



NEURO✉**LETTERS**

VITAMINAS B Y PARKINSON

Dra. Alexandra Pérez Soriano

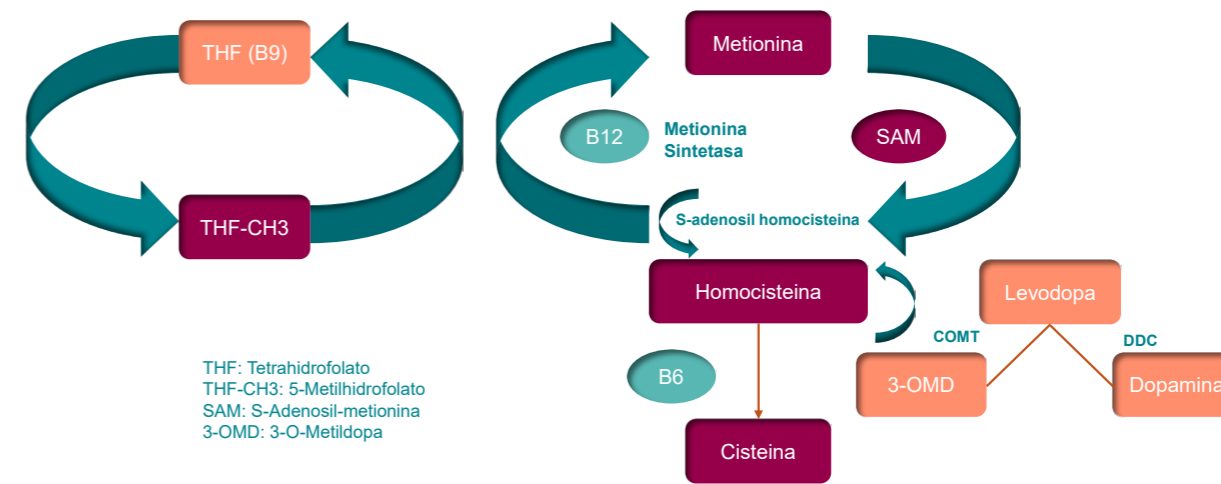
IDIBAPS/FCRB, Unidad de Parkinson y otros Trastornos de Movimiento, Hospital Clínic de Barcelona
Unitat De Parkinson-Sinapsi Neurología, Centre Mèdic Teknon, Quiron Salud


Las vitaminas del complejo B desempeñan una amplia gama de funciones vitales en el organismo, abarcando desde el metabolismo energético hasta la síntesis de neurotransmisores y la función inmune. Estas vitaminas son fundamentales para procesos como la metilación, la producción de la enzima monoaminoxidasa, la síntesis y reparación del ADN, el mantenimiento de los fosfolípidos y la regulación de las hormonas

esteroides. Estas vitaminas se encuentran en diversas fuentes alimenticias, tanto de origen animal (carne, las aves, el pescado, los huevos y la leche) como vegetal (frutas frescas, verduras, frutos secos, semillas) así como legumbres, productos de soja y levadura de trigo.¹ Cada vitamina B desempeña roles específicos en el cuerpo y sus deficiencias pueden tener impactos diversos en la salud. La deficiencia de tiamina (B1)

puede causar el síndrome de Beri-Beri o Wernicke-Korsakoff, con encefalopatía y problemas cardiovasculares graves. La riboflavina (B2) es un potente antioxidante, su déficit se ha relacionado con anemia, inflamación y disfunción cognitiva. La niacina (B3) está vinculada a trastornos psiquiátricos y la pelagra. El ácido pantoténico (B5), precursor de la coenzima A es esencial para la producción de energía. La piridoxina (B6) es crucial para la síntesis de neurotransmisores y

se asocia con depresión y neuropatías. La biotina (B7) está involucrada en la degradación de grasas y carbohidratos, y su deficiencia puede causar problemas en la piel y el cabello. La cobalamina (B12) es fundamental para la salud del sistema nervioso central y periférico y la formación de glóbulos rojos, mientras que el ácido fólico (B9) es esencial para la síntesis de ADN y la regulación de neurotransmisores, asociándose ambas con anemia y problemas cognitivos.¹






