

INSTITUTO DE NUTRICIÓN E HIGIENE DE LOS ALIMENTOS

Evaluación del estado nutricional de enfermos con neuropatía epidémica al año de evolución. Indicadores bioquímicos

Dr. Arturo Rodríguez-Ojea Menéndez,¹ Dra. Consuelo Macías Matos,² Dra. Santa Jiménez Acosta,³ Dra. Alejandrina Cabrera Hernández,⁴ Dr. Jorge Bacallao Gallestey,⁵ Téc. Elsa Alonso Jiménez,⁶ Téc. Denia Reyes Fernández⁶ y Téc. Dania Herrera Javier⁷

RESUMEN

En un grupo de pacientes con neuropatía epidémica (NE) se reevaluó su estado nutricional al año de seguimiento, para observar los cambios ocurridos y estimar su relación con la evolución clínica individual. Fueron examinados 71 enfermos (40 hombres y 31 mujeres), 28 con NE óptica y 43 con NE mixta. Se determinaron las vitaminas tiamina, niacina, A y E y se compararon los valores con los del riesgo a los 21 d. Se observó mejoría de estos indicadores a los 21 d, como respuesta al tratamiento y al año un incremento del porcentaje de individuos deficientes y marginales en tiamina y niacina, lo que refleja un desbalance nutricional, sin aparente relación con la evolución clínica que mostró la tendencia a la recuperación de los enfermos. Esta disociación entre la clínica y el estado nutricional vitamínico sugiere que la patogenia de la NE podría estar relacionada con factores no nutricionales. La deficiencia encontrada del estado nutricional vitamínico, podría anticipar un empeoramiento del cuadro clínico y/o la aparición de manifestaciones clínicas típicas de enfermedades carenciales.

Descriptor DeCS: NEURITIS /epidemiología; EVALUACION NUTRICIONAL; ESTADO NUTRICIONAL; AVITAMINOSIS; BROTOS DE ENFERMEDADES.

Entre 1992 y 1993, más de 50 000 personas en todo el país fueron afectadas por una epidemia de neuropatía (NE), cuyas manifestaciones clínicas durante los primeros meses fueron de tipo óptica, seguido de la aparición de enfermos con síntomas y signos ópticos y periféricos (forma mixta), y en la última etapa de la epidemia manifestaciones eminentemente periféricas.^{1,2} El inicio de la NE coincidió con un abrupto deterioro de la situación económica del país, que se acompañó de una marcada reducción de la disponibilidad de alimentos y de portadores energéticos,^{2,3} lo cual se manifestó en la reducción del peso corporal observada en un porcentaje importante de la población adulta.⁴

En el momento del pico de la incidencia de casos en abril de 1993, se realizó un estudio del estado nutricional a un grupo de enfermos con diagnóstico confirmado de NE. Los resultados obtenidos evidenciaron deficiencias de vitaminas del complejo B y pérdida de peso corporal.⁵

Para observar comparativamente los cambios ocurridos y estimar la relación con la evolución clínica individual, al cumplir el año de evolución, se realizó una nueva evaluación del estado nutricional de este grupo de enfermos. En este artículo se exponen y discuten los resultados de dicha evaluación.

¹ Investigador Auxiliar. Profesor Asistente. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos (INHA).

² Doctora en Ciencias. Investigadora Auxiliar. INHA.

³ Doctora en Ciencias. Investigadora Titular. Profesora Auxiliar. INHA.

⁴ Doctora en Ciencias. Investigadora Titular. INHA.

⁵ Doctor en Ciencias. Investigador Titular. Profesor Auxiliar. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana "Victoria de Girón".

⁶ Técnico de Laboratorio Sanitario. INHA.

⁷ Técnico en Procesos Biológicos. INHA.

MÉTODOS

Fueron invitados a participar en el estudio los 91 enfermos que formaron parte de la investigación de 1993. A cada uno se le citó para ingreso hospitalario de 2 a 4 d, divididos en grupos semanales de 10 a 15 personas. Se les realizó examen clínico, neurooftalmológico y fisiátrico, toma de muestras biológicas de sangre y orina, así como evaluación antropométrica y encuestas general y dietética. Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas por venopuntura, se tomaron 2 alícuotas: una en un tubo con anticoagulante EDTA, para la determinación enzimática de transcetolasa en sangre total (TK) y la otra en un tubo sin anticoagulante, donde se dejó separar el suero para la determinación de vitaminas A y E. Las muestras fueron protegidas de la luz y transportadas en recipientes refrigerados hasta el laboratorio de vitaminas del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos (INHA) para su almacenamiento a -20°C hasta su análisis. La determinación de la actividad de la TK basal y estimulada con pirofosfato de tiamina (efecto TPP) se realizó mediante una modificación del método de Basu⁶ y Schouten.⁷ Las vitaminas A y E se determinaron por los métodos de CarrPrice⁸ y Bieri,⁹ respectivamente. Las muestras de orina de la primera micción de la mañana fueron recogidas en ayunas y acidificadas con HCl 0,1 N y en ellas se determinó la concentración de N-metil nicotinamida (NMN) por el método de Pelletier,¹⁰ por gramo de creatinina (cr), esta última obtenida por el método de picrato alcalino.⁸

