

**DEFICIT EN TIAMINA:
EVALUACION MEDIANTE LA TRANSCETOLASA Y
EFECTO TPP ERITROCITARIOS**

M. C. Arjona García

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN

Medicina

Curso de 19 91 a 19 92

Folio 137

Número 275

Raunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Lucas del Carmen Arjona Garcia, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: Deficit de Tiamina: Evaluación mediante la transectolasa y efecto TTP eritrocitario.

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este lo calificó de Aprobado con honores por unanimidad

Granada A de Julio de 19 92

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

Fdo:

[Signature]

Fdo:

[Signature]

EL VOCAL,

EL VOCAL,

EL VOCAL,

Fdo:

[Signature]

Fdo:

[Signature]

Fdo:

[Signature]

FIRMA DEL GRADUANDO,

[Signature]

D. ANTONIO RODRIGUEZ CUARTERO Doctor en Medicina y Cirugía y
Profesor Titular de Patología y Clínica Médica de la Facultad de
Medicina de Granada,

CERTIFICA: Que D^a M^a CARMEN ARJONA GARCIA Licenciada en Medicina
y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección en el
Centro de Investigaciones Médicas "Mora Lara" y con
enfermería procedente del Departamento de Medicina In-
terna del Hospital Clínico Universitario de la Facul-
tad de Medicina de Granada, el trabajo de investiga-
ción titulado: "Déficit en Tiamina: Evaluación median-
te la Transcetolasa y efecto TPP eritrocitarios".

El cual consideramos puede ser juzgado por el Tribunal que a tal
fin se designe.

Granada Enero 1992

D. JESUS NUNEZ CARRIL Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor de Investigación del CSIC

CERTIFICA: Que D^a M^a CARMEN ARJONA GARCIA Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección en el Centro de Investigaciones Médicas "Mora Lara" y con enfermería procedente del departamento de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de la Facultad de Medicina de Granada, el trabajo de investigación titulado : "Déficit en Tiamina. Evaluación mediante la Transcetolasa y efecto TPP eritrocitario".

El cual consideramos puede ser juzgado por el Tribunal que a tal fin se designe.

Granada Enero 1992.

A MIS PADRES.

AGRADECIMIENTOS

A D. Antonio Rodríguez Cuartero, Profesor de Medicina Interna e investigador del centro "Mora Lara", por su confianza en mí para realizar éste trabajo.

A D. Jesús Núñez Carril, Profesor de Investigación y Jefe del Centro de Investigaciones Médicas "Mora Lara" dónde se han realizado las pruebas bioquímicas.

A las auxiliares de clínica Concepción Fernández Guerrero, Concepción Fernández España, Francisca Vidal Torres e Isabel Sánchez Muros y al personal sanitario del Servicio de Médica I, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar ésta tesis.

A GREXALES. Centro de exalcohólicos de Granada y en especial al doctor Julio Sanmatías Trena que me ha proporcionado gran parte de la casuística de alcohólicos.

Al Dr Juan José Rodríguez Sánchez gracias a su ayuda comencé ésta tesis.

A Rafael Martín García y Ma José Megías Cana por su asesoramiento informático.

A Rafael Martínez Marín que me ha dado ánimos desde el principio.

INDICE

1. PROLOGO	1
2. INTRODUCCION	4
2.1. RESUMEN HISTORICO	5
2.2. BIOQUIMICA	8
2.3. PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS	10
2.4. METABOLISMO	11
2.4.1. ABSORCION	11
2.4.2. FOSFORILACION	11
2.4.3. DIFUSION Y TRANSPORTE	12
2.4.4. ELIMINACION	13
2.5. PAPEL BIOLÓGICO DE LA TIAMINA	14
2.5.1. DECARBOXILACION OXIDATIVA DE LOS ACIDOS ALFA-CETONICOS	14
2.5.2. REACCIONES DE TRANSCETOLIZACION.	15
2.6. NECESIDADES NUTRICIONALES	17
2.7. FUENTES NATURALES	18
2.8. ANTAGONISTAS	20
2.8.1. ANTAGONISTAS DESPLAZANTES.	20
2.8.2. ANTAGONISTAS POR ADHERENCIA: TIAMINASAS.	20
2.8.3. ANTITIAMINAS DIRECTAS.	21
2.9. ALLITIAMINAS	22
2.10. TOXICIDAD	23
2.11. CONSECUENCIAS DEL DEFICIT DE TIAMINA A NIVEL DE SNC Y CORAZON	24
2.11.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	24
2.11.2. CORAZON	24
2.11.3. BERIBERI SECO	25
2.11.4. BERI-BERI HUMEDO	25
2.12. METODOS DE DETERMINACION	29
2.12.1. METODOS DIRECTOS.	29
2.12.1.1. ENSAYOS BIOLÓGICOS EN ANIMALES.	29
2.12.1.2. ENSAYOS BIOLÓGICOS EN MICROORGA- NISMOS.	30

2.12.1.3. METODOS QUIMICOS.	30
2.12.1.4. TEST URINARIOS.	30
2.12.1.5. TEST CROMATOGRAFICOS.	31
2.12.2. METODOS INDIRECTOS.	31
2.12.2.1. PIRUVATO Y LACTATO.	31
2.12.2.2. TRANSCETOLASA ERITROCITARIA. . .	32
2.13. TRANSCETOLASA	33
2.14. AVITAMINOSIS B1 Y ACTIVIDAD TRANSCETOLASA	34
2.14.1. GESTACION	35
2.14.2. LACTANCIA	35
2.14.3. BERI-BERI	35
2.14.3.1. BERI-BERI SECO: CUADRO CLINICO .	36
2.14.3.2. BERI-BERI HUMEDO: CUADRO CLINICO	36
2.14.3.3. BERI-BERI CARDIACO: SHOSHIN BE- RI-BERI	37
2.14.3.4. BERI-BERI DEL RECIEN NACIDO Y EN LA INFANCIA	39
2.14.4. ALCOHOLISMO	41
2.14.4.1. HEPATOPATIAS CRONICAS	42
2.14.4.2. ENCEFALOPATIA DE WERNICKE-KORSA- KOFF	43
2.14.4.3. ENCEFALOPATIA NECROTIZANTE SUBA- GUDA DE LEIGH	50
2.14.5. INSUFICIENCIA RENAL	50
2.14.6. NEOPLASIAS	51
2.14.7. ALIMENTOS	52
2.14.8. MEDICAMENTOS	52
2.14.9. ACIDOSIS LACTICAS	53
2.14.9.1. ACIDOSIS LACTICAS CONGENITAS B1 SENSIBLES	53
2.14.9.2. ACIDOSIS LACTICA: DEFICIT EN TIAMINA Y NUTRICION PARENTERAL . . .	55
2.14.10. ENFERMEDAD DE LA ORINA DE OLOR A JARABE DE ARCE	56
2.14.11. ANEMIAS MEGALOBLASTICAS TIAMIN SENSI- BLES	60

2.15. SINDROME DE MUERTE SUBITA INFANTIL	62
3. OBJETIVOS	63
4. MATERIAL : CASUISTICA	66
5. METODOS	77
5.1. METODO	78
5.2. PRINCIPIO	78
5.3. REACTIVOS	79
5.4. METODICA	80
5.5. CALCULOS y RESULTADOS	81
6. RESULTADOS	82
7. ESTADISTICA	102
7.1. METODO ESTADISTICO	103
7.2. RESULTADOS ESTADISTICOS	104
8. COMENTARIOS Y DISCUSION	123
8.1. GENERALIDADES	124
8.2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS	127
8.3. MALNUTRICION Y DEFICIT EN TIAMINA	130
8.4. ALCOHOLISMO CRONICO	137
9. CONCLUSIONES	140
10. BIBLIOGRAFIA	142

1. PROLOGO

El trabajo de investigación que desarrollamos es parte de un extenso estudio que desde hace 10 años se está realizando por el Grupo de Investigación que dirige el profesor A. Rodríguez Cuartero, y que abarca aspectos nutricionales atendiendo a criterios antropométricos, proteicos, especialmente en relación con las proteínas de vida media corta -prealbúmina y retinol ligado a proteínas- y carencias vitamínicas del grupo B (tiamina, riboflavina, piridoxina, cianocobalamina), etc.

Fruto de ello han sido leídas en ésta Facultad de Medicina las siguientes tesis:

- Prealbúmina como parámetro nutricional y reactante biológico. (Dra E. Ruiz Salvatierra) (1987).
- Evaluación del déficit en riboflavina mediante la determinación de la glutatión-reductasa eritrocitaria y el cociente de Glazte. (Dr P. L. Castillo Higuera) (1989).
- Evaluación del estado nutricional en la población senil hospitalizada. (Dr. F. Morata García de la Puerta) (1990).

Por tanto no supone un estudio aislado esporádico, sino un eslabón más, continuidad de una línea de investigación con experiencia en los temas abordados.

El interés y la actualidad del tema se basa en el hecho aparentemente paradójico de que la desnutrición y carencias no son temas obsoletos propios del tercer mundo, y para ello basta

remitirnos a la encuesta y al soporte del grupo investigador en que trabajamos, para confirmar que del 25-50% de los pacientes hospitalizados padecen desnutrición y múltiples síntomas y signos carenciales en oligoelementos, vitaminas, etc.

El diagnóstico es difícil basándose exclusivamente en la clínica, pues en la mayoría de los casos se trata de déficits marginales, subclínicos con sintomatología vaga e imprecisa que se superpone frecuentemente a las enfermedades de base, de ahí la necesidad de llegar al diagnóstico de certeza mediante test que para su difusión tienen que ser simples y de bajo costo, cualidades que reúne el que realizamos para la determinación de la tiamina.

2. INTRODUCCION

2.1. RESUMEN HISTORICO

La historia de la vitamina B1 es el comienzo de la historia de las vitaminas.

En el año 1882 TAKARI (142) director general de los servicios médico navales del Japón, demostró que el "Beri beri de los marineros podía curarse, restringiendo la ración de arroz de la dieta y aumentando el consumo de verduras, carne y leche condensada.

EIJKMAN (49) médico militar holandés perteneciente a una comisión holandesa para el estudio del Beriberi en las Indias Orientales, demostró la gran similitud de las manifestaciones polineuríticas de las aves con las del Beri beri humano comprobando que las aves tenían la misma alimentación (restos de alimentos) que la de un hospital en el que los casos de Beri-beri eran muy frecuentes, cuadro que desapareció al cambiar la alimentación de los animales, por lo que dedujo que se debía a una carencia.

Comprobó además que tanto en el hombre como en las aves predominaba la alimentación a base de arroz descascarillado y que la adición de la cascarilla evitaba o curaba si ya se había presentado la enfermedad.

Hay que precisar, como señalan GARCIA VALDECASAS (62) y MATEO TINAO (100) que el término arroz descascarillado es erróneo y que debería decirse "arroz perlado", pues nunca el arroz se ha comido con cáscara, lo que ocurrió es que la introducción de nuevos métodos y maquinaria despojaba al arroz no sólo de la cáscara, sino también del pericarpio y la membrana en donde hay gran cantidad de vitamina B1. Con éstos procedimientos los granos de arroz quedaban muy pulidos y brillantes, de ahí el nombre de

"arroz perlado" pasando el principio antiberiberi al salvado de arroz.

La enfermedad apareció de forma epidémica en las Indias Orientales achacándose incluso a un factor infeccioso (MONTES) (105), ésta afectaba sobre todo a la población indígena, empeorando en aquellos casos en los que el arroz era el alimento casi exclusivo.

La mortalidad era grande, del 50 %, y en las cárceles del 100 %, ya que el arroz era el alimento exclusivo. Por ello se decía entonces que ir a la cárcel era ir a la muerte.

EIJKMAN (49) consiguió curar las manifestaciones del Beriberi con la adición de salvado de arroz.

HOPKINS (74) en 1907 en experiencias en ratas con dietas completas, ya que contenían los principios nutritivos y sales conocidos hasta entonces, comprobó que dejaban de desarrollarse y morían, pero adicionando leche fresca se desarrollaban normalmente, de lo que dedujo que en la leche había una o varias sustancias necesarias para el nacimiento y desarrollo.

Por éstos estudios se les concedió el premio Nobel en 1929 a EIJKMAN y HOPKINS (50).

En los años 1911-1913 FUNK (61) obtuvo el primer concentrado activo frente al Beriberi, aislando del salvado de arroz una sustancia cristalina que curaba el Beriberi experimental. A ésta sustancia que contenía nitrógeno básico y que se creyó que era una amina y esencial para la vida FUNK (61) la denominó "VITAMINA", nombre que se generalizó para todas, lo que es impropio, pues muchas de ellas ni son aminas ni siquiera tienen nitrógeno, pero el nombre ha sido sancionado por el uso.

Varios años después, en 1920, la denominada vitamina B (Mc COLLUM y KENNEDY) (101) que era hidrosoluble se demostró que era un complejo de sustancias, y que las propiedades antineuríticas desaparecían con el calor, consumiéndose la actividad sobre el crecimiento y frente a la pelagra de la rata (EMMET y LUKOS) (51). Había por tanto dos factores, uno termolábil que se denominó vitamina B1 y otro termoestable, factor antipelagra y de crecimiento, vitamina G o B2, aunque posteriormente fue cuando se demostró que el verdadero complejo era ésta última vitamina de la que se han ido deslindando:

Vitamina B2 Lactoflavina o Rivo flavina.

Vitamina PP o antipelagrosa.

Vitamina B6 o Piridoxina.

Vitamina B12 o Cianocobalamina.

Vitamina B15 (ácido Pangámico).

Vitamina B4 (factor leucocitario).

Vitamina B* (ácido Pantoténico).

Vitamina H (ácido Paraaminobenzóico).

Vitamina M (ácido Fólico).

La fórmula de la vitamina B1 fue descrita en 1925 por WILLIAMS y WINDAU (163,164).

En España las primeras referencias sobre el Beri-beri (al igual que el Kala-Azar) se la debemos a un médico granadino, el doctor FIDEL FERNANDEZ MARTINEZ que publicó la primera observación en 1918 en la Medicina Ibero (56).

2.2. BIOQUIMICA

La tiamina está formada por dos mitades, un ciclo pirimidínico, bisustituído por un radical metil y por una función amina primaria y una segunda mitad que es un ciclo tiazólico con azufre, también bisustituído por un grupo beta hidroxietil y por un radical metilo. Las dos mitades están relacionadas por un puente metileno que es la parte débil de la molécula, lo que explica su labilidad al calor.

El lugar activo se localiza en el carbono 2 del núcleo tiazólico. (fig.1).

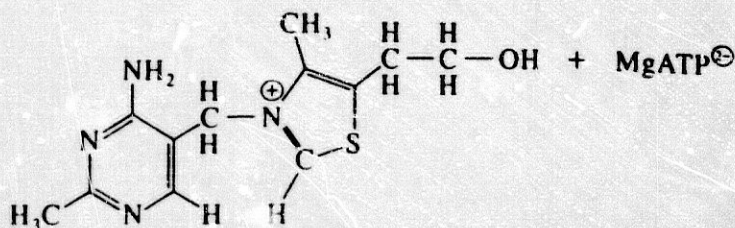


Figura 1.- Fórmula de la Tiamina.

La denominación Tiamina alude a la estructura:

- Función básica azotada (amina 3)
- Función azufre (tia 4)

Habitualmente se presenta bajo la forma de clorhidrato, como cristales blancos, inodoro, hidrosoluble, sensible a la oxidación, de reacción básica, termolábil, esterificable sobre su función alcohol primaria.

Tiene un espectro de absorción característico a la luz

ultravioleta.

Es activa sólo bajo la forma de pirofosfato de tiamina (TPP) o cocarboxilasa-.

La actividad vitamínica necesita de la existencia de varios grupos químicos:

- Grupo hidroxietil que será fosforilado.
- Función amina primaria del núcleo pirimidínico.
- Átomo de hidrógeno sobre el carbono no sustituido del núcleo tiazólico.
- Integridad del puente metileno.

En la síntesis original de las vitaminas las mitades pirimidínica y tiazol se formaron separadamente y después se acoplaron.

La 4-hidroxipirimidina fue sintetizada en una reacción entre acetamida y un derivado etil-2-etoxil-1-formilpropionato, la 4-hidroxipirimidina tras una serie de pasos se convirtió en 2-metil-4-amino-5-bromometilpirimidina. La mitad tiazol fue sintetizada mediante la reacción del 3-acetil-3-cloropropanol con tioformamida.

Una síntesis alternativa ha sido propuesta por TODD (145) que sintetizó la pirimidina con una cadena lateral que podía reaccionar con un segundo componente para formar el anillo tiazólico. Condensando el etil-1-etoximetileno-1-cianoacetato con acetamida hasta la forma de 5-ciano-4-hidroxi-2-metilpirimidina, la cuál pasa a 2-metil-4-amino-5-aminometilpirimidina que reaccionando con ditioformato potásico produce 2-metil-4-amino-5-tioformamida-metilpirimidina. La condensación de éstos compuestos con 3-acetil-3-alopropanol produce tiamina.

2.3. PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS

La tiamina es una vitamina hidrosoluble bajo la forma de clorhidrato, cristaloides que forma agujas blancas o amarillentas.

Soluble en agua y menos en alcohol; insoluble en solventes de las grasas (cloroformo, acetona, etc).

Es termolábil, desnaturizándose a 100°C en medio acuoso y alcalino, de ahí que se destruya en gran parte por los procedimientos culinarios, los cuerpos reductores como la cisteína protegen de ésta desnaturización.

Su olor es parecido al de las nueces. Su absorción por los rayos ultravioleta se realiza en las ondas 2.350 y 2.670 Angstrom.

La oxidación conduce a la formación de tiocromo, sustancia amarilla pálida, de fluorescencia azul, lo que permite su identificación y evaluación.

La oxidación mayor, el calor o la acción de las tiaminasas conducen a una rotura de los puentes de metileno entre los dos anillos cíclicos.

