

INSTITUTO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

Deficiencia de folato y concentraciones elevadas de formato en suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con neuropatía óptica epidémica *

Prof. J.T Eells,¹ Dra. Alina González-Quevedo,² Dra. Rosaralis Santiesteban Freixas,² Prof. K.E. McMartin¹ y Prof. A.A. Sadun³

RESUMEN

Se estudiaron 62 pacientes con neuropatía óptica bilateral, diagnosticados durante una epidemia en la provincia Pinar del Río, con una edad media de 48 años. De ellos, 42 tenían la forma óptica y 20 la forma mixta. Se investigaron los niveles de formato y folatos en muestras de suero y líquido cefalorraquídeo. Se encontró una marcada deficiencia de folatos en más de 50 % de las muestras y los niveles de formato con una elevación de su concentración en casi 25 % de las muestras. Se concluyó que deficiencias nutricionales que ocasionan la disminución de folatos y la ingestión de pequeñas cantidades de metanol en las bebidas alcohólicas, podían contribuir a la producción de estados energéticos deficitarios que facilitarían la afectación del nervio óptico y la aparición de la neuropatía óptica epidémica.

Descriptor DeCs: NEURITIS OPTICA/epidemiología; FORMATOS/líquido cefalorraquídeo; FORMATOS/sangre; ACIDO FOLICO/líquido cefalorraquídeo; ACIDO FOLICO/sangre.

Como es sabido, al finalizar 1991, apareció un número inusual de pacientes con neuropatía óptica bilateral en la provincia de Pinar del Río.¹ La enfermedad alcanzó proporciones epidémicas y para mediados de 1993 se llegaron a reportar más de 50 000 casos en toda Cuba. Aunque la epidemia fue desapareciendo de forma gradual, aún continúan presentándose casos, pero con una incidencia considerablemente inferior.

Se plantearon varias hipótesis relacionadas con el origen de la enfermedad: tóxico, nutricional, genético e infeccioso; pero los resultados de los estudios clínicos, epidemiológicos y morfológicos apoyaron con más fuerza el origen tóxico-nutricional.²

La participación de sustancias tóxicas *per se* fue excluida después de minuciosas investigaciones.³ Sin embargo, durante la epidemia, Sadun⁴ reportó entre 0,87 y 1,0 % de metanol en unas muestras de ron de destilación casera tomadas en la provincia de Pinar del Río. Es bien conocido que en el hombre la intoxicación aguda por metanol es capaz de producir una neuropatía óptica, que puede conducir hasta la ceguera y en los casos más graves se puede llegar al coma y la muerte.⁵ Aunque a las concentraciones antes mencionadas el metanol no es capaz de provocar una intoxicación aguda, sí podría producir una afectación subaguda por una exposición prolongada.

* Este trabajo fue presentado en el Taller Nacional sobre Neuropatía. Mayo 1997, La Habana.

¹ Profesor Asistente. Departamento de Farmacología y Toxicología. *Medical School of Wisconsin*, EE.UU.

² Investigador Titular. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Cuba.

³ Profesor. *The Doheny Eye Institute. University of Southern California Medical School*, Los Ángeles, California, EE.UU.

En el organismo el metanol se convierte en ácido fórmico, y es la acumulación de ácido fórmico lo que interfiere directamente con el transporte de electrones en la cadena respiratoria.^{6,7} El ácido fólico es un elemento indispensable en el mecanismo de detoxificación del metanol,⁸ por lo que un estado de deficiencia crónica de ácido fólico, junto con la ingestión de pequeñas cantidades de metanol podrían comprometer la función mitocondrial.

Por este motivo los autores creen que en algunos pacientes, la exposición crónica a bajos niveles de metanol, unida a una deficiencia de folatos pudiera contribuir al desencadenamiento de la neuropatía óptica epidémica (NOE). Así, se investigaron los niveles de formato (metabolito tóxico del metanol) y folatos en muestras de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con NOE.

MÉTODOS

Se estudiaron 62 pacientes con NOE (42 hombres y 20 mujeres) de la provincia de Pinar del Río, diagnosticados durante la epidemia (1992), con una edad media de 48 años. De este total, 42 pacientes tenían la forma óptica y 20 la forma mixta. La agudeza visual media fue de 20/200. Entre los antecedentes más importantes se encontró que 92 % era fumador, 36 % ingería bebidas alcohólicas, 8,0 % tenía una dieta inadecuada y 5,8 % refería pérdida de peso.

Se obtuvieron muestras de suero y LCR de los pacientes, que fueron conservadas a $-7,0^{\circ}\text{C}$ en la seroteca del Instituto de Neurología y Neurocirugía, y trasladadas en hielo seco hasta los laboratorios en Wisconsin, EE.UU., donde fueron analizadas. La determinación de folatos totales se realizó en 45 muestras de suero y 31 de LCR, mediante la técnica microbiológica del *Lactobacillus casei*.⁸ La concentración de formato se determinó en 62 muestras de suero y 56 de LCR, según la técnica fluorimétrica de Makar y Tephly.⁹

RESULTADOS

Los resultados de las determinaciones de folatos y formato en suero y LCR de los pacientes con NOE se presentan en la tabla.

