



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: *FOSFATO DE PIRIDOXAL.  
MECANISMO DE ACCIÓN Y TRASTORNOS  
CONVULSIVOS ASOCIADOS A SU DEFICIT.***

Autor: Adrian Fernández Fernández

Fecha: Julio 2020

Tutor: María Fernández Fernández

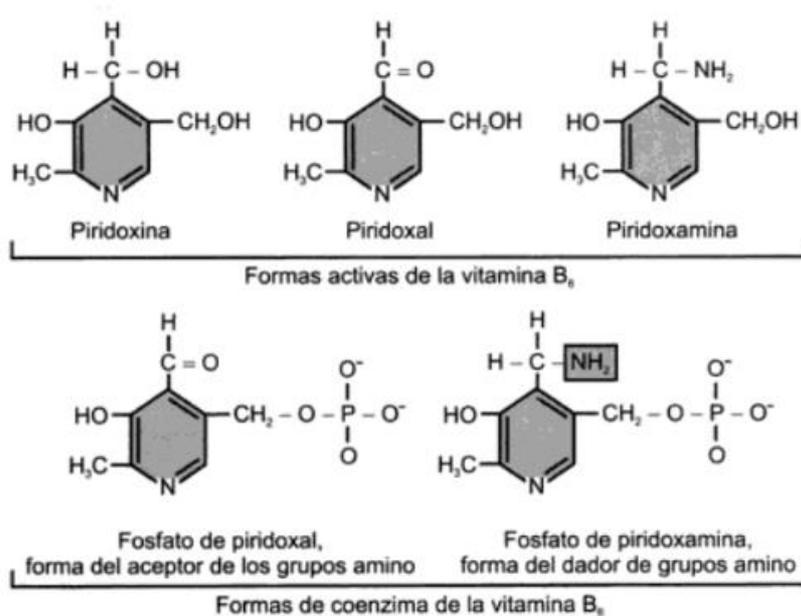
## **1. RESUMEN**

El piridoxal-5-fosfato es la forma activa de la vitamina B<sub>6</sub> capaz de ejercer como coenzima en más de 100 reacciones metabólicas esenciales para el correcto funcionamiento del organismo. Con todo ello, el PLP interviene en la biosíntesis del grupo hemo y ácidos nucleicos, así como en el metabolismo de lípidos, glúcidos y aminoácidos. Las reacciones catalizadas por enzimas PLP dependientes que utilizan aminoácidos como sustrato (racemizaciones, transminaciones, descarboxilaciones y sustituciones) han sido objeto de estudio, pues muchas de ellas conducen a la síntesis de neurotransmisores. Una alteración prolongada de los niveles de PLP, causada por enfermedades metabólicas congénitas o bien por interacciones del PLP con fármacos, puede acarrear una disminución o aumento de estos neurotransmisores y en consecuencia derivar en trastornos neurológicos.

## **2. INTRODUCCIÓN**

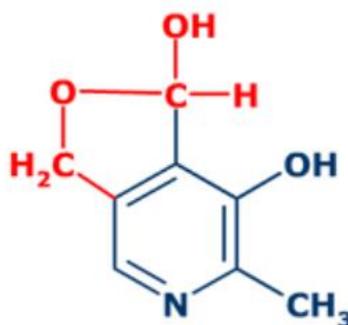
Bajo el nombre de **vitamina B<sub>6</sub>** nos encontramos derivados hidrosolubles del 2-metil-3-hidroxi-5-hidroximetil-piridina sustituidos por un alcohol, un aldehído o una amina, obteniendo respectivamente alcohol piridoxamina (2-metil-3-hidroxi-4,5-bis-(hidroximetil)-piridina), aldehído piridoxal ((3-hidroxi-5-hidroximetil)-2-metilisonicotinaldehído)) y la piridoxina o piridoxol (2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetil-piridina). Todos estos compuestos se interconvierten biológicamente con facilidad y son conocidos como vitámeros. Además, el grupo hidroximetilo de la posición 5 puede esterificarse con un grupo fosfato, dando lugar a piridoxamina-5'-fosfato, piridoxal-5'-fosfato y piridoxina-5'-fosfato. En el caso de la

piridoxina puede aparecer unida a glucosa como piridoxina-β-glucósido. [1]



**Figura 1.** Vitámeros de la vitamina B<sub>6</sub>.

De todos estos compuestos, el vitámero fosforilado del piridoxal, es la principal forma bioactiva de la vitamina B<sub>6</sub>, pues interviene en la mayoría de reacciones del metabolismo de los aminoácidos: la **transaminación**, la **racemización**, la **descarboxilación** y las reacciones de **eliminación y sustitución**. El **piridoxal-5'-fosfato** ó **PLP** funciona como un grupo prostético unido a diversas enzimas que catalizan estas reacciones. Con excepción de las aminotransferasas que utilizan tanto fosfato de piridoxal como fosfato de piridoxina, todas las enzimas dependientes de vitamina B<sub>6</sub> requieren del piridoxal fosfato, por lo que otros vitámeros deben convertirse a esta forma en el organismo. Su elevada versatilidad se debe a que actúa como un único coenzima para múltiples apoenzimas específicas y distintas a la vez. A pH fisiológico se presenta como ión dipolar y su grupo fosfato es esencial ya que sin él se formaría un hemiacetal que bloquearía la función aldehído. [1,2]



**Figura 2.** Piridoxal sin fosfatar formando un hemiacetal.

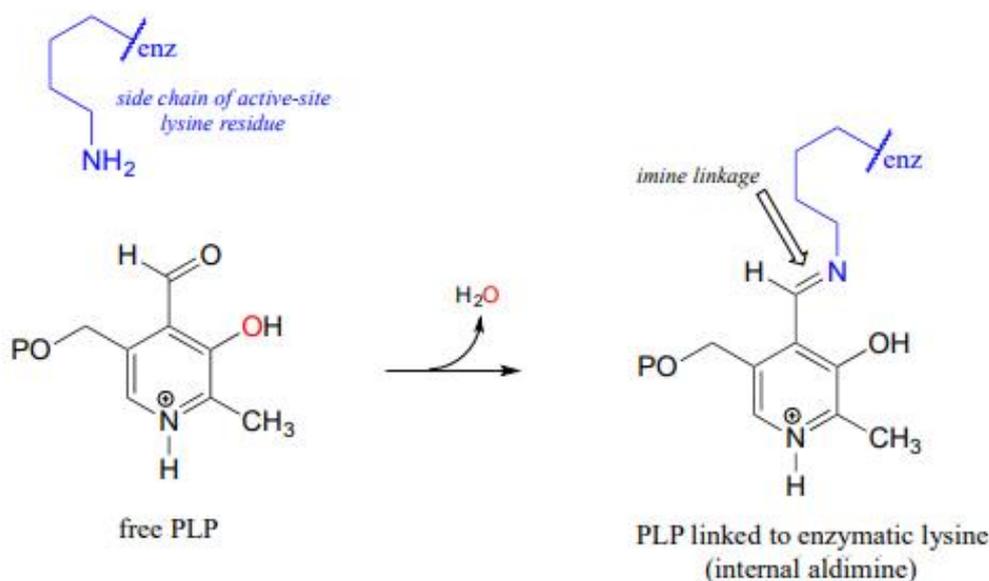
El descubrimiento de la vitamina B<sub>6</sub> se atribuye a Paul György que identificó la **piridoxina** en 1934 como el factor preventivo de la pelagra al administrar con éxito curativo un extracto de levadura en ratas que padecían un tipo de dermatitis denominada acrodinia.

En 1940 Snell, Guirard y Williams observaron que aportes de piridoxina en cultivos bacterianos generaban otros factores de crecimiento de mayor potencia que la piridoxina. Estos nuevos compuestos fueron aislados e identificados bajo el nombre de **piridoxamina** y **piridoxal**. [3]

### Mecanismo coenzimático

Existen más de 100 enzimas dependientes de PLP que intervienen en procesos tan esenciales como la biosíntesis de aminoácidos y hemoglobina, el metabolismo de ácidos grasos o la gluconeogénesis y glucogenólisis. Pese a su gran ubicuidad bioquímica, el primer paso del mecanismo de acción coenzimático es común para todas las enzimas dependientes de PLP y se podría resumir en un **intercambio de bases de Schiff o transaldiminación**. [4]

El grupo aldehído del PLP se une al grupo ε-amino de un residuo de lisina (Lys) en el centro activo de la enzima. Esta unión, de tipo covalente, genera una imina o base de Schiff y es la especie reactiva del fosfato de piridoxal a partir de la cual se van a desarrollar las diferentes reacciones enzimáticas. Cuando se produce entre el PLP y la enzima dependiente, la imina formada se denomina **aldimina interna**.