El pirofosfato de tiamina es sensible a los cambios de Ph. El clorhidrato de tiamina es estable en solución ácida a Ph 4, degradándose en solución neutra o alcalina.

La tiamina es una base débil, pudiendo dar una sal, el clorhidrato de tiamina. También puede esterificarse formándose pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa, lo que se realiza principalmente en el hígado.

2.4. METABOLISMO

2.4.1. ABSORCION

En la rata, la absorción ocurre principalmente en el duodeno y yeyuno proximal, en la especie humana en yeyuno e íleon. Intervienen los siguientes mecanismos: (RINDI) (126) (HOYUMPA) (75,77).

- A.) Transporte Activo: las glándulas suprarrenales intervienen y favorecen la fosforilación y la adrenalectomía la dificulta. (LAZAROW) (87). El proceso activo se realiza contra un gradiente de concentración y ocurre con pequeñas concentraciones de tiamina, necesitando la intervención de un mediador. (RINDI) (126).
- B.) Difusión pasiva: ocurre con altas concentraciones de tiamina. La absorción diaria máxima es de 2-5 a 8-15 mg en 24 horas. Para THOMSON (143) es de 4.77 mg tras una sobrecarga oral de 20 mg.

La absorción se ve favorecida por la alimentación, al parecer en relación con la poca estabilidad de la tiamina en el medio alcalino duodenal. El etanol interfiere dicha absorción. (BREEN) (25)

2.4.2. FOSFORILACION

Se realiza merced a una tiamín-pirofosfoquinasa, transformándose en una forma activa, el pirofosfato de tiamina (TPP) o cocarboxilasa, ésto aunque puede realizarse en cualquier parte del organismo, es el hepatocito la célula principalmente implicada.

- El DPP -difosfato de tiamina- en presencia de ATP se transforma en trifosfato de tiamina TTP.
- El TPP actúa como coenzima, el TTP como neurotransmisor.

2.4.3. DIFUSION Y TRANSPORTE

La tiamina circula en sangre bajo dos formas:

- Fosforilada (3/4 partes), ligada a la albúmina.
- Libre (1/4 parte).

El exceso de la forma libre se elimina por la orina.

El transporte a través de las membranas celulares se basa en la especificidad de las fosfatasa limitantes de membrana, por lo que determinadas células sensibles a la depleción efectúan una prioridad sobre áreas menos vitales.

La concentración en los siguientes fluidos y tejidos orgánicos es variable:

Sangre total	20-75 micras /l
Suero	18-62 micras /l
Líquido cefalorraquídeo	3-12 micras /l
Hematíes	80 micras /l
Leucocitos	675 micras /l

Los hematíes y los leucocitos son muy ricos en la forma fosforilada.

La difusión en los tejidos es muy fácil, encontrándose en forma de pirofosfato de tiamina, los órganos más ricos son:

Miocardio	2-3 micras /g
Hígado	1 micras /g
Sistema Nervioso	1 micras /g
Riñón	1 micra /g

El contenido total de tiamina en el organismo es de 25gr, pero no existe casi ninguna almacenada debido a la rapidez de eliminación, de ahí que las carencias sean muy frecuentes, afectando a los órganos y tejidos en donde se encuentra en mayor concentración: corazón, hígado, sistema nervioso, hematíes, etc. De ello deriva que un déficit de absorción, aumento de las necesidades o aumento en la eliminación determinen hipovitaminosis de no ser rápidamente controladas.

El transporte y paso a los tejidos está regulado por fosfatasas de las membranas.

2.4.4. ELIMINACION

Se elimina bajo la forma de diferentes metabolitos -pirimidínica o tiazólica- (2-5 dietil-4-amino-pirimidina).

La reabsorción influye considerablemente en la eliminación, por lo que el estudio de los metabolitos nos orienta en aquellas personas en las que la reabsorción tubular está deteriorada.

La degradación pirimidínica o tiazólica es limitada, por lo que una sobrecarga de tiamina sólo hasta ciertos límites, se elimina bajo la forma de éstos derivados y el resto lo hace como tal tiamina, de ahí que los productos de degradación puedan utilizarse indirectamente como un índice de déficit tiamínico.

Pequeñas cantidades de tiamina se eliminan por las heces y por la secreción sudoral.

2.5. PAPEL BIOLÓGICO DE LA TIAMINA

Bajo la forma de pirofosfato de tiamina (TPP), participa en diversas reacciones enzimáticas:

2.5.1. Descarboxilación Oxidativa de los Ácidos Alfa-Cetónicos.

Con intervención de complejos polienzimáticos y múltiples cofactores. En el complejo intervienen tres enzimas:

- A) Piruvato-decarboxilasa que se une al pirofosfato de tiamina y da lugar a la liberación de CO₂ y a la formación de acetaldehído activado fijado sobre el TPP.
- B) Dihidroliposil-transcetilasa que transfiere el acetaldehído activo del TPP al ácido lipoico (2º cofactor) formándose ácido acetil-dihidrolipoico y reliberándose el complejo TPP-piruvato-decarboxilasa.

En una segunda fase el grupo acetil es transferido del ácido lipoico sobre el coenzima A (3º cofactor) para liberar una molécula de Acetil CoA.

- C) Lipoamida-deshidrogenasa que reoxida el ácido deshidrolipoico reducido en ácido lipoico, dependiendo del FAD (4º cofactor) reducido a FADH₂, el cual se reoxida por una molécula de NAD (5º cofactor).

Este conjunto de reacciones de los hidratos de carbono y del metabolismo intermediario están reguladas por un complejo sistema de fosforilación, desfosforilación, inactivación de la piruvato deshidrogenasa, activación de la piruvato deshidrogenasa, fosfata-

sas.

La descarboxilación oxidativa del alfa-cetoglutarato en succinil-CoA en el ciclo tricarboxílico de Krebs está catalizada por un complejo multienzimático similar.

2.5.2. Reacciones de Transcetolización.

La tiamina en forma de TPP tiene un importante papel en la degradación de los glúcidos en la vía de las pentosas.

La transcetolasa está en diversos tejidos: hígado, corazón, riñón, sistema nervioso, intestino, hematíes, etc.

Las reacciones ocurren en la vía de las pentosas según se exponen en la fig.2.

La vía de las pentosas, aunque es energéticamente menos rentable que la vía glicolítica, tiene doble interés:

1. Es muy importante en la síntesis de ácidos nucleicos y nucleótidos.
2. Proporciona a las células $NADPH_2$, que tiene una importancia primordial en diferentes reacciones metabólicas:
 - a) En los hematíes mantiene la actividad de 2 enzimas: diaforasa y glutatión reductasa.
 - b) En la síntesis de lípidos, esteroides y ácidos grasos.
 - c) En varias reacciones de hidroxilación.

La reacción de transcetolización necesita la unión de TPP a la apotranscetolasa para formar el complejo holotranscetolasa activo.

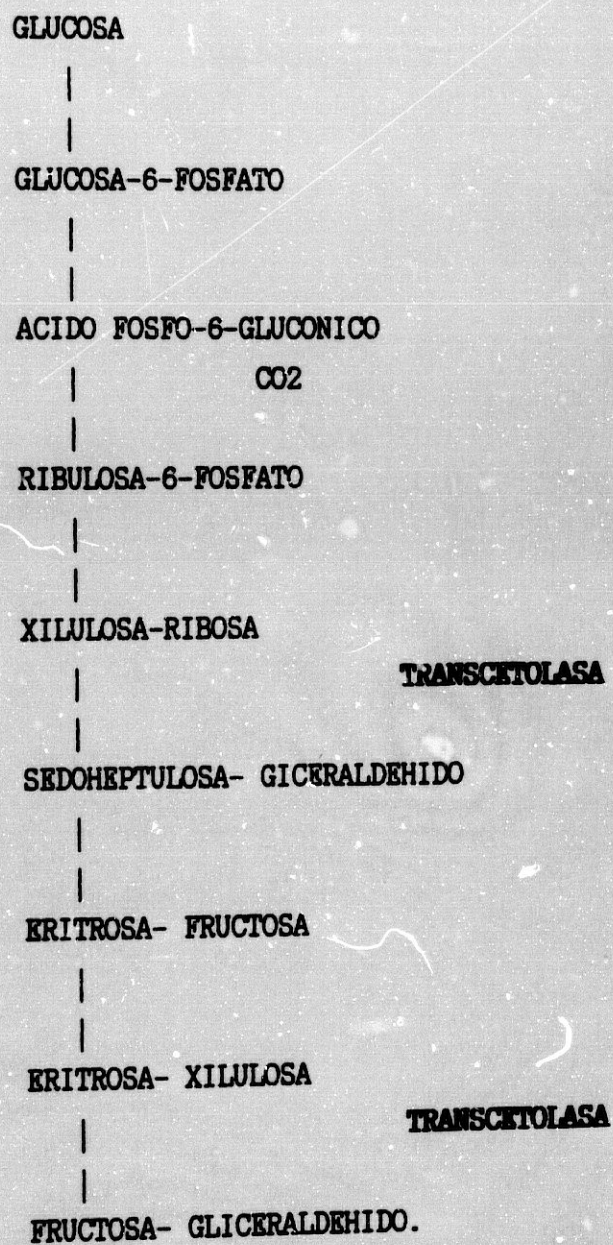
REACCIONES DE TRANSCETOLIZACION TIAMINO-DEPENDIENTES

Figura 2.- Via de las Pentosas.

2.6. NECESIDADES NUTRICIONALES

Según la OMS y la FAO las necesidades mínimas diarias son de 0.5 mg/1000 Kcal de aporte.

Estos mismos organismos recomiendan como dosis diaria en el adulto de 1-1.5 mg. Las necesidades en las siguientes edades son las que se exponen en el Cuadro III.

Hay que tener presente algunos hechos fundamentales:

- A) Carencia de depósitos orgánicos, lo que justifica aportes diarios suficientes pues los excedentes se eliminan si el organismo está saturado. De lo contrario se producen rápidamente fenómenos carenciales.
- B) Las necesidades dependen del tipo de alimentación, proteica, lipídica o hidrocarbonada. Los regimenes ricos en glúcidos (sobre todo monosacáridos) aumentan las necesidades de tiamina, éste hecho tiene gran interés en el caso de alimentación parenteral, sobre todo a base de dextrosa.

Las necesidades aumentan también en el lactante, durante la gestación y en estados hipercatabólicos.

Se ha calculado que para cada 4,400 Kj de energía se necesitan 0.33 mg de tiamina, por lo que el Consejo de Nutrición Nacional en EEUU (39) recomienda una ingesta de 0.5 mg/4,400 Kj, en ancianos se recomienda 1 mg/día, en la gestante 2 mg/día y en los casos de alimentación parenteral 5 mg/día.

2.7. FUENTES NATURALES

Son predominantemente exógenas, aportándose normalmente con la alimentación.

Los alimentos más ricos en tiamina son: levadura de cerveza (1-7 mg/100g), granos de cereales (arroz, trigo, etc) y sobre todo la cutícula de ellos, el pan integral, la soja, etc.

La elevada concentración en el pericarpio de los cereales explica que la disminución de ésta vitamina esté en relación con la forma de extracción.

Las frutas y legumbres verdes son pobres en tiamina, en cambio, las leguminosas son ricas.

El aporte de origen animal proviene principalmente de las carnes de cerdo, hígado, riñones, huevos, leche.

Algunos pescados contienen tiaminasas (arenque, carpa, etc).

La congelación no modifica el contenido de tiamina de los alimentos. El calor y la solubilidad en agua determina que la mayoría de los alimentos cocinados contengan poco o nada de tiamina. El calentamiento y un Ph de 7 destruyen toda la tiamina, la adición de un buffer de fosfatos protegen en parte (60%). La pasteurización y esterilización también anulan, en parte, la tiamina.

La idea de que la dieta occidental sea pobre en ésta vitamina ha hecho que algunos alimentos de gran consumo se suplementen con dicha vitamina: cereales para desayunos, leche, etc.

En las fuerzas nacionales americanas, el consumo de tiamina en la dieta es:

Cereales.....	3.34 mg/kg.
Carne y pescado.....	2.94 mg/kg.
Vegetales.....	1.14 mg/kg.

Hay una pequeña síntesis endógena a partir de las bacterias intestinales (sobre todo cecales).

2.8. ANTAGONISTAS

Hay tres tipos de antagonistas:

1. Los que desplazan la tiamina, pero sin actividad de coenzimas.
2. Los que se adhieren a la molécula de tiamina: tiaminasas.
3. Las sustancias de actividad antitiamínica directa.

2.8.1. ANTAGONISTAS DESPLAZANTES.

La mayoría tienen el grupo hidroxietil, destacando por su importancia la piritiamina, oxitiamina, 2-metil-tiamina, 2-butil-tiamina, 2-butilpiritiamina, oxipiritiamina, 2-etiltiamina, etc.

2.8.2. ANTAGONISTAS POR ADHERENCIA: TIAMINASAS.

Las tiaminasas son sustancias que se encuentran en algunos pescados de agua dulce o salada (arenque, carpa, etc.) mariscos y en algunas bacterias (bacilo tiaminolítico y clostridium tiaminolítico).

Se distinguen dos tipos de tiaminasas:

- Tiaminasa I (tiamina base 2-metil-4-aminopirimidina-5-metiltransferasa).
- Tiaminasa II (tiamín hidrolasa)

Las tiaminasas producen con frecuencia enfermedad por carencia en algunas especies animales, especialmente rumiantes

(ganado vacuno, carneros, etc.), y sólo raras veces en la especie humana.

2.8.3. ANTITIAMINAS DIRECTAS.

La principal antitiamina es el ácido tánico, del que es muy rico el té (especialmente las hojas de té fermentadas que se consumen mascadas), también las nueces contienen gran cantidad de ácido tánico.

"In vitro" el ácido tánico actúa inhibiendo a la tiamina en dos fases:

La 1ª es O₂ independiente y de cinética muy rápida; La 2ª es O₂ dependiente también rápida, el ácido ascórbico actúa como protector al bloquear la reacción.

2.9. ALLITIAMINAS

Son unas sustancias que se encuentran en las plantas, especialmente el jugo de ajo, que inactivan la acción de la tiamina.

Entre las más importantes están los derivados alkyl y propyl-disulfido y los derivados 5-acyl, 0-5-diacetil y ciclo carbotiamina.

Todas ellas son lipotrópicas y se absorben a nivel de intestino.

2.10. TOXICIDAD

En condiciones de normalidad fisiológica y administrada por vía oral, es imposible un ascenso importante de la concentración sérica de vitamina B1, debido al mecanismo de "absorción limitada".

Administrada por vía parenteral en algunas ocasiones ha determinado en el hombre cuadros de shock anafiláctico y en animales de experimentación dosis elevadas de tiamina causan la muerte por depresión del centro respiratorio.

Dosis letales han sido estimadas en diversos animales:

Ratas.....	250 mg/kg.
Ratones	125 mg/kg.
Conejos.....	300 mg/kg.
Ferros.....	350 mg/kg.

2.11. CONSECUENCIAS DEL DEFICIT DE TIAMINA A NIVEL DE SNC Y CORAZON

2.11.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La fuente energética principal del sistema nervioso central es la glucosa, siendo variable en relación con la edad, así el recién nacido responde al 65 % del metabolismo basal y en el adulto desciende al 23 %.

La tiamina está íntimamente relacionada con el metabolismo de la glucosa tanto aerobio (ciclo de Krebs) como anaerobio (ciclo de las pentosas), de ahí la vulnerabilidad del sistema nervioso a los déficit.

La acción no sólo es directa, sino también al parecer por intermedio de las membranas excitables (BARCHI, SINCLAIR, BARBIER) (14,139,14). Además la tiamina tiene un papel mediador a nivel del sistema nervioso parasimpático, hecho demostrado por GIBSON (63) y PLAITAKIS (119,120) implicándola en la síntesis de acetil-colina. Incluso COOPER (40) utilizando tiamina ha demostrado la existencia de TPP en el axolema y vaina de Schwan.

2.11.2. CORAZON

El miocardio en reposo obtiene el 70 % de su energía a partir de la oxidación de los ácidos grasos y el 30 % restante de la glucosa y del glucógeno miocárdico.

Con el ejercicio el 80 % de su energía deriva del glucógeno y de la glucosa circulante y sólo una pequeña parte se oxida a Acetil-CoA.

El déficit en TPP tiene consecuencias a nivel de la oxidación de la glucosa (desciende la actividad PDH) y de la oxidación de los ácidos grasos (descenso de la actividad del ciclo de Krebs).

2.11.3. BERIBERI SECO

Se caracteriza típicamente por una polineuritis que afecta predominantemente a extremidades inferiores, hay parálisis flácida simétrica con disminución o abolición de reflejos tendino-periós-ticos.

El comienzo es con manifestaciones sensitivas parestésicas de predominio nocturno. Hay gran atrofia muscular. Habitualmente se han señalado parálisis de otros nervios como el recurrente laríngeo, el extensor del pulgar (LONSDALE) (95).

2.11.4. BERI-BERI HUMEDO

Su expresión clínica fundamental son los edemas consecuencia de la miocardiopatía beribérica con disnea de esfuerzo, palpita-ciones, molestias dolorosas pericárdicas.

CUADRO I

Frecuencia De Síntomas Y Signos Precoces Determinados
Por Una Deficiencia de Tiamina.

SINTOMAS O SIGNOS	SUJETOS CONTROL (n=9)	SUJETOS B1 DEPLECCIONADOS (n=10)
Fatiga	3	6
Irritabilidad	1	5
Hiperestusias	3	7
Hipoestusias	1	0
Sensibilidad en Pantorrillas	0	1
Disminuidos en Tobillo	0	0
Tirones	0	0

CUADRO II

Resultados De Marcas Estándares En Un Inventario de Personalidad Multifásico De Minesota en 9 Controles Y 10 Sujetos Tiempo-depleccionados A Las 0 Y 4 Semanas De Estudio.