El análisis de las vitaminas B, especialmente las donadoras del grupo metilo como B6, B12 y ácido fólico (B9), está estrechamente ligado a los niveles de homocisteína en el cuerpo. Estas vitaminas participan en la metabolización y eliminación de la homocisteína. Su deficiencia puede resultar en la acumulación de homocisteína en la sangre, lo que potencialmente conduce a una hipometilación cerebral. La metilación es esencial para regular la expresión génica, la función de las proteínas y el metabolismo de los neurotransmisores. La hipometilación cerebral se ha asociado con diversas enfermedades y trastornos neurológicos, como accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson (EP), deterioro cognitivo (Alzheimer) y condiciones psiquiátricas². En el caso específico de EP, se han

observado niveles elevados de homocisteína, especialmente vinculados a la administración de levodopa junto con niveles reducidos (aunque no siempre deficitarios) de vitamina B12 y ácido fólico³. La hiperhomocisteinemia puede resultar de la O-metilación de la L-Dopa, catalizada por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). En presencia de inhibidores de la dopa descarboxilasa periférica (DDI) como la carbidopa o benserazida, la O-metilación de la L-Dopa representa la principal vía metabólica. La O-metilación depende de la biodisponibilidad de grupos metilos. Durante este proceso, la enzima COMT requiere un donante de grupos metilo llamado S-adenosilmetionina (SAM). La transferencia del grupo metilo por parte de SAM forma S-adenosilhomocisteína (SAH), que

posteriormente se convierte en homocisteína mediante la hidrólisis de su enlace adenosil. Para reciclar la homocisteína de vuelta a metionina o cisteína, se necesitan vitaminas donadoras de metilo (B6, B9 y B12)⁴. Por lo que si bien la levodopa es esencial para el tratamiento de la EP, su uso conlleva un incremento en la demanda de vitaminas B6, B9 y B12, necesarias además para contrarrestar por esta y otras vías el estrés oxidativo y promover la reparación del ADN. Factores como una posible deficiencia de absorción, una dieta desequilibrada o interacciones con otros fármacos pueden agravar este déficit, exacerbando una hiperhomocisteinemia que si es mayor a $>15\mu\text{mol/L}$ puede provocar dicha hipometilación cerebral y contribuir a un mayor estrés oxidativo e inflamación acelerando la muerte celular neuronal y potencialmente afectando la progresión de la enfermedad⁵. A su vez, numerosos estudios han reportado una alta correlación entre la hiperhomocisteinemia y el sistema cardiovascular⁶, deterioro cognitivo⁷ y osteoporosis². Por este motivo, se resalta

la importancia de monitorear los niveles de homocisteína en pacientes tratados con levodopa y considerar la administración de suplementos de vitamina B6, B12 y ácido fólico en caso de elevación, dado que su suplementación oral logra reducir la hiperhomocisteinemia. Además, un reciente metaanálisis⁸ ha confirmado que las personas que utilizan un inhibidor de la COMT junto con la terapia de levodopa presentan niveles de homocisteína menores que las personas que no llevan un ICOMT, aunque siguen siendo más altos que en personas sanas. Hay que tener en cuenta que su uso no mejora los niveles de vitamina B12, que de hecho pueden ser más bajos que en personas que no usan ICOMTs, por lo que no excluye la necesidad de administrar suplementos⁹. Ya que se han descrito casos de polineuropatía secundarios a levodopa sobre todo con terapias de infusión de levodopa y aunque su papel en la progresión de la enfermedad sigue siendo debatido, algunos autores empiezan a plantear el uso de dosis bajas de levodopa junto con ICOMT temprano como estrategia preventiva asociada a



suplementos preventivos de vitaminas B6, B12 y ácido fólico¹⁰.


Si bien la homocisteína, la vitamina B12 y el ácido fólico se pueden monitorear fácilmente, otras vitaminas B menos conocidas también pueden influir en la enfermedad, como la vitamina B3 o niacina. Esta vitamina desempeña un papel vital en el metabolismo celular y el sistema nervioso, actuando como precursora de importantes coenzimas como NAD y NADPH¹¹. La niacina, en forma de ácido nicotínico y nicotinamida, es un precursor de las coenzimas nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). El NAD actúa como coenzima para una variedad de oxidoreductasas, participando en el catabolismo

de grasas, carbohidratos, proteínas y alcohol, así como en la señalización celular y la reparación del ADN. El NADPH es crucial para la síntesis de ácidos grasos y colesterol, lo que contribuye a preservar la integridad de las membranas celulares y facilita la producción de hormonas esteroideas. Además, participa en la cadena respiratoria mitocondrial, colaborando en la creación del gradiente de protones mitocondrial y en la generación de ATP, la principal fuente de energía celular. Además de su importante función como oxidoreductasa, la niacina sirve como co-sustrato para varias enzimas clave en procesos biológicos fundamentales. Entre estas enzimas se encuentran las sirtuinas (SIRT), que regulan procesos como el metabolismo celular, el estrés oxidativo y la longevidad; las poli(ADP-

ribosa) polimerasas (PARP), involucradas en la reparación del ADN y la respuesta al estrés celular; las SARM1 (Sterile Alpha and TIR Motif-containing protein 1), que juegan un papel crucial en la regulación de la degeneración axonal; y las sintasas de ADP-ribosa cíclica (cADPR) como CD38 y CD157, importantes en la señalización celular y el metabolismo del calcio¹². Dado este amplio espectro de funciones enzimáticas, no es sorprendente que la deficiencia de niacina pueda manifestarse en una variedad de síntomas cognitivos, como nerviosismo, ansiedad y depresión, así como en trastornos neuropsiquiátricos más graves, como la depresión maníaca, la esquizofrenia y la pelagra¹¹.

