

Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina

Arturo Torres y Gutiérrez Rubio*

RESUMEN

Las vitaminas del complejo B, específicamente tiamina o vitamina B₁, 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, como la analgesia, que aunque poco difundido se ha probado de manera experimental y clínica. En este artículo se revisan las bases fisiopatológicas de las neuropatías asociadas con la deficiencia de vitaminas B, específicamente en diabetes mellitus y en alcoholismo crónico, así como los estudios clínicos que han probado su eficacia y tolerabilidad.

Palabras clave: dolor neuropático, tiamina, piridoxina, cobalamina, vitamina B₁₂, efecto analgésico.

ABSTRACT

Vitamins that belong to the so called *B complex*, specifically thiamine or vitamin B₁, pyridoxine or vitamin B₆, and cobalamine or vitamin B₁₂, have been utilized either alone or combined as food supplements in cases of serum deficiencies. Nevertheless, vitamins recognized also as *neurotrophic*, have pharmacological effects as well. One of these biological effects is analgesia, effect little known, but proven both experimentally, and clinically. B vitamins deficiency associated neuropathies pathophysiological bases are reviewed, specifically related to diabetes mellitus and chronic alcoholism, as well as clinical trials that have shown both their efficacy and tolerability.

Key words: Neuropathic pain, thiamine, pyridoxine, cobalamine, analgesic effect

La primera combinación fija de las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ se realizó en Alemania, en 1962. Hoy, a medio siglo de distancia, se dispone de evidencia experimental y clínica que sustenta su efecto analgésico, especialmente en el dolor neuropático.

Las vitaminas del complejo B, además de su importancia en la nutrición, transporte axonal, excitabilidad neuronal y síntesis de neurotransmisores, han demostrado su utilidad clínica en algunos padecimientos dolorosos,

como: neuritis, lumbago, ciática, síndromes vertebrales lumbares, cefalea crónica, neuralgia del trigémino, dolor crónico relacionado con polineuropatía diabética y artritis reumatoide.¹ Las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, tiamina, piridoxina y cianocobalamina, respectivamente, pueden reducir significativamente la gravedad y duración del dolor neuropático. Se ha observado clínicamente la ausencia de efectos tóxicos de la administración de vitaminas B solas o combinadas, en dosis orales incluso de 5,000 mg/kg de peso.

Algunos estudios han dado sustento a los posibles mecanismos de acción de la analgesia, producto de la administración de las vitaminas B.² Los efectos generales de las vitaminas del complejo B en la conducción axonal pueden contribuir a producir analgesia inmediata:

- La vitamina B₁ puede ejercer un importante papel biofisiológico en la conducción, y excitabilidad nerviosas.
- La vitamina B₁₂ puede bloquear, selectivamente, la conducción de los nervios sensitivos.
- La inhibición prolongada del dolor puede deberse a las potenciales interacciones de las vitaminas

* Especialista en Medicina Interna, profesor titular de Fundamentos de Nutrición, Maestrías en Nutrición Clínica y Nutrición Deportiva, Universidad del Valle de México, Campus Santa Fe.

Correspondencia: Dr. Arturo Torres y GR. Cozumel 90, México 06700, DF. Correo electrónico: drarturotorresygr@msn.com
Recibido: 11 de julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Torres y Gutiérrez Rubio A. Sobre el efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. Med Int Mex 2012;28(5):473-482.

B con receptores intra y supraespinales en distintos sistemas, mediante: opiáceos endógenos liberados tónicamente o neurotransmisores inhibitorios no opioides (serotoninérgicos y ácido γ -aminobutírico [GABA]).

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.

Sin duda existe relación entre la deficiencia de cobalamina y ciertas alteraciones neuro-psiquiátricas, medidas mediante métodos clínicos, metabólicos y electrofisiológicos: neuropatía periférica y central; alteración de la función cognitiva y demencia.³

Se han estudiado los efectos de la vitamina B₁ en la excitabilidad neuronal y las corrientes de sodio.⁴ La tiamina disminuye de manera significativa la hiperexcitabilidad neuronal, suprime la hiperalgesia térmica y revierte parcialmente las alteraciones en las corrientes de sodio inducidas por lesión, lo que apoya la prescripción de vitaminas B en el tratamiento de padecimientos neuropáticos dolorosos, después de lesión, inflamación, degeneración y otras alteraciones del sistema nervioso humano.

Otros estudios recientes han implicado procesos dependientes de la vitamina B₁, en estrés oxidativo, procesamiento de proteínas, función peroxisomal y expresión de genes. Todos estos son importantes después de una lesión nerviosa y pueden alterar diversos tipos de neuronas y disparar una variedad de cambios en la expresión de genes que afectan varias proteínas, incluidos los canales iónicos, receptores y otras proteínas de membrana.

Independientemente del dolor resultado de la deficiencia vitamínica, las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, tienen efecto analgésico, sobre todo cuando se administran las tres en combinación.⁵ Este efecto se atribuye, entre otros mecanismos, a elevación de la disponibilidad o de la efectividad de

noradrenalina o serotonina, que actúan como inhibidores de la transmisión del sistema nociceptivo.