SEMANAS DE ESTUDIO	CONTROLES		DEPLECCIONADOS	
	0	4	0	4
Hipocondria- sis	48.6 (8.1)b	46.9 (7.9)	48.4 (4.7)	45.6 (4.7)
Depresión	45.9 (7.5)	48.1 (8.4)	59.3 (13.7)	55.8 (9.3)
Histeria	58.9 (5.1)	57.4 (5.1)	54.5 (8.0)	54.1 (8.0)
Desviación Psicopática	58.8 (10.2)	58.4 (10.0)	52.0 (13.1)	51.8 (14.6)
Masculinidad Feminidad	69.9 (8.3)	66.9 (11.9)	67.1 (10.5)	64.7 (9.4)
Paranoia	55.6 (8.3)	55.9 (6.8)	50.3 (5.7)	53.6 (6.3)
Psicastenia	51.7 (9.1)	52.2 (11.6)	54.0 (9.3)	48.9 (9.6)
Esquizofrenia	53.4 (8.8)	52.0 (9.7)	51.2 (8.6)	49.9 (10.7)
Hipomanía	67.4 (10.2)	62.1 (8.1)	51.5 (5.6)	51.3 (6.7)
Introversión Social	45.7 (6.5)	45.6 (7.6)	52.9 (9.9)	48.5 (7.4)

Sin factores de corrección. bmedia (SD).

CUADRO III**NECESIDADES DIARIAS DE TIAMINA EN FUNCIÓN DEL APORTE CALÓRICO**

(Basado en la FAO, Comité Mixto de Expertos FAO/OMS y las tablas de Alimentación y Nutrición, 1968-1974).

	EDAD(años)	Cal/día	B1 mg/día
RECIEN NACIDOS	0 - 1/6	120/kg	0.2
	1/6 - 1/12	110/kg	0.4
	1/12 - 1	1,000	0.5
NIÑOS	1 - 2	1,150	0.6
	2 - 3	1,300	0.6
	3 - 4	1,450	0.7
	4 - 6	1,700	0.8
	6 - 8	2,100	1
	8 - 10	2,500	1.1
MUCHACHOS	10 - 15	3000	1.5
	16 - 19	3,600	1.5
MUCHACHAS	10 - 15	2,600	1.2
	16 - 19	2,400	1.2
ADULTOS	Hombre	3,200	1.3
	Mujer	2,300	1
EMBARAZO		2,500	+ 0.1
LACTANCIA		2,500	+ 0.5

2.12. METODOS DE DETERMINACION

Las técnicas de determinación se pueden agrupar en las siguientes categorías:

1. Medida directa de la concentración sanguínea.
2. Medida de la excrección urinaria.
3. Medida de los productos metabólicos que aparecen o se alteran en los estados deficitarios.

2.12.1. METODOS DIRECTOS.

2.12.1.1. ENSAYOS BIOLÓGICOS EN ANIMALES.

Fueron los primeros métodos que se desarrollaron, aprovechando los efectos curativos de la tiamina en situaciones deficitarias, así tenemos el efecto desarrollado sobre la neuropatía en palomas deficitarias. (KINNERSLEY) (83).

Otros se basan en una acción sobre el crecimiento en ratas deficitarias en tiamina (FRANKE) (59). En ratas jóvenes con dieta a la que se adiciona tiamina resulta en una ganancia de peso.

El test de la bradicardia se basa en el estudio de la frecuencia cardíaca de ratas deficitarias con polineuritis tras la administración de tiamina. (EDWIN) (48).

2.12.1.2. ENSAYOS BIOLÓGICOS EN MICROORGANISMOS.

Son múltiples los métodos microbiológicos que aprovechan la acción de la tiamina sobre el crecimiento de algunos hongos, así el *Phycomyces Blakeslecamus* (SCHOEPFER) (135), o sobre bacterias, así el *Streptococcus Salivaris* (NIVEN) (112), *Lactobacillus Viridescens* (DEIBEL) (46), *Kloekera Brevis* (HOOF-JORGENSEN) (72), *Ochromonas Danica* (BAKKER) (10), *Lactobacillus Fermenti* (SARETT) (130), éste último es de los más sensibles, habiéndose incluso automatizado.

2.12.1.3. MÉTODOS QUÍMICOS.

TEST DEL TIOCROMO. Es el más utilizado. (HENNESSY) (71) basado en la oxidación de la ferricianida de la tiamina a tiocromo, produciéndose una intensa fluorescencia azul en ultravioleta que puede ser interferida con algunas sustancias como la n-metilnicotinamida. (MICKELSON) (104), (NAJJAR) (109), éste test es de poca sensibilidad, aunque se ha perfeccionado mediante la utilización de cromatografía de intercambio aniónico (WALDELINGL) (157).

Los métodos colorimétricos basados en el acoplamiento de la p-aminoacetofenona sobre la tiamina tienen inconvenientes al presentarse interferencias de color con el ácido ascórbico, el ácido úrico, etc. (MELNICK) (102), (PREBLUDOS) (122). También son poco sensibles el test del Formaldehído Diazotizado (KINNERSLEY) (83) y el del Azul de Bromotimol (GUPTA) (67).

2.12.1.4. TEST URINARIOS.

Numerosos test se basan en la excreción urinaria de tiamina tras sobrecarga. Los pacientes excretan menos de 20 mg en 4 horas tras la dosis de sobrecarga, pero hay numerosas variaciones

dependiendo de la absorción intestinal, intercambio renal, volumen de orina, repleción vesical de orina, oscilaciones en la dosis administrada. (LOOS) (97), (JOHNSON) (80), (PEARSON) (116).

2.12.1.5. TEST CROMATOGRÁFICOS.

Son numerosos:

- Cromatografía en capa fina (BICAN-FISTER) (20).
- Cromatografía de intercambio iónico (SACCANI) (129).
- Cromatografía de alta resolución (CALLMER) (32), (BON-TEMPS) (24), (WIELDKERS) (160).
- Electroforesis de alto voltaje (PANJIPAN) (115).

2.12.2. MÉTODOS INDIRECTOS.

2.12.2.1. PIRUVATO Y LACTATO.

La tiamina juega un papel clave en la decarboxilación oxidativa del piruvato, alfa-cetoglutarato y alfa-cetoácidos ramificados.

El déficit determina un acumulo sanguíneo o aumento de la eliminación urinaria de éstos metabolitos o de sus precursores, aunque no hay correlación entre las concentraciones de tiamina y el piruvato. (SINCLAIR) (139).

Las unidades de tiamina están también en relación con el aporte de glucosa y con la elevación de lactato y piruvato, aunque no se ha protocolizado la sobrecarga. (SAUDUBRAY) (133).

Pero la elevación del lactato y piruvato se presenta en otras múltiples situaciones como infecciones, anoxia, shock,

enfermedades cardiovasculares, hepatopatías, etc.

2.12.2.2. TRANSCETOLASA ERITROCITARIA.

Es una enzima que se encuentra en diversos tejidos: hígado, riñón, músculo esquelético, sistema nervioso, corteza adrenal, hematíes, etc.

Actualmente se considera la determinación de la TK eritrocitaria el mejor test para evaluar el déficit de tiamina.

El estudio basal y la activación tras la adición de pirofosfato de tiamina -Efecto TPP- es lo que se utiliza.

Se han descrito numerosos métodos cuya base radica en la reacción que exponemos en la fig.2. Los más defendidos son:

ENGLHARDT-GOLKEL (52).

DREYFUS (47).

BRIN (28).

VO-KHACTU (156).

NICHOLAS (111).

WILLIAMS (161).

VAN ZANTEN (137).

LENNIS (92).

2.13. TRANSKETOLASA

Es una transferasa cuyo número de código es EC 2-2; 1-1, enzima dotada de amplia especificidad y que en la vía de las pentosas fosforadas cataliza las reacciones: fig.2.

La enzima no se detecta en el suero, sí en cambio en hematies y leucocitos; requiere como cofactor el pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa).

WOLFE (165) demostró en una serie de casos de encefalopatía de Wernicke, utilizando sustratos de glucosa marcada con C14, una disminución de la actividad de la TK.

BRIN (28) utilizó como sustrato ribosa-5-fosfato y tras incubación con hemolisado de glóbulos rojos se determinó la pentosa residual y la hexosa formada, mediante colorimetría con orcinol y antrona respectivamente.

DERYFUS (47) provocó una hemólisis tras repetidas congelaciones y descongelaciones.

La sedoheptulosa-7-fosfato formada enzimáticamente se valoró con la reacción cisteína-ácido sulfúrico. El incremento de la actividad tras la administración de pirofosfato de tiamina es lo que se conoce como efecto TPP y se expresa en términos de porcentaje.

2.14. AVITAMINOSIS B1 Y ACTIVIDAD TRANSACETOLASA

La avitaminosis B1 está relacionada con los siguientes estados:

Gestación

Lactancia

Malnutrición

Beri-beri

Beri-beri seco

Beri-beri húmedo

Beri-beri cardíaco

Beri-beri de recién nacido e infancia

Alcoholismo Crónico:

Hepatopatías etílicas

Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff

Otras encefalopatías

Insuficiencia Renal.

Hemodializados

Neoplasias

Alimentos

Hidratos de Carbono

Pescados

Té y Café

Tratamientos

Furosemida

5-Fluoracilo

Anticonceptivos Orales

Otras patologías que responden a la tiamina:

Acidosis Lácticas.

Enfermedad de la orina de olor a jarabe de Arce.

Leucinosis.

Anemias Megaloblásticas tiamín-sensibles.

2.14.1. GESTACION

Los requerimientos de tiamina están aumentados en el embarazo, habiéndose evaluado el ascenso de dichas necesidades en 0.2 mg/día (2-3), ésto hace que los casos de avitaminosis incidan mayormente en las embarazadas, sobre todo multiparas. (VIR) (155).

En mujeres americanas de nivel socio-económico bajo, TRIPATHY (147) ha comprobado un 50% de casos con efecto TPP patológico (por encima del 25%). En Ghana, WATSON (159) también ha encontrado un 50% de casos con efecto TPP por encima del 25%, JACOB (79) en el 20% de mejicanas y VAN DER BERG (149) EN EL 30% de alemanas. También el déficit de tiamina se ha relacionado con la toxemia gravídica (149).

2.14.2. LACTANCIA

Las vitaminas hidrosolubles se eliminan por la secreción láctea. En mujeres malnutridas los suplementos de B1 determinan aumento de la eliminación por la secreción láctea (HENNESSY) (71), de ahí la necesidad de administrar ésta vitamina en la mujeres que dan lactancia, especialmente en las de bajo nivel social.

2.14.3. BERI-BERI

Mucho se ha escrito sobre el Beri-beri (KATSURU) (81), (TRANPHAICHIIR) (146), en los últimos años se está produciendo un importante aumento en el Japón (KAWAI) (82).

En Europa y Norteamérica se describen algunos casos esporádicos: infantiles, agudos (Shoshin) y formas típicas secas o húmedas; En su génesis quizás intervengan no sólo factores carenciales sino un mayor consumo de hidratos de carbono.

En el Japón se están realizando nuevos estudios sobre ésta avitaminosis, así KURIYAMA (85), empleando análisis discriminato-rios en 21 pacientes con Beri-beri, comprueba niveles de B1 y de actividad TK eritrocitaria significativamente más bajos que en 674 controles normales, siendo también el efecto TPP mayor.

2.14.3.1. BERI-BERI SECO: CUADRO CLINICO

Generalmente se presenta en adultos. Se manifiesta con polineuritis y atrofia muscular, los dolores musculares dificultan o imposibilitan la marcha.

Hay disturbios sensitivos: hipoestesias de las extremidades, son progresivos, de comienzo distal. También podemos encontrarnos parestesias, anestesia y signo de Romberg, pudiendo llegar a una anestesia completa.

Los trastornos motores son progresivos y ascendentes. Parálisis flácida de los extensores.

Hay disminución o abolición del reflejo Patelar y Aquileo. (THURHNAM) (144).

2.14.3.2. BERI-BERI HUMEDO: CUADRO CLINICO

En el Beri-beri húmedo los síntomas y signos cardíacos ocupan un lugar prominente., en su forma aguda los describimos aparte como Shoshin Beri-beri, insuficiencia cardíaca aguda que de no corregirla inmediatamente aboca a la muerte precozmente. Aquí nos referimos a la forma subaguda o crónica con disnea de esfuer-zo, de reposo, ortopnea, palpitaciones, ingurgitación yugular, hepatargia con reflujo hepato-yugular,, ascitis y edemas en extremidades predominantemente las inferiores.

Tagicardia, hepatomegalia, dilatación cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco son los datos exploratorios más relevantes. El pronóstico es malo y la respuesta a la tiamina sólo es parcial ante el daño, ya, irreversible. (THURNAM) (144).

2.14.3.3. BERI-BERI CARDIACO: SHOSHIN BERI-BERI

Ade más del Beri-beri cardíaco húmedo clásico de instauración lenta y evolución crónica, hay un Beri-beri Fulminante o Shoshin (sho= afección aguda y shin= corazón, en japonés) (FOND) (57,58). (DELORME) (45).

En Oriente se conoce desde el siglo XVII, representando el 5% de los casos de Beri-beri.

El cuadro clínico es de una urgencia cardio-pulmonar en la que predomina la disnea, agitación y shock.

La disnea es acentuada con polipnea y luego con respiración de Kussmaull. La cianosis es muy acentuada predominando en las extremidades, sobre todo en las zonas distales.

La agitación es grande, el paciente cambia constantemente de posición.

La tensión arterial está descendida y pronto aparece el shock. Los pulsos periféricos están descendidos o abolidos.

Desde el punto de vista biológico hay una gran acidosis metabólica por hiperlactacidemia. La tiamina está descendida.

La evolución sin tratamiento es rápida hacia la muerte, pero cuando se trata conduce, en cuestión de horas o días hacia el éxito.

CUADRO IVBERI-BERI FULMINANTE: CUADRO CLINICO

-
- 1) Dominan las manifestaciones cardio-vasculares.
 - 2) vómitos, a veces precedidos o acentuados por la ingesta alcohólica.
 - 3) Dilatación pupilar.
 - 4) Disnea, taquipnea, palpitaciones. Dolor precordial.
 - 5) Afonía (parálisis de los músculos laríngeos).
 - 6) Reflejos disminuidos.
 - 7) Latido cardíaco visible en región precordial.
 - 8) Latidos pulsátiles en cuello.
 - 9) Cianosis facial más acentuada en inspiración.
 - 10) Aumento de la frecuencia del pulso.
 - 11) Hepatomegalia dolorosa espontánea o a la palpación epigástrica.
 - 12) Aumento del área de percusión cardíaca y desviación del latido de la punta.
 - 13) Aumento de la presión sistólica y descenso de la diastólica con ruido de "pistoletazo" en las arterias.
 - 14) Edemas en piernas y derrame en serosas.
 - 15) Oliguria y/o anuria.
 - 16) Muerte por shock con hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca.

(THURHNAM) (144)

2.14.3.4. BERI-BERI DEL RECIEN NACIDO Y EN LA INFANCIA

Se presenta generalmente de forma aguda.

Los síntomas y signos iniciales son: anorexia, pérdida de peso, trastornos del sueño, náuseas y vómitos, diarrea distensión abdominal, llanto, signos de hipertonia muscular y signos de insuficiencia cardíaca aguda con gran cardiomegalia, bajo voltaje en el ECG y nula respuesta a los cardiotónicos, taquicardia y cianosis.

La evolución suele ser rápida y en la mayoría de los casos mortal, siendo en el sudeste asiático una de las principales causas de muerte perinatal.

Las polineuritis son poco frecuentes; a veces se afectan los nervios oculomotores, hay retraso en el crecimiento y edema subcutáneo.

En la infancia el Beri-beri se asemeja al del adulto.

CUADRO VBERI-BERI INFANTIL: SIGNOS CLINICOS.

<u>SINTOMAS</u>	<u>X</u>
Ronquera	83.5
Taquicardia	83.5
Taquipnea	82.7
Vómitos	80
Oliguria	64.6
Refuerzo del 2º tono pulmonar	63.4
Palidez	53.8
Fiebre	51.4
Suspiros	49.8
Inquietud	46.8
Dispepsia	46.4
Cianosis	40
Blefaroptosis	33.1
Dilatación cardíaca	31.6
Reflejos tendinosos disminuidos	25.9
Reflejos tendinosos aumentados	74.1
Emaciación	25.6
Convulsiones	17.4
Soplo femoral	5

(THURHNAM) (144)

2.14.4. ALCOHOLISMO

Junto con la malnutrición y sobre todo en el mundo occidental la avitaminosis B1 secundaria a etilismo crónico ocupa el primer lugar como agente causal, no en vano Francia, Italia y España son los primeros países del mundo productores de vino y también consumidores de él.

El etilismo crónico es la causa de un sinfín de enfermedades que afectan a múltiples órganos y sistemas: hígado, páncreas, corazón, músculos, sistema nervioso central y periférico, órganos hematopoyéticos, etc.

La influencia del alcohol sobre la tiamina se debe a múltiples factores:

- A.- Interferencia en la absorción a nivel digestivo (HO-YUMPA) (76).
- B.- Mayor aporte de hidratos de carbono.
- C.- Acción tóxica del alcohol y sobre todo del acetaldehído, metabolito intermediario, sobre la TK (ABE) (1).

Incluso se han establecido correlaciones entre la tiamina, TK y alcohol, si bien existen numerosas discrepancias en los casos de enfermedad sobreañadida, sobre todo hepática. (LEEVY) (89), (BAKER) (11).

Interesa en nuestro estudio analizar la avitaminosis sobre todo por su frecuencia en los casos de hepatopatías crónicas y encefalopatías alcohólicas, especialmente en el Wernicke-Korsakoff.

2.14.4.1. HEPATOPATIAS CRONICAS

FENNELLY (55) en un estudio experimental acerca del déficit tiamínico indica que no hay correlaciones entre los niveles de tiamina y la actividad TK eritrocitaria, hecho que se acentúa aún más en los casos de enfermedad hepática.