TABLA. Concentración de folatos y formato en suero y LCR de pacientes con neuropatía óptica epidémica

	Muestras	n	Alteración (n)	m \pm DE	Valores de referencia
Folatos pmol/L	Suero	45	↓ 28 (62,2 %)	1,9 \pm 0,3*	8-20
	LCR	31	↓ 17 (54,8 %)	2,6 \pm 0,3*	
Formato mmol/L	Suero	62	↑ 14 (22,5 %)	3,2 \pm 0,5*	0,1- 0,6
	LCR	56	↑ 14 (25,0 %)	1,6 \pm 0,1*	

* p < 0,01 con respecto a los valores de referencia.

↑ Aumentado, ↓ Disminuido.

Se encontró una marcada deficiencia de folatos en más de 50 % de las muestras de suero y LCR analizadas. Las medias de la concentración de folatos totales en suero y LCR estuvieron significativamente disminuidas ($p < 0,01$) con respecto a los valores de referencia (8-20 pmol/mL). La determinación de formato arrojó una elevación de su concentración en casi 25 % de las muestras de suero y LCR. Las medias de las concentraciones de formato en suero y LCR estuvieron significativamente aumentadas con respecto a los valores normales (0,1-0,6 mM). Además, la severidad de la deficiencia de folatos y la elevación de la concentración de formato en suero y LCR se correlacionó positivamente con la severidad de la neuropatía óptica ($r = 0,763$; $p < 0,05$ y $r = 0,709$; $p < 0,05$ respectivamente).

DISCUSIÓN

Los efectos de intoxicación aguda por metanol han sido ampliamente estudiados en el hombre y en animales de experimentación.^{4,6,10,11} Algunos autores refieren estudios de intoxicación subaguda con dosis más bajas, donde el tiempo máximo de exposición es de 3 d.⁵ Sin embargo, los efectos de la ingestión más prolongada de bajas concentraciones de metanol, no han sido bien estudiados.

La muestra de pacientes estudiada reunía varias características que la podían hacer más propensa a ser afectada, pues se detectaron deficiencias en cuanto a la calidad de la dieta y pérdida de peso en más de la mitad de los pacientes.

Además, una abrumadora mayoría era fumadora, lo cual indiscutiblemente agrava la

situación predisponente. No es de extrañar que en algunos de ellos, en que además se añadía la ingestión de bebidas alcohólicas, se podía facilitar aún más la probabilidad de enfermar.

Los hallazgos del presente trabajo sugieren que deficiencias nutricionales que ocasionen la disminución de folatos y la ingestión de pequeñas cantidades de metanol en las bebidas alcohólicas pudieran contribuir a la producción de estados energéticos deficitarios, que facilitarían la afectación del nervio óptico y la aparición de la NOE en algunos pacientes.

SUMMARY

We studied 62 patients aged 48 years as an average and diagnosed with bilateral optical neuropathy during an epidemics in Pinar del Río province. Of these patients, 42 showed the optical form whereas 20 had the mixed form of optical neuropathy. We researched into the levels of formate and folate in serum and cerebrospinal fluid samples and we found a marked deficiency of folates in more than 50 % of samples and high formate concentration levels in almost 25 % of samples. We concluded that nutritional shortages that lead to a reduction of folates, and the intake of small amounts of methanol in alcoholic drinks could lead to lacking energetic states which would facilitate that the optical nerve be affected and the epidemic optical neuropathy appear.

Subject headings: OPTIC NEURITIS/epidemiology; FORMATES/cerebrospinal fluid; FORMATES/blood; FOLIC ACID/cerebrospinal fluid; FOLIC ACID/blood.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of the PAHO/WHO Mission to Cuba. Epidemic Neuropathy in Cuba. *Epidem Bull Panam Health Organization* 1993;14:1-4.
2. The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic Neuropathy: Cuba, 1991-1994. *JAMA* 1994;271:1154-6.
3. Román GC. An epidemic in Cuba of optic neuropathy, sensorineural deafness, peripheral sensory neuropathy and dorsolateral myeloneuropathy. *J Neurol Sci* 1994;127:11-28.
4. Sadun AA, Martone JF, Muci Mendoza R, Reyes L, Dubois L, Silva JC, *et al.* Epidemic optic neuropathy in Cuba. Eye findings. *Arch Ophthalmol* 1994;112:691-9.
5. Sejersted OM, Jacobsen D, Ovrebo S, Jansen H. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand* 1983;213:105-10.
6. Eells JT. Methanol induced visual toxicity in the rat. *J Pharmacol Experim Therap* 1991;257:56-63.
7. Eells JT, Salzman MM, Lewandowski MF, Murray TG. Formate induced alterations in retinal function in methanol intoxicated rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;140:58-69.
8. Martinasevic MK, Green MD, Baron J, Tephly TR. Folate and 10 formyltetrahydrofolate dehydrogenase in human and rat retina: relation to methanol toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;141:373-81.
9. Herbert H, Bertino JR. Folic acid. En: Gyirgy, Pearson Wn, eds. *The Vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology and Methods.* New York:Academic Press, 1967;7:243-76.
10. Makar AB, Tephly TR. Improved estimation of formate in body fluids and tissues. *Clin Chem* 1982;28:385.
11. Murray TG, Burton TC, Rajani C, Lewandowski MF, Burke JM, Eells JT. Methanol poisoning. A rodent model with structural and functional evidence for retinal involvement. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1012-16.

Recibido: 2 de junio de 1998. Aprobado: 17 de julio de 1998.
Dra. *Alina González Quevedo*. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.