Los puntos de corte utilizados para la interpretación de los resultados son, para el efecto TPP: deficiente $>20\%$; marginal $15-20\%$; normal $<15\%$; para el efecto TPP combinado con la TK: normal TK basal $>35\text{ U/L}$ + efecto TPP $<15\%$; deficiente crónico TK basal $<35\text{ U/L}$ + efecto TPP $<15\%$; deficiente marginal TK basal $>35\text{ U/L}$ + efecto TPP $>15\%$; deficiente grave TK basal $<35\text{ U/L}$ + efecto TPP $>15\%$; para vitamina A: deficiente $<10\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($<0,35\text{ }\mu\text{mol/L}$); marginal $10-20\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($0,35-0,70\text{ }\mu\text{mol/L}$); normal $>20\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($>0,70\text{ }\mu\text{mol/L}$); para la vitamina E: deficiente $<0,5\text{ mg/dL}$ ($<11,6\text{ }\mu\text{mol/L}$); marginal $0,5-0,7\text{ mg/dL}$ ($11,6-16,2\text{ }\mu\text{mol/L}$); normal $>0,7\text{ mg/dL}$ ($>16,2\text{ }\mu\text{mol/L}$); para la NMN: deficiente $<0,5\text{ mg/g cr}$; marginal $0,5-1,5\text{ mg/g cr}$; normal $>1,50\text{ mg/g cr}$.

La evaluación clínica de los enfermos permitió su clasificación en recuperados, mejorados, no recuperados y empeorados.¹¹ No obstante, para el análisis estadístico de la última tabla los enfermos fueron agrupados en 2 categorías: "mejorados", que considera los recuperados y los mejorados, y "no mejorados" que incluye los que no experimentaron mejoría y los que empeoraron. Para los fines de este estudio se incluyeron en los análisis

estadísticos los resultados de las determinaciones bioquímicas realizadas al inicio y a las 3 semanas del ingreso de 1993, así como las obtenidas al año.

Los resultados de la evaluación antropométrica y dietética se presentan en otro artículo.¹²

ANÁLISIS DE LOS DATOS

En cada corte del estudio (inicio, 21 d y 1 año) los pacientes fueron clasificados en normales, marginales (bajos) o deficientes para cada vitamina, de acuerdo con los puntos de corte descritos más arriba. Se compararon las distribuciones de los 3 períodos sobre la base de las evaluaciones clínica y bioquímica. Se construyeron también cuadros de clasificación cruzada, entre el grado de déficit de TK y del efecto TPP y la evolución clínica a los 21 d y al año. Se aplicó un análisis de la varianza (ANOVA) para observaciones repetidas, para cada una de las vitaminas, considerando las determinaciones de cada variable al inicio, a los 21 d y al año.

RESULTADOS

Entre abril y mayo de 1994, fueron examinados los 71 enfermos de NE del estudio de 1993, que consintieron participar, de ellos 40 hombres (57 %) y 31 mujeres (43 %). Las edades promedio fueron, para los hombres $45,7 \pm 12,5$ años y para las mujeres $38,8 \pm 9,7$ años. Del total, 28 pacientes presentaron la forma óptica (39,4 %) y 43 la mixta (60,6 %). Los hábitos tóxicos se mantuvieron sin cambios.

En la tabla 1 se presenta la distribución de frecuencias por categorías de riesgo de los valores de las vitaminas de todos los enfermos, durante el año de seguimiento. En comparación con los valores iniciales, la proporción de casos en las categorías "deficiente" y marginal (bajo), disminuye a los 21 d y luego al año se observa un discreto aumento. Mientras que la mayoría de los pacientes se mantuvo con valores normales de las vitaminas A y E, al año se observaron porcentajes relativamente elevados de deficientes en tiamina y en NMN.

