

# Influencia del Complejo Vitamínico B en el Proceso de Neuroinflamación

Resumen objetivo elaborado sobre la base del artículo

**Vitamin B Complex Treatment Attenuates Local Inflammation after Peripheral Nerve Injury**

de

**Ehmedah A, Nedeljkovic P, Nedeljkovic B y colaboradores**

integrantes de

University of Belgrad; Institute for Orthopedic Surgery "Banjica", Belgrado, Serbia

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por

**Molecules**

24(24):1-17, Dic 2019



***El complejo vitamínico B influye en el proceso de neuroinflamación y neurorregeneración, y favorece la recuperación del nervio lesionado, lo cual permite pensar que tiene potencial como terapia adyuvante de la lesión nerviosa periférica.***

## Introducción

La lesión del nervio periférico (LNP) es un trastorno con incidencia en aumento debido al incremento de los accidentes de tráfico y laborales, en particular en varones jóvenes en su edad más productiva. La tasa de recuperación es baja, lo que afecta la productividad y calidad de vida a largo plazo. La neuroinflamación provocada por la LNP tiene un papel fundamental en la regeneración de los axones y la reinervación de los tejidos diana. Los macrófagos actúan como mediadores en todo el proceso de regeneración de los axones. Entre estos, los subtipos M1 son proinflamatorios, mientras que los subtipos M2 son antiinflamatorios. La activación oportuna de los macrófagos M2 frena la actividad de los macrófagos M1 y evita que el proceso inflamatorio se amplifique y perpetúe con consecuencias adversas para la regeneración nerviosa. Además, la interacción bidireccional entre las células de Schwann y los macrófagos es crucial para la regeneración nerviosa periférica. Se ha demostrado que los canales de calcio dependientes del voltaje tipo L están implicados en la activación de macrófagos y en el proceso de mielinización. El complejo vitamínico B es utilizado para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso central y periférico, y existen estudios que indican que tiene el potencial para acelerar la regeneración del nervio lesionado.

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la terapia con complejo vitamínico B en los procesos de neuroinflamación y neurorregeneración, y su potencial para el tratamiento de la LNP.

## Métodos

El presente modelo experimental se basó en la transección controlada de la rama motora del nervio periférico femoral de ratas macho adultas. Los animales fueron sacrificados después de 1, 3, 7 y 14 inyecciones de complejo vitamínico B (vitaminas B1, B2, B3, B5, B6 y B12). El tratamiento fue administrado intraperitonealmente después de la operación y, con posterioridad, cada 24 horas desde el día de la operación hasta el día del

sacrificio. Las ramas motoras del nervio femoral fueron aisladas y sometidas a análisis de inmunofluorescencia. El efecto de la LNP y el tratamiento con vitaminas B se evaluaron en modelos que fueron intervenidos quirúrgicamente y comparados con modelos que no fueron intervenidos ni recibieron tratamiento.

## Resultados

El número de macrófagos aumentó de forma drástica después de la LNP, y alcanzó su nivel máximo el día 7 después de la operación. La LNP provocó cambios dependientes del tiempo en la morfología de los macrófagos, con transición del tipo M1 (proinflamatorio) al tipo M2 (antiinflamatorio/regenerativo) durante el período de recuperación. Los días 1 y 3 después de la lesión se observaron macrófagos M1, mientras que a los 7 y 14 días después de la lesión prevaleció el fenotipo M2. Las imágenes demostraron que la LNP induce la expresión de mediadores proinflamatorios en macrófagos M1. El tratamiento con complejo vitamínico B redujo un 45% el número de macrófagos M1 proinflamatorios en el día 1 después de la lesión. Además, aceleró la transición del tipo morfológico M1 al M2, con un efecto pronunciado el día 7 después de la lesión; disminuyó la expresión de mediadores proinflamatorios en las células M1, incluido el factor de necrosis tumoral alfa y la óxido nítrico sintasa inducible, y aumentó la expresión de citoquinas antiinflamatorias como la interleuquina (IL)-4 y la IL-10 en las células M2. Los efectos antiinflamatorios del complejo vitamínico B fueron más pronunciados en los días 1 y 3 después de la lesión. La expresión de los canales de calcio dependientes del voltaje tipo L disminuyó de forma gradual a partir de la LNP. Las vitaminas B indujeron cambios dependiente del tiempo en la expresión de los canales de calcio dependientes del voltaje tipo L. El tratamiento redujo la expresión de estos canales en los macrófagos M1 y, por el contrario, aumentó el número de macrófagos M2 que expresaron estos canales después de la LNP.