En ésta ausencia de correlación puede intervenir la liberación de TK de origen hepático que quedaría adherida a los hematíes, de ahí la necesidad de una técnica depurada con varios lavados de los hematíes.

En el estudio de PRESSER (123) en 17 pacientes cirróticos y 31 controles sanos y enfermos no cirróticos que recibían una ingesta adecuada de tiamina, no se encontraron diferencias en la actividad TK y el efecto TPP fue normal, similar en uno y otro grupo. En cambio las concentraciones de lactato y piruvato fueron más altas en los cirróticos que en los controles, indicando que en éste caso no estaban influenciados por la tiamina.

ROSSOUW (127) pone en evidencia que el déficit tiamínico se presenta en el 58 % de las enfermedades crónicas del hígado, siendo la incidencia mayor en los de origen alcohólico que en los no alcohólicos y también demostró que los suplementos dietéticos con 200 mg/día normaliza la transcetolasa y el efecto TPP, éstos datos contrastan con los de MORGAN (107) de 1 sólo paciente deficitario entre 31.

Hay que tener presente que la actividad de la TK eritrocitaria depende de las reservas hísticas y de la capacidad del hígado para convertir la tiamina en su forma coenzimática activa TPP.

En los pacientes deficitarios se restaura la actividad eritrocitaria tras la administración de tiamina, ésta vitamina en forma de pirofosfato es esencial en el metabolismo intermediario.

En el estudio de CAMILO (33) la actividad basal de la TK estaba descendida en el 29.7 % de los casos, siendo el efecto TPP anormal en 6 casos de entre 64 con hepatopatía alcohólica.

De todos éstos estudios se deduce que la transcetolasa eritrocítica, signo bioquímico de avitaminosis B1 y el efecto TPP son anormales con frecuencia en las hepatopatías crónicas, siendo múltiples las causas:

- Ingesta inadecuada.
- Malabsorción intestinal.
- Metabolismo anormal.
- Descenso de las reservas hepáticas.

2.14.4.2. ENCEFALOPATIA DE WERNICKE-KORSAKOFF

En 1881 WERNICKE describió 3 enfermos que presentaban ataxia, oftalmoplejia y embotamiento de conciencia que evolucionaron fatalmente, denominándolos poliencefalitis hemorrágica aguda superior.

Descripciones posteriores relacionaron el Síndrome con el alcohol y confirmaron los hallazgos necróticos de cambios vasculares simétricos con hemorragias, proliferación glial y degeneración neuronal en la sustancia gris ventricular muy acentuada en los cuerpos mamilares.

La relación del síndrome con el déficit en tiamina se conoce desde 1933.

La asociación de encefalopatía de Wernicke con la psicosis de Korsakoff se presenta en pacientes alcohólicos crónicos generalmente con polineuritis etilica.

El Wernicke se caracteriza por parálisis de los movimientos oculares, marcha atáxica y confusión mental y en el Korsakoff predomina la anestesia y la confabulación.

ALAM y VRETUR (3) exponen en el CUADRO IV- las lesiones anatomopatológicas que se encuentran en éste síndrome. Y en el CUADRO V, de THURNHAM (144) exponemos los datos recopilados en 245 pacientes.

El déficit en tiamina en el SN es la base bioquímica de éste síndrome; SELTZER y McDOUGAL (138) alegan que la peculiar distribución de las lesiones es secundaria a una deficiente disponibilidad de tiamina en las distintas regiones cerebrales.

El hecho de que todos los pacientes deficitarios no desarrollen el síndrome aboga por una predisposición más acentuada en europeos.

Estudios en cultivos celulares de fibroblastos por BLASS (21,22) han demostrado una acción ávida y precoz de la TK sobre el pirofosfato de tiamina e incluso alteración de la Constante de Michaelis.

NIXON (113) ha demostrado en los pacientes con Wernicke-Korsakoff una peculiar isoenzima de TK y experimentalmente MUSCHERJEE (108) ha podido desarrollar la encefalopatía mediante la acción inductora de Tolazamida, hipoglucemiante que aumenta la utilización de glucosa por los tejidos.

Teniendo en cuenta los enormes gastos hospitalarios que supone ésta encefalopatía y la posibilidad de prevenirla con la adición de tiamina, CENTERWALL (38) ha analizado el coste-beneficio mediante la adición a las bebidas alcohólicas de hidrocloreto de tiamina, en el estado de Nueva York supondría un ahorro de 53 millones de dólares. (datos año 1978).

Para el tratamiento del W-K se recomienda la administración parenteral de 500 mg de tiamina, la corrección de los trastornos oculares suele ser precoz pero no en cambio la patología neural que suele tardar más e incluso ser incompleta.

CUADRO VILESIONES NEUROPATOLÓGICAS EN EL S. W-K

<u>Alteración</u>	<u>Nº casos</u>	<u>%</u>
Opacificación de leptomeninges	8	13
Atrofia de circunvoluciones	17	27
Disminución del peso encefálico	3	5
Agrandamiento ventrículos laterales	16	26
Agrandamiento 3º ventrículo	12	19
Lesiones cuerpos mamilares	46	74
Hemorragia diencefálica	6	10
Atrofia cerebelo y/o vérmix	10	36

(ALAM F., VRETUR P.)(3)

Las posibles relaciones entre el síndrome de Wernicke y la tiamina se deben a CAMPBELL y RUSSELL en 1941 (34), DUNLOP fue el primero que curó un caso con administración de dicha vitamina, confirmado después por WARDENER (158).

El cuadro clínico se presenta con la siguiente cronología: El primer síntoma es la anorexia persistente, en los días siguientes se presentan vómitos y nistagmo y a continuación aparece el deterioro mental con pérdida del interés por el pasado inmediato, por los sucesos que le rodean, finalmente desorientación, obnubilación y parálisis de los oculo-motores.

En la serie de WARDENER (158) de 52 casos, la clínica fue:

Pérdida del apetito	46 (88%)
Mirada Fija	33 (63%)
Diplopia	23 (44%)
Fotofobia	3 (6%)
Náuseas y Vómitos	31 (57%)
Insomnio	20 (38%)
Vértigo	11 (21%)

Los signos oculares fueron:

Nistagmo	52 (100%)
Paresia/Parálisis Recto externo	14 (26%)
Pérdida Agudeza Visual	2 (4%)
Papiledema	2 (4%)
Anormalidades pupilares	2 (4%)
Ptosis	1 (2%)
Oftalmoplejía completa	1 (2%)
Hemorragia retiniana	1 (2%)

Los cambios mentales fueron:

Cambios emocionales	35 (67%).
Disminución memoria reciente	32 (61%).
Desorientación	24 (46%).
Confabulación y alucinaciones)	13 (25%).
Convulsiones	1 (2%).

Hubo también participación de otros pares y vías del SNC, así:

Trigémino	22 (44%).
Facial	4 (8%).
Auditivo	1 (2%).
Glosofaríngeo	2 (4%).
Vía piramidal	2 (4%).

Además había manifestaciones polineuríticas (27 casos), cardíacas (10 casos), glositis (12 casos), purpúricas (7 casos), etc.

El líquido cefalorraquídeo se estudió en 5 casos y fue normal.

CUADRO VIICUADRO INICIAL EN EL SINDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF
(THURNHAM)(144)

<u>Alteraciones médicas generales</u>	<u>Nº casos</u>	<u>245</u>	<u>%</u>
taquicardia	51		
Alteraciones cutáneo-mucosas	29		
Envejecimiento y/o atrofia papilar	36		
Enfermedad hepática	60		
<u>Trastornos en las funciones cerebrales superiores.</u>	<u>229</u>		
Estado confusional global	56		
Trastornos en la memoria	57		
S. de abstinencia alcohólica	16		
Estupor o coma	55		
Ninguno	10		
<u>Trastornos Oculares</u>		<u>232</u>	
Nistagmus	85		
Parálisis del Recto Lateral	54		
anomalías pupilares	19		
Otras	9		
Ninguna	4		
<u>Ataxia</u>		<u>188</u>	
Marcha	87		
Piernas	20		
Brazos	12		
Palabra	87		
<u>Polineuropatía</u>		<u>230</u>	
Miembros	82		

2.14.4.3. ENCEFALOPATIA NECROTIZANTE SUBAGUDA DE LEIGH

Es un síndrome de etiología muy heterogénea. Existen alteraciones anatómicas y trastornos metabólicos (déficit de piruvato-carboxilasa, piruvatodeshidrogenasa, citocromo C oxidasa, biotidina, etc).

Se han descrito similitudes clínicas y analíticas con la encefalopatía de Gayet-Wernicke (hiperlactacidemia, hiperpiruvicemia, etc.) y su respuesta a la terapéutica también es buena. (LEIGH) (91) (PINCUS) (118) (SAUDUBRAY) (133).

COOPER (40) ha descrito en algunos casos la existencia de una sustancia circulante que inhibe la tiamínpirofosfatofosforil-transferasa.

2.14.5. INSUFICIENCIA RENAL

En pacientes con insuficiencia renal y uremia es muy frecuente la presentación de neuropatía periférica, en cuya génesis intervienen numerosos factores bautizados globalmente como "toxinas" urémicas. También es muy conocida la influencia de la tiamina en la conducción nerviosa. La forma más común de avitaminosis B1 - Beriberi - cursa con polineuropatía.

La transcetolasa, enzima esencial de la vía de las pentosas fosfato, juega un importante papel en la integridad y función de la mielina y en los casos de déficit se produce su degradación.

LONERGAN (93) ha sugerido que el mecanismo de la neuropatía urémica es similar al del Beri-beri, indicando que la inhibición de la TK es el factor fundamental, para ello se basa en los descensos que se presentan en los hematíes y en el tejido nervioso de los pacientes urémicos (KURIYAMA) (86). El efecto TPP es mucho

más alto en los urémicos que en los controles normales, aunque no hubo diferencias significativas entre los que tenían insuficiencia renal con o sin neuropatía. El efecto TPP aumentado en la IRC ha sido confirmado por MESTYAN (103).

STERZEL (140) ha demostrado que la TK del tejido nervioso es inhibida por el plasma de pacientes con insuficiencia renal, inhibición que osciló entre el 10-84% de 31 de los 35 pacientes estudiados.

También LONERGAN (94) ha demostrado que la diálisis influencia la actividad TK, mejorando en el sentido de descenso del efecto TPP (pasando del 43% al 34.2%), al parecer en relación con la eliminación de inhibidores, quizás el más importante sea el ácido guanidínsuccínico, éstos datos han sido confirmados por BLUMBERG (23), aunque RAMIREZ (124) en una corta serie no lo ha podido demostrar.

2.14.6. NEOPLASIAS

Las interrelaciones entre neoplasias malignas y tiamina son muy estrechas y ello en base a una multiplicidad de factores: anorexia, déficit en la absorción, interferencias medicamentosas, anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono, etc.

BARTLEY (15) ha demostrado que los pacientes con enfermedad neoplásica tienen, en gran proporción, tendencia a desarrollar déficit en tiamina. BASU (17) en enfermos con carcinoma bronquial y cáncer de mama ha comprobado un mayor ascenso del efecto TPP (10.2% y 14.5%) que en los controles normales y siguiendo los criterios de DREYFUS (47) los ascensos fueron normales en el 52% de los cánceres bronquiales y en el 65% de los de mama, el autor aboga por un defecto en la conversión de tiamina en pirofosfato de tiamina. Por su parte ASKOY (4) analizando evolutivamente la TK en

pacientes tratados con 5-Fluoracilo, ha comprobado déficit secundarios que se corregían con la adición de tiamina. Estudios in vitro de éste citotóxico han evidenciado impedimentos en la fosforilización de la B1, necesarios para convertir a dicha vitamina en su forma activa (pirofosfato de tiamina).

BASU (16) también ha comprobado que la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado, a pesar de recibir suplementos de B1, tienen déficit.

2.14.7. ALIMENTOS

WATSON (159) en el 45% de hombres ghaneses estudiados, consumidores de dietas muy ricas en hidratos de carbono, ha comprobado la actividad TK basal baja e importantes ascensos en el efecto TPP.

En países orientales con consumo exagerado de ciertos pescados (arenque, carpa, etc) que contienen gran cantidad de tiaminasas también se presentan gran número de casos de avitaminosis B1 con importantes descensos de la actividad TK eritrocitaria. (60).

Efecto antitiamínico se han señalado también con el té y café (44).

Algunas bacterias intestinales son capaces de elaborar tiaminasas: *Bacillus Tiaminoliticus*. (60).

2.14.8. MEDICAMENTOS

Varias drogas tienen efectos adversos sobre el metabolismo de la tiamina. La furosemida, ampliamente usada como diurético,

aumenta considerablemente la excrección de tiamina por la orina (YUI) (168).

El 5-Fluoracilo, agente citotóxico, impide la fosforilación de la tiamina (BASU) (17) y en los neoplásicos tratados con él, se presentan avitaminosis secundarias. (ASKOY) (4).

Los anticonceptivos orales, han sido igualmente incriminados en los déficit tiamínicos, de éste modo disminución en la TK ha sido comunicada por AHMED (2) y BRIGS (26) en mujeres que toman dicha medicación.

2.14.9. ACIDOSIS LACTICAS

2.14.9.1. ACIDOSIS LACTICAS CONGENITAS B1 SENSIBLES

Se han descrito algunos casos de pacientes pediátricos con alteraciones deficitarias del metabolismo del piruvato que responde a la tiamina.

Los niños en los que se ha descrito tienen retraso mental y alteraciones neurológicas (convulsiones, ataxia, etc.) (CUADRO VIII).

C U A D R O V I I IACIDOSIS LACTICAS B1 DEPENDIENTES CONGENITAS

	LONSDALE y col. 1969	BRUNETTE y col. 1972	WICK y col. 1977	KRAWIECKI y col. 1983	SMIT y col. 1984
Edad	2 años	1 día	13 meses	10 sem.	8 años
Comienzo					
Acidosis	-	+	-	+	
Retraso					
Mental	+	+	+	+	+
Anomalías					
Neurológicas	+	+	+	+	+
Convulsiones	-	+	-	+	+
Ataxia	+	-	+	-	-
Lactato sangre antes B1 (mM)	3.2	16.1	3.0	5	57
Lactato sangre tras B1		2-5	1.4	1.5	2.5
Tiamina (mg/día)	300-600	5-20	1800-2400	250	100/kg
PDH (fibroblastos)	30%	Normal*	40%	Normal	<

* Déficit en piruvato-carboxilasa.

< Medidas en la TK disminuidas.

2.14.9.2. ACIDOSIS LACTICA: DEFICIT EN TIAMINA Y NUTRICION PARENTERAL

La nutrición parenteral debe adaptarse a las necesidades fisiológicas del organismo, aportando hidratos de carbono, lípidos, proteínas, oligoelementos y vitaminas. De ahí la necesidad de un control estricto a fin de evitar las manifestaciones carenciales entre las que es de suma importancia el déficit en tiamina.

Se han descrito algunas situaciones en relación con éste tipo de nutrición deficitaria en tiamina, presentándose:

Acidosis Lácticas Severas. Sobre todo en recién nacidos (SAUDUBRAY) (133), los casos comunicados reúnen las siguientes características:

- * Alimentación parenteral exclusiva bajo forma de soluciones hiperosmolares.
- * Ausencia de aporte de vitamina B1.
- * Acidosis láctica que se presenta entre el 12-23 días de la alimentación con aporte medio de 25g/kg/día de glucosa.

El cuadro clínico apareció bruscamente en forma de polipnea y agitación.

El estudio biológico demostró la existencia de acidosis con bicarbonato y Ph descendidos e hiperlactacidemia.

Encefalopatía de GAYET-WERNICKE. Se presenta en adultos que reciben nutrición parenteral y en forma de coma de instauración brusca con hipertonia extrapiramidal, hiperventilación y taquicardia. (GLASER) (64).

También se han descrito casos con nistagmus, oftalmo-

plejía y neuropatía periférica (KRAMER) (84).

La administración de tiamina tiene un efecto espectacular haciendo desaparecer los síntomas y signos.

Acidosis Lácticas Alcohólicas. Gran número de alcohólicos crónicos desarrollan estados de agitación, confusión, taquicardia, hiperpnea, presentando una acidosis metabólica severa. La hiperlactacidemia puede ser el inicio de un Beri-beri agudo severo que se corrige rápidamente con la administración de tiamina a dosis altas (1g i.m.).

2.14.10. ENFERMEDAD DE LA ORINA DE OLOR A JARABE DE ARCE

Es un raro error congénito del metabolismo caracterizado por el acumulo de leucina, isoleucina y valina y de sus cetoácidos que se acumulan en los diversos fluidos corporales. La frecuencia de éste desorden es de 1/250.000 nacidos vivos.

Se han descrito diversas variantes de ésta enfermedad según la actividad de la decarboxilasa en el sistema nervioso, leucocitos o fibroblastos.

En la forma severa está ausente la decarboxilasa y los signos físicos son: irritabilidad, disminución o ausencia de reflejos tendinosos, rechazo de los alimentos, etc.

La variante que responde a la administración de tiamina ha sido descrita por SCRIVER (137), es una forma benigna detectándose en la orina exceso de leucina, isoleucina y valina más una aloisoleucina anormal.

En los cuadros IX y X se exponen los principales signos clínicos, evolución y los resultados de las pruebas bioquímicas.

