

RESÚMENES

Estudio nacional de casos y controles de la neuropatía óptica epidémica de Cuba. Abril, 1993
 P. Más Bermejo, C. del Puerto, C. Barceló, E. Molina, R. Cañas
 Bol Of Sanit Panam 1995;18(2):115-26.

Con el objetivo de identificar factores de riesgo de la neuropatía óptica epidémica que permitieran formular una hipótesis etiológica, se realizó un estudio de casos y controles apareados por sexo, edad y zona de residencia. Incluyó 551 casos mayores de 15 años de edad diagnosticados en todas las provincias del país por personal especializado, en abril de 1993, cuando se produjo el máximo incremento de los reportes de neuropatía óptica a lo largo de la epidemia, seleccionados por muestreo aleatorio sistemático de las listas de registros, e igual número de controles de las mismas áreas de atención primaria. Se aplicó un cuestionario de 52 ítems que incluyeron características sociodemográficas, convivientes enfermos, exposición a sustancias tóxicas en el ámbito residencial o laboral, hábitos tóxicos, consumo habitual de alimentos, irregularidad en la frecuencia de las comidas y consumo adicional de azúcar. En el análisis condicionado univariado se calcularon las frecuencias de exposición y razones de disparidad (RD), incluyéndose aquellas significativas ($p < 0,05$) en modelos de regresión logística multivariada condicionada. Los resultados mostraron un bajo índice de convivientes enfermos, sin evidencias que respalden la transmisión infecciosa ni tóxicos ambientales que incrementen el riesgo. Según el análisis multivariado sólo constituyeron factores de riesgo significativos de la enfermedad la irregularidad alimentaria, el hábito de fumar y el consumo adicional de azúcar. A pesar de las limitaciones del estudio se respalda la hipótesis de que las deficiencias alimentarias pudieran ser responsables de una afectación de los mecanismos de detoxificación metabólica, lo cual aumentaría la susceptibilidad del individuo al efecto de alérgico tóxico endógeno o exógeno, tal como el cianuro presente en el humo del tabaco.

Frecuencia de exposición en casos de neuropatía óptica epidémica y controles, y razones de disparidad (RD) de las principales variables evaluadas. Análisis condicionado. Cuba, abril, 1993

Variable	Criterio	Exposición (%)		RD	IC 95 %
		Casos	Controles		
Hábito de fumar	Sí/no	72,2	48,8	3,4	2,5 - 4,7
Desayuno habitual	No/sí	77,2	56,3	2,7	2,0 - 3,6
Desayuno irregular	< 4 veces/semana	64,9	41,0	3,2	2,3 - 4,3
Almuerzo habitual	No/sí	48,2	30,3	2,3	1,7 - 3,1
Cena habitual	No/sí	18,1	10,1	1,9	1,3 - 2,8
Dulces en comidas	> 6 veces/semana	58,5	42,4	2,2	1,7 - 3,0
Azúcar adicional	Sí/no	66,7	46,9	2,4	1,8 - 3,2
Azúcar adicional	> 5 veces/semana	42,3	22,5	2,7	2,0 - 3,7
Consumo de ron	> 3 veces/semana	6,5	2,2	3,0	1,5 - 6,1
Convivientes enfermos	Sí/no	5,1	2,2	2,6	1,4 - 4,8
Conviviente fumador	Sí/no	48,3	47,1	1,2	0,9 - 1,6
Ejercicios físicos	Sí/no	22,9	26,3	0,9	0,6 - 1,2
Consumo de café	Sí/no	88,8	83,4	1,4	1,0 - 2,1
Consumo de té	Sí/no	47,7	43,3	1,2	0,9 - 1,6
Exposición a plaguicidas	Sí/no	15,1	12,7	1,3	0,9 - 1,8
Fumigación en el hogar	Sí/no	22,8	24,1	0,9	0,7 - 1,2

Razones de disparidad (RD) e IC 95 % de variables significativas. Modelo de regresión logística multivariada condicionada. Casos de neuropatía óptica epidémica y controles. Cuba, abril, 1993

Variable	RD	IC 95 %		p
Irregularidad alimentaria				
Ligera	2,43	1,60	3,64	< 0,0001
Moderada	3,32	2,17	5,01	< 0,0001
Intensa	3,63	1,42	9,26	0,0070
Hábito de fumar				
Ligero	2,60	1,64	4,13	< 0,0001
Moderado	3,13	2,05	4,80	< 0,0001
Intenso	2,36	1,45	3,82	0,0050
Ingestión adicional de azúcar				
Ligera	1,74	1,17	2,58	0,0063
Moderada	2,52	1,65	3,86	< 0,0001
Intensa	2,26	1,20	4,28	0,0120

Factores de riesgo de la neuropatía epidémica cubana según formas clínicas. Junio, 1993.