Los datos clínicos, en la mayoría de los casos, no cubren los estándares actuales de evaluación (aleatorización y doble cegamiento). Sin embargo, parece que las altas dosis de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, administradas separadamente o combinadas, pueden aliviar el dolor agudo y potenciar la analgesia causada por no opioides, como antiinflamatorios no esteroideos y metamizol (dipirona). Se observan efectos terapéuticos en dolor neuropático y en el de origen músculo-esquelético.

Las vitaminas del complejo B incrementan el efecto benéfico de diclofenaco en la lumbalgia aguda, de tal forma que se reducen la duración del tratamiento, la dosis diaria de diclofenaco, o ambas.⁶

Dolor neuropático relacionado con la ingestión crónica de alcohol

En el dolor neuropático inducido por alcohol se han implicado la deficiencia nutricional (especialmente la deficiencia de tiamina) y el efecto tóxico directo del alcohol.⁷ Su tratamiento se dirige a evitar mayor daño de los nervios periféricos y a restaurar su funcionamiento normal. Esto puede alcanzarse con la abstinencia de alcohol y una dieta nutricionalmente equilibrada, complementada con vitaminas B.

Hay evidencia clínica y experimental de un efecto neurotóxico directo del etanol, mientras que hay quienes argumentan que resulta de una deficiencia nutricional, especialmente de tiamina. Desde el punto de vista clínico, las alteraciones sensitivas, como la debilidad, especialmente distales en miembros pélvicos, son características comunes de ambas neuropatías, alcohólica y por deficiencia de tiamina. También se han considerado como distintivos comunes los hallazgos electrofisiológicos e histopatológicos de la neuropatía axonal. Estas similitudes han llevado a creer que estas dos neuropatías son idénticas y que la polineuropatía asociada con alcoholismo crónico muy seguramente se debe a deficiencia de tiamina. La deficiencia de vitamina B₁ en los alcohólicos crónicos puede deberse a inadecuada ingestión dietética, reducción de la capacidad hepática de almacenamiento, inhibición de la absorción y del transporte intestinales y disminución de la producción de su forma activa.

La hipótesis del antagonismo de la tiamina a la citotoxicidad por alcohol consiste en que la vitamina B₁

actúa contra los efectos del etanol sobre la fluidez de la membrana, aumentando de esta forma su estabilidad.⁸

Estudios clínicos de vitaminas del complejo B en dolor neuropático secundario a neuropatía alcohólica

En un estudio con asignación al azar y doble ciego,⁹ que incluyó 303 pacientes con polineuropatía alcohólica, se comparó la eficacia y la tolerabilidad de las combinaciones tiamina-piridoxina, benfotiamina-piridoxina y los nucleótidos de citidina y uridina, administrados oralmente, durante 21 días. En todos los grupos de tratamiento disminuyeron claramente el dolor y las parestesias (medidas mediante escalas visuales análogas [EVAs]), y la sensibilidad a la vibración y la fuerza de dorsiflexión de los pies y de los flexores plantares. No se observaron diferencias en eficacia clínicamente relevantes y todos los medicamentos fueron bien tolerados.

El estudio BAP I,¹⁰ de tres brazos, con asignación al azar, multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego, comparó el tratamiento con vitamina B₁ con una combinación de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ en pacientes ambulatorios con síntomas graves de polineuropatía alcohólica. El periodo de estudio fue de ocho semanas y se incluyeron 84 pacientes. La vitamina B₁ disminuyó significativamente la polineuropatía alcohólica. Mejoraron también de manera importante: la percepción de la vibración, la función motora y la evaluación global, y la disminución en todos los síntomas. Fue evidente la tendencia hacia la disminución del dolor y mejoría en la coordinación. Además de corregir la deficiencia de vitamina B₁, la administración terapéutica de tiamina puede también producir algunos efectos farmacológicos. En la polineuropatía alcohólica, la causa primaria puede involucrar deficiencia de tiamina, que puede tratarse exitosamente con la administración oral de la vitamina.

En otro pequeño estudio ruso,¹¹ catorce pacientes alcohólicos crónicos con polineuropatía recibieron 450 mg de benfotiamina al día durante dos semanas, seguidos de 300 mg al día, durante cuatro semanas más. A lo largo del tratamiento se observó regresión de los síntomas de neuropatía y de otras alteraciones sensitivas y motoras. Los datos neurofisiológicos apoyaron la evidencia de la positiva dinámica en el sistema nervioso periférico.

Con el propósito de evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad de dos diferentes formulaciones de vitaminas B en el tratamiento de los síntomas sensitivos de polineuro-

patía alcohólica, se llevó al cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo,¹² en 325 pacientes que se asignaron a uno de tres grupos de vitaminas: B₁, B₂, B₆ y B₁₂, B₁, B₂, B₆, B₉ y B₁₂, o placebo. Después de un periodo de tratamiento de 12 semanas, la eficacia terapéutica se evaluó mediante umbral de percepción a la vibración (biotensimetría), intensidad del dolor, función sensitiva, coordinación y respuestas reflejas. Los pacientes tratados con ambas formulaciones de complejo B mostraron mejoría significativa en el desenlace primario de eficacia (umbral de percepción a la vibración en el primer ortejo), como en los desenlaces secundarios de eficacia, en comparación con placebo. En términos de seguridad, los grupos de tratamiento activo fueron comparables al placebo.

Dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética

Tres sistemas enzimáticos, decisivos para el metabolismo cerebral de la glucosa, dependen de la tiamina: complejos mitocondriales de las deshidrogenasas de piruvato y de α -quetoglutarato y transquetolasa citoplasmática.⁸

Estas tres enzimas usan como cofactor al pirofosfato de tiamina (TPP, por sus siglas en inglés), que contribuye con 80% del total de tiamina existente en los tejidos nerviosos. En la bibliografía, la mayor parte de las acciones de la tiamina descritas en los tejidos nerviosos se limita a los aspectos metabólicos que muestran la función coenzimática de la vitamina.

Hace poco se reportaron varios mecanismos básicos subyacentes de la apoptosis y de la neurodegeneración, inducidas por la deficiencia de tiamina, e incluyen afectación de la producción de energía y acidosis láctica, concentraciones excesivas de radicales libres y estrés oxidativo, cambios en la microglia que inician la neurodegeneración, alteración de la conductancia del voltaje dependiente de potasio a través de la membrana, rotura de la membrana celular, apoptosis mediada por la caspasa mitocondrial 3 y traslocación hacia el núcleo de fragmentos terminales de la proteína C, precursores de amiloide. Al parecer, la mayor parte de estos mecanismos son efectos mediados por la deficiencia de tiamina en la membrana.

La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), que surge de la cadena mitocondrial de transporte de electrones, resulta en estrés oxidativo, que daña diferentes estructuras celulares, incluidas las membranas, lípidos, proteínas y ADN. De hecho,

las enfermedades por priones o encefalopatías espongiformes transmisibles se relacionan con pérdida congénita e importante de proteínas de defensa antioxidante en el cerebro y la tiamina puede actuar como un recolector (*scavenger*) de radicales libres.

La diabetes mellitus es otra enfermedad metabólica relacionada con la tiamina y el estrés oxidativo. Las complicaciones de la diabetes mellitus están parcialmente mediadas por formación aumentada de especies reactivas de oxígeno, parecida a la observada cuando hay deficiencia de tiamina y el reemplazo de vitamina B₁ alivia el estrés oxidativo cerebral inducido por diabetes mellitus; previene el daño del ADN inducido por el estrés oxidativo y corrige la replicación defectuosa de células endoteliales de la vena umbilical humana cultivadas en alta glucosa.

La tiamina contrarresta el efecto de la glucosa en las células endoteliales. La complementación con tiamina puede probar ser protectora en pacientes diabéticos y resistentes a la insulina, al inhibir la proliferación acelerada de células musculares lisas vasculares inducida por la glucosa y la insulina.¹³ En la diabetes mellitus tipo 2 la tiamina previene la disfunción endotelial micro y macrovascular, y el estrés oxidativo que acompaña a esta disfunción. En las células vasculares en cultivo, la tiamina corrige el aumento de la apoptosis debido a la hiperglucemia. Estas observaciones sugieren que el daño oxidativo es crítico en la patogénesis de la deficiencia de tiamina.

La producción elevada de radicales libres relacionada con la deficiencia de tiamina inicia el daño de la membrana celular incluidas: lipoperoxidación, alteración de los canales iónicos neuronales y los cambios en transportadores y en la microglia.

En los pacientes con diabetes mellitus hay múltiples etiologías que contribuyen a los varios síndromes neuropáticos observados.¹⁴ La hiperglucemia claramente ejerce un papel clave en la aparición y progresión de la neuropatía diabética y en otras complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus. Las vías que básicamente se relacionan con el metabolismo son: el flujo de la glucosa a través de la vía de los polioles, la vía de la hexosamina, activación excesiva-inapropiada de las isoformas de la proteína cinasa C (PKC, por sus siglas en inglés) y acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés). Mientras que cada vía puede lesionar, por sí sola, colectivamente causan un desequilibrio del estado

redox mitocondrial de las células, que a su vez lleva a la formación excesiva de especies reactivas de oxígeno.

El aumento de estrés oxidativo dentro de las células activa la vía de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP, por sus siglas en inglés), que regula la expresión de genes involucrados en la promoción de reacciones inflamatorias y de disfunción neuronal. Se piensa que la neuropatía diabética ocurre por ambos daños, el inducido en las células nerviosas por la hiperglucemia *per se*, y el causado por isquemia neuronal debida a la disminución del flujo neurovascular inducido por hiperglucemia.

La neuropatía es la más común de las complicaciones secundarias asociadas con la diabetes mellitus y de algunas otras formas de alteración de los nervios.¹⁵ En la neuropatía diabética se espera que aparezcan: enlentecimiento de la velocidad de conducción, dolor, pérdida de la sensibilidad y degeneración de la fibra, incluso en la mitad de los pacientes diabéticos.

Ha habido reportes ocasionales de que las vitaminas B pueden aliviar algunos de los síntomas de la neuropatía diabética. En pacientes diabéticos, el tratamiento con tiamina y piridoxina disminuye el dolor, el adormecimiento y otras parestesias; mientras que los derivados de la cobalamina muestran cierta eficacia contra varios síntomas de neuropatía diabética. También se han notado efectos positivos cuando se indican combinaciones de vitaminas B. Es notable que todas las vitaminas B individuales muestran efecto antialodínico después de una semana de tratamiento, aunque ninguna, aislada, es tan efectiva como su combinación. De esta forma, el efecto de la combinación incluye contribuciones derivadas de todos sus componentes. En otros modelos de dolor neuropático, la vitamina B₁₂ ha mostrado potenciar la eficacia de las vitaminas B₁ y B₆. Las vitaminas B ejercen un papel en la regeneración, transporte y conducción axonales y en la síntesis de neurotransmisores, y cualquiera de estas propiedades puede contribuir a la protección de la función nerviosa en diabetes.