CUADRO IXLEUCINOSIS B1 SENSIBLE: SIGNOS CLINICOS

PACIENTE	EDAD AL DIAGNOSTICO	SIGNOS	TRATO B1(mg)	REGIMEN	EVOLUCION
SCRIVER y col. (1971)	11 meses	retraso mental	10	hipoprotídico	vivo
PUESCHEL y col. (1979)	13 meses	r. mental ataxia	10	hipoprotídico	no se conoce
KODAMA y col. (1978)	5 meses	retraso mental	100	controlado en aa ramificados	vivo bien llevado
DURAN y col. (1978)	18 meses	vómitos r. mental ataxia	10 100 1000	hipoprotídico	retraso no acidosis
ELSAS y col. (1981)MC	7 sem.	convulsiones acidosis retardo en crecimiento	150	controlado en a.a ramificados	vivo bien llevado
ELSAS Y COL (1981)MC	nacimiento	ninguno	150	controlado en a.a. ramificados	vivo bien llevado
ELSAS Y DANNER (1981)VH	2 años	retardo cetoacidosis	100	hipoprotídico	retraso no acidosis

PACIENTE	EDAD AL DIAGNOSTICO	SIGNOS	TRATO E1(mg)	REGIMEN	EVOLUCION
ELSAS Y DANNER (1982)TMc	2 sem.	infecciones cetoacidosis ataxia	100	controlado en a.a. ramificados	no accesos acidóticos
ELSAS Y DANNER (1982)JP	2 sem.	cetoacidosis ataxia	100	controlado en a.a. ramificados	no accesos acidóticos

C U A D R O XLEUCINOSIS B1 SENSIBLES: RESULTADOS BIOQUIMICOS

PACIENTES	BCKA deshidrogenasa	LEUCINA PLASMÁTICA (mol/l)	
		pre-tiamina	post-tiamina
SCRIVER y col. (1971)	40 (leu.)	610	100
PJESCHEL y col. (1979)	4.5 (fibr.)	1.530	100
KODAMA y col. (1976)	15 (leu)	1.040	285
DURAN y col. (1978)	15 (fibr.)	1.153	621+/-187
ELSAS Y COL. (1981) MC	5 (fibr.)	n.r.	
ELSAS y col. (1981) KC	7 (fibr.)	n.r.	
ELSAS y col (1982) VH	10.9 (linf.)	453+/-214	269+/-59
ELSAS y col. (1982) TMc	3.0 (linf.)	459+/-214	117+/-23
ELSAS y col. (1982) JP	4.7 (linf.)	413+/-86	196+/-43

n.r.= no reportado; leu= leucocitos; fibr.= fibroblastos
 linf.= linfocitos; BCKA= cetoácido-deshidrogenasa de cadena
 ramificada.

2.14.11. ANEMIAS MEGALOBLASTICAS TIAMIN SENSIBLES

La anemia megaloblástica por déficit en vitamina B12 cursa con ascenso de la Transcetilasa eritrocitaria y en la producida por déficit en ácido fólico la Transcetilasa es normal, aunque en ambas el piruvato suele estar elevado.

Hay anemias megaloblásticas que curan con la adición de tiamina.

Se ha descrito también la asociación de anemias megaloblásticas, sordera neurosensorial, diabetes mellitus o curva de glucemia patológica y manifestaciones cardíacas agudas y neurológicas similares a las que se presentan en el Beri-beri, síntomas todos ellos curables con el aporte de tiamina. Se ha señalado la existencia de consanguinidad en algunos casos. (VIANA) (152) (MANDEL) (98). (Cuadro XI)

La anemia se presenta en las primeras semanas o años de la vida, en médula ósea además de la megaloblastosis hay sideroblastos.

No responde a la administración de B12 ni a los folatos. Se desconoce la naturaleza de la lesión ni la de los efectos ni la forma de actuar de la tiamina en la médula ósea.

La actividad de la TK eritrocitaria está normal (ROGERS) (128) (MANDEL) (98) o disminuida (POGGI) (121).

CUADRO XIANEMIAS MEGALOBLASTICAS SENSIBLES A TIAMINA

	ROGERS Y COL. 1969	VIANA Y CARVALHO 1969	HAWORTH 1962 1	2	POGGI Y COL. 1964	MANDEL Y COL. 1964
EDAD al Dco	11 años	6 años	8 años	7 años	5 años	3 meses
H _o (mM)	4.8	4.5	5.2	6.4	4.3	6.4
VCM	102	85	108	96	96	98
SORDERA	+	+	+	+	+	+
DIABETES M.	+	+	+	+	+	+
RETRASO M.	+	-	-	-	-	-
SIGNOS CARDIACOS	?	?	?	?	?	+
SIGNOS NEUROL.	?	?	?	?	?	+
TIAMINA (mg/día)	20	25	25	25	25	50

VCM= volumen corpuscular medio (micras /m.cúbico)

Signos Cardíacos + = infarto

Signos Neurológicos + = hemiplejía

2.15. SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA INFANTIL

En Estados Unidos, éste síndrome causa la muerte en el 2.3% de los nacidos vivos. Su causa es desconocida y probablemente multifactorial, habiendo comprobado DAVIS (42,43) un considerable ascenso de la tiamina. En animales de experimentación se ha comprobado que altas dosis de esta vitamina tienen acción depresora sobre el centro respiratorio (NEAL) (110), lo que podrá explicar la patogenia en los humanos.

3. OBJETIVOS

Durante los últimos decenios, el análisis y estudio de la malnutrición y carencias vitamínicas ha quedado relegado prácticamente a los países subdesarrollados (68) o a los que sufren calamidades.

Es sorprendente y clama a la sensibilidad de los gobernantes que un tercio de la población mundial esté malnutrida y que alrededor de 100 millones de personas mueran anualmente en el mundo por malnutrición o enfermedades relacionadas y secundarias a ella, mientras se gastan sumas considerables, suficientes para alimentar a toda la población, en armamento e incluso a los países ricos se les recomienda la menor producción de alimentos básicos como leche, mantequilla, cereales, etc.

Si sorprendente es éste hecho, en la Europa Comunitaria y Norteamérica aunque pueda parecer ajeno, hay que consignar que la malnutrición y carencias también existen, aunque con otra morfología no florida sino subclínica en forma de déficit marginales; multitud de estudios epidemiológicos lo confirman (5,53) y además gran número de trabajos en pacientes hospitalizados demuestran que el 25-50 % de los enfermos están malnutridos, siendo las edades extremas de la vida las más afectadas, niños (19) y ancianos (106), afectando casi por igual a los enfermos ingresados en servicios de Medicina Interna (29), de Cirugía (30) o especializados, pacientes oncológicos (54), respiratorios (66), digestivos (69), renales (99), en unidades de críticos (70), etc.

Por otra parte en nuestro medio de trabajo el diagnóstico de las carencias vitamínicas es muy dificultoso y ello por dos motivos:

1. Se trata en la mayoría de los casos de déficits marginales, subclínicos.
2. Los síntomas y / o signos se imbrican con la patología

de base que el enfermo presenta.

De lo que se deduce la práctica imposibilidad de hacer un diagnóstico de certeza exclusivamente clínico.

Podría pensarse que la terapia puede conducir al diagnóstico "ex juvantibus", pero nos preguntamos, dejando aparte el gasto que conlleva, si es lícito actualmente diagnosticar una anemia o hiperbilirrubinemia, sólo por la palidez o ictericia.

Se impone por tanto llegar a un diagnóstico de certeza de las avitaminosis y en nuestro caso de la tiamina, para lo cuál contamos con métodos sensibles y específicos a lo que se une la facilidad técnica de estudio manejando un tejido, el hematíe, y con un aparataje al alcance de cualquier centro medianamente dotado (espectrofotómetro).

Teniendo en cuenta que la determinación basal de la transcetolasa eritrocitaria, enzima que necesita de la tiamina, en ocasiones tiene actividad similar en normales que en deficitarios, hemos introducido también la técnica ideada por DREYFUS (47), BRIN (28), basada en la activación de la transcetolasa tras la adición de tiamina pirofosfato -Efecto TPP-, signo específico de déficit cuando la activación es superior al 20% y dudoso si es inferior a ésta proporción.

4. MATERIAL: CASUÍSTICA

Hemos estudiado 140 sujetos distribuidos de la siguiente forma:

1. NORMALES: En número de 20 y utilizados como controles, se escogieron entre familiares y/o acompañantes de los pacientes ingresados, en todos ellos se descartó la existencia de enfermedad por una anamnesis simple, del mismo modo se evaluó el estado de nutrición mediante criterios antropométricos.

Se descartaron las personas que ingerían bebidas alcohólicas o tomaban medicamentos (anovulatorios, furosemida, furantoinas, etc.). Todos consumían habitualmente café y ninguno carpas ni arenques.

2. ENFERMOS DESNUTRIDOS: Forman un grupo heterogéneo en cuanto al diagnóstico que se expone en los cuadros: XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, siendo el único dato común el estar desnutridos.

Los pacientes evaluados fueron 100.

El estado de nutrición se calificó siguiendo datos antropométricos: peso, talla, pliegue tricipital, pliegue subescapular, perímetro braquial. Y también mediante evaluación de la proteína visceral, determinando la concentración de proteína de vida media larga: Albúmina, de vida intermedia: Transferrina, y de vida media corta: Retinol ligado a proteínas y la Prealbúmina.

Ninguno de los pacientes presentaba síntomas y/o signos característicos de avitaminosis y cuando los presentaban eran indistinguibles de la enfermedad principal, motivo del ingreso (hepatopatía, cardioneuropatía, enfermedad digestiva, etc.).

Los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva estaban en tratamiento con furosemida y una importante proporción, el 52%, tomaba café o té. Ninguno de nuestros pacientes consumía pescados con sustancias potencialmente inhibidoras de la tiamina (carpa, arenque etc.).

3. ALCOHOLICOS CRONICOS: Estudiamos 20 casos, como dato común tenían el consumir más de 100 gr de alcohol durante al menos 8 años. (Cuadro XIX).

C U A D R O X I I . C A S U I S T I C AENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Nº PROTOCOLO	DIAGNOSTICO
1	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
2	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
3	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
4	Síndrome de MacLeod
5	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
6	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
7	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
8	Neumomediastino Espontáneo
9	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
10	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
11	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
12	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
13	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
14	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
15	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
16	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
17	Neumonía Neumocócica
18	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

C U A D R O X I I I . C A S I S T I C AENFERMEDADES CARDIOCIRCULATORIAS

Nº PROTOCOLO	DIAGNOSTICO
19	Doble Lesión Aórtica
20	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
21	Miocardiosclerosis
22	Infarto Agudo Miocardio
23	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
24	Insuficiencia Mitral
25	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
26	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
27	Síndrome de Leriche
28	Miocardiopatía Congestiva
29	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
30	Insuficiencia Cardíaca Congestiva

C U A D R O X I V . C A S U I S T I C AENFERMEDADES CEREBRO-VASCULARES

Nº PROTOCOLO	DIAGNOSTICO
31	Accidente Vascular Encefálico
32	Accidente Vascular Encefálico
33	Esclerosis Vascular Encefálica
34	Accidente Vascular Encefálico
35	Accidente Vascular Encefálico
36	Accidente Vascular Encefálico
37	Accidente Vascular Encefálico
38	Accidente Vascular Encefálico
39	Accidente Vascular Encefálico
40	Accidente Vascular Encefálico

C U A D R O X V . C A S U I S T I C AENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

Nº PROTOCOLO	DIAGNOSTICO
41	Hernia Hiatal por deslizamiento
42	Peritonitis Tuberculosa
43	Ulcus bulbo-duodenal
44	Enteritis crónica
45	Hemorragia digestiva. Gastritis erosiva.
46	Gastritis crónica
47	Ulcus gástrico
48	Hemorragia digestiva. Gastritis erosiva.
49	Enteritis crónica
50	Hemorragia digestiva
51	Enteritis crónica
52	Hemorragia digestiva. Gastritis erosiva.
53	Esofagitis péptica
54	Ulcus duodenal
55	Ulcus duodenal
56	Diverticulosis cólica
57	Diverticulosis cólica
58	Diverticulosis cólica

C U A D R O XVI. CASUÍSTICAENFERMEDADES HEPATOBILIARES

Nº PROTOCOLO	DIAGNOSTICO
59	Síndrome de Hipertensión Portal. Hiperesplenismo
60	Hepatitis Crónica Agresiva
61	Cirrosis Hepática Etílica
62	Cirrosis Hepática Etílica
63	Hepatitis Alcohólica
64	Cirrosis Hepática Etílica
65	Litiasis Biliar
66	Colecistitis Aguda
67	Pancreatitis Aguda
68	Pancreatitis Aguda
69	Coledocolitiasis
70	Coledocolitiasis

C U A D R O XVII. CASUISTICANEOPLASIAS MALIGNAS

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>DIAGNOSTICO</u>
71	Carcinoma Basocelular
72	Carcinoma Basocelular
73	Carcinoma Gástrico
74	Síndrome de Meigs
75	Carcinoma Epidermoide de pulmón
76	Carcinoma de Vías Biliares
77	Hepatoma
78	Carcinoma Gástrico
79	Carcinoma de Vías Biliares
80	Carcinoma Epidermoide de pulmón
81	Carcinoma Epidermoide de pulmón
82	Carcinoma de Páncreas
83	Carcinoma de Colon
84	Ampuloma

C U A D R O XVIII. CASUISTICAMISCELANEA

NºPROTOCOLO	DIAGNOSTICO
85	Diabetes Mellitus tipo II
86	Diabetes Mellitus tipo II
87	Síndrome Febril
88	Síndrome de Sjögren
89	Diabetes Mellitus tipo II
90	Mieloma Múltiple Ig G
91	Leucemia Linfoide Crónica
92	Policitemia Vera
93	Espondiloartrosis
94	Diabetes Mellitus tipo II
95	Diabetes Mellitus tipo II. Polineuropatía.
96	Policitemia Vera
97	Anemia Perniciosa de Addison-Biermer
98	Gota primaria
99	Talasemia minor
100	Déficit glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

C U A D R O XIX. CASUÍSTICAPATOLOGIAS ALCOHOLICAS

Nº PROTOCOLO	DIAGNOSTICO
101	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
102	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
103	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
104	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
105	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
106	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
107	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
108	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
109	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
110	Alcoholismo crónico. Hepatopatía alcohólica.
111	Alc. crónico. Pancreatitis crónica alcohólica
112	Alc. crónico. Pancreatitis crónica alcohólica
113	Alc. crónico. Pancreatitis crónica alcohólica
114	Shoshin Beriberi
115	Alcoholismo crónico. Encefalopatía alcohólica
116	Alcoholismo crónico. E. de Wernicke-Korsakoff
117	Alcoholismo crónico. Polineuropatía alcohólica
118	Alcoholismo crónico. Polineuropatía alcohólica
119	Alcoholismo crónico. Miocardiopatía alcohólica
120	Alcoholismo crónico. Miocardiopatía alcohólica

5. METODOS

5.1. METODO

Utilizamos el método de BAYOUMI (18).

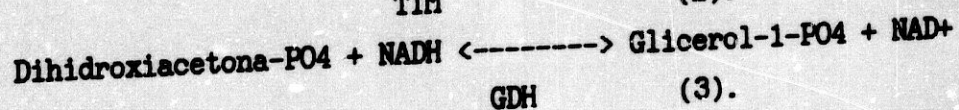
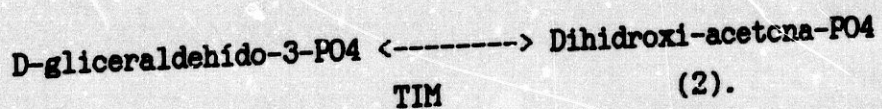
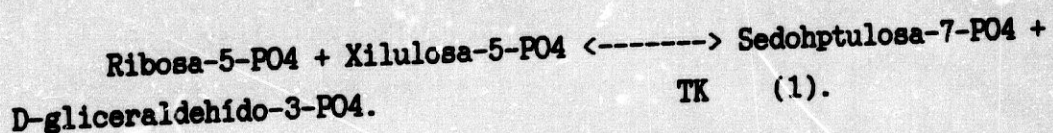
5.2. PRINCIPIO

La actividad Transcetolasa fue medida por modificación de la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NADH) dependiente.

Como sustrato utilizamos la Ribosa-5-fosfato, el Gliceraldehído-3-fosfato formado, reacción en la que interviene la transcetolasa, es convertido a Fosfato-dehidroxi-acetona por la triosa-fosfato-isomerasa (TIM EC 2.3.11.).

El Fosfato-dehidroxi-acetona formado, es reducido a Glicerol-1-fosfato por la Glicerol-3-fosfato-dehidrogenasa (GDH EC 1.1.18) y NADH que es oxidada a NAD⁺.

La tasa de descenso en absorbancia a 340 nm, consecuente a la oxidación de NADH provee la medida de la actividad transcetolasa.



5.3. REACTIVOS

1.- TRIS buffer (guardar en frigorífico).

Tris hidroximetil aminometano	1,21 g.
-------------------------------	---------

Agua destilada	60 ml.
----------------	--------

Llevar a Ph 7,6 con CLH 2 N

Enrasar con agua destilada hasta 100 ml.

2.- Substrato (guardar en congelador):

Ribosa-5-fosfato	206 mg.
------------------	---------

Tris buffer (1)	50 ml.
-----------------	--------

3.- Coenzima (preparar en el acto).

NADH	3 mg.
------	-------

buffer de TRIS	0,4 ml.
----------------	---------

4.- Glicerín-3-fosfato-dehidrogenasa-triosafosfato-isomerasa.

5.4. METODICA

Se utiliza sangre heparinizada 3-4 ml.

1. Tomar 1 ml de la sangre heparinizada.
2. Lavar tres veces con suero fisiológico.
3. Al último lavado añadir 0,5 ml de agua destilada.
4. Guardar durante 4-6 horas en el congelador.
5. Sacar del congelador y poner en baño maría varios minutos hasta descongelar.

-En tubo de centrifuga colocar:

Hemolisado	0,2 ml.
Suero fisiológico	1,8 ml.
Mezclar y centrifugar durante 5 minutos.	

-En cubeta de cuarzo poner:

Substrato	2,5 ml.
Hemolisado	0,1 ml.
Glicerín-fosfato-dehidrogenasa	0,01 ml.
NADH	0,05 ml.

- Poner al baño maría durante 10 minutos.
- Colorimetrar onda 340 (espectrofotómetro).
- Volver a poner en baño maría durante 15 minutos.
- Colorimetrar nuevamente en la misma onda.
- Utilizar blanco de dicromato potásico.