La pelagra es un trastorno multisistémico conocido por cuatro síntomas principales, conocidos como las "4 D": Demencia, Diarrea, Dermatitis y, si no se trata, Death (muerte por fallo multiorgánico en el 40 % de los casos)¹³. Se debe a una deficiencia de niacina, que puede surgir por una falta de ingesta o malabsorción

de niacina o de otras proteínas (especialmente el aminoácido triptófano), lo que conlleva a una disminución en la producción endógena de niacina. La pelagra es más común en países de bajos recursos y se asocia principalmente con una dieta basada en maíz, ya que este alimento no proporciona niacina de manera eficiente. Los síntomas de la pelagra suelen afectar a tejidos con alta demanda de energía o un alto recambio celular, como el cerebro, el tracto gastrointestinal y la piel. Si bien la diarrea solo está presente en el 20% de los casos y la dermatitis es fotosensible por lo que solo se objetivará si el paciente se expone al sol. La pelagra, aunque en principio se considera poco común en países industrializados, puede manifestarse en personas con dietas desequilibradas, o personas con restricciones alimentarias (como celíacos o veganos sin suplementos) y, sobre todo, con el abuso de alcohol, lo que puede inducir síndrome de malabsorción, déficit de otras vitaminas B y alteraciones en las enzimas de la vía quinurenina. Los efectos secundarios de ciertos fármacos, como inmunosupresores y antituberculosos,



también pueden desencadenarla, así como enfermedades intestinales inflamatorias, diarrea crónica, anorexia nerviosa y problemas hepáticos, como la cirrosis. El síndrome carcinoide que agota los niveles de niacina, y el síndrome de malabsorción por gastrectomía también se consideran posibles causas de esta enfermedad¹³.


La relación entre la pelagra y la enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez por el Dr. Giuseppe Paravicini del Hospital Psiquiátrico de Mombello en la provincia de Milán, publicada en la Rivista Pellagologica Italiana en 1912¹⁴. En su estudio, el doctor detalló el caso de un paciente con parkinsonismo avanzado y movimientos oculares extrapiramidales lentos. Posteriormente, en

Estados Unidos, durante una epidemia de pelagra relacionada con dietas deficientes y basadas en maíz, también se observaron y describieron numerosas alteraciones neuropsiquiátricas, como ataques de pánico, alucinaciones, delirios, así como síntomas motores característicos del parkinsonismo, como hipomimia, festinación, temblor de reposo y rigidez. Se estima que hasta el 20% de los casos de pelagra podrían presentar parkinsonismo. El déficit de niacina se ha relacionado directamente con la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, así como con la proteinopatía, características que se creen vehiculares de la enfermedad de Parkinson. Se postula que su déficit puede provocar una disfunción mitocondrial afectando de forma directa a la sustancia negra, disminuyendo

la producción de dopamina y provocando un parkinsonismo secundario con afectación de la vía nigroestriada¹⁴.

En personas con EP se han observado niveles reducidos de NAD, mientras que una mayor ingesta de alimentos ricos en niacina se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar EP. Además, se ha registrado que pacientes con EP que tomaron suplementos de niacina para otros trastornos experimentaron mejoras en los síntomas. La niacina tiene un papel directo dopaminérgico al ser un cofactor necesario para activar la tirosina hidroxilasa y aumentar los niveles de dopamina. A su vez el NADH está vinculado al glutatión reducido, un antioxidante importante que se muestra insuficiente en las etapas tempranas de la EP. Con estas evidencias¹⁵, se consideró que la capacidad de la nicotinamida para aumentar los niveles de NADH o ATP podría ser terapéutica para las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo comprometidas. De hecho, en modelos animales de parkinsonismo inducido por MPTP

(1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) y en neuronas derivadas de células madre, el uso de niacina ha mostrado ser protector a dosis bajas medias¹⁶. Estos hallazgos han llevado a estudiar los potenciales efectos positivos de administrar niacina para tratar la enfermedad como por ejemplo el estudio doble ciego "NADPARK"¹⁷ que ya va a pasar a fase II dados los buenos resultados en los que objetivaban que la toma oral de dosis elevadas de NAD (1000mg/día) eran bien toleradas y conseguían aumentar los niveles de NAD cerebrales mostrando cambios en el metabolismo cerebral (PET-FDG) con leve mejoría clínica. Además, objetivaron una regulación positiva de la transcripción de procesos relacionados con la función mitocondrial, lisosomal y proteasomal en células sanguíneas y músculo esquelético y una disminución en los niveles de citoquinas inflamatorias en suero y líquido cefalorraquídeo. Si bien la muestra era pequeña estos resultados son prometedores y estaremos atentos a futuros estudios sobre esta molécula.



