):29-39. 2011
9. - Geissler, C.A. and Powers, H.J. Human Nutrition. London: Elsevier. 2006
10. - FAO/OMS. 2002. Human vitamin and mineral requirements. Informe de una reunión consultiva conjunta de expertos. Roma. FAO. http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/DOCREP/004/Y2809E/y2809e00.htm
11. - Rinehart, J.F. and Greenberg, L.D.: Arteriosclerotic lesions in pyridoxine-deficient monkeys. Am. J. Pathol. 1949.

12. - FAO/LATINFOODS. 2003. Tabla de composición de alimentos de América Latina. <http://www.rlc.fao.org/bases/alimento>

13.- Adrover Estelrich M. Estudio cinético de las reacciones entre piridoxamina y compuestos carbonílicos de interés biológico y biomédico. Tesis doctoral. Palma de Mallorca, España. 2008

14. - Kwok, T., Chook, P., Qiao, M., Tam, L., Poon, Y.K.P., Ahuja, A.T., Woo, J., Celermajer D.S. and Woo K.S. Vitamin B12 Supplementation improves arterial function in vegeterians with subnormal vitamin B12 status. *The Journal of Nutrition Health and Aging*. 16(6): 569-573. 2012.

15.- Hernández P, Ferrá M, Boffill VM. Estudio del ácido fólico y vitamina B12:I. *Metabolismo*. *Rev Cubana Med* 1973;12:305-14.

16.- Lanzkowski P. Anemias megaloblásticas y otras anemias nutricionales. En: *Hematología pediátrica*. 3a ed. La Habana, 1983:195-237. (Edición Revolucionaria).

17.-Kanazawa S, Herbert V. Noncobalamin vitamin B12 analogues in human red cells, liver and brain. *Am J Clin Nutr* 1983;37:774-80.

18.- Herbert V, Das KC. Folic acid and vitamin B12. En: *Modern nutrition in health and disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994:402-25.

19. - Food and Nutrition Board. National Research Council: Recommended dietary allowances. 7th ed. Washington DC: National Acad Sciences, 1968:

20.-Vives JL. Macroctosis y anemia macrocítica. En: *Hematología clínica*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Doyma, 1988:194-212.

21.- Hoffbrand, A.V. and Moss, P.A.H. *Essential Haematology*. 6th ed. Oxford: Blackwell publishing Ltd. 2011

22.- Sirotnak FM, Tolner B. Carrier-mediated membrane transport of folates in mammalian cells. *Ann Rev Nutr*1999; 19: 91-122.

23. - Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 2006; 127 (5): 917-28.

24. - in Y, Dueker SR, Follett JR, Fadel JG, Arjomand A, Schneider PD, et al. Quantitation of in vivo human folate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (3): 680-91.

25.- USDA. Vitamin B12 content of foods.

www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/wtrank/sr17a418.pdf [Consultado el 21 de Noviembre de 2016]

26. - Higginbottom MC, Sweetman L, Nyham WL. A syndrome of methylmalonic aciduria, homocistinuria, megaloblastic anemia and neurological abnormalities in a vitamin B12-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. *N Engl J Med* 1978;299:317-22.

27. - Babior BM. The megaloblastic anemias. En: *William's hematology*. 5th ed. Mc Graw Hill, 1995:380-94.

28. - Nathan, C. Points of control in inflammation. *Nature*. 420:846- 852. 2002

29. – Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 24;454:428-435. 2008

30. – Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 91:281-291. 2002.

31. - Weissmann G Introduction. En: Gerald Weissmann, ed. *Mediators of inflammation*. New York / London: Plenum Press; pág. 6-7. 1974

32. - Pavlov V. Tracey K. Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 61:2322-2331. 2004

33. –Ballantyne C. Nambi V. Makers of inflammation and their clinical significance. *Atherosclerosis Supplements*. 6:21-29. 2005

34. - Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and their systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine*. 340(6): 448-454. 1999

35.- França DS, Souza ALS, Almeida DR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *European Journal Of Pharmacology* 2001; 421(3): 157-64.

36.- Woolf K, Manore MM. Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in

nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 443-53.

37. - Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Singapore Med J.* 2011;52(12):868-873.

38. - Huang T., Su D, Wang R et al. Antinociceptive effects of choline against acute and inflammatory pain. *Neuroscience* 2005;132:49-56.

39.- Peracchi M, Bamonti Catena F, Pomati M, De Franceschi M, Scalabrino G. Human cobalamin deficiency: alterations in serum tumour necrosis factor-alpha and epidermal growth factor. *Eur J Haematol* 2001;67:123- 7

40.- Schmetz, Eric J., "Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins (1998). Eric J. Schmetz Selected Reports, Awards and Opinions, 1967-2006 Special Collection. Paper 28

41.- Woolf K, Manore MM. Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:443-

42.- Reyes-García G, Caram-Salas NL, Medina-Santillán R, et al. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004.

43. - Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) Handling implications for therapy. *Drugs Aging* 1998

44. - Hlias, S., Reslan, D.R.A., Saredidine, H.K., Nasreddine, L., Taan, G., Azar S. and Obeid O.A. 2012. Effect of lysine, vitamin B6, and carnitine supplementation on the lipid profile of male patients with hypertriglyceridemia: A 12-week, open-label, randomised, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics.* 34(8):1674-1682.

45.- Rinehart, J.F. and Greenberg, L.D.: Arteriosclerotic lesions in pyridoxine-deficient monkeys. *Am. J. Pathol.* 1949.

46. - Pawlak, R. Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians? *Am. J. Prev. Med.* 2015, 48, e11–e26.
47. - Kwok, T., Chook, P., Qiao, M., Tam, L., Poon, Y.K.P., Ahuja, A.T., Woo, J., Celermajer D.S. and Woo K.S. Vitamin B12 Supplementation improves arterial function in vegetarians with subnormal vitamin B12 status. *The Journal of Nutrition Health and Aging.* 16(6): 569-573. 2012.
48. - Bender, D.A. Vitamin B6: Beyond adequacy. *Journal of Evidence Based Complementary & Alternative Medicine.* 16(1):29-39.2011
49. - Hoffbrand, A.V. and Moss, P.A.H. *Essential Haematology.* 6th ed. Oxford: Blackwell publishing Ltd. 2011
50. - Rodrigues LA, Fracasso JF, Siqueira CE. Potencialização do efeito antiinflamatório e antinociceptivo do diclofenaco e da nimesulida por vitaminas do complexo B. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2007; 28(1): 45-49.
- 51.- Woolf K, Manore MM. Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 443-53.
52. – Magaña Villa MC, Rocha González HI, Fernández del Valle Laisequilla C, Granados Soto V, Rodríguez Silverio J, Flores Murrieta FJ, et al. B-vitamin Mixture Improves the Analgesic Effect of Diclofenac in Patients with Osteoarthritis: A Double Blind Study.
53. - Chiang EI, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang YC, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R1254-
54. - Patel MS, Rasul Z, Sell P. Dual pathology as a result of spinal stenosis and vitamin B12 deficiency. *Eur Spine J.* 2011;20:2247-2251.
55. - Huang, S-C., Wei, J.C-C., Wu, D.J. and Huang, Y-C2010. Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Nutrition.* 64:1007-1013. 2010.

56.- Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2000;4:53-58

57. - Wang Z, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song XS. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*. 2005;114:266-77.

58.- Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundy M, Crelline F, Kirker SG. Vitamin B12 metabolism in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;