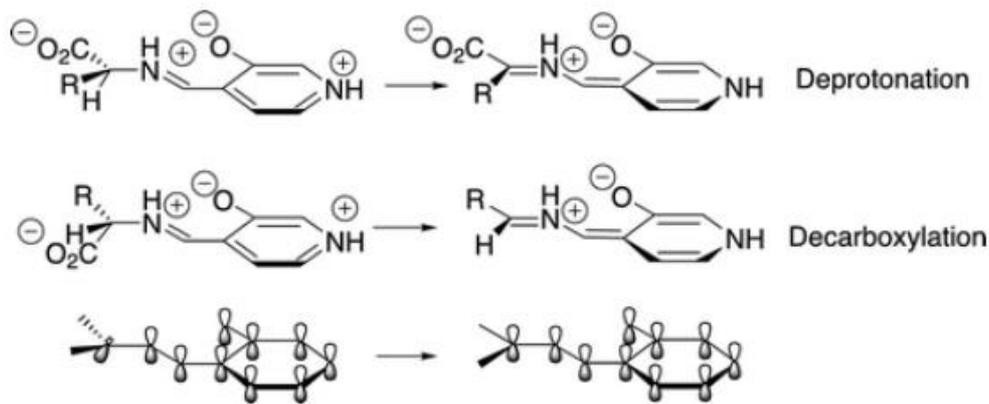
**Figura 3.** Unión del PLP al sitio activo de la enzima.

Cuando el grupo α-amino de un aminoácido sustrato desplaza a la base de Schiff de la aldimina interna se forma un intermedio de reacción que acaba generando una nueva base de Schiff, esta vez entre el grupo α-amino del aminoácido y el fosfato de piridoxal. Esta imina recién formada



### Hipótesis Dunathan y especificidad

Como ya hemos visto, las enzimas PLP debilitan uno de los tres enlaces del átomo de carbono  $\alpha$  de un aminoácido sustrato. Cada enlace es debilitado por una enzima PLP distinta. Así, nos encontramos que el enlace  $C\alpha-H$  es debilitado por transaminasas y el enlace  $C\alpha-COO^-$  por descarboxilasas. Las circunstancias que permiten la especificidad de reacción quedan recogidas en la **hipótesis estereoelectrónica de Dunathan**, según la cual, la escisión heterolítica es posible cuando el enlace  $\sigma$  ( $C\alpha-R$ ) se alinea en un plano perpendicular a la red de enlaces  $\pi$  conjugados pertenecientes al anillo aromático. Solo entonces el enlace  $\sigma$ , debilitado a causa de una hiperconjugación, se presenta más lábil y por tanto más propenso a romperse. Esta hipótesis se confirmó más tarde al observar que todos los complejos enzima-sustrato eran acordes con esta idea. [6,7]



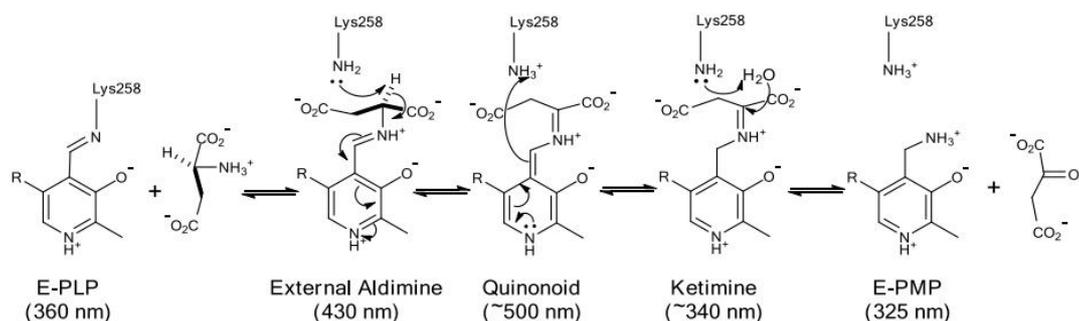
**Figura 7.** Conformaciones favorables para una escisión de enlace  $C\alpha-R$  estereoespecífica.

### Principales reacciones PLP dependientes

#### 1. Transaminación

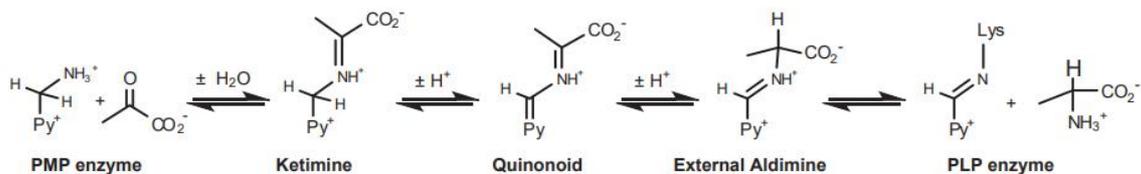
De todas las reacciones en las que interviene, el PLP aparece con mayor frecuencia en las **transaminaciones** un proceso consistente en transferir un grupo  $\alpha$ -amino desde un donador ( $\alpha$ -aminoácido) a un receptor ( $\alpha$ -cetoácido).

La transaminación ocurre en dos etapas. En la primera etapa el PLP forma un enlace aldimina con grupo amino del  $\alpha$ -aminoácido donador generando una aldimina externa estabilizada. Esta aldimina se hidroliza, libera un  $\alpha$ -cetoácido y piridoxamina fosfato (PMP).



**Figura 8.** Primera parte de la reacción de transaminación.

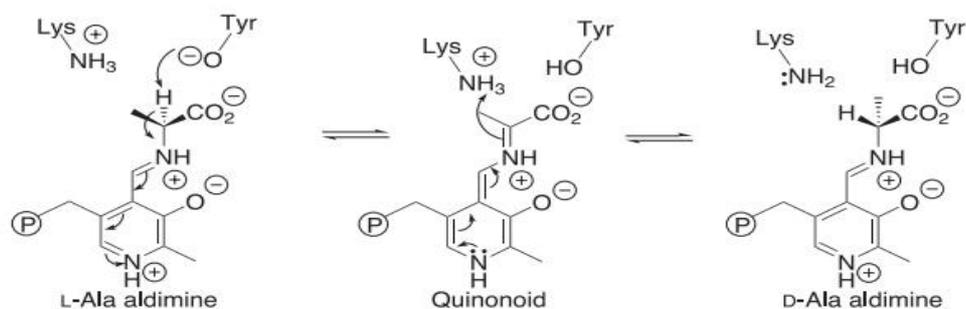
En la segunda etapa otro  $\alpha$ -cetoácido aceptor, normalmente  $\alpha$ -cetoglutarato, forma una cetimina con el PMP que posteriormente es hidrolizada liberando el nuevo aminoácido y regenerando el PLP. De esta forma el grupo amino del  $\alpha$ -aminoácido donador pasa a la piridoxamina fosfato al final de la primera etapa, y es transferido a un  $\alpha$ -cetoácido aceptor al final de la segunda etapa obteniendo el aminoácido correspondiente. [5,6]



**Figura 9.** Segunda parte de la reacción de transaminación.

## 2. Racemización

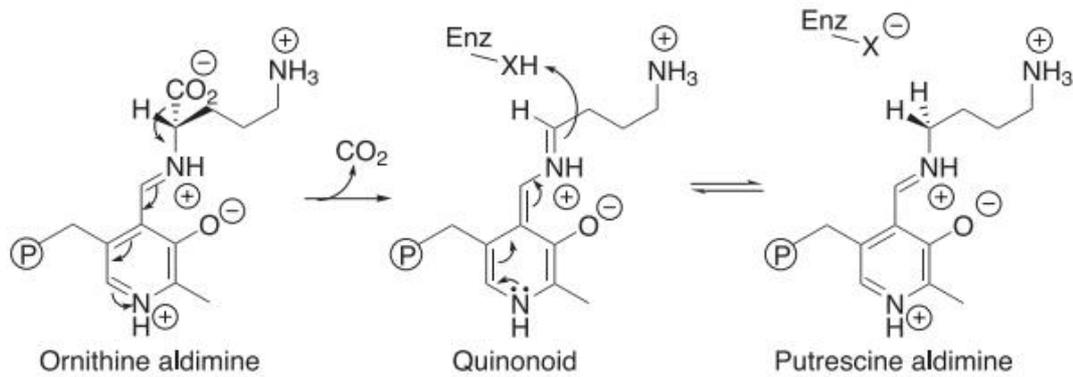
Otra reacción catalizada por enzimas PLP dependientes son las **racemizaciones** llevadas a cabo por racemasas que catalizan interconversiones entre isómeros ópticos de aminoácidos. De nuevo la reacción comienza con un aminoácido sustrato que se une al PLP produciendo el paso de aldimina interna a externa. Una base del centro activo de la enzima retira el protón en  $\alpha$  de la aldimina interna generando el correspondiente carboanión estabilizado que es capaz de reprotonarse por su cara opuesta. Tras esto, la hidrólisis del PLP liberaría el mismo aminoácido sustrato pero de la serie estérica opuesta. [5,6]