E. Molina, G. Pita, P. Monterrey A. Clúa

Rev Investigación Clin México, 1998 (en prensa)

Se realizó un estudio de casos y controles con el objetivo de investigar si la neuropatía epidémica cubana era resultado de un proceso infeccioso, se debía a la exposición a uno o más agentes tóxicos, estaba vinculada al déficit de uno o varios nutrientes, o si era consecuencia de más de una de las causas anteriores y sus posibles interacciones. Se incluyeron 311 casos de neuropatía epidémica, 84 con manifestaciones ópticas y 227 periféricas de los reportados en los centros regionales de diagnóstico, con criterios estandarizados durante el mes de junio de 1993, momento en el que se produjo una disminución del número de casos y el predominio de las formas clínicas periféricas, con residencia en 16 municipios de Ciudad de La Habana, el centro y oriente del país; así como 373 controles, seleccionados de las mismas áreas de atención primaria que los casos, los que fueron sometidos a los mismos exámenes diagnósticos. Se les aplicó una encuesta con 167 preguntas relativas a datos generales y sociales, así como la exposición previa a los factores a investigar, incluyendo una encuesta del consumo de alimentos en los últimos 3 meses para realizar una estimación cualitativa del aporte de nutrientes. La evaluación se realizó por separado para las formas clínicas con afectación óptica o exclusivamente periférica, incluyéndose en modelos de regresión logística multivariada aquellas variables que mostraron asociaciones significativas ($p < 0,1$). La frecuencia de convivientes enfermos resultó baja, aunque significativamente mayor en los casos de neuropatía periférica con respecto a los pacientes con manifestaciones ópticas y los controles. Para ninguna de las formas clínicas de la enfermedad se encontró asociación con las deficiencias del saneamiento básico en las viviendas, la exposición a sustancias tóxicas en el medio laboral o en la vivienda o su entorno, la realización de actividades o ejercicios físicos, la ingestión de algún tipo de bebidas alcohólicas ni con el consumo de alimentos nuevos, de procedencia informal o de conservas caseras. Los eventos vitales fuente de estrés, así como la magnitud de la pérdida de peso y demás indicadores de déficit nutricional se asociaron significativamente con ambas formas clínicas, aun cuando los controles también presentaron alta frecuencia de afectaciones nutricionales. En ambos casos la frecuencia de convivientes enfermos fue baja. El sexo femenino presentó un riesgo significativamente mayor de enfermar de neuropatía periférica. El único factor de riesgo tóxico identificado lo fue el tabaquismo, exclusivamente para la neuropatía con manifestaciones ópticas. Se postula que el déficit nutricional, unido a factores intrínsecos individuales no precisados son los determinantes para el desarrollo de la enfermedad, en tanto que la exposición de estos sujetos al humo del tabaco incrementa de forma significativa el riesgo de presentar neuropatía óptica.

Consideraciones generales, se halló consistencia entre los resultados de ambos estudios, de acuerdo con los cuales la irregularidad en la ingestión de alimentos y los diferentes indicadores de déficit nutricional, constituirían la causa necesaria para el desarrollo de la enfermedad. La estrecha correlación de dichos indicadores entre sí, no

permitió especificar la importancia predominante de alguno de éstos en particular para el desarrollo de la neuropatía; en estas condiciones el hábito de fumar incrementa de forma significativa el riesgo de presentar las manifestaciones ópticas (más severas) de la enfermedad. La magnitud del déficit nutricional, las situaciones de estrés agudo, así como la presencia de otros factores intrínsecos individuales no precisados, determinarían la ocurrencia de la enfermedad en los sujetos expuestos. No se encontraron evidencias de transmisibilidad.