La tabla 2 contiene las clasificaciones cruzadas del estado nutricional de tiamina, a partir de las categorías definidas por la asociación del efecto TPP y la TK al inicio, a los 21 d y al año. Se observa la evidente mejoría a los 21 d, en respuesta al tratamiento, con una reducción del porcentaje de pacientes en las categorías deficientes, del 72 % inicial al 33 % a los 21 d, para luego observar un nuevo aumento hasta el 41 % al año.

La tabla 3 presenta la evolución clínica durante el período de observación que confirma la mejoría o recuperación de la mayoría de los enfermos.

TABLA 1. Distribución de frecuencias de las vitaminas estudiadas en los 3 momentos del estudio: diagnóstico, 21 d (alta) y al año

Vitaminas	Inicio "n" (%)			21 d "n" (%)			Final "n" (%)		
	Normal	Marginal	Deficiente	Normal	Marginal	Deficiente	Normal	Marginal	Deficiente
Efecto TPP (%)	38(43,2)	15(17)	35(39,8)	52(86,7)	3(5)	5(8,3)	48(69,6)	7(10,1)	14(20,3)
N-metilnicotinamida	56(65,1)	19(22,1)	11(12,8)	18(41,9)	4(9,3)	1(2,3)	37(57,8)	5(7,8)	4(6,2)
Vitamina A	69(78,4)	13(14,8)	6(6,8)	33(60)	8(14,5)	2(3,6)	47(73,4)	14(21,9)	2(3,1)
Vitamina E	71(89,9)	8(10,1)	0	48(94)	2(4)	1(2)	61(87,2)	9(12,8)	0

TABLA 2. Clasificación cruzada de las categorías del estado nutricional de tiamina al comparar el inicio vs. los 21 d de tratamiento y vs. el año

	Inicio vs. 21 d					Inicio vs. el año				
	Normal	DC	DA	DG	Total	Normal	DC	DA	DG	Total
Normal	13	4	0	1	18	17	1	1	0	19
Deficiencia crónica	4	0	0	0	4	3	0	0	2	5
Deficiencia aguda	11	4	4	1	20	12	1	5	3	21
Deficiencia grave	13	5	0	3	21	7	5	2	7	21
Total	41	13	4	5	63	39	7	8	12	66

DC: Deficiencia crónica; DA: deficiencia aguda; DG: deficiencia grave.

TABLA 3. Clasificación comparativa del estado clínico de los enfermos de neuropatía epidémica a los 21 d vs. el año de evolución

A los 21 d	Al año			Totales
	Recuperados	Mejorados	No mejorados	
Recuperados	5	0	2	7
Mejorados	8	0	0	8
No mejorados*	35	10	6	51
Totales	48	10	8	66

* Se incluyen los 4 pacientes que empeoraron.

En la tabla 4 se relaciona el déficit de tiamina con la condición clínica a los 21 d y al año. No se observó relación entre el cambio favorable en la evolución clínica y el estado nutricional en tiamina. A los 21 d y al año, los porcentajes de enfermos con deficiencia de tiamina son similares, tanto entre los enfermos mejorados como en los que se mantienen igual.

La tabla 5 muestra la estadística descriptiva de cada indicador bioquímico en los 3 momentos del estudio según la clasificación de su estado clínico a los 21 d de tratamiento, junto a los valores de "F" que corresponden al análisis de varianza para observaciones repetidas. Se aprecia una mejoría significativa en el tiempo del estado

nutricional de tiamina (efecto TPP), niacina y vitamina A, en ambos grupos, no así para la vitamina E. No obstante, los cambios en el tiempo siguen las mismas trayectorias en los 2 grupos, es decir, no dependen de la condición clínica a los 21 d.

DISCUSIÓN

Las neuropatías obedecen a disímiles causas, cuando éstos son nutricional y tóxico-nutricional, tienen una buena respuesta clínica al tratamiento con vitaminas, sobre todo del complejo B.¹³⁻¹⁵ La NE ha mostrado ese patrón de respuesta en la evolución de gran parte de los enfermos.¹¹ Sin embargo, la respuesta bioquímica de cada paciente a las dosis terapéuticas de vitaminas, no siguió un patrón estable y la variabilidad interindividual fue grande.