**Figura 10.** Racemización del aminoácido L-Alanina a D-Alanina.

### 3. Descarboxilación

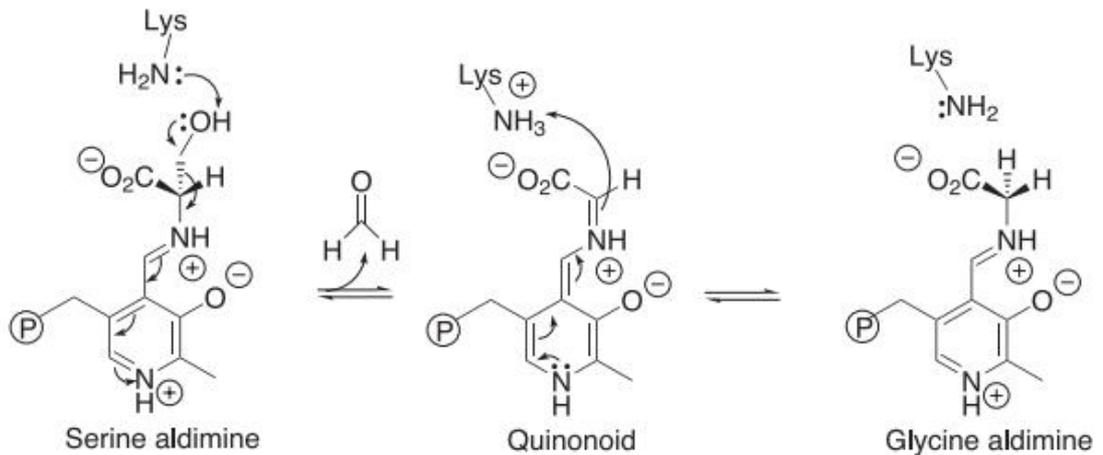
Las **descarboxilaciones** son catalizadas por descarboxilasas PLP dependientes y permiten obtener aminas a partir de aminoácidos. Solo se producen cuando el grupo carboxílico se alinea perpendicularmente a la imina. Se pierde  $\text{CO}_2$  y tras la reprotonación del intermedio quinonoide una hidrólisis libera la amina y regenera el PLP. [5,6]



**Figura 11.** Descarboxilación de Ornitina.

### 4. Eliminación y sustitución en $\alpha$

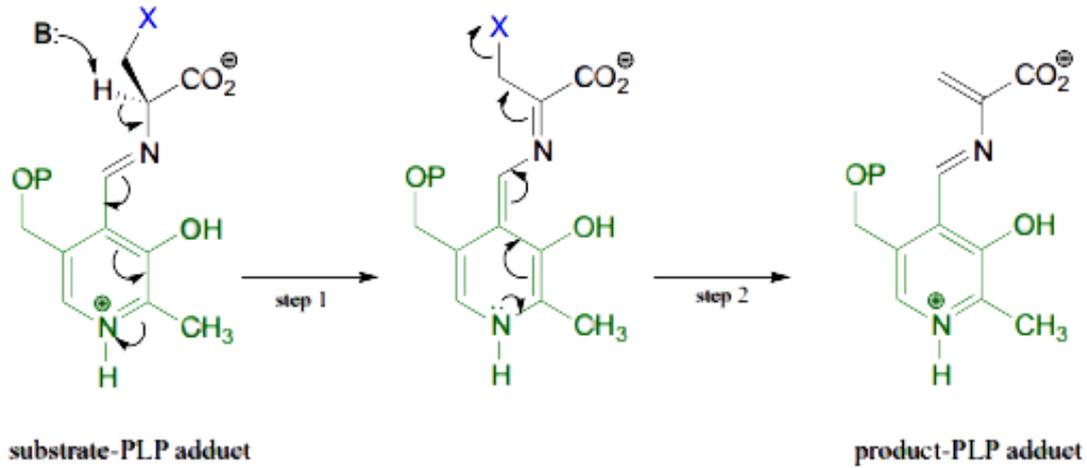
Las **eliminaciones y sustituciones en  $\alpha$**  son llevadas a cabo por enzimas como la serina hidroximetiltransferasa que debilita el enlace  $\text{C}\alpha\text{-CH}_2\text{-OH}$  convirtiendo serina en glicina y liberando formaldehído al hidrolizarse la imina. [5,6]



**Figura 12.** Eliminación en alfa de la serina pasando a glicina.

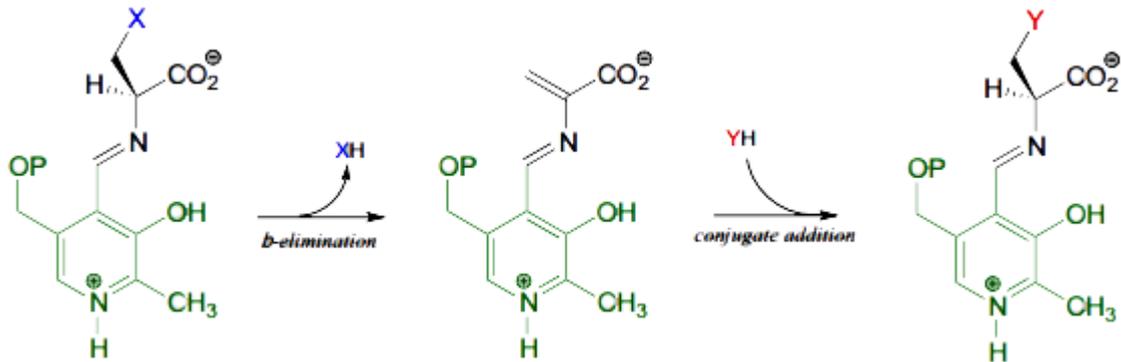
## 5. Eliminación y sustitución en $\beta$

Todas las reacciones vistas hasta ahora se producen en  $C\alpha$ , sin embargo, también existen enzimas PLP que catalizan **eliminaciones y sustituciones en  $\beta$** , pues el PLP es capaz de estabilizar el intermedio carbaniónico originado al producirse la eliminación del  $H\alpha$  junto con el grupo saliente  $\beta$ , y tras esto generar un aducto PLP-aminoacrilato.



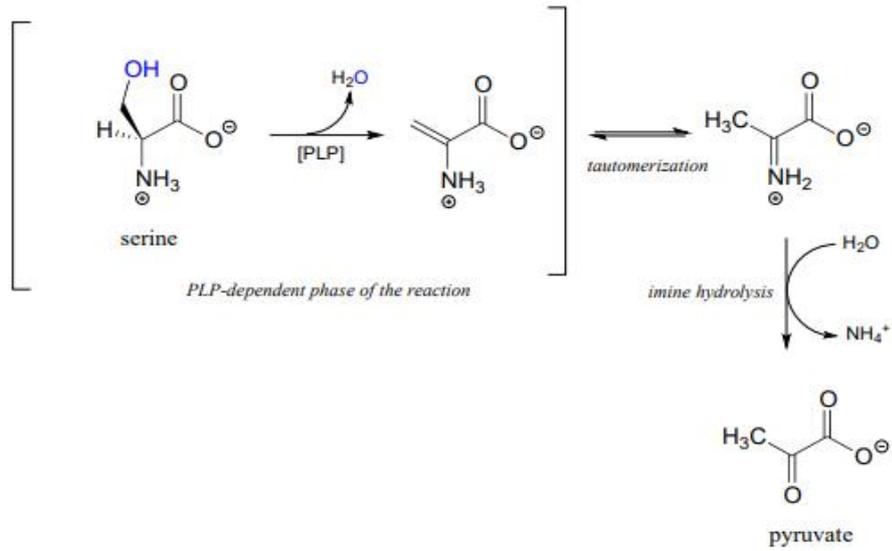
**Figura 13.** Formación del PLP-aminoacrilato.

En las sustituciones en  $\beta$ , PLP-aminoacrilato es susceptible de recibir un ataque nucleófilo sobre su carbono  $\beta$  seguido de la hidrólisis de la imina, liberando un aminoácido- $\beta$ -sustituido y la aldimina interna regenerada.