## Discusión

La cirugía es el tratamiento de primera elección de la LNP, y la reparación directa microquirúrgica del nervio o los injertos de nervios autólogos son los métodos de referencia. Sin embargo, las funciones motoras y sensoriales no suelen regenerarse de forma completa después de la cirugía. Los resultados del presente estudio demuestran que la administración de complejo vitamínico B (vitaminas B1, B2, B3, B5, B6 y B12) puede representar una terapia complementaria a los procedimientos quirúrgicos para la LNP. Las vitaminas B tienen efectos positivos conocidos, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, asociados con su papel en la regulación de diversos procesos enzimáticos y celulares. Estudios *in vivo* demuestran que la vitamina B12 es la más eficaz de todas las vitaminas de este grupo en la regeneración de nervios periféricos, y mejora la supervivencia neuronal y el crecimiento axonal después de un trauma, facilita la gemación axonal de la parte proximal a la distal del nervio lesionado, favorece la proliferación de células de Schwann durante la regeneración y mejora la mielinización de los axones. Diversas investigaciones, al igual que la presente, demuestran el potencial de las vitaminas B para promover y acelerar la regeneración nerviosa después de una LNP. La primera respuesta a la LNP es un proceso proinflamatorio desencadenado por la llegada de monocitos a la zona dañada. Posteriormente, este debe ser sustituido de forma paulatina por un proceso antiinflamatorio que favorece la neurorreparación/neurorregeneración. La transición es mediada por el mismo tipo de células en el sitio de la lesión, las cuales sufren una transformación funcional y fenotípica.

Se ha demostrado que los macrófagos participan en la homeostasis tisular y la reparación de lesiones y heridas. La transición de macrófagos M1 a M2 caracteriza el período de recuperación después de la LNP, y este proceso puede acelerarse con la administración de vitaminas B, lo que traería aparejado una mejor recuperación del nervio. Las vitaminas B no solo provocan un cambio morfológico, sino que, además, alteran la producción de citoquinas de los macrófagos y favorece la expresión de citoquinas antiinflamatorias. Los efectos antiinflamatorios de las vitaminas B limitan el daño

del nervio lesionado ya que acortan el período de transición de la inflamación al proceso de neurorreparación. También, el aumento de la expresión de IL-10 asociado con el tratamiento con vitaminas B contribuye con la resolución de la inflamación inducida por la lesión del nervio femoral y la promoción de la reparación nerviosa. A diferencia de otros medicamentos que reducen la neuroinflamación al inhibir a macrófagos M1, la vitamina B favorece y acelera la transición de células M1 a M2. Esta característica es adecuada como enfoque complementario de la terapia quirúrgica de la LNP. Estudios recientes destacan el papel de las células de Schwann en la lesión del nervio periférico y la capacidad para regular la transición de macrófagos. Esta investigación demostró que las vitaminas B pueden actuar sobre las células de Schwann para mantener el equilibrio inflamatorio y promover la reparación de la lesión nerviosa. Los canales de calcio dependientes del voltaje son otros de los actores principales del cambio en la morfología de los macrófagos, la proliferación y producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, y la mielinización normal. La expresión de estos cambia con el tratamiento con complejo vitamínico B hacia un entorno más favorable para la regeneración y reparación del nervio después de una lesión. En conjunto, estos resultados son prometedores y auspiciosos, y justifican estudios adicionales.

## Conclusiones

Los resultados del presente estudio experimental indican que el tratamiento con complejo vitamínico B (vitaminas B1, B2, B3, B5, B6 y B12) promueve la transformación de macrófagos M1 a M2, suprime la expresión de citoquinas proinflamatorias y aumenta la expresión de citoquinas antiinflamatorias en la LNP. Además, aumenta la expresión de canales de calcio dependientes del voltaje tipo L en macrófagos M2, lo que favorece la recuperación del nervio lesionado. Las vitaminas B tienen efectos pleiotrópicos con potencial para el tratamiento de la neuroinflamación y la neurorregeneración, por lo que pueden considerarse como una terapia adyuvante prometedora de la LNP en los seres humanos.