En el año de seguimiento de los enfermos de NE, se definen 3 etapas. La primera, durante las semanas previas al "debut" de la enfermedad, caracterizada por un balance energético negativo en un porcentaje importante de los pacientes y una notable afectación del estado nutricional en tiamina y NMN. Estas características fueron también observadas en población aparentemente sana de sitios

TABLA 4. Relación entre la clasificación del estado nutricional en tiamina y la evolución clínica a los 21 d y al año (no se observó diferencia significativa entre las categorías $p=0,54$)

Categorías	A los 21 d				Al año			
	Mejorados n=15	%	No mejorados n=51	%	Mejorados n=56	%	No mejorados n=8	%
Normal	5	29,4	13	70,5	20	94,1	1	5,9
Deficiencia crónica	1	20	4	80	4	100	0	-
Deficiencia aguda	2	9,5	19	90,5	18	85,7	3	14,3
Deficiencia grave	7	31,8	15	68,1	16	84,2	4	15,7
Total de deficientes	10	66,6	38	74,5	38	65,5	7	87,5

TABLA 5. Evolución de las variables bioquímicas durante el año de seguimiento al utilizar como referencia la evaluación del estadio clínico de los pacientes a los 21 d de tratamiento

Variable	Estado clínico*	Inicio Media \pm DT	21 d Media \pm DT	Al año Media \pm DT	Valores de F y de p
Efecto TPP (%)	Mejorados	19,7 (14,6)	7,73 (5,1)	10,6 (10,5)	F= 6,95 p=0,001
	No mejorados	18,1 (10,8)	9,3 (7,9)	15 (21,6)	
N-metilnicotinamida (mg/g cr)	Mejorados	2,06 (2)	4,7 (3,7)	5,78 (5,8)	F= 7,39 p=0,001
	No mejorados	3,01(2,8)	5,8 (4,95)	3,79 (2,84)	
Vitamina A (μ g/dL)	Mejorados	34,7 (17,2)	35,5 (12,5)	23,7 (9)	F=3,36 p=0,03
	No mejorados	36,1 (19,6)	36,4 (17)	29(9,9)	
Vitamina E (mg/dL)	Mejorados	2,06 (2)	1,24 (0,25)	1 (0,34)	F=2,55 p=0,08 NS
	No mejorados	1,39 (0,53)	1,46 (0,62)	1,08 (0,27)	

* Mejorados n=16; no mejorados=50.

centinela, estudiadas durante el mismo período.¹⁶ La segunda, durante el período de hospitalización y tratamiento, que destacó por la tendencia a la mejoría clínica de los pacientes y del estado nutricional de las vitaminas del complejo B, en tanto la tercera etapa, desde el alta hasta el año, donde los enfermos recibieron recomendaciones sobre la dieta a seguir y la prescripción del tipo de suplemento vitamínico, que se caracterizó por una tendencia sostenida a la mejoría del cuadro clínico y una tendencia al aumento del porcentaje de pacientes deficientes en las vitaminas del complejo B evaluadas, en relación con el momento del alta hospitalaria, como se observa en la tabla 5. Esto pudiera explicarse debido al consumo de una dieta insuficiente, al consumo de los suplementos en una cantidad y frecuencia inapropiadas o a ambos, al menos durante los 3 ó 4 meses antes del estudio. Las características de la lesión anatomopatológica descrita en pacientes de NE recuerdan las derivadas de causas nutricionales y tóxico-nutricionales¹⁷ y la respuesta clínica favorable al tratamiento con vitaminas del complejo B apoya esta observación. No obstante, en un grupo de estos enfermos, con deficiencia

bioquímica de tiamina y de niacina confirmadas, se observó una evolución favorable de su estado clínico al año. Esta disociación entre la evolución clínica y el estado nutricional vitamínico sugiere que la lesión inicial pudo estar relacionada, además del déficit nutricional observado en los enfermos de NE,¹⁸ con otros factores no nutricionales.^{19,20} La afectación encontrada del estado nutricional vitamínico, podría anticipar un empeoramiento de su cuadro clínico y (o) la posible aparición de manifestaciones clínicas típicas de enfermedades carenciales.

SUMMARY

The nutritional status of a group of patients with epidemic neuropathy (EN) was reevaluated after a one-year follow-up to observe the changes occurred and to assess their relationship with the individual clinical evolution. 71 patients (40 men and 31 women) were examined. 28 had optic epidemic neuropathy and 43 mixed epidemic neuropathy. Vitamins thiamine, niacin, A and E were determined and the values were compared with those of risk 21 days later. There was an improvement of these indicators after 21 days as a response to the treatment, and an increase one

year later of the percentage of individuals deficient in or situated at the margin of thiamine and niacin, which reflects a nutritional unbalance without an apparent association with the clinical evolution that showed a trend towards the recovery of the patients. This disassociation between the clinics and the nutritional and vitamin status suggest that the pathogeny of the EN may be connected with nonnutritional factors. The deficiency found in the nutritional vitamin state could anticipate a worsening of the clinical picture and/or the appearance of clinical manifestations corresponding to deficiency diseases.