Números totales de convivientes y porcentajes de enfermos en casos de neuropatía epidémica y controles. Cuba, junio, 1993

Forma clínica	Convivientes		Total	Convivientes enfermos	
	Total	Promedio		Porcentaje	IC 95 %
Óptica - mixta	348	4,50	5	1,32	0,4 - 3,1
Periférica	766	3,37	25	3,26	2,1 - 4,7
Controles	1 041	3,76	18	1,28	0,8 - 2,0

Neuropatía epidémica según formas clínicas y variables seleccionadas. Cuba, junio, 1993

Variables de exposición	%	Óptica-mixta		Casos de neuropatía			Controles %
		RD*	IC**	%	Periférica RD	IC	
Sexo femenino	59,5	0,99	0,6-1,6	78,0	2,38	1,6-3,5	59,8
Antecedentes de fiebre	16,6	2,29	1,1-4,5	25,6	3,92	2,4-6,3	8,0
Ingestión de vitaminas	21,4	0,5	0,3-0,9	31,7	0,85	0,6-1,2	35,4
Más de un evento vital fuente de estrés	60,7	3,95	2,4-6,5	47,1	2,28	1,6-3,2	28,2
Cigarillos No / ≤20	46,4	2,20	1,3-3,7	37,9	1,22	0,9-1,8	33,8
(Consumo diario) No / ≤20	14,3	7,12	2,7-18,7	4,0	1,34	0,5-3,5	3,2

* RD: Razón de disparidad.

** IC: Intervalo de confianza 95 % para RD.

Neuropatía epidémica según formas clínicas e indicadores nutricionales. Cuba, junio, 1993

Indicadores nutricionales y categorías	%	Óptica-mixta		Casos de neuropatía			Controles %
		RD*	IC**	%	Periférica RD	IC	
Porcentaje de pérdida de peso corporal							
No	14,3	1	-	18,1	1	-	42,9
No / ≤10 %	26,2	2,58	1,2-5,4	33,0	2,57	1,6-4,0	30,6
No / >10 %	59,5	6,73	3,4-13,3	48,9	4,38	2,8-6,8	26,5
Regularidad en la ingestión de alimentos							
Aceptable	20,2	1	-	28,6	1	-	40,5
Deficiente	22,6	1,88	1,47-2,41	19,4	1,14	0,89-1,45	24,1
Crítico	57,2	3,24	2,61-4,02	52,0	2,08	1,70-2,55	35,4
Aporte de energía							
Aceptable	1,2	1	-	7,0	1	-	10,5
Deficiente	36,9	6,96	3,77-12,8	41,5	1,34	0,96-1,87	46,4
Crítico	61,9	12,57	6,83-23,1	51,5	1,79	1,29-2,49	43,1
Aporte de proteínas							
Aceptable	3,5	1	-	9,7	1	-	16,1
Deficiente	41,7	4,02	2,74-5,91	39,2	1,4	1,05-1,87	46,4
Crítico	54,8	6,54	4,45-9,6	51,1	2,26	1,70-3,01	37,5
Aporte de complejo B							
Aceptable	9,5	1	-	17,2	1	-	23,6
Deficiente	51,2	2,28	1,75-2,98	50,7	1,25	0,99-1,57	55,8
Crítico	39,3	4,74	3,54-6,95	32,1	2,14	1,64-2,78	20,6

* RD: Razón de disparidad.

** IC: Intervalo de confianza 95 % para RD.

Glucosinolatos de la dieta. Un posible factor causal de neuropatías con modificaciones del transporte neuroaxonal

M. Hernández Triana, J. Kroll, J. Proll, J. Noack y J. Petzke

Resumen unificado de los trabajos presentados en: J Nutr Biochem 1996;7:322-6 y Rev Cubana Aliment Nutr 1995;9(1):48-51

En el estudio de casos y controles de neuropatía epidémica (NE), desarrollado por el Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos (INHA) en la Isla de la Juventud en junio de 1993, quedó demostrada la vinculación causal de esta entidad con la ingestión deficiente de energía y nutrientes de los enfermos, que fue también comprobada posteriormente; sin embargo, no todos los individuos con una afectación del estado nutricional sufrieron la enfermedad, la existencia de posibles factores contribuyentes fue debatida y se realizó la recomendación de continuar con la búsqueda y definición de estos posibles factores. Dos de los factores alimentarios vinculados causalmente con la EN fueron la baja ingestión del aminoácido esencial lisina y la relativa elevada ingestión de vegetales, en lo fundamental col blanca. Los glucosinolatos son compuestos naturales que se encuentran en altas concentraciones en vegetales como col, coliflor, nabo, rábano y colza.¹ Por la acción de la enzima mirosinasa su catabolismo genera glucosa, sulfato, nitrilos, tiocianatos e isotiocianatos. Los isotiocianatos son potentes compuestos electrofílicos que reaccionan rápidamente, bajo condiciones fisiológicas con compuestos nucleofílicos como aminas, aminoácidos, alcoholes y agua. Ellos son capaces de reaccionar con los grupos amino y sulfidrilo de los aminoácidos de las proteínas para formar tiourea y ditiocarbamato. Los isotiocianatos atacan los enlaces disulfuro de la cistina en la insulina y en los péptidos como el glutatión oxidado,² la albúmina y la proteína de colza,³ e *in vitro* son capaces de reaccionar con los grupos ϵ -amino de la lisina.⁴