5.5. CALCULOS y RESULTADOS

1. Restar de la lectura segunda, la primera lectura.
2. El resultado obtenido multiplicarlo por el factor 285.
3. Dividir por la Hb calculada previamente en g.

Los resultados se expresan en U. por g. de Hb.

Para obtener el efecto TPP los únicos cambios son:

-Substrato	2,4 ml.
-Pirofosfato de tiamina	0,1 ml.
-Hemolisado	0,1 ml.
-Glicerín-fosfato-dehidrogenasa	0,01 ml.
-NADH	0,05 ml.

El cálculo se obtiene restando la DO obtenida sin la adición de tiamina y la obtenida tras la adición de pirofosfato de tiamina, dividiendo ambos por éste último y multiplicando por 100. Cuando ambas lecturas son iguales, el efecto TPP es cero.

6. RESULTADOS

Los resultados se exponen en los Cuadros: XX (Controles normales), XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXIX (Malnutridos con diversas patologías) y XXVIII, XXX (Alcohólicos crónicos).

Teniendo en cuenta la variabilidad de la TK eritrocitaria en normales, malnutridos y alcohólicos, sólo consideramos de interés diagnóstico el efecto TPP y siguiendo a diversos autores (DREYFUS) (47), (BRIN) (28), (WATSON) (159).

Consideramos como patrones:

Normal	0%
Dudoso	<10%
Elevado	>/=10%

De acuerdo con éstos requisitos observamos en el grupo de malnutridos y de alcohólicos los datos que exponemos en los Cuadros:

XX.....	pág. 92
XXI.....	pág. 93
XXII.....	pág. 94
XXIII.....	pág. 95
XXIV.....	pág. 96
XXV.....	pág. 97
XXVI.....	pág. 98
XXVI'	pág. 99
XXVIII.....	pág. 100
XXIX.....	pág. 101
XXX.....	pág. 102

C U A D R O XX. CASUISTICANORMALES

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
A	1.37	0
B	1.50	0
C	3.70	0.57
D	0.95	0.60
E	2.10	0
F	1.31	0
G	0.20	0
H	1.37	0
I	1.29	0
J	1.11	0
K	1.34	0
L	0.76	0.42
M	0.10	0
N	2.54	0
N	1.71	0
O	0.74	0
P	1.00	0
Q	1.20	0
R	0.96	0
S	1.50	0

C U A D R O XXI. RESULTADOSENFERMEDADES RESPIRATORIAS

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
1	0.84	26.90
2	0.74	0
3	1.00	9
4	0.85	19
5	1.00	0
6	1.17	1.22
7	1.09	0
8	0.70	0
9	0.88	15.90
10	0.60	30.20
11	0.32	0
12	0.55	0
13	1.36	33.70
14	0.92	0
15	0.81	22
16	2.39	0
17	1,43	0
18	1.70	0

C U A D R O XXII. RESULTADOSENFERMEDADES CARDIOCIRCULATORIAS

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
19	1.3	18.7
20	0.78	10.2
21	1.80	24.3
22	0.84	16
23	0.85	0
24	0.76	0
25	1.12	5
26	2.29	0
27	1.09	0
28	0.65	0
29	1.40	0
30	0.81	0

C U A D R O XXIII. RESULTADOS**ENFERMEDADES CEREBRO-VASCULARES**

Nº PROTOCOLO	TK BASAL (U./g Hb)	EFEECTO TPP (%)
31	0.84	0
32	0.80	0
33	2.85	0
34	0.24	17.2
35	1.54	0
36	1.82	0
37	0.52	0
38	1.5	11.7
39	1.12	2.60
40	2.51	0

C U A D R O XXIV. RESULTADOSENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
41	0.81	31.30
42	0.83	0
43	3.81	0
44	1.48	0
45	1.00	0
46	1.32	0
47	1.14	0
48	0.54	0
49	1.66	0
50	0.97	3
51	0.62	2.70
52	0.86	0
53	0.83	3.48
54	1.80	0
55	0.42	0
56	0.40	0
57	0.91	4.21
58	1.08	31.6

C U A D R O XXV. RESULTADOSENFERMEDADES HEPATOBILIARES

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
59	1.26	28.4
60	1.38	0
61	1.51	10
62	0,96	17.2
63	0.42	0
64	1.12	0
65	0.32	50
66	1.13	10.3
67	1.34	0
68	0.38	25.7
69	1.45	0
70	1.17	0

C U A D R O XXVI. RESULTADOSNEOPLASIAS MALIGNAS

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
71	0.82	29.3
72	1	0
73	1.06	0
74	0.75	18.4
75	1.2	0
76	0.99	0
77	0.93	20.5
78	1.80	17.4
79	0.90	10
80	1.40	5.40
81	0.99	0
82	0.64	0
83	0.98	4.8
84	1.25	5.7

C U A D R O XXVII. RESULTADOSMISCLANEA

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
85	2.19	0
86	1.35	0
87	1.20	0
88	1.20	24
89	1.00	0
90	1.20	0
91	0.86	0
92	1.47	26.1
93	0.51	16.3
94	1.07	0
95	1.34	0
96	1.15	0
97	1.15	0
98	1.22	0
99	1.36	0
100	1.36	0

CUADRO XXVIII. RESULTADOSALCOHOLICOS CRONICOS

<u>Nº PROTOCOLO</u>	<u>TK BASAL (U./g Hb)</u>	<u>EFEECTO TPP (%)</u>
101	0.11	59.2
102	0.47	33.8
100	0.22	51.1
104	0.35	5.4
105	0.15	73.2
106	0.06	90.4
107	0.12	80.3
108	0.30	0
109	0.69	0
110	0.24	31.4
111	0.43	6.9
112	0.76	0
113	0.93	0
114	0.10	92.2
115	0.95	34.9
116	0.72	25
117	0.53	57.2
118	0.78	19.5
119	0.78	25.7
120	0.65	0

C U A D R O X X I XCORRELACION EFECTO TPP Y GRUPOS DE MALNUTRIDOS

Nº CASOS		EFECTO TPP		
		Dudoso	Elevado	Normal
E. respiratorias	18	2	6	10
E. C-V	12	1	4	7
E. Cerebrovasc.	10	1	2	7
E. tubo digestivo	18	4	2	12
E. hepatobiliares	12	0	6	6
Neop. malignas	14	3	5	6
Miscelánea	16	0	3	13
TOTALES	100	11	28	61

E. C-V= Enfermedades cardio-vasculares., E. Cerebrovasc= Enfermedades Cerebro-vasculares., Neop. malignas= Neoplasias malignas.

CUADRO XXXPATOLOGIAS ALCOHOLICAS

Nº CASOS		EFECTO TPP		
		Dudoso	Elevado	Normal
HEPATOPATIA	10	1	7	2
PANCREATOPATIA	3	1	0	2
ENCEFALOPATIA POLINEUROPATIA	4	0	4	0
MIOCARDIOPATIA	2	0	1	1
SHOSHIN	1	0	1	0
TOTALES	20	2	13	5