Subject headings: NEURITIS/epidemiology; NUTRITION ASSESSMENT; NUTRITIONAL STATUS; AVITAMINOSIS; DISEASE OUTBREAKS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grupo Operativo Nacional. Neuropatía epidémica en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1993:7-31.
- Ramírez A, Más P, Mesa G, Hadad J, Marrero A, Zacca ES. Síntesis de los principales aspectos y manejo de la neuropatía epidémica. En: Rojad F, ed. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-94. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 1995;19-33.
- Roman CG. Epidemic neuropathy in Cuba. A plea to end the United States economic embargo on humanitarian basis. *Neurology* 1994;44:1084-6.
- Vera J. Manifestaciones clínicas generales de la neuropatía epidémica. En: Rojas F, ed. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-94. La Habana. Editorial Ciencias Médicas 1995;57-64.
- Jiménez S, Porrata C, Rodríguez-Ojeda A, Cabrera A, Gay J. Estudios alimentarios nutricionales en relación con la neuropatía epidémica. En: Rojas F, ed. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-94. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 1995;159-168.
- Basu TK, Patel Dr, Williams DC. A simplified microassay of transketolase in human blood. *Int J Vitamin Res* 1974;44:319-26.
- Schouten H, Stadius van Eps LW, Struyker-Broudier AM. Transketolase in blood. *Clin Chim Acta* 1964;10:474-6.
- Interdepartmental Committee on Nutrition and National Defense. Manual for nutrition survey, 2 ed. Washington D.C. US Government Printing Office, 1963.
- Bieri JG. Serum vitamin E levels in normal adult population in the Washington DC area. *Proc Soc Exp Biol & Med* 1964;117:31.
- Pelletier O, Brassard R. Automated and manual determination of n'metilnicotinamide in urine. *Am J Clin Nutr* 1977;30:2108-16.
- González P, Tula L, Rodríguez M, Céspedes A, Martínez J. Estudio clinicoterapéutico controlado y multicéntrico en pacientes con neuropatía epidémica en su forma óptica. En: Rojas F, ed. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-94. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 1995;187-217.
- Rodríguez-Ojeda A, Jiménez S, Martín I, Moreno R, Romero M. Evaluación del estado nutricional de pacientes con neuropatía epidémica al año de evolución II. Indicadores antropométrico y evaluación de la dieta. *Rev Cubana Aliment Nutr* (presentado a publicación).
- Foulds WS, Pettigrew AR. The biochemical basis of the toxic amblyopias. En: Perkins ES, Hill DW, eds. Scientific foundations of Ophthalmology. London: Willian Heinemann Medical Books, 1977:50-4.
- Victor M. Polineuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. En: Dick PS, Thomas PK, Lambert EH, eds. Peripheral neuropathy. 2 ed, Philadelphia: WB Saunders, 1984:1-43.
- Osuntokun BO, Aladetoyinbo A, Bademosi O. Vitamin B nutrition in the Nigerian tropical ataxic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48:154-56.
- Zulueta D, Gay J, Rodríguez-Ojeda A, Jiménez S, Terry B. Evaluación de deficiencias nutricionales mediante sitios centinela. *Rev Esp Nutr Comunit* 1997;3-4:122-6.
- Borrajero I, Pérez JL, Domínguez C, Chong A, Coro RM. Morphological characterization of peripheral nerve lesions in sural nerve biopsies. *J Neurol Sci* 1994;127:68-76.
- Gay J, Porrata C, Hernández M, Clúa A, Argüelles J. Factores dietéticos de la neuropatía epidémica en la Isla de la Juventud, Cuba. *Bol Of Sanit Panam* 1994;117:389-98.
- Molina E, Pita G, Monterrey P, Clúa A. Factores de riesgo en la neuropatía epidémica en Cuba. *Rev Invest Clin* 1998;50:105-11.
- Anónimo. Resultado de las investigaciones virológicas en pacientes con neuropatía epidémica. En: Rojas F, ed. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-94. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 1995;169-86.

Recibido: 2 de junio de 1998. Aprobado: 17 de julio de 1998.

Dr. *Arturo Rodríguez-Ojeda Menéndez*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158 entre Llinás y Clavel, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.