Para entidades que decursan con manifestaciones clínicas de afectaciones del transporte neuroaxonal, como las neuropatías diabéticas, alcohólica y por agentes químicos, como hexano y disulfuro de carbono, se han descrito mecanismos coincidentes a nivel molecular. Todas estas entidades fueron consideradas en las discusiones causales de la EN cubana. El disulfuro de carbono reacciona con los grupos ϵ -amino de la lisina de la tubulina de los microtúbulos de los axones que se requieren para la normal interacción de los filamentos entre sí o con otros elementos del citoesqueleto axonal.⁵ En la diabetes se ha identificado mediante anticuerpos monoclonales, que restos de pentosidina y carboximetililisina se generan como producto de las reacciones de Maillard de pentosas con los grupos ϵ -amino de la lisina en las proteínas del cristalino, las proteínas plasmáticas, las de la matriz esclerosada de los glomérulos y arteriolas renales.⁶ Las modificaciones del transporte neuroaxonal, que se producen en la diabetes y que son similares en su fisiopatología a las de la EN cubana, se explican experimentalmente al nivel molecular mediante similares reacciones de glicosilación de la tubulina de los microtúbulos.⁷ Los diabéticos no tienen, sin embargo, afectaciones de su estado nutricional de vitaminas A, E, carotenos, B₁, B₂, B₆, B₁₂, o ácido fólico, como fue detectado en la EN cubana.^{8,9} La vitamina E, por su efecto protector contra la glicosilación de las proteínas, arroja resultados terapéuticos favorables en las complicaciones neurológicas de la diabetes.¹⁰ Una reducción del transporte y degeneración neuroaxonal son también descritas como manifestaciones fisiopatológicas del alcoholismo, las cuales se producen, aun en estados de nutrición adecuada.^{11,12} En los axones de individuos alcohólicos se observa una disminución de la tubulina polimerizada¹³ y una similar alteración de microtúbulos por la unión covalente del acetaldehído con los grupos ϵ -amino de la lisina de la tubulina.¹⁴⁻¹⁶ Si las afectaciones neurológicas de estas entidades tienen mecanismos moleculares similares entre sí, entonces la alteración del transporte neuroaxonal en la etiología de la EN cubana pudiera ser discutido como un posible factor causal relacionado con la ingestión de glucosinolatos. Los isotiocianatos reducen tanto el contenido como la biodisponibilidad de la lisina de las proteínas dietarias y en bioensayos de laboratorio se ha podido demostrar que tanto la bioutilización del nitrógeno, como la deposición de la energía se afectan posterior a esta interferencia química.¹⁷ Cuando se suplementa la proteína dietaria con cantidades equivalentes a las que supuestamente se pierden por la interferencia con los glucosinolatos, se restaura la calidad proteica.

La EN, que alcanzó una alta incidencia en Cuba en el año 1993, se caracterizó por manifestaciones neurológicas típicas de un comprometimiento del transporte y una degeneración axonal distal,¹⁸ con pérdida de los microtúbulos