En resumen, nuestro cuerpo tiene la capacidad inherente de mejorar diversas vías que, con el paso del tiempo, malos hábitos y la exposición a toxinas, pueden desencadenar enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como la enfermedad de Parkinson, el deterioro cognitivo y el ictus. La clave podría residir en reequilibrar los sistemas internos protectores. Es importante tener en cuenta que el estrés oxidativo y el daño en el ADN se acumulan con la edad, lo que sugiere la necesidad de un mayor aporte de ciertas vitaminas para contrarrestar estos efectos, especialmente en aquellos que ya padecen enfermedades neurodegenerativas. Además, debemos considerar los hábitos dietéticos, tóxicos y el impacto de los medicamentos en la absorción intestinal, lo cual puede desequilibrar

aún más el sistema. Es importante reconocer que no hay una solución universal y que debemos esforzarnos por identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse más de terapias suplementarias específicas. Una exhaustiva historia clínica, exploración sistémica y análisis pueden ayudarnos a identificar a estas personas, permitiéndonos así personalizar y optimizar las estrategias de tratamiento para cada individuo, y maximizar los posibles beneficios de las terapias complementarias.

Bibliografía:

1. Hanna, M., Jaqua, ; Ecler, Van Nguyen, ; & Clay, J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. Perm J 26, (2022).
2. Alkaissi, H. & McFarlane, S. I. Hyperhomocysteinemia and Accelerated Aging: The Pathogenic Role of Increased Homocysteine in Atherosclerosis, Osteoporosis, and Neurodegeneration. Cureus 15, (2023).
3. Triantafyllou, N. I. et al. The influence of levodopa and the COMT inhibitor on serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients. Eur Neurol 58, 96–99 (2007).
4. Müller, T. & Riederer, P. The vicious circle between homocysteine, methyl group-donating vitamins and chronic levodopa intake in Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna) (2023) doi:10.1007/S00702-023-02666-X.
5. Phokaewwarangkul, O. et al. Homocysteine, vitamin B metabolites, dopamine-substituting compounds, and symptomatology in Parkinson's disease: clinical and therapeutic considerations. J Neural Transm 130, 1451–1462 (2023).
6. Djuric, D., Jakovljevic, V., Zivkovic, V. & Srejsovic, I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: An overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. Can J Physiol Pharmacol 96, 991–1003 (2018).
7. Martín-Fernández, J. J. et al. Homocisteína y Deterioro Cognitivo En La Enfermedad de Parkinson. www.neurologia.com Rev Neurol vol. 50 www.neurologia.com (2010).
8. Kim, J. H., Jin, S., Eo, H., Oh, M. S. & Lim, Y. Two Faces of Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor on One-Carbon Metabolism in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. (2023) doi:10.3390/nu15040901.
9. Sci-Hub | Management of L-Dopa related hyperhomocysteinemia: catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors or B vitamins? Results from a review. Clinical Chemical Laboratory Medicine, 45(12) | 10.1515/cclm.2007.337. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.337>.
10. Muller J Neural Trans 2023 The vicious circle in PD.
11. Verdin, E. NAD + in Aging, Metabolism, and Neurodegeneration. www.sciencemag.org.
12. Wuerch, E., Urgoiti, G. R. & Yong, V. W. The Promise of Niacin in Neurology. Neurotherapeutics 20, 1037–1054 (2023).
13. Halubiec, P. et al. Pathophysiology and clinical management of pellagra - a review. Folia Med Cracov 61, 125–137 (2021).
14. Cavanna, A. E., Nani, A. & Williams, A. C. Parkinsonian Features in a Case of Pellagra: A Historical Report. J Parkinsons Dis 3, 539–545 (2013).
15. Fricker, R. A., Green, E. L., Jenkins, S. I. & Griffin, S. M. The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. International Journal of Tryptophan Research vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.1177/1178646918776658> (2018).
16. Anderson, D. W., Bradbury, K. A. & Schneider, J. S. Broad neuroprotective profile of nicotinamide in different mouse models of MPTP-induced parkinsonism. European Journal of Neuroscience 28, 610–617 (2008).
17. Brakedal, B. et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. Cell Metab 34, 396–407.e6 (2022).



NEURO  **LETTERS**



STA-90