**Figura 14.** Sustitución en  $\beta$ .

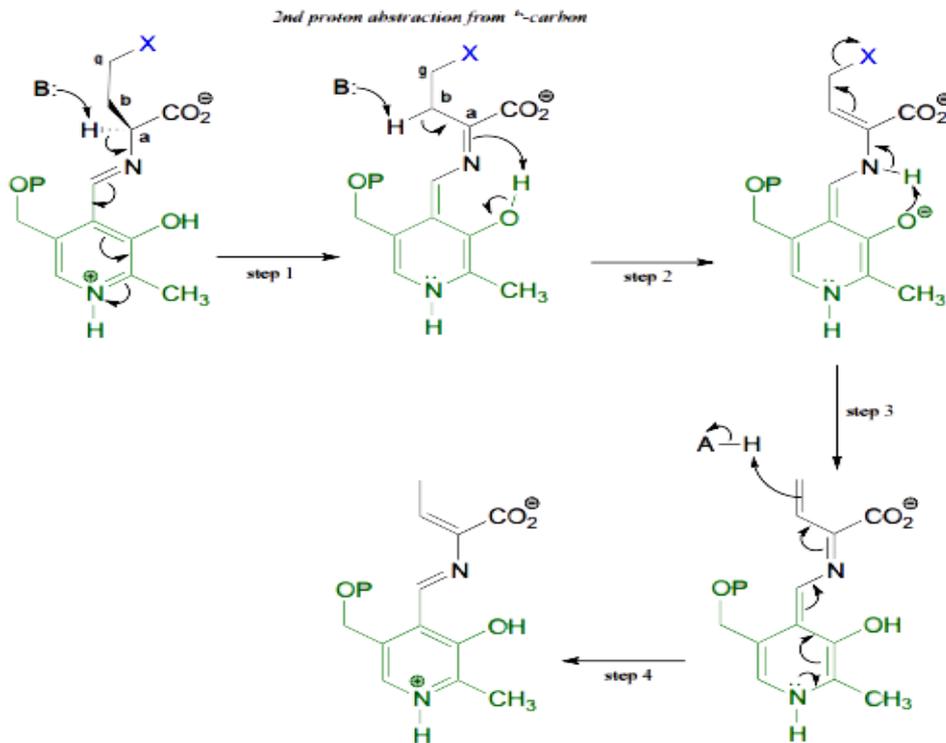
Por su parte en las eliminaciones en  $\beta$ , catalizadas por enzimas como la serina deshidratasa, se produce la tautomerización del aminoacrilato seguida de la hidrólisis de la imina liberando piruvato. [5,6]



**Figura 15.** Eliminación en  $\beta$ .

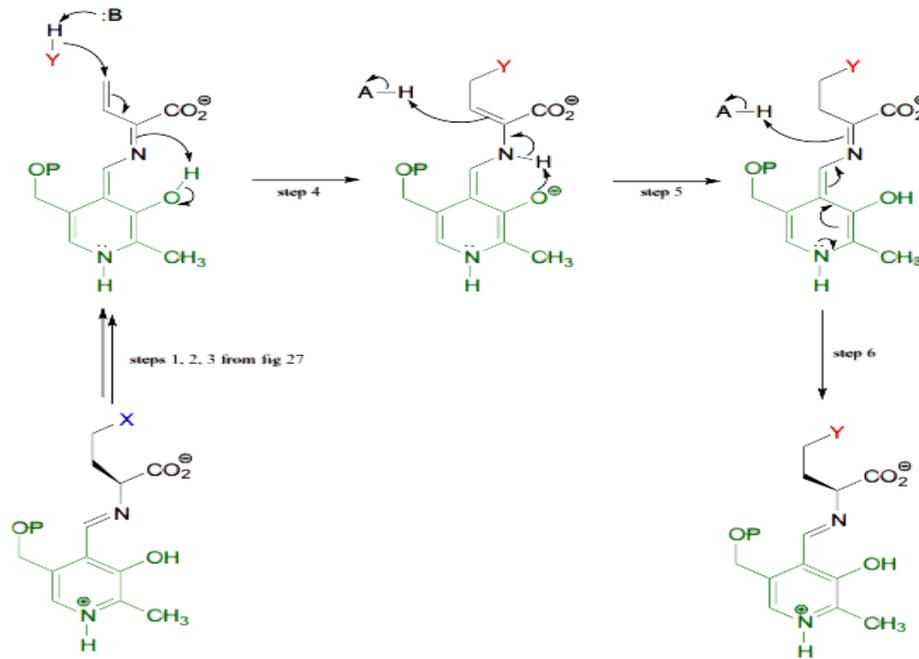
### 6. Eliminación y sustitución en $\gamma$

Las **eliminaciones y sustituciones en  $\gamma$**  se producen tras dos eliminaciones consecutivas, primero de  $H_\alpha$  y después de  $H_\beta$  junto con el grupo saliente, que originan un compuesto vinílico intermedio estabilizado.



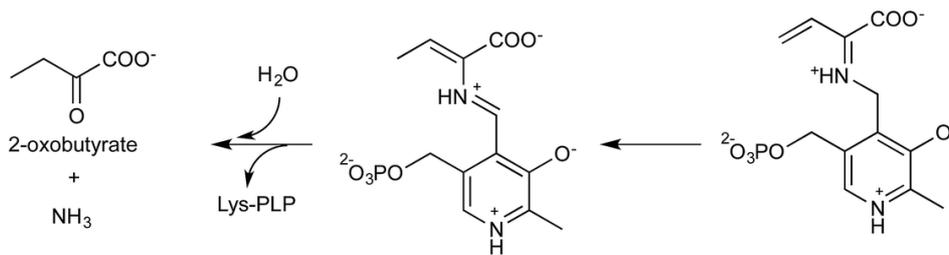
**Figura 16.** Formación compuesto vinílico previo a la sustitución/eliminación en  $\gamma$ .

En las sustituciones en  $\gamma$  se produce la adición nucleofílica a este compuesto vinílico en una adición de Michael que una vez estabilizada por transferencia de protones da lugar a la hidrólisis de la imina generando un aminoácido- $\gamma$ -sustituido y la aldimina interna regenerada.



**Figura 17.** Sustitución en  $\gamma$ .

En las eliminaciones una vez generado el compuesto vinílico, se produce su tautomería seguido de la hidrólisis de la imina liberando 2-oxibutirato y amoniaco. [5,6]



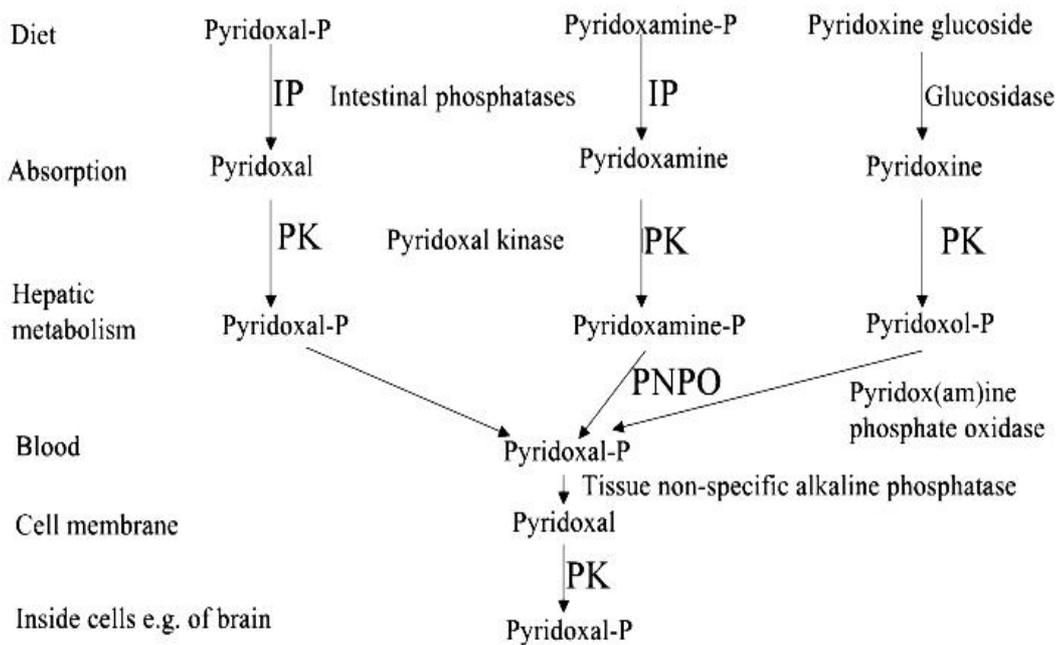
**Figura 18.** Eliminación en  $\gamma$ .