Están surgiendo resultados de estudios que demuestran que la diabetes mellitus puede inducir deficiencia de vitamina B, y quizá esta complementación pueda constituir el reemplazo de tal deficiencia. En pacientes diabéticos hay reportes de concentraciones plasmáticas disminuidas de vitaminas B₁, B₆ o B₁₂, de vitaminas B₁ y B₆, de vitaminas B₁ y B₁₂, de vitaminas B₆ y B₁₂, o de las tres. Las concentraciones plasmáticas disminuidas de vitaminas B

pueden resultar de aumento de la depuración renal, o de alteración de la reabsorción renal, y pueden contribuir a las complicaciones diabéticas.

En los diabéticos esta rápida depuración de las vitaminas B puede también prevenir la acumulación a concentraciones tóxicas, permitiendo la indicación de dosis terapéuticas relativamente altas de los complementos.

Puesto que la combinación de vitaminas B disminuye la alodinia, hiperalgesia y enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa, esta combinación puede probar ser un abordaje potencialmente seguro y barato para el tratamiento a largo plazo de la neuropatía diabética.¹⁵

La tiamina activa la transquetolasa, una enzima que convierte la fructosa-6 fosfato en pentosa-5 fosfato. La reducción de fructosa-6 fosfato disminuye el flujo a través de la vía de la hexosamina y de las vías de los productos finales de la glucosilación avanzada y del diacilglicerol-proteína cinasa C.

La vía de señalización del cGMP puede estar implicada en la analgesia inducida por vitaminas B. Las vitaminas del complejo B pueden, potencialmente, activar la guanilil ciclasa soluble (sGC, por sus siglas en inglés) y aumentar la síntesis del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). Éste, ejerce actividad antinociceptiva durante el proceso nociceptivo. Las vitaminas B pueden producir antinocicepción mediante la activación del cGMP mediada por GC.

El aumento del flujo lejos de la vía de la hexosamina, hacia la vía de la pentosa-5 fosfato, puede ofrecer una ventaja adicional, consistente en aumento de la capacidad redox. Uno de los productos de la vía de la pentosa fosfato es NADPH, un reactante principal en la formación del antioxidante glutatión. En la vía de los polioles hay pérdida de NADPH, la tiamina mantiene la especulativa posibilidad de también disminuir los efectos de esta vía. En modelos animales, la tiamina ha inhibido estas vías exitosamente, previniendo retinopatía diabética. En humanos, la tiamina en conjunto con vitaminas B₆ y B₁₂, ha mostrado disminuir el dolor y mejorar la velocidad de conducción nerviosa asociadas con la neuropatía diabética.

Estudios clínicos de vitaminas del complejo B en dolor neuropático secundario a neuropatía diabética

Se investigó la utilidad de la metilcobalamina oral comparada con placebo en pacientes con neuropatía diabética.¹⁶ Los pacientes ($n = 42$) se dividieron en dos grupos de 21

enfermos cada uno. Se evaluaron los siguientes síntomas: adormecimiento, dolor, calambres, debilidad e impotencia. Se registraron los signos: reflejos tendinosos profundos, evaluación de la sensibilidad, discriminación entre dos puntos y reflejo bulbo-cavernoso. Las investigaciones electrofisiológicas incluyeron: velocidad de conducción motora máxima, latencia motora distal, velocidad de conducción sensitiva máxima, potenciales evocados visuales y respuesta somato-sensitiva. Los autores concluyen que la metilcobalamina es un medicamento útil en la neuropatía diabética para aliviar los síntomas dolor y calambres y que, a sí mismo, con su uso mejora la sensibilidad, porque este alivio observado en síntomas y signos se comprueba por la mejoría en la velocidad de conducción y el retorno de la sensibilidad al nervio sural.

El objetivo de un estudio con asignación al azar y doble ciego¹⁷ fue analizar el efecto de la metilcobalamina comparada con placebo en síntomas y estudios electrodiagnósticos, en pacientes con neuropatía diabética establecida. Los pacientes ($n = 50$) se clasificaron en buen control de la diabetes mellitus, con hemoglobina glucosilada (HbA) de 5.5 a 8% en los seis meses previos y continuaron con el mismo régimen antidiabético durante todo el estudio. Los resultados mostraron disminución significativa de los síntomas somáticos y autonómicos en el grupo activo ($p = 0.003$ para los síntomas somáticos, y $p = 0.01$ para los autonómicos). También hubo mejoría de los signos en el grupo activo, con un valor de p de 0.05. Los pacientes toleraron la metilcobalamina y no hubo efectos colaterales. En conclusión, la vitamina B₁₂ demostró su eficacia en el tratamiento de la neuropatía diabética por lo que puede indicarse para disminuir los síntomas y la resistencia al tratamiento.