axonales en el 64 % de los casos y degeneración total del axón en el 51 % de ellos.¹⁹ La afectación de los restos ϵ -amino de la lisina de la tubulina de los axones por los glucosinolatos dietarios provenientes de vegetales como la col blanca pudiese haber sido un factor causal coadyuvante en su etiopatogénesis.²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lange R, Baumgrass R, Diedrich M, Henschel KP, Kujawa M. Glucosinolate in der Ernährung-Pro und Contra einer Naturstoffklass. Teil I Ausgangssituation, Problemstellung. *Analytik, Verzehr. Ernährungsumschau* 1992;39(2):252-7.
2. Kawakishi S, Goto T, Namiki M. Oxidative scission of the disulfide bond of cystine by the action of allyl isothiocyanate. *Agric Biol Chem* 1983;42:2071-6.
3. Bjoerkman R. Interaction between proteins and glucosinolate isothiocyanates and oxazolidinethiones from Brassica napus seed. *Phytochemistry* 1973;12:1585-90.
4. Kroll J, Noack J, Rawel H, Kroeck R, Proll J. Interactions of Benzyl-Isothiocyanates with egg-white protein fractions. *Agric Biol Chem* 1994;58:655-61.
5. DeCaprio AP, Spink DC, Chen X, Fowke JH, Zhu M, Bank S. Characterization of isothiocyanates, thioureas, and other lysine adduction products in carbon disulfide-treated peptides and protein. *Chem Res Toxicol* 1992;5:496-504.
6. Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RH, Miyata S, Grandhee S, Odetti P, et al. Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging, and uremia. *Diabetes* 1992;41:36-41.
7. Cullum NA, Mahon J, Stringer K, Mc Lean WG. Glycation of rat sciatic nerve tubulin in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:387-9.
8. Straub RH, Rokitzki L, Schumacher T, Hillmann C, Palitzsch KD, Schoelmerich J. Bei Patientinnen mit Typ-II-Diabetes mellitus und Neuropathie besteht kein Mangel an den Vitaminen A,E, Beta-Carotin, B1, B2, B6, B12 und Folsaeure. *Med Klin* 1993;88:453-7.
9. Rieder HP, Berger W, Fridrich R. Untersuchungen zum Vitamin-Status bei diabetischer Neuropathie (Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin, Cobalamin and Tocopherol). *Ernaehrungswiss.* 1980;19:1-13.
10. Ceriello AD, Glingiano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ. Vitamin E reduction of protein glycosilation in diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:68-72.
11. McLane JA. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. *Alcohol* 1990;7:103-6.
12. _____. Direct measurement of fast axonal organelle transport in chronic ethanol-fed rats. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1992;16:30-7.
13. Baraona E, Matsuda Y, Pikkarainen P, Finkelman F, Lieber CS. Effects of ethanol on hepatic protein secretion and microtubules. Possible mediation by acetaldehyde. *Curr Alcohol* 1981;8:421-34.
14. Jennett RB, Tuma DJ, Sorrell MF. Effect of ethanol and its metabolites on microtubule formation. *Pharmacology* 1980;21:363-8.
15. Jennett RB, Johnson EL, Sorrell MF, Tuma DJ. Covalent binding of acetaldehyde to tubulin is associated with impaired polymerization. *Hepatology* 1985;5:A436.
16. Jennett RB, Smith SL, Sorrell MF, Tuma DJ. Inhibition of tubulin assembly by stable acetaldehyde adducts. *Alcohol: Clin Exp Res* 1986;10:58.
17. Hernández-Triana M, Kroll J, Proll J, Noack J, Petzke KJ. Benzyl-isothiocyanate (BITC) decreases quality of egg white proteins in rats. *J Nutr Biochem* 1996;7:322-6.
18. Pérez Lache N. Cuadro clínico y fisiopatología de la neuropatía epidémica. Forma periférica. Taller Internacional sobre la neuropatía epidémica en Cuba. En: *Neuropatía Epidémica en Cuba, 1992-1994*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1995;47-56.
19. Borrajero I. Caracterización morfológica de la neuropatía epidémica en Cuba mediante biopsias de nervio sural. En: *Neuropatía Epidémica en Cuba, 1992-1994*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1995:99-115.
20. Hernández M. Glucosinolatos dietarios, un posible factor causal de neuropatías con modificaciones del transporte axonal. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1995;9(1):48-51.

Deficiencia de folato y concentraciones elevadas de formato en suero y LCR de pacientes con neuropatía óptica epidémica

J.T. Fells, A. González-Quevedo, R. Santiesteban, K.E. McMaring y A.A. Sadun
Invest Ophthalmol Visual Sci 1996;37:2259

Durante la epidemia de neuropatía óptica los principales hallazgos bioquímicos fueron niveles bajos de carotenoides, especialmente licopenos, y una amplia depleción de tiamina en la población general. Aunque no se encontró que la deficiencia de tiamina fuera mayor en pacientes que en controles, sí fue más frecuente en poblaciones en las cuales la incidencia de la enfermedad fue mayor. También se detectó deficiencia de folatos y acumulación de formato (metabolito tóxico de metanol) en algunos pacientes. Las investigaciones

epidemiológicas demostraron que la ingestión de proteínas y aminoácidos estaba notablemente disminuida en los pacientes con neuropatía óptica epidémica (NOE). Se sabe que los aminoácidos tienen funciones muy importantes en el sistema nervioso, entre ellas, la síntesis de mielina y neurotransmisores y la detoxificación del cianuro. Durante la epidemia se estudiaron algunos aminoácidos séricos en 10 pacientes, pero los aminoácidos del líquido cefalorraquídeo (LCR) no se incluyeron. En el presente trabajo se determinó la concentración de aminoácidos en suero y LCR de pacientes con NOE, al considerar que podría aportar una valiosa información acerca de la fisiopatología de la enfermedad.