### Absorción y metabolismo del PLP

En los alimentos de origen animal, entre los que se incluye la leche materna, nos encontramos con un alto contenido de piridoxal y piridoxal fosfato, sobre todo en las carnes pues las mayores reservas de PLP en animales se encuentran en el musculo, asociadas a la

glucógeno fosforilasa. Por su parte, los alimentos de origen vegetal poseen un mayor contenido de piridoxina, piridoxina-5'-fosfato y piridoxina-5'-glucósido.

La absorción de los vitámeros fosforilados se produce por transporte activo una vez que son desfosforilados por **fosfatasa intestinal** ancladas a las membranas de los enterocitos. Tras esta hidrólisis, la piridoxina, piridoxamina y el piridoxal se dirigen principalmente al hígado, y aunque la mayoría de los órganos poseen la capacidad de incorporar y convertir los distintos vitámeros de la vitamina B<sub>6</sub> en PLP funcional, es en el hígado donde suceden la mayor parte de estas conversiones propiciadas por la acción secuencial de dos enzimas: la **Piridoxal-Quinasa (PK)** y la **Piridoxamina/Piridoxina-5'-Fosfato-Oxidasa (PNPO)**. [8] Primero la quinasa dependiente de ATP cataliza la fosforilación de los tres vitámeros, para que posteriormente la oxidasa catalice la conversión de piridoxamina-5'-fosfato y piridoxina-5'-fosfato a PLP. La oxidasa es muy sensible a la inhibición por producto y a cualquier exceso de PLP. El PLP hepático en exceso se desfosforila y libera de nuevo a la circulación. Es transportado en plasma como base de Schiff unido a la hemoglobina o bien al residuo de Lys-190 de la albumina plasmática. Para poder ingresar a los distintos tejidos, así como cruzar la barrera hematoencefálica, el PLP tiene que perder su grupo fosfato mediante una reacción de hidrólisis catalizada por la **fosfatasa alcalina inespecífica tisular**, y tras atravesar la membrana debe ser refosforilado por una **Piridoxal-Quinasa (PK)**. [8,9,10]



**Figura 13.** Absorción y distribución de la vitamina B<sub>6</sub>.

### 3. OBJETIVOS

El principal objetivo del trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el papel desempeñado por el PLP en los trastornos neurológicos que cursan con convulsiones epileptiformes. Se pretende dar a conocer el mecanismo de acción del PLP tanto en condiciones fisiológicas normales como en pacientes con convulsiones, además de las distintas causas que producen dicha afección. Del mismo modo, se evalúa desde una perspectiva farmacológica la implicación de diversos medicamentos en la etiología de estos síntomas.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir con los objetivos marcados, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, tales como: PubMed, ScienceDirect, Scielo, Medline, Mendeley, Cima o Google Scholar. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de los diferentes estudios y artículos han sido: “PLP”, “Pyridoxal”, “Enzyme”, “Transamination”, “Racemization”, “Epilepsy”, “Seizures”, “Isoniazide”, “Cycloserine”.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los avances biotecnológicos han permitido llevar a cabo estudios mutacionales que amplían la capacidad diagnóstica de las enfermedades asociadas a un déficit metabólico de vitamina B<sub>6</sub>. A día de hoy se sabe que los trastornos convulsivos sensibles al tratamiento con piridoxina o PLP más frecuentes son: la **encefalopatía epiléptica sensible a PLP** (deficiencia de PNPO), la **encefalopatía epiléptica sensible a piridoxina** (deficiencia de ATQ) y la **hipofosfatasa** (deficiencia de TNSALP). Todas estas enfermedades se desarrollan en recién nacidos debido a mutaciones genéticas que desembocan en diferentes deficiencias enzimáticas y pueden ser tratadas utilizando el piridoxal-5'-fosfato o la piridoxina en forma de piridoxina clorhidrato.

#### **Encefalopatía epiléptica sensible a piridoxina**

En 1954 Coursin observó que los lactantes alimentados con leches artificiales cuya formulación contenía 60 µg/L de B<sub>6</sub>, desarrollaban irritabilidad, lesiones dermatíticas y convulsiones epileptiformes con el electroencefalogramas (EEG) anormales. Estos síntomas revertían con una ingesta de 8 µg/kg por día de piridoxina, que en los casos más graves era administrada vía intravenosa. De esta forma se estableció por primera vez una relación causal entre una dieta baja en vitamina B<sub>6</sub> y la epilepsia neonatal. [11]

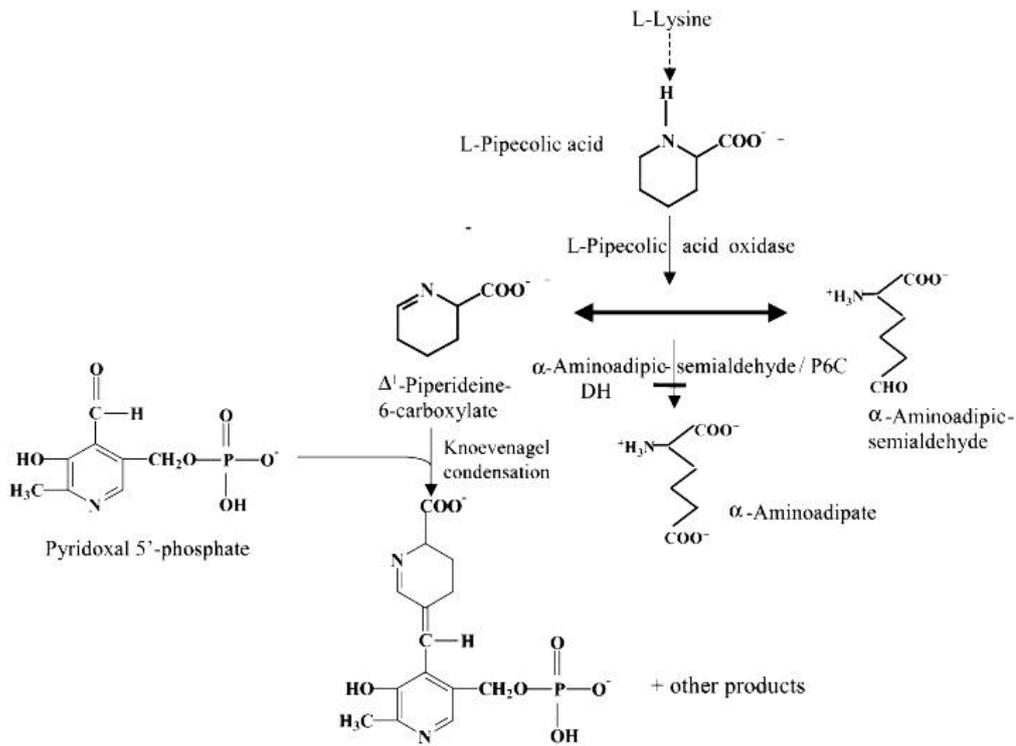
La epilepsia dependiente de piridoxina (PDE) o epilepsia sensible a piridoxina puede clasificarse en:

- **Típica:** aparece de forma temprana en neonatos, responde rápidamente a suplementos de piridoxina, pero al suspender el tratamiento los síntomas no tardan en reaparecer. No responde a anticonvulsivantes. Fue descubierta en 1954 por Coursin al advertir que dosis de entre 50-100 mg de piridoxina producían el cese de las convulsiones.
- **Atípica:** su inicio es más tardío, pudiendo desarrollarse hasta dos años después del parto. El cese de las convulsiones no es tan inmediato y se produce tras sucesivas administraciones de piridoxina. Los pacientes pueden estar hasta 5 meses sin sufrir achaques una vez retirado el tratamiento.