Con un vibrómetro (SMV-5) se estudió¹⁸ el efecto de la prostaglandina E1 (PgE1) en pacientes con neuropatía diabética periférica mediante la evaluación subjetiva de los síntomas y la sensibilidad a la vibración. Los pacientes ($n = 38$) se dividieron en tres grupos: el grupo A no recibió medicamento (control), el grupo B se trató con 1,500 µg/día de metil-vitamina B₁₂ (VB12) oral, durante cuatro semanas y el grupo C recibió 1.2 µg/kg/día de PgE, por espacio de cuatro semanas. Hubo una cercana relación entre las puntuaciones de los síntomas y el umbral a la vibración. El efecto de PgE1 tanto en los síntomas, como en el umbral a la vibración, se comparó con el observado en los grupos A y B. Los pacientes que recibieron PgE1

mostraron disminución significativa del dolor y de la hiperestesia, comparados con los pacientes en los grupos A y B. Respecto al adormecimiento éste disminuyó significativamente en comparación con el grupo A. Durante el periodo de estudio no hubo cambio significativo en el umbral a la vibración en los grupos A y B; mientras que en el grupo C el umbral a la vibración mejoró de manera importante en la apófisis estiloides ($p < 0.05$) y en el maleolo medial ($p < 0.001$). Los resultados confirman que PgE1 disminuye significativamente ambos síntomas y el umbral a la vibración lo que indica que puede ser útil en pacientes con neuropatía diabética.

En otro estudio doble ciego, con asignación al azar y controlado¹⁹ se evaluó la efectividad del tratamiento con la combinación de benfotiamina más vitaminas B₆/B₁₂ en parámetros objetivos de neuropatía, durante un periodo de 12 semanas, en 24 pacientes diabéticos con polineuropatía. Los resultados mostraron mejoría significativa ($p = 0.006$) en la velocidad de conducción nerviosa en el nervio peroneo y en la tendencia estadística hacia mejoría del umbral de la percepción a la vibración. La observación a largo plazo de nueve pacientes durante nueve meses, apoya los resultados. No se advirtieron efectos adversos específicos durante la terapia. Estos resultados, la observación a largo plazo y otros reportes en la bibliografía apoyan el argumento de que las vitaminas neurotrópicas B combinadas representan un punto de partida para el tratamiento de la polineuropatía diabética.

Se determinó la respuesta clínica a dosis terapéuticas de dos vitaminas B en pacientes diabéticos con neuropatía periférica sintomática.²⁰ De 200 pacientes consecutivos, 100 se asignaron al azar a tratamiento con ambas vitaminas: grupo A, tiamina (25 mg al día) y piridoxina (50 mg al día) o grupo B, tratamiento con una tableta idéntica con 1 mg al día de cada una, tiamina y piridoxina. Se clasificaron, en *ausente*, *leve*, *moderado* o *severo* en los tobillos y en las piernas: dolor, adormecimiento, parestesias y alteraciones de la sensibilidad. También se determinaron las concentraciones sanguíneas de tiamina, mediante fluorimetría por HPLC. Cuatro semanas después de iniciado el tratamiento en el grupo A, los grados de dolor, adormecimiento y parestesias fueron menores a los de la primera visita en 88.9, 82.5 y 89.7%, respectivamente, comparados con 11.1, 40.5 y 39.4%, respectivamente del grupo B. La severidad de los signos de neuropatía periférica disminuyó en 48.9%

de los pacientes en el grupo A, comparados con 11.4% en el grupo B. Las concentraciones promedio de tiamina en sangre total pre-tratamiento disminuyeron conforme aumentaba la severidad de los síntomas: leve, 64.2 µg/L; moderada, 57.7 µg/L y severa, 52.2 µg/L; análisis de varianza, $p = 0.03$.

En un estudio observacional²¹ de tres meses se incluyeron 45 pacientes con diabetes mellitus y polineuropatía periférica dolorosa, de asignación aleatoria y grupos paralelos, se comparó la eficacia terapéutica de tabletas con 50 mg de benfotiamina y 0.25 mg de cianocobalamina, con el tratamiento convencional con complejo B. En el grupo 1, 30 pacientes se asignaron al azar para recibir dos tabletas al día durante tres semanas, seguidas de una tableta tres veces al día por espacio de nueve semanas. En el grupo 2, 15 pacientes recibieron dos tabletas tres veces al día, durante todo el periodo de estudio. La eficacia se evaluó mediante las diferencias en la severidad del dolor y en la percepción de la vibración, con un bio-tensiómetro Rydel-Seiffer, basalmente y al final del estudio. En todos los pacientes tratados con el medicamento de prueba se alcanzó alivio estadísticamente significativo de ambos dolores neuropáticos, promedio y pico. Mejoraron de manera muy importante los umbrales de percepción de la vibración, con un promedio de 1.56 medido en la escala del bio-tensiómetro ($t = 3.24$, $p < 0.01$). No se observaron reacciones adversas durante la administración de la medicación. Los resultados subrayan la importancia del tratamiento con vitaminas del complejo B como un elemento indispensable en el régimen terapéutico de los pacientes con polineuropatía diabética dolorosa.

En un estudio clínico²² se incluyeron 14 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y polineuropatía diabética, tratándolos durante seis semanas con vitaminas B₁ y B₆. Después del periodo de tratamiento disminuyó la intensidad del dolor en la escala visual análoga de 8.2 a 2.3. Además, se acortaron significativamente los periodos de latencia de los potenciales evocados simpáticos en los brazos y las piernas. Se encontró una clara tendencia al aumento de la velocidad de conducción de los nervios motores. Además, mejoraron significativamente: los índices de sensibilidad vibratoria y pruebas cardiovasculares que caracterizan el control parasimpático de la frecuencia cardíaca. El tratamiento resultó en mejoría de la condición en 93% de los casos.