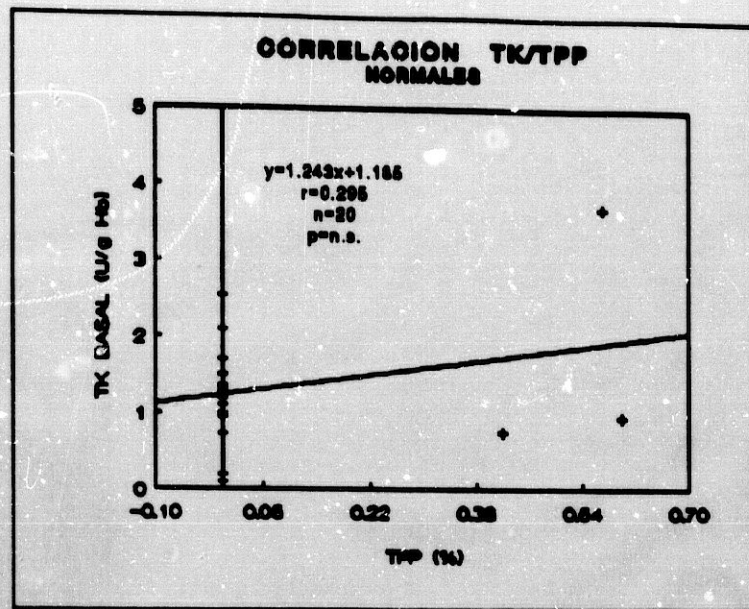


Figura 3.-

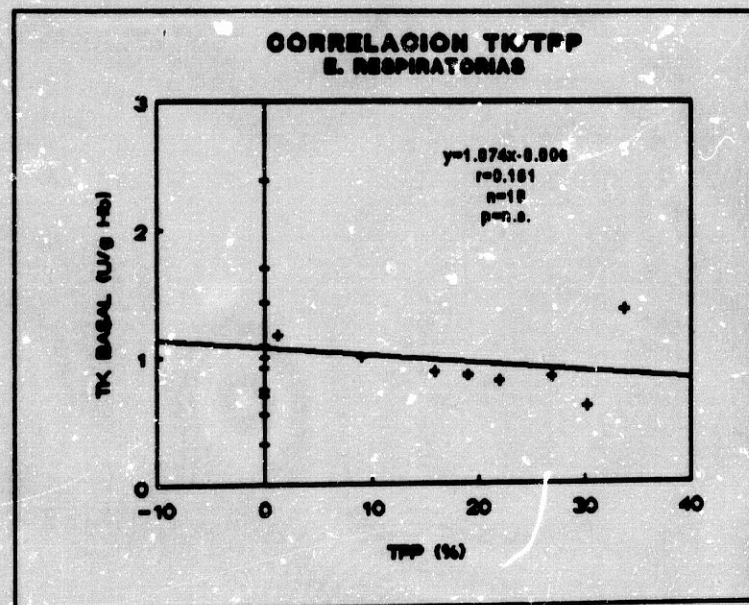


Figura 4.-

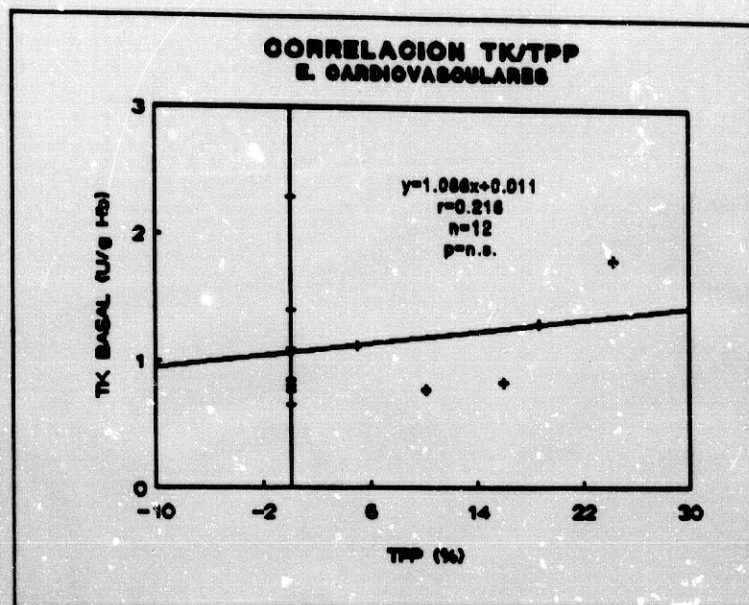


Figura 5.-

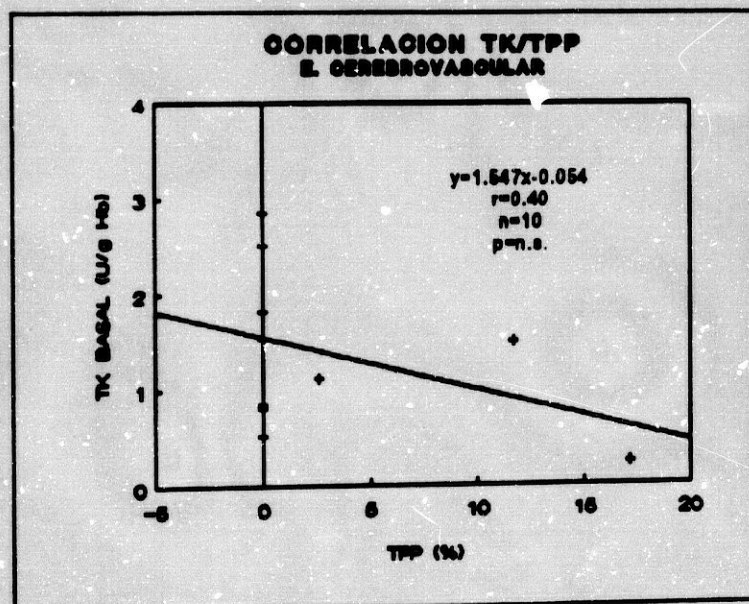


Figura 6.-

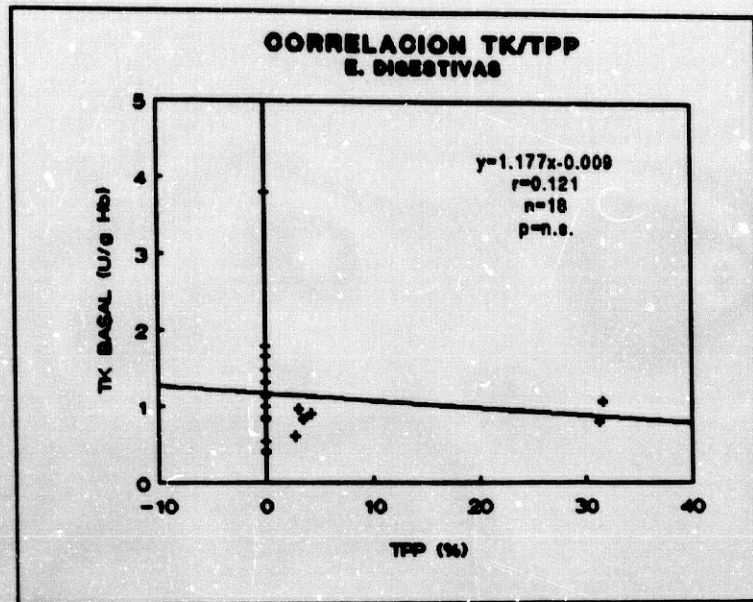


Figura 7.-

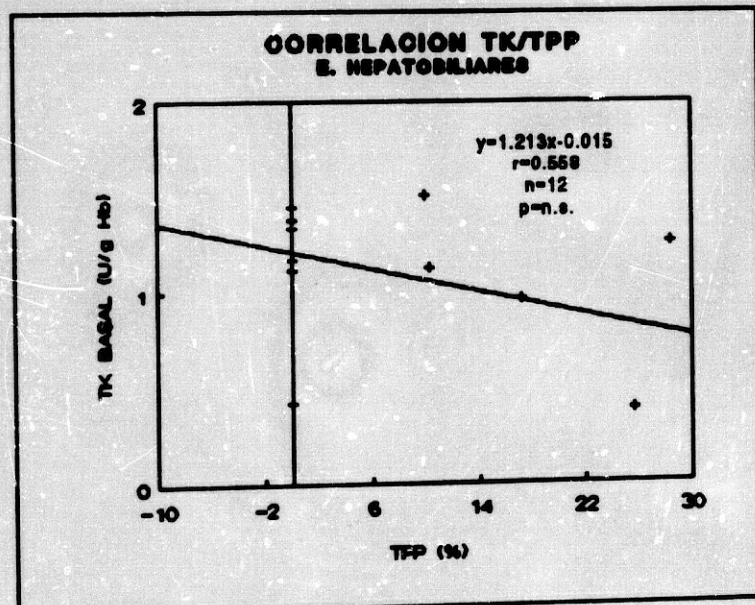


Figura 8.-

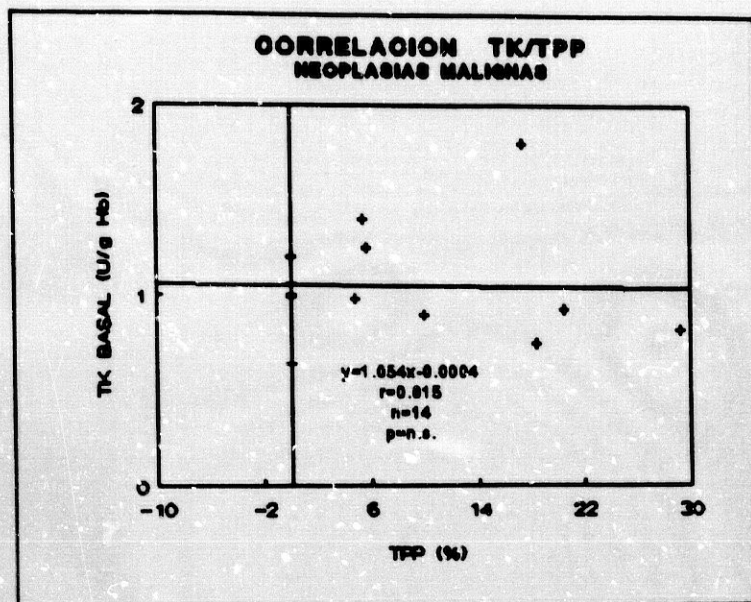


Figura 9.-

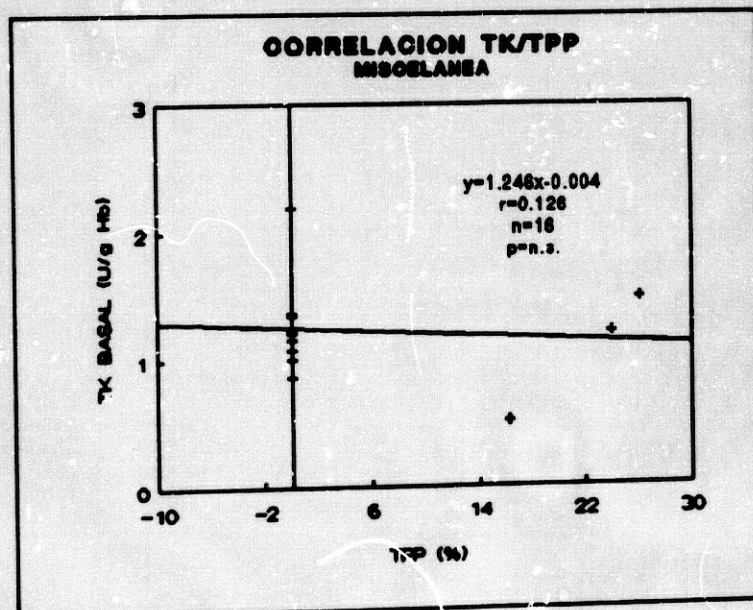


Figura 10.-

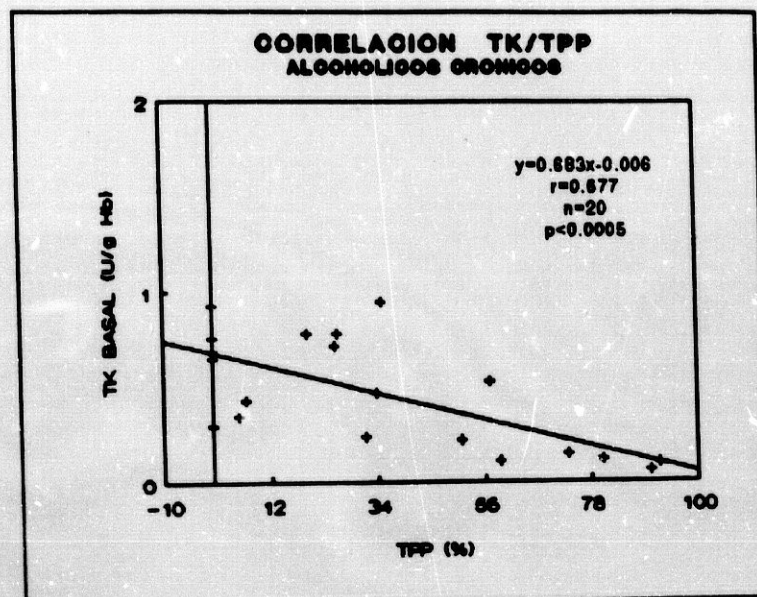


Figura 11.-

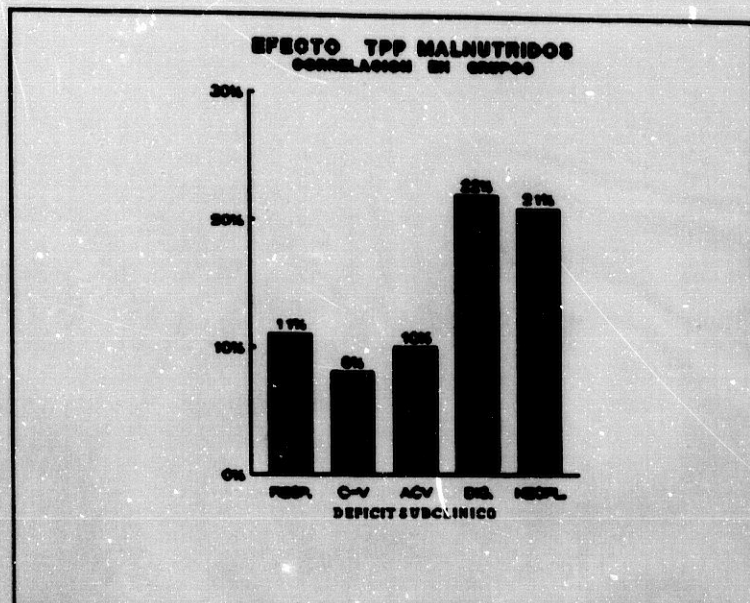


Figura 12.-

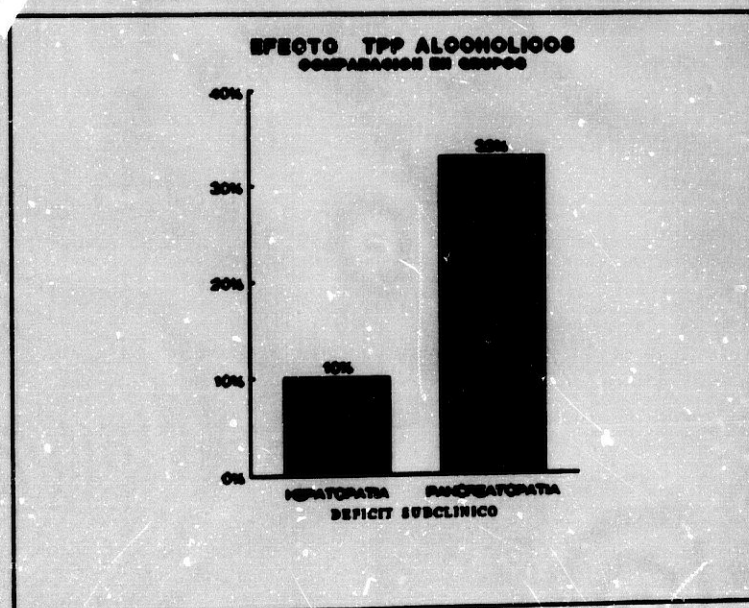


Figura 13.-

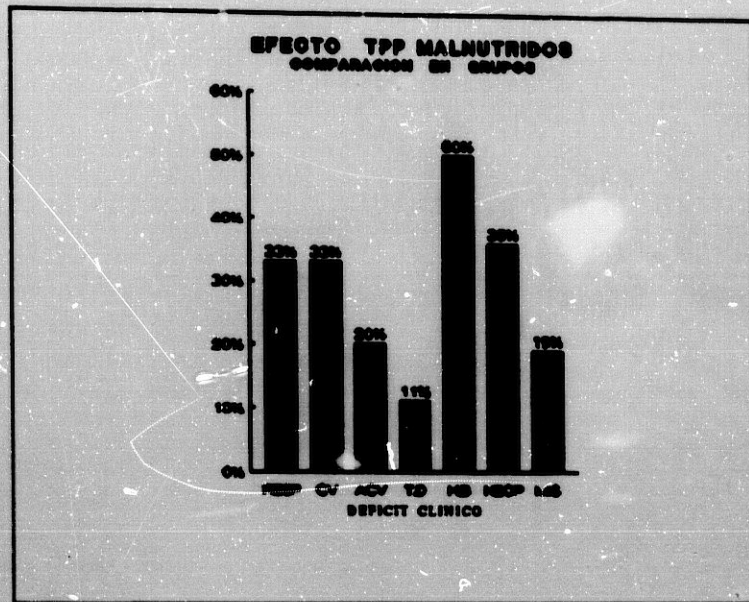


Figura 14.-

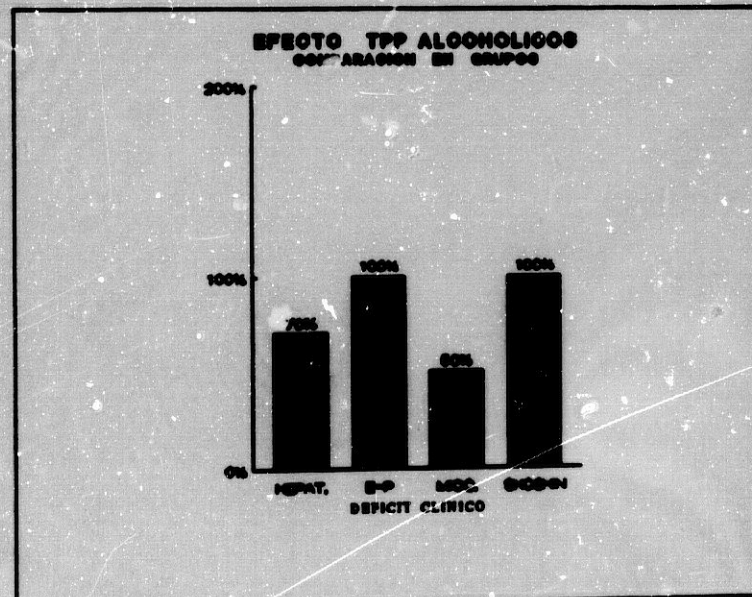


Figura 15.-

7. ESTADISTICA

7.1. METODO ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó de la forma siguiente en una calculadora manual con programa magnético.

La normalidad de las muestras fue estudiada mediante el test D'Agostino. La significación de las diferencias observadas entre las medias aritméticas de los datos en muestras apareadas fue analizada mediante el test de la "t" de Student.

Cuando la comparación de las muestras fue múltiple, se empleó el test de Wilcoxon (para muestras apareadas y distribución no normal) y el test de Mann-Whitney para muestras no paramétricas e independientes.

La significación estadística fue penalizada siguiendo la filosofía de Bonferroni.

7.2. RESULTADOS ESTADISTICOS

- I. **NORMALES:** Estudiamos 20 sujetos de ambos sexos; la TK basal se encontró entre 0.10-3.70 U/g Hb, con una media y Esm de 1.33 +/- 0.18 U/g Hb.

El efecto TPP fue= 0 en 17 de los controles, encontrándose mínimos ascensos que no sobrepasaron el 1% en 3 casos. (0.57, 0.60 y 0.42 %).

- II. **MALNUTRICIOS:** Estudiamos 100 pacientes portadores de diversas enfermedades.

a) **Respiratorios:** 18 casos; la TK basal se encontró entre 0.32-2.39 U/g Hb, con una media y Psm de 1.01 +/- 0.1 U/g Hb.

El efecto TPP fue normal en 10 pacientes, dudoso en 2 y estuvo elevado en 6 casos.

b) **Cardiovasculares:** Se estudiaron 12 pacientes; la TK basal estuvo comprendida entre 0.65-2.29 U/g Hb; la media y Esm fue de 1.14 +/- 0.14 U/g Hb.

El efecto TPP estuvo elevado en 4, fue dudoso en 1 enfermo y en los restantes 7 casos fue normal.

c) **Cerebro-vasculares:** Analizamos 10 pacientes; la TK basal estuvo comprendida entre 0.24-2.85 U/g Hb. La media y Esm fue de 1.37 +/- 0.23 U/g Hb.

El efecto TPP fue normal en 7, dudoso en 1 y elevado en 2 casos.

d) Enfermedades del Tubo Digestivo: Analizamos 18 pacientes; la TK basal osciló entre 0.40-3.81 U/g Hb; la media y Esm fue de 1.13 +/- 0.22 U/g Hb.

El efecto TPP estuvo elevado en 2 enfermos, fue dudoso en 3 y normal en los 13 restantes.

e) Enfermedades Hepatobiliares (no alcohólicas): Estudiamos 12 enfermos, encontrando la TK basal entre 0.42-1.51 U/g Hb; la media y Esm fue de 1.03 +/- 0.12 U/g Hb.

El efecto TPP fue normal en 6 y estuvo elevado en los 6 restantes.

f) Neoplasias Malignas: Se estudiaron 14 pacientes oncológicos, siendo la TK basal mínima de 0.64 y la máxima de 1.80 U/g Hb; la media y Esm fueron 1.05 +/- 0.07 U/g Hb.

El efecto TPP estuvo elevado en 5, fue dudoso en 3 y normal en 6 enfermos.

g) Miscelánea: Este grupo está formado por 16 enfermos. La TK mínima fue de 0.51 y la máxima de 2.19 U/g Hb; la media y Esm fueron 1.21 +/- 0.09 U/g Hb.

El efecto TPP fue normal en 13 y elevado en los 3 casos restantes.

No hubo diferencias significativas en la TK basal de los distintos controles y los diferentes grupos de malnutridos.

III ALCOHOLISMO CRÓNICO: Estudiamos 20 pacientes con las complicaciones del etilismo crónico (hepatopatía, miocardiopatía, pancreatopatía, encefalo-neuropatía, soshin).

La TK basal osciló entre 0.06-0.95 U/g Hb, con una media y Esm de 0.46 +/- 0.06 U/g Hb.

Hubo diferencias estadísticamente significativas con los controles normales y con el grupo de malnutridos.

Sólo hubo 5 casos con efecto TPP normal, estando elevado en 13 pacientes y fue dudoso en los 2 restantes.

C U A D R O XXXI. RESULTADOS ESTADISTICOSTRANSCETOLASA ERITROCITARIA

NORMALES	MALNUTRIDOS E. RESPIRATORIAS
n= 20	n= 18
x= 1.33	x= 1.01
ds= 0.78	ds= 0.47
esm= 0.18	esm= 0.11
t= 1.53 P= NS	

n= nº de casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P= NS = no significativa.

C U A D R O XXXII. RESULTADOS ESTADISTICOSTRANSKETOLASA ERITROCITARIA

NORMALES	MALNUTRIDOS E. CARDIO-VASCULARES
n= 20	n= 12
x= 1.33	x= 1.14
ds= 0.78	ds= 0.49
esm= 0.18	esm= 0.14
t= 0.81 P= NS	

n= nº de casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P= NS = no significativa

C U A D R O XXXIII. RESULTADOS ESTADISTICOSTRANSCETOLASA ERITROCITARIA

NORMALES	MALNUTRIDOS E. CEREBRO-VASCULARES
n= 20	n= 10
x= 1.33	x= 1.37
ds= 0.78	ds= 0.84
esm= 0.18	esm= 0.28
t = 0.09	
P = NS	

n= nº casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P= NS = no significativa.

C U A D R O XXXIV. RESULTADOS ESTADISTICOSTRANSCETOLASA ERITROCITARIA

NORMALES	MALNUTRIDOS E. DIGESTIVAS
n=20	n= 18
x= 1.33	x= 1.13
ds= 0.78	ds= 0.77
esm= 0.18	esm= 0.18
t= 0.14 P= NS	

n= nº de casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P= probabilidad., NS= no significativa.

C U A D R O XXXV. RESULTADOS ESTADISTICOSTRANSKETOLASA ERITROCITARIA

NORMALES	MALNUTRIDOS E. HEPATOBILIARES
n= 20	n= 12
x= 1.33	x= 1.03
ds= 0.78	ds= 0.42
esm= 0.18	esm= 0.12
t=1.53 P=NS	

n= nº de casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P= no significativa

C U A D R O XXXVI. RESULTADOS ESTADISTICOSTRANSFERRINA ERITROCITARIA

NORMALES	MALNUTRIDOS NEOPLASICOS
n= 20	n= 14
x= 1.33	x= 1.05
ds= 0.78	ds= 0.28
esm= 0.18	esm= 0.07
t= 1.40 P= NS	

n= nº de casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P= no significativa.

C U A D R O XXXVII. RESULTADOS ESTADISTICOSTRANSKETOLASA ERITROCITARIA

NORMALES	MALNUTRIDOS MISCELANEA
n= 20	n= 16
x= 1.33	x= 1.21
ds= 0.78	ds= 0.34
esm= 0.18	esm= 0.09
t= 0.54 P= NS	

n= nº de casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P= NS = no significativa

C U A D R O X X X V I I I . R E S U L T A D O S E S T A D I S T I C O ST K E R I T R O C I T A R I A E N A L C O H O L I C O S

NORMALES	ALCOHOLICOS
n= 20	n= 20
x= 1.33	x= 0.46
ds= 0.78	ds= 0.29
esm= 0.18	esm= 0.06
t= 4.6 P< 0.0005	

n= nº de casos., x= media., ds= desviación estándar., esm= error estándar de la media.

t= t de Student., P < 0.0005.

CUADRO XLTK ERITROCITARIA EN ALCOHOLICOS FRENTE A OTRAS PATOLOGIAS

ALCOH	RESP	C-V	ECV	DIG.	HE-BI	NEOP.	MISC.
----->							
t= 4.33 P< 0.0005							
----->							
t= 4.85 P< 0 0005							
----->							
t= 4.35 P< 0.0005							
----->							
t= 3.59 P< 0.0005							
----->							
t= 4.46 P< 0.0005							
----->							
t= 5.59 P< 0.0005							
----->							
t= 6.95 P< 0.0005							

Alcoh= alcohólicos., Res= respiratorios., C-V= cardiovasculares.,
 ECV= enfermedades cerebro-vasculares., Dig.= digestivas., He-Bi=
 hepatobiliares., Neop= neoplásicas., Mis= miscelánea.