El **tratamiento con piridoxina** en muchos casos produce una serie de efectos adversos que pueden requerir ventilación asistida como la falta de respuesta motora, hipotensión, hipotermia y paro respiratorio, síntomas que se hacen más acuciantes en pacientes tratados previamente con anticonvulsivantes. Se cree que es debido a un incremento súbito y exponencial de las síntesis de neurotransmisores a partir de precursores acumulados. [8] Respecto a su toxicidad, dosis superiores a 1 g/día provocan neuropatía sensorial periférica y fotosensibilidad. Los pacientes que toman altas dosis y a largo plazo de vitamina B<sub>6</sub> deben ser aconsejados por un médico y monitorizados en caso de síntomas relacionados con la toxicidad de la vitamina B<sub>6</sub>. [10]

La principal causa de la PDE son las **mutaciones producidas en el gen ALDH7A1 que codifica para la antiquitina (ATQ)**, una proteína capaz de actuar como aldehído deshidrogenasa en el metabolismo de la lisina. Se trata de un trastorno genético autosómico recesivo, es decir ambos progenitores pueden ser portadores de la mutación en ALDH7A1 sin presentar manifestación alguna, pero si transmiten a su descendencia los dos alelos mutados del gen, esta sufrirá deficiencia de antiquitina. [9,12] Visto en detalle, el catabolismo de la L-Lisina genera ácido pipercolico que por acción de la ácido pipercolico oxidasa da lugar a piperidina-6-carboxilato (P6C) y ácido  $\alpha$ -aminodípico semialdehído (AASA). Mediante una ciclación intramolecular AASA puede convertirse en P6C, encontrándose ambas moléculas en equilibrio. La **antiquitina actúa como AASA/P6C deshidrogenasa** catalizando el paso de AASA a ácido  $\alpha$ -aminodípico. Los pacientes con mutaciones en la ALDH7A1 presentan deficiencia de esta enzima y por tanto tienden a acumular AASA, P6C y ácido pipercolico produciendo una aciduria orgánica. La inactivación del PLP se debe a las **elevadas**

**concentraciones de P6C**, capaz de producir una condensación de Knoevenagel entre el C5 activado de la piperidina y el grupo aldehído del PLP. [9,10]



**Figura 14.** Inhibición de PLP en la epilepsia dependiente de piridoxina.

Aunque el tratamiento de las convulsiones con piridoxina resulta eficaz, la acumulación de intermedios del metabolismo de la lisina se ha relacionado con discapacidad mental y un retraso del crecimiento a largo plazo. Por ello, **la utilización de piridoxina se suele combinar con una dieta baja en lisina** y una monitorización periódica de los pacientes que incluye la determinación de biomarcadores (AASA, P6C, Lys, ácido piperólico, HVA, 5-HIAA...) entre otras medidas. Es preferible que los neonatos reciban leche materna humana, pues su contenido en lisina es menor que el de la mayoría de formulaciones para lactantes. [14,15]

### **Encefalopatía epiléptica sensible a PLP**

Las **mutaciones autosómicas recesivas del alelo que codifica para PNPO**, impiden la correcta formación de esta enzima implicada en la síntesis de PLP a partir de piridoxamina-5'-fosfato y piridoxina-5'-fosfato, por lo que su déficit se traduce en un déficit de PLP. El metabolismo de los neurotransmisores se encuentra alterado debido a los bajos niveles

cerebrales de PLP que terminan por producir convulsiones y sacudidas mioclónicas asociadas a un EEG anormal desde el primer día de vida. [12]

Esta enfermedad se caracteriza por presentar niveles elevados de glicina, treonina y 3-metoxitirosina, junto con bajos niveles de ácido homovalínico (HVA), metabolito de dopamina, y ácido 5-hidroindolacético (5HIAA), metabolito de serotonina. Además de un aumento en la excreción urinaria de ácido vanil-láctico, metabolito de L-Dopa. Para cuantificar la deficiencia de PNPO se pueden realizar analíticas que evalúan los niveles de estos biomarcadores en muestras de LCR y orina. Otro método diagnóstico de tanteo sería una respuesta positiva al tratamiento con PLP en neonatos donde el tratamiento previo con piridoxina haya fallado. El diagnóstico definitivo sería un estudio mutacional del gen PNPO. [9,10]

El tratamiento principal de esta enfermedad se basa en la administración de piridoxal-5'-fosfato vía nasogástrica y oral, utilizando dosis iniciales de 50 mg normalmente durante 4 días de tratamiento hasta lograr el cese de las convulsiones, a partir de este momento se administran dosis de 10 mg/kg cada 6 horas. [10]

Por lo general se ha descrito un mayor número de bebés en los que la epilepsia severa se ha controlado mejor con el uso de PLP que con piridoxina, aunque algunos autores postulan justamente lo contrario, e incluso sugieren que el tratamiento con PLP puede llegar a empeorar el control de la epilepsia en algunos pacientes, debido a la **propensión de PNPO a ser inhibida por PLP**. Con todo ello, serán necesarios más estudios para poder establecer un tratamiento más adecuado para esta enfermedad cuyo espectro clínico es mucho más amplio del descrito hasta ahora, si bien la terapia actual de referencia se basa en el uso de PLP. [16]

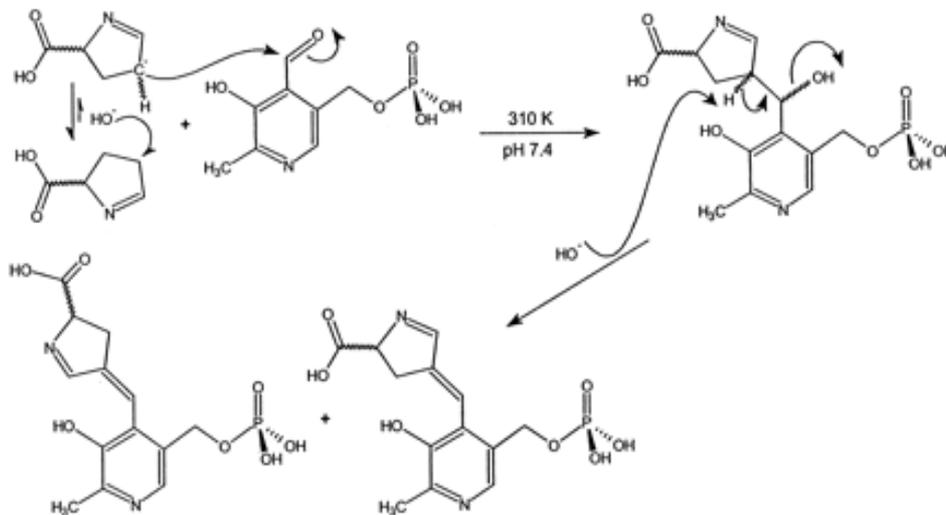
### **Hipofosfatasa**

La hipofosfatasa es un trastorno producido por una **deficiencia de la isoenzima fosfatasa inespecífica tisular (TNSALP)** debido a una inactivación del gen ALPL que la codifica. Una baja actividad de TNSALP impide la conversión de piridoxal-5'-fosfato circulante a piridoxal, vitámero capaz de entrar en las células de los distintos tejidos. [12] Por ello, los pacientes con hipofosfatasa presentan altos niveles de PLP sérico y bajos niveles PLP intracelular. Es frecuente que neonatos con hipofosfatasa congénita presenten convulsiones acompañadas de **bajos niveles de PL y altos de PLP** en plasma. En estos casos la administración intravenosa u oral de 100mg de piridoxina-HCl (30 mg/kg por día) resulta efectiva. [9,10]

## Hiperprolinemia tipo II

La hiperprolinemia tipo II es un trastorno autosómico recesivo del gen que codifica para la **pirrolina-5-carboxilato deshidrogenasa** conduciendo a la acumulación de ácido 1-pirrolina-5-carboxílico (P5C). Se trata de una enfermedad benigna que en ocasiones puede  **cursar con convulsiones y bajos niveles de PLP**. Esto es debido a la capacidad inhibitoria de P5C (molécula que al igual que P6C posee dos grupos aceptores capaces de estabilizar el carboanión generado. Véase **Figura 14**) sobre el PLP, al reaccionar el C4 activado del anillo de pirrolina con el grupo aldehído del PLP en una condensación de Knoevenagel.