La efectividad terapéutica de la combinación benfotiamina-vitamina B₁₂ administrada a altas dosis (4 x 2 cápsulas al día, 320 mg benfotiamina al día) o dosis media (3 x 1 cápsulas al día), se comparó con la monoterapia de benfotiamina (3 x 1 tabletas al día, 50 mg benfotiamina al día), en pacientes diabéticos con neuropatía diabética periférica dolorosa. En un estudio clínico, abierto, de seis semanas de duración,²³ 36 pacientes (40 a 70 años) en control metabólico aceptable (HbA_{1c} < 8.0%) se asignaron al azar a tres grupos de 12 participantes cada uno. La neuropatía se evaluó mediante tres parámetros: la sensación de dolor, evaluada mediante la escala visual análoga modificada de McGill; la percepción de la vibración, medida mediante un diapason, con el método de Riedel-Seyfert y el umbral actual de percepción (UAP) en el nervio peroneo, a tres diferentes frecuencias (5 Hz, 250 Hz y 2,000 Hz). Se registraron estos parámetros al inicio, a las semanas de tratamiento 3 y 6, y al final del estudio. Se observó un efecto terapéutico benéfico en el estatus de la neuropatía en los tres grupos durante el estudio, y desde la tercera semana de tratamiento se percibió mejoría significativa en la mayor parte de los parámetros estudiados ($p < 0.01$). El mayor cambio ocurrió en el grupo de pacientes que recibieron las dosis altas ($p < 0.01$ y 0.05 , respectivamente, comparados con los otros grupos). No cambió el control metabólico durante el estudio. Se concluye que la benfotiamina es más efectiva a altas dosis.

Con el objetivo de investigar el efecto de mecobalamina en neuropatía diabética, se incluyeron a un estudio clínico aleatorizado y controlado 108 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.²⁴ Se trataron 62 casos con 500 µg por vía intramuscular de mecobalamina tres veces a la semana, durante cuatro semanas, seguidos por 500 µg por vía oral tres veces al día, durante ocho semanas adicionales. Sirvieron como controles 46 casos con vitamina B₁₂, en el mismo esquema de administración. Después de 12 semanas de tratamiento en el grupo mecobalamina disminuyeron el dolor espontáneo (73%) y el adormecimiento de los miembros pélvicos (75%), mucho más que en el grupo control (36 y 45%, respectivamente). También mostraron mejor respuesta hipoestésica (55% vs. 25%), sensaciones de quemadura (52% vs. 18%) y frialdad (59% vs. 30%), resequedad de boca (53% vs. 19%) y disuria (63% vs. 20%). La mecobalamina también benefició en cierta medida la reflexión nerviosa y la velocidad de conducción. No se encontraron efectos colaterales obvios. La mecobalamina

puede valer la pena como agente seguro en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Otro estudio clínico²⁵ incluyó 192 pacientes diabéticos en hemodiálisis con polineuropatía diabética, que se trataron durante seis meses con vitamina B₁₂. Después del periodo de tratamiento disminuyeron el dolor y las parestesias. También mejoró significativamente la velocidad de conducción nerviosa. No hubo efectos adversos, a pesar de que las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ fueron ultra elevadas durante el tratamiento, debido a falta de excreción urinaria. Los autores concluyen que el tratamiento con B₁₂ es seguro y una terapia potencialmente benéfica para la neuropatía en pacientes en HD crónica.

El objetivo de un estudio clínico piloto, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, en dos centros, que incluyó 40 pacientes diabéticos con polineuropatía diabética,²⁶ fue evaluar la eficacia de la vitamina B₁. Se observó disminución estadísticamente significativa de la neuropatía ($p = 0.0287$) en el grupo que recibió el medicamento activo. El efecto más pronunciado en las molestias fue la disminución del dolor ($p = 0.0414$). Más pacientes en el grupo de tratamiento activo consideraron que había mejorado su condición clínica ($p = 0.052$). No se observaron efectos secundarios, ni hubo cambios en el control metabólico durante el estudio. Los autores mencionan que el estudio (BEDIP) ha confirmado los resultados de dos estudios previos no aleatorizados, y provee mayor evidencia de los efectos benéficos de la vitamina B₁ en pacientes con neuropatía diabética.

En neuropatía diabética es incierta la efectividad clínica de la vitamina B₁₂ y de su forma coenzimática activa. Se realizó una búsqueda en la bibliografía de MEDLINE (Ovid, PubMed), el Registro de Estudios Controlados de Cochrane y artículos relacionados.²⁷ Se identificaron siete estudios aleatorizados y controlados, de junio de 1954 a julio de 2004. Se revisó la efectividad clínica con base en los siguientes parámetros: escalas de medición de síntomas o signos somáticos, autonómicos y umbrales a la percepción de la vibración, detectados mediante vibrómetro. Las mediciones electrofisiológicas incluyeron: velocidad de conducción nerviosa y potenciales evocados. Como medicamento activo, tres estudios involucraron al complejo vitamínico B (con B₁₂), y cuatro indicaron metilcobalamina. Tuvieron una adecuada calidad dos estudios (Jadad = 3/5), y cinco estudios fueron de pobre calidad (Jadad ≤ 2/5). Ambas, la combinación de vitaminas, incluida la B₁₂,

y metilcobalamina pura, tuvieron efectos benéficos en los síntomas somáticos, como dolor y parestesias. En tres estudios, el tratamiento con metilcobalamina disminuyó los síntomas autonómicos. No fueron consistentes los efectos en la percepción de la vibración, ni las mediciones electrofisiológicas. Con ambas combinaciones de vitaminas B y metilcobalamina pura, el alivio sintomático fue mayor que los cambios en los resultados electrofisiológicos.

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase III,²⁸ pacientes ($n = 165$) con diagnóstico de polineuropatía diabética, simétrica y distal, se asignaron a uno de tres grupos de tratamiento. Se analizaron 133/124 pacientes en los análisis de intención de tratar (ITT) por protocolo (PP), respectivamente: benfotiamina 600 mg al día ($n = 47/43$), benfotiamina 300 mg al día ($n = 45/42$), o placebo ($n = 41/39$). Después de 6 semanas de tratamiento, el parámetro del desenlace primario, el puntaje de síntomas de neuropatía, NSS (*Neuropathy Symptom Score*), difirió significativamente entre los grupos de tratamiento ($p = 0.033$) en la población PP. En la población ITT, la mejoría del NSS estuvo ligeramente x arriba de la significancia ($p = 0.055$). El puntaje total de síntomas, TSS (*Total Symptom Score*), no mostró diferencias significativas después de 6 semanas de tratamiento. La mejoría fue más pronunciada a las dosis más altas, y aumentó durante el tratamiento. En el TSS se obtuvieron los mejores resultados en el síntoma dolor. El tratamiento fue bien tolerado en todos los grupos. Los autores concluyen que debido a su influencia causal en la alteración del metabolismo de la glucosa, la tiamina puede ampliar las opciones de tratamiento en los pacientes con polineuropatía diabética, pero que futuros estudios deben confirmar las experiencias positivas.

El objetivo de otro estudio²⁹ fue determinar la eficacia de la benfotiamina en combinación con la vitamina B₆ en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. El grupo de estudio comprendió 22 pacientes, tratados durante 45 días. El efecto del tratamiento se evaluó mediante el análisis de diferentes parámetros clínicos, de laboratorio y electrofisiológicos, antes y después del tratamiento. Después del periodo de tratamiento se notó disminución del dolor estadísticamente de alta significación ($p < 0.01$), disminuyó en 86.4% de los pacientes la calificación del dolor en la escala visual análoga. También se notó una reducción significativa de las quejas subjetivas, con calificaciones totales modificadas a la baja en 95.5% de los pacientes ($p < 0.01$). Al principio del estudio se reportó

alodinia en 77.3% de los pacientes, y posterior a la terapia con benfotiamina sólo en 22.7%. La hiperalgesia se encontró, inicialmente, en 90.9%, y después del tratamiento en 31.8% de los pacientes ($p < 0.01$).

También mejoraron significativamente los parámetros neurofisiológicos de polineuropatía, con mejoría de la amplitud compuesta en el potencial de acción muscular en 68.2% ($p < 0.01$) y de la velocidad de conducción motora del nervio peroneo en 45.5% de los pacientes ($p < 0.01$). También se encontró mejoría en la amplitud del potencial de acción de la sensibilidad nerviosa ($p < 0.01$) y en la velocidad de conducción sensitiva ($p = 0.05$) del nervio sural en 45.5% de los pacientes. Después del periodo de tratamiento hubo una reducción estadísticamente significativa, disminuyó la HbA_{1c} ($p < 0.01$) en 63.6% de los pacientes. Después de completar el tratamiento del protocolo en estudio, calificaron mejor su condición global 86.4% de los pacientes. Estos resultados muestran que el tratamiento resultó en mejoría significativa subjetiva y objetiva de los signos y síntomas de la enfermedad, que confirma que la benfotiamina fue una buena elección inicial en el tratamiento farmacológico de la polineuropatía diabética.

En otro estudio clínico con asignación al azar y simple ciego³⁰ efectuado en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, se comparó la eficacia de la vitamina B₁₂ parenteral y de la nortriptilina en la disminución de los síntomas: dolor, parestesias y las siguientes sensaciones: quemadura, puñalada, congelamiento y eléctrica. Completaron el estudio 100 pacientes, 50 en cada grupo. Después del tratamiento el puntaje de dolor basal en la escala visual análoga disminuyó 3.66 U en el grupo de la vitamina B₁₂ y 0.84 U en el grupo de nortriptilina ($p < 0.001$). Los puntajes de parestesias disminuyeron 2.98 U vs. 1.06 U, respectivamente ($p < 0.001$). Así mismo, las reducciones de la sensación de hormigueo fueron 3.48 U vs. 1.02 U, respectivamente ($p < 0.001$).