Por lo general se suelen dar anticonvulsivantes en caso de episodios agudos sin necesidad de recurrir a tratamientos crónicos ya que tan solo el 50% de las personas con hiperprolinemia desarrollan convulsiones durante sus primeros días de vida o en la infancia, y estas tienden a desaparecer en la edad adulta. [9,10,17]



**Figura 15.** Mecanismo inhibitorio de PLP por el ácido 1-pirrolina-5-carboxílico.

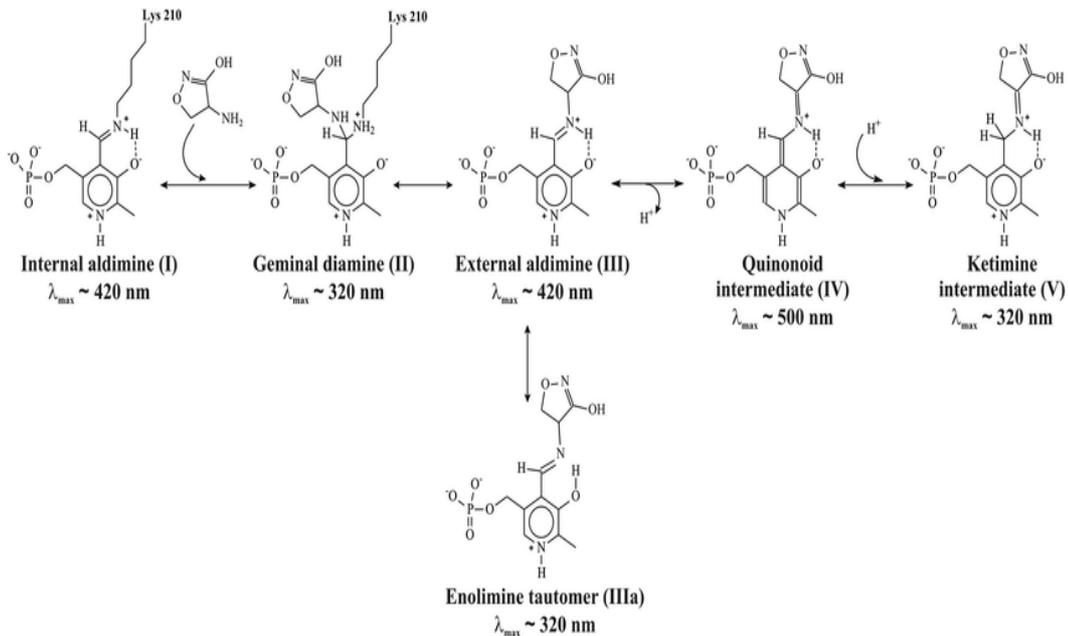
## Fármacos inhibidores de PLP con efecto adverso convulsivante.

Los trastornos neurológicos que cursan con convulsiones no están únicamente asociados a defectos genéticos congénitos. La capacidad de determinados fármacos para inhibir el PLP puede desencadenar cuadros neurotóxicos agudos. Esto cobra mayor sentido si tenemos en cuenta que una disminución en los niveles cerebrales de GABA produce convulsiones y que las dos enzimas implicadas en el metabolismo del GABA son PLP dependientes, a saber: la glutamato descarboxilasa que cataliza la síntesis de GABA a partir de glutamato, y la GABA-transaminasa que cataliza la degradación de GABA a semialdehído succínico.

Aunque la inhibición irreversible de la GABA-transaminasa por la vigabatrina tiene aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de la epilepsia, otros medicamentos pueden inducir síntomas característicos de dicha enfermedad al interferir con el PLP. [18,19]

Los fármacos más representativos son:

- Cicloserina:** este fármaco antituberculoso análogo estructural de la D-Alanina inhibe a la L-Alanina racemasa, enzima implicada en la síntesis del peptidoglicano, componente esencial de la pared bacteriana de *Mycobacterium tuberculosis*. Es capaz de unirse covalentemente al PLP en una reacción de transaldiminación, para dar un compuesto inactivo. Se trata de un fármaco que reporta bastantes efectos adversos a nivel del sistema nervioso central debido a su capacidad inhibitoria de enzimas dependientes de PLP involucradas en la síntesis y metabolismo del GABA. Su elevada toxicidad debida a una baja especificidad lo ha convertido en un tratamiento de segunda línea para la tuberculosis. Normalmente se utiliza piridoxina para prevenir y tratar las alteraciones neurológicas asociadas a su utilización. [20]



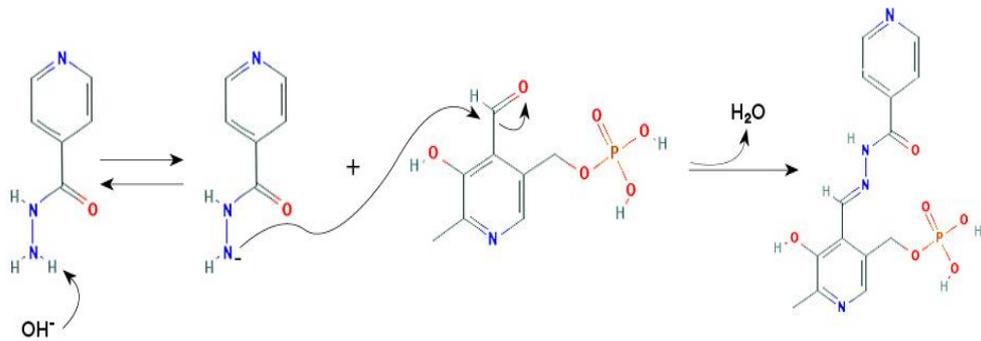
**Figura 16.** Inhibición de PLP por Cicloserina.

- Isoniazida:** es un fármaco antituberculoso de primera elección capaz de inhibir la enzima micolato sintetasa, responsable de la síntesis de ácidos micólicos constituyentes de la pared bacteriana.

La isoniazida puede inhibir al PLP gracias a la reacción producida entre el grupo aldehído del PLP y el grupo hidrazina de la isoniazida, que al unirse covalentemente forman una **hidrazona** más estable que la imina generada por defecto con el sustrato natural. Además, las hidrazonas presentan mayor afinidad por la piridoxina quinasa que el PLP y son capaces de inhibirla disminuyendo aún más los niveles de PLP en el organismo. [21]

De esta forma el PLP no puede actuar como cofactor de la ácido glutámico descarboxilasa impidiendo la producción de GABA. Por ello la isoniazida a altas dosis o en pacientes con insuficiencia renal puede producir convulsiones, acidosis metabólica y dificultad respiratoria.

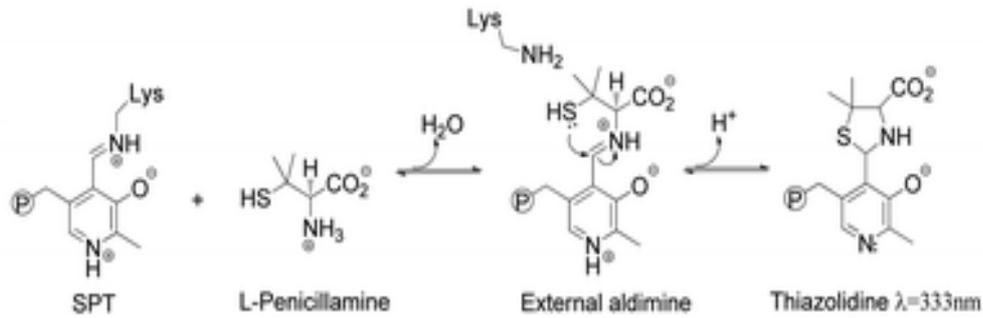
Ante una intoxicación aguda por isoniazida se emplea como antídoto la piridoxina junto con benzodiacepinas. También se puede realizar un lavado gástrico o bien usar carbón activo, y en caso de acidosis se recurre a oxigenoterapia. [22, 23]



**Figura 16.** PLP inactivado por Isoniazida.

- **Penicilamina:** se trata de un fármaco quelante utilizado en intoxicaciones por metales pesados, artritis y en la enfermedad de Wilson, un tipo de degeneración hepatolenticular producida por una alteración congénita en el metabolismo del cobre. [24]

La penicilamina interacciona con el PLP en una reacción de transaldiminación seguida de una ciclación intramolecular entre el grupo sulfhidriilo y el carbono insaturado de la base de Schiff, generando una **tiazolidina** estable e inactiva. Aunque los efectos adversos más frecuentes son alteraciones dermatológicas, la administración de penicilamina suele acompañarse con suplementos de piridoxina para evitar la deficiencia de PLP inherente a este tratamiento y evitar así reacciones secundarias más graves a nivel del sistema nervioso. [25]



**Figura 17.** Mecanismo inhibitorio de PLP por Penicilamina.

- **Teofilina:** esta metilxantina con actividad broncodilatadora utilizada en enfisema pulmonar, bronquitis y asma puede inducir convulsiones por su **capacidad inhibitoria de la piridoxal quinasa**, causando un descenso de los niveles de PLP. Esto supone un problema en pacientes asmáticos que utilicen teofilinas a demanda. Sin embargo, en tratamientos largos y continuados se ha observado un incremento compensatorio de la actividad de esta enzima, por lo que se requieren más estudios concluyentes sobre un posible uso de piridoxina suplementaria en pacientes asmáticos. [26]