En adultos mayores es común la deficiencia funcional de cobalamina (valores elevados de ácido metilmalónico [MMA] a pesar de tener concentraciones séricas normales de cobalamina) y se asocia con neuropatía y anemia. Debido a que la diabetes mellitus es común en esta edad, y a que la neuropatía diabética remeda la debida a deficiencia de cobalamina, se exploró el papel de la diabetes mellitus en la deficiencia funcional de cobalamina. Se hizo una revisión retrospectiva³¹ de todos los adultos ambulatorios

del primer nivel de atención de la comunidad con función renal normal, en un periodo de 12 años. Se definió la deficiencia funcional de cobalamina como valores de ácido metilmalónico mayores de 250 nmol/L y concentraciones de cobalamina mayores de 400 pg/mL. En sujetos no diabéticos, los valores de ácido metilmalónico variaron directamente con la edad, e inversamente con la cobalamina sérica. En las personas con diabetes, los valores de ácido metilmalónico también aumentaron con la edad, pero no disminuyeron conforme aumentó la cobalamina. Así, cuando las concentraciones de cobalamina fueron mayores de 400 pg/mL, los valores promedio de ácido metilmalónico y la incidencia de deficiencia funcional de cobalamina fueron significativamente mayores en adultos mayores con diabetes mellitus, comparados con sus contrapartes sin diabetes. En sujetos con diabetes, la neuropatía se manifestó en 62% de quienes tuvieron valores elevados de ácido metilmalónico y sólo en 18% de los que reportaron valores normales de ácido metilmalónico. En los sujetos evaluables con diabetes mellitus, las dosis farmacológicas de cobalamina mejoraron los valores de ácido metilmalónico, en 88% de los pacientes, como la neuropatía, en 86% de los enfermos. Los autores concluyen que este es el primer estudio que reporta valores de ácido metilmalónico en sujetos diabéticos con concentraciones normales de cobalamina, y aporta información de la respuesta de la neuropatía a la cobalamina en relación con la deficiencia funcional de cobalamina.^{32,33} Para confirmar y extender estas observaciones se requieren futuros estudios del tratamiento con cobalamina aleatorizados, controlados con placebo y con mayor número de sujetos.

CONCLUSIONES

Existen cuatro estudios clínicos que incluyeron pacientes con neuropatía alcohólica ($n = 726$) y 14 estudios clínicos efectuados en enfermos con neuropatía diabética ($n = 976$). En esta última indicación existe un metanálisis (2005) que incluyó siete estudios controlados, de distribución aleatoria. Esto totaliza 19 estudios y 1,702 pacientes. Así, se hace un puente entre la teoría¹ y la clínica, que sustenta que las vitaminas del complejo B pueden disminuir efectivamente el dolor causado por lesión neuronal sensitiva periférica. La administración repetida de vitaminas B inhibe, a largo plazo, la gravedad y la duración del dolor. Todo esto sugiere utilidad clínica de las vitaminas B en el tratamiento

del dolor neuropático debido a lesión, degeneración u otras alteraciones del sistema nervioso.

REFERENCIAS

1. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain* 2005;114:266-277.
2. 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;47:76-79.
3. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) Handling implications for therapy. *Drugs Aging* 1998;12(4):277-292.
4. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* 2009;110(2):387-400.
5. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998;12(2):136-141.
6. Vetter G, Brüggermann G, Lettko M, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1998;47(5):351-362.
7. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(3):348-362.
8. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 2008:923-31.
9. Kretschmar C, Kaumeier S, Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. *Fortschr Med* 1996;114(32):439-443.
10. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, y col. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: An 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol* 1998;33(6):631-638.
11. Anisimova EI, Danilov AB. Benfotiamine efficacy in alcoholic polyneuropathy therapy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2001;101(12):32-6.
12. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: A randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2006;41(6):636-642.
13. Avena R, Arora S, Carmody BJ, et al. Thiamine (vitamin B1) protects against glucose- and insulin-mediated proliferation of human infragenicular arterial smooth muscle cells *Ann Vasc Surg* 2000;14(1):37-43.
14. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120:1-34.
15. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009;612(1):41-47.
16. Devathanan G, Teo WL, Mylvaganam A. Methylcobalamin (CH₃-B₁₂; methylcobal) in chronic diabetic neuropathy: A double blind clinical and electrophysiological study. *Clin Trials J* 1986;23(2):130-140.
17. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(2):105-111.

18. Shindo H, Tawata M, Inoue M, et al. The effect of -prostaglandin EI-&D on determined with the SMV-5 vibrometer in neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24(3):173-180.
19. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104(4):311-316.
20. Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J* 1997;74(12):803-808.
21. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)* 1997;39(4):5-10.
22. Sadekov RA, Danilov AB, Vein AM. Diabetic polyneuropathy treatment by milgamma-100 preparation. *Zh Nevrol Psikhiatr S S Korsakova* 1998;98(9):30-32.
23. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999;49(3):220-224.
24. Li G. Effect of mecobalamin on diabetic neuropathies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999;38(1):14-7.
25. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Internal Medicine* 1999;38(6):472-5. *Internal Medicine* 1999;38(6):472-475.
26. Haupt E, Ledermann H & Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy- A three week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). *Int J Clin Pharm Ther* 2005;43(2):71-77.
27. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: Systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14(2):48-54.
28. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, y col. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600-605.
29. Nikolić A, Kacar A, Lavnić D, y col. The effect of benfotiamine in the therapy of diabetic polyneuropathy. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(11-12):594-600.
30. Talaei A, Siavash m, Majidi H, y col. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60(Suppl 5):71-76.
31. Solomon LR. Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency. *Diabetes Care* 2011;34(5):1077-1080.
32. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD007543. DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
33. Hammes HP, Du X, Eldestein D, Taguchi T, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 2003;9(3):294-299.