## 6. CONCLUSIONES

El conocimiento preciso del mecanismo de acción del PLP en el metabolismo de diversos neurotransmisores ha aportado un nuevo enfoque a la hora de estudiar, diagnosticar y tratar enfermedades neurológicas. Hoy en día, gracias a estudios mutacionales, se conocen hasta tres tipos distintos de trastornos convulsivos pediátricos producidos por defectos congénitos, que están asociados a un déficit metabólico de PLP, cuyo papel en estas afecciones resulta esencial. En el caso de la epilepsia neonatal resistente a la terapia con anticonvulsivantes, la utilización de piridoxina o PLP es fundamental para evitar tanto las convulsiones inmediatas como los trastornos del neurodesarrollo a largo plazo, convirtiéndose en algunos casos en un tratamiento de por vida. De igual forma, la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> inducida por ciertos medicamentos debe ser suplementada, especialmente si son tratamientos prolongados en pacientes con insuficiencia renal, embarazadas o en periodo de lactancia, así como en personas que hayan sufrido crisis convulsivas previas. La administración de vitamina B<sub>6</sub> debe adecuarse a las características de cada paciente, evitando reacciones adversas, episodios de toxicidad y monitorizando diferentes biomarcadores, que permiten adecuar individualmente el tratamiento más eficaz.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Óscar Cuamatzi Tapia. Virginia Melo. *Bioquímica de los procesos metabólicos*. Ed. Reverte. 2004:330-332
2. Grupo de Investigación de metabolismo energético y nutrición. *Vitamina B6 y Fosfato de Piridoxal*. Universitat de les Illes Balears. Disponible en: <http://www.urv.cat/ogovern/consellsocial/PODocent/CD%20LLibre%20Qualitat/material/cap06/contenido/UIB/vitaminas/piridoxal/index.htm>
3. Pluralidad de la Vitamina B6. Editoriales. *Revista Clinica Española*. Mayo, 1945:290. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X0014256545144296&r=428>
4. McCormick DB. Vitamin B6. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. Vol. I. Washington, D.C.: International Life Sciences Institute; 2006:269-277
5. Andrew C. Eliot and Jack F. Kirsch. *Pyridoxal Phosphate Enzymes: Mechanistic, Structural, and Evolutionary Considerations*. *Annual Review of Biochemistry* 2004 73:1, 383-415. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.biochem.73.011303.074021>
6. Michael D. Toney. *Controlling reaction specificity in pyridoxal phosphate enzymes*. Department of Chemistry, University of California, Davis, USA. 2011. Disponible en: <http://chemgroups.ucdavis.edu/~tonev/Publications/BBA%20-%20Proteins%20and%20Proteomics%202011%20Toney.pdf>
7. Manuel Hernández Rodríguez, Ana Sastre Gallego. *Tratado de Nutrición*. Ed. Díaz de Santos. 1999:164-165.
8. Alfred H. Merrill, Jr. and J. Michael Henderson. *Diseases Associated with Defects in Vitamin B6 Metabolism or Utilization*. *Ann. Rev. Nutr.* 1987. 7:137-56. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.nu.07.070187.001033>
9. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. *Disorders affecting vitamin B6 metabolism*. *J Inher Metab Dis*. 2019 Jul;42(4):629-646. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jimd.12060>
10. Peter T. Clayton. *B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency*. *J Inher Metab Dis* (2006) 29:317-326. Disponible en: <https://tahomaclinic.com/Private/Articles2/VitaminB6/Clayton%202006%20-%20B6-responsive%20disorders%20a%20model%20of%20vitamin%20dependency.pdf>
11. David B. Coursin, M.D., Lancaster, Pa. *Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet*. *J Am Med Assoc*. 1954 Jan 30;154(5):406-8. Disponible en: <https://www.talkingaboutthescience.com/studies/Coursin1954.pdf>
12. Juan Carlos Pérez Poveda, Juan Carlos Bulacio, Eugenia Espinosa García. *Epilepsia en niños: Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Ed. IV Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Medicina.
13. Pearl PL, Gospe SM, Jr. *Pyridoxine or pyridoxal-5'-phosphate for neonatal epilepsy: The distinction just got murkier*. *Neurology*. 2014;82(16):1392-1394. Disponible en: [https://bpna.org.uk/userfiles/seizures\\_Pyridoxal\\_or\\_pyridoxine.pdf](https://bpna.org.uk/userfiles/seizures_Pyridoxal_or_pyridoxine.pdf)
14. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Jr., et al. *Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):48-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704546>
15. Clara D. M. van Karnebeek, Sylvia Stockler-Ipsiroglu, Sravan Jaggamantri, Birgit Assmann, Peter Baxter, Daniela Buhas, Levinus A. Bok, Barbara Cheng, Curtis R. Coughlin, II, Anibh M. Das, Alette Giezen, Wahla Al-Hertani, Gloria Ho, Uta Meyer, Philippa Mills, Barbara Plecko, Eduard Struys, Keiko Ueda, Monique Albersen, Nanda Verhoeven, Sidney M. Gospe, Jr., Renata C. Gallagher, Johan K. L. Van Hove, and Hans Hartmann. *Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations*. *JIMD Rep*. 2015; 15: 47-57. Disponible en: <http://www.pdeonline.org/resources/PDE-LYS-DIET-RECS-2014.pdf>
16. Pearl PL, Gospe SM, Jr. *Pyridoxine or pyridoxal-5'-phosphate for neonatal epilepsy: The distinction just got murkier*. *Neurology*. 2014;82(16):1392-1394. Disponible en: [https://bpna.org.uk/userfiles/seizures\\_Pyridoxal\\_or\\_pyridoxine.pdf](https://bpna.org.uk/userfiles/seizures_Pyridoxal_or_pyridoxine.pdf)

17. R. Duncan Farrant, Valerie Walker, Graham A. Millsi, John M. Mellor, and G. John Langley. Pyridoxal Phosphate De-activation by Pyrroline-5-carboxylic Acid. Increased risk of vitamin B<sub>6</sub> deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. *The Journal of Biological Chemistry*. May, 2001;276(18):15107–15116. Disponible en: <https://www.jbc.org/content/276/18/15107.full.pdf>
18. Spinneker A., Sola R., Lemmen V., Castillo M. J., Pietrzik K., González-Gross M.. Vitamin B<sub>6</sub> status, deficiency and its consequences: an overview. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2007 Feb 22( 1 ): 7-24. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000100003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000100003&lng=es)
19. Navarro Despaigne D., Moro Álvarez M. J., Díaz Curiel M.. Hiperfosfatemia familiar: Reporte de un caso y consideraciones diagnósticas. *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2007 Ago [citado 2020 Mayo 15] ; 24( 8 ): 387-389. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992007000800007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000800007)
20. Lowther J, Yard BA, Johnson KA, Carter LG, Bhat VT, Raman MC, Clarke DJ, Ramakers B, McMahon SA, Naismith JH, Campopiano DJ. Inhibition of the PLP-dependent enzyme serine palmitoyltransferase by cycloserine: evidence for a novel decarboxylative mechanism of inactivation. *Mol Biosyst*. 2010 Sep;6(9):1682-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445930>
21. Donald B. McCormick and Esmond E. Snell. Piridoxal Kinasa of Human Brain and Its Inhibition by Hidrazine Derivates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1959 Sep; 45(9): 1371–1379. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC222724/?page=7>
22. Díaz, Mariano, Lamenza, Claudia, Trapassi, Horacio, Cargnel, Elda, Mandolesi, Graciela, Cardoso, Patricia. Convulsiones por isoniazida: una causa toxicológica a considerar. *Acta Toxicol. Argent.* (2015) 23 (2): 79-82. Disponible en: <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata/article/view/4545/pdf>
23. Munné P., Saenz Bañuelos J.J., Izura J.J., Burillo-Putze G., Nogué S.. Intoxicaciones medicamentosas (II): Analgésicos y anticonvulsivantes. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2003 [citado 2020 Mayo 15] ; 26( Suppl 1 ): 65-97. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000200005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000200005)
24. Rodriguez B, Burguera J, Berenguer M. Response to different therapeutic approaches in Wilson´s disease. A long term follow-up study. *Annals of Hepatology*. 2012 Nov-Dec;11 (6):907-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109455>
25. Nhora P. Ruíz A, Jorge Castellanos. Estado epiléptico en condiciones especiales. *Acta Neurol. Colomb.* 2011;27:68-74. Disponible en: [https://www.acnweb.org/acta/acta\\_2011\\_27\\_Supl1\\_1\\_68-74.pdf](https://www.acnweb.org/acta/acta_2011_27_Supl1_1_68-74.pdf)
26. Ubbink JB, Delpont R, Bissbort S, Vermaak WJ, Becker PJ. Relationship between vitamin B-6 status and elevated pyridoxal kinase levels induced by theophylline therapy in humans. *J Nutr*. 1990 Nov;120(11):1352-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231024>