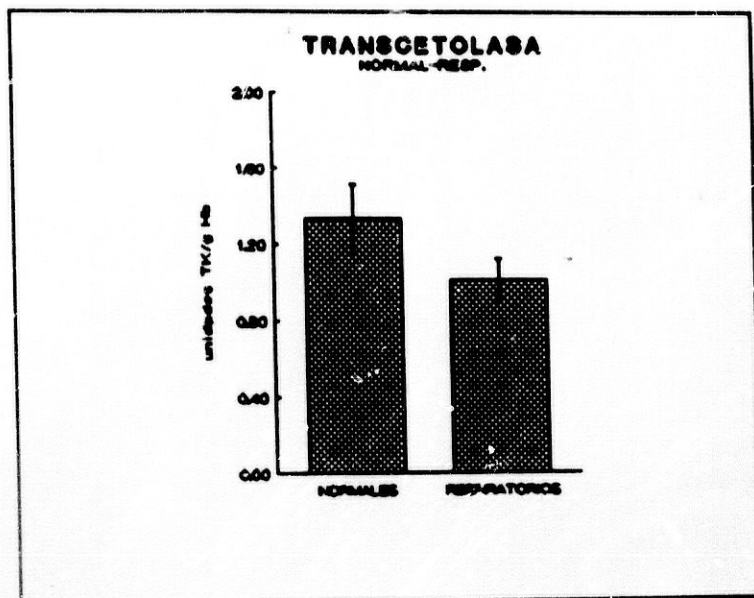
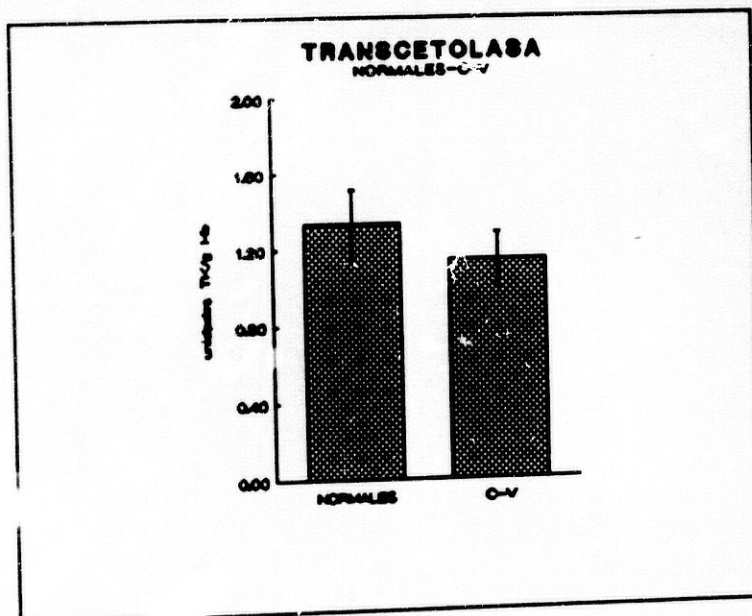


Figura 16.-



Figure

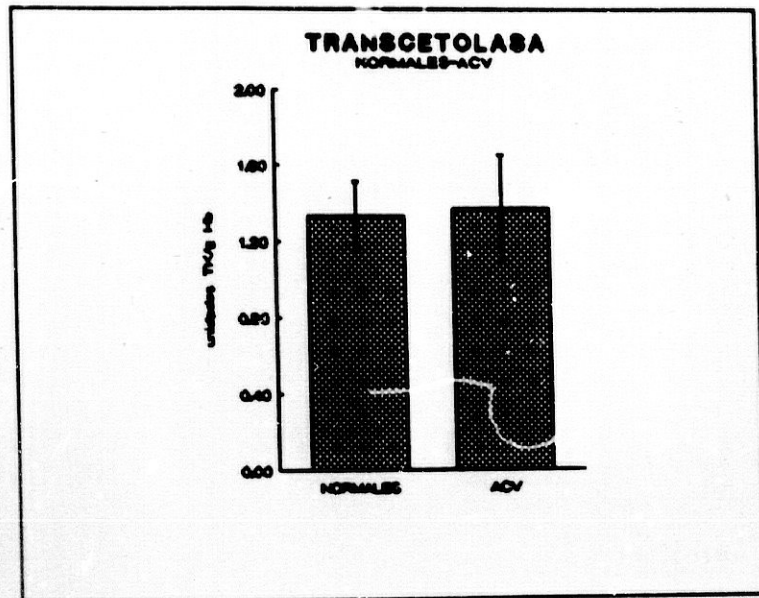


Figura 18.-

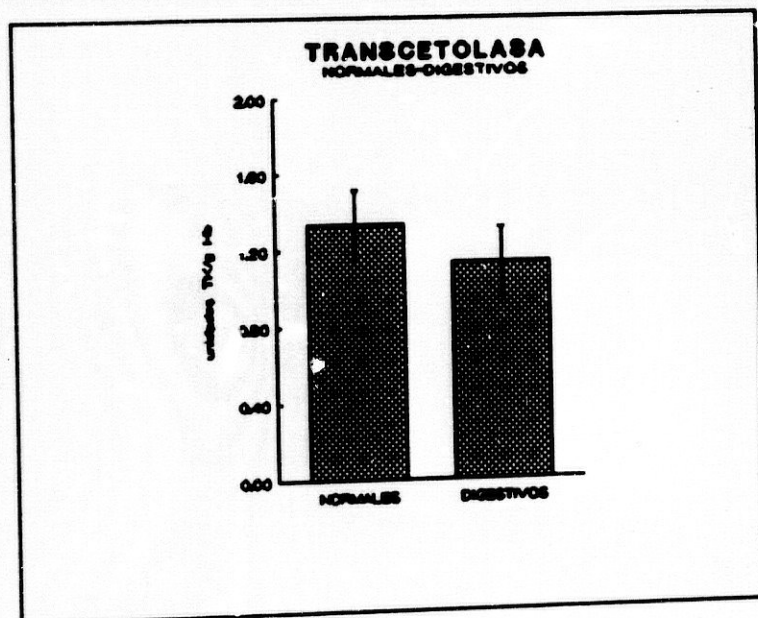


Figura 19.-

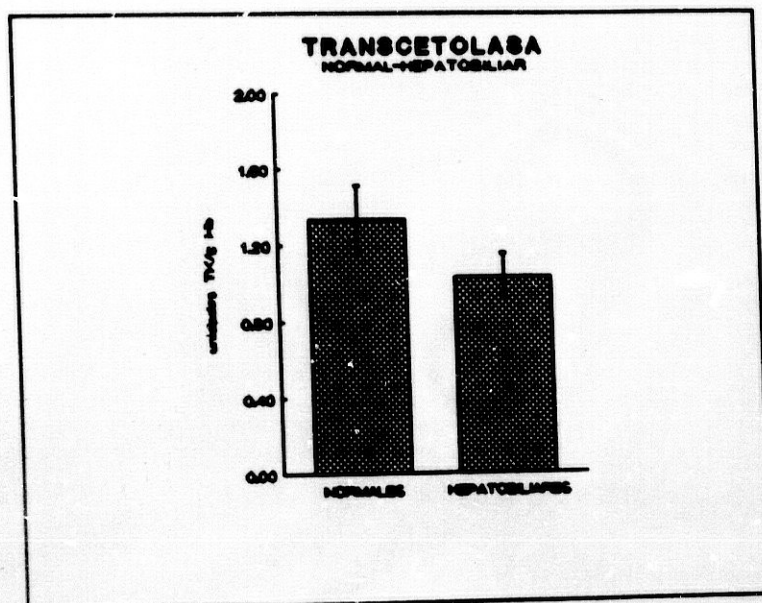


Figura 20.-

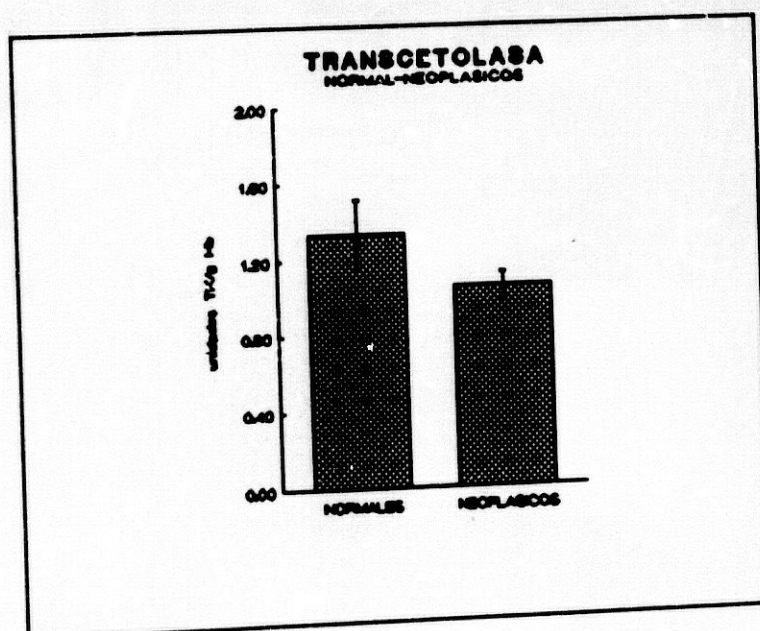


Figura 21.-

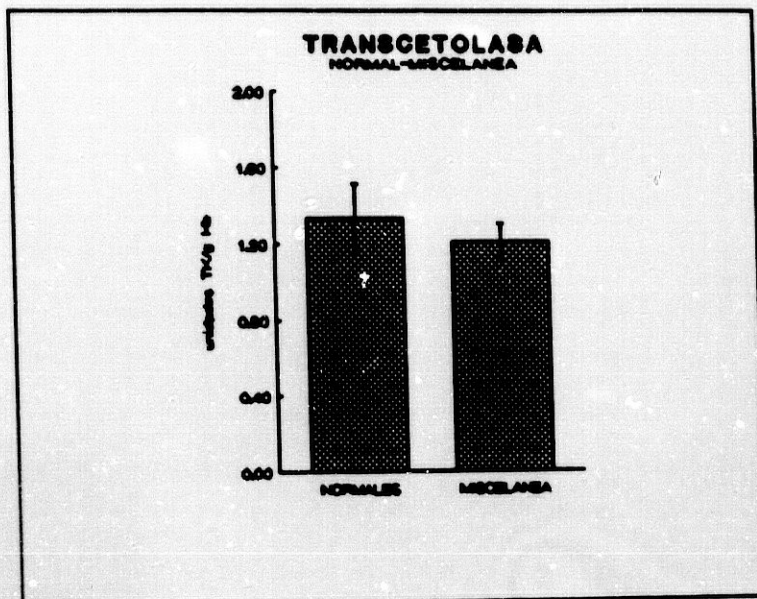


Figura 22.-

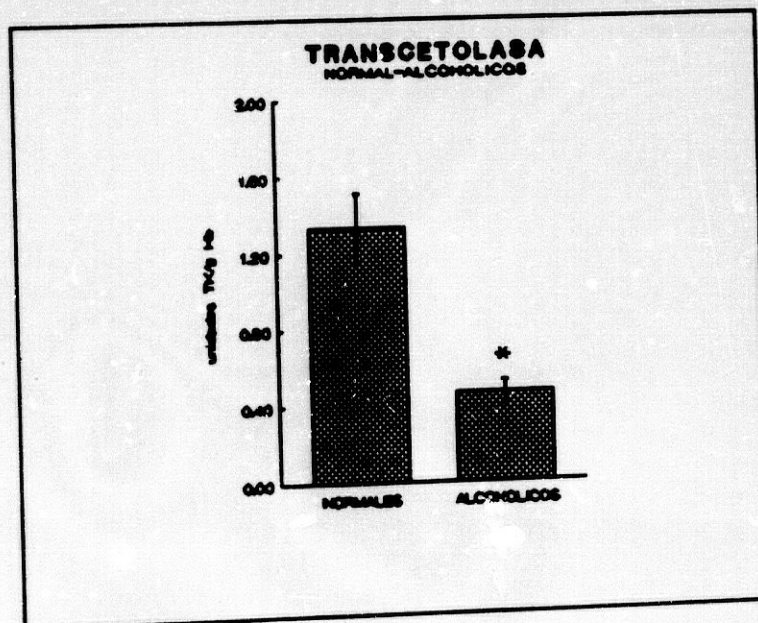


Figura 23.-

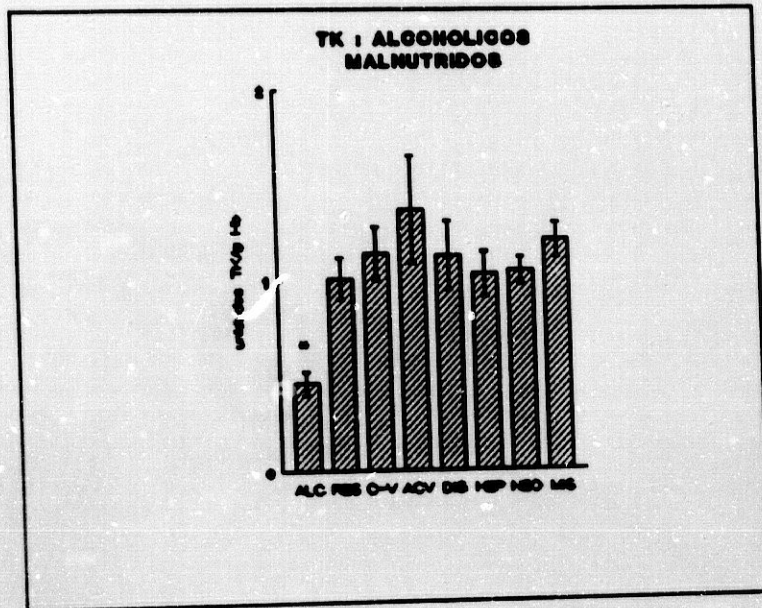


Figura 24.-

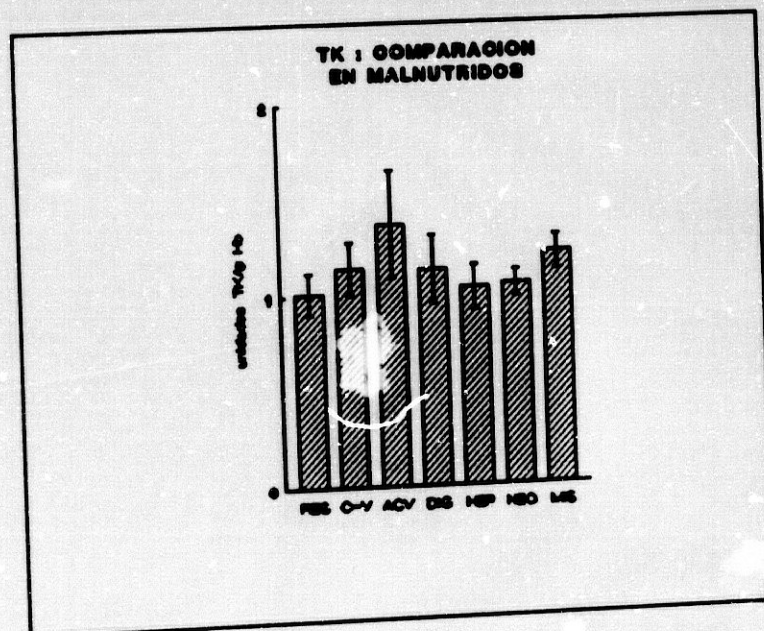


Figura 25.-

B. COMENTARIOS Y DISCUSION

8.1. GENERALIDADES

Hablar hoy en los albores del siglo XXI de malnutrición y carencias vitamínicas parece algo obsoleto y más si nos referimos a un país europeo, de la Europa comunitaria, pero éste hecho es una realidad y no sólo se ciñe a España que junto con Grecia, Turquía y Portugal ocupan los últimos lugares en el terreno de la investigación y de presupuestos sanitarios. (Excluimos los países del Este cuyos datos estadísticos se desconocen por su reciente incorporación en el presente año al mundo occidental con lo cual se cambiará el estatus actual mundial).

La malnutrición y déficits vitamínicos en España y en el entorno europeo, los cuales se presentan de forma muy variable dependiendo de la forma de evaluación que puede ser a través de encuestas alimentarias, a partir de datos antropométricos y clínicos, a partir de estudios bioquímicos, etc, tienen un común denominador: la mínima expresión clínica, siendo en la mayoría de los casos déficits subclínicos y de manifestaciones larvadas, inespecíficas, de ahí la imposibilidad de llegar a un diagnóstico de certeza a no ser que se practiquen investigaciones analíticas.

Pero sea de la forma que fuere, hay también un dato común a todos los países europeos: su gran incidencia, en pacientes hospitalizados oscila entre el 20-25% incluyendo también Norteamérica, porcentajes que aumentan en las etapas extremas de la vida - niños y ancianos-. Los primeros entran en el terreno de la pediatría, de ahí que se salgan fuera de nuestro campo de acción. Los últimos aumentan cada vez más en el terreno del internista por la senilidad de la población occidental.

Dejamos aparte los déficit en países subdesarrollados, en donde las carencias son alarmantes (68) o a las que se presentan

en épocas de penurias y guerras.

Llama poderosamente la atención varios hechos:

1. Escasez de literatura al respecto, punto que se acentúa mucho más en Europa que en Norteamérica y aún más en España en dónde una revisión exhaustiva de la literatura a través del Índice Médico Español nos pone de relieve la escasez bibliográfica al respecto, con sólo algunos trabajos de índole clínico.
2. Extrañeza ante hechos que no concebimos en las proximidades del siglo XXI, cuando ante la observación de un síntoma y/o signo se demanda la confirmación analítica, a nadie se le ocurrirá diagnosticar hoy una anemia exclusivamente por la palidez de piel y mucosas, o una hepatitis aguda por la existencia de ictericia, es imprescindible la determinación de hematíes, hemoglobina, o la determinación de las transaminasas en el segundo de los casos.
3. El diagnóstico de certeza irá seguido de la terapia adecuada. Evidentemente la administración de medicamentos debe estar indicada y no utilizarlos sólo como placebo ya que además de aumentar considerablemente el coste sanitario y social que todos debemos controlar, hay que poner de relieve que la mayoría de los medicamentos tienen efectos yatrogénos, hecho que también hay que hacer extensivo a las vitaminas, bien conocido es el caso de la intoxicación por vitamina D y no tanto de la vitamina B6 que administrada a megadosis conduce a una neuropatía axonal. (134).
4. Se impone por tanto el diagnóstico de certeza de los déficit vitamínicos, el profano podrá dudar de la operatividad de ello, pero hoy la mayoría de las avitaminosis son susceptibles de cuantificarlas por técnicas, la mayoría de ellas no

complejas y que no requieren un aparataje especial al existente en un laboratorio clínico medianamente dotado (espectrofotómetros, espectrofluorímetros, etc.).

El costo de éstas técnicas es mucho menor que los gastos secundarios a la administración inadecuada y muchas veces continuada de vitaminas que no tienen ninguna indicación terapéutica.

8.2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Uno de los principales problemas que se plantean, es la determinación de los datos de normalidad, tanto en relación con la TK basal como del efecto TPP.

Las opiniones son contradictorias a la luz de los datos de la literatura, mientras que para algunos autores la actividad de la TK basal carece de interés en el diagnóstico del déficit en tiamina (44), otros defienden su uso, aunque desde luego en nuestra experiencia hay una gran superposición de datos entre controles normales y pacientes malnutridos y ambas determinaciones tienen utilidad.

Por otra parte el establecimiento del efecto TPP como dato de carencia choca con los mismos problemas, aunque la mayoría (47) se inclinan en que es el dato más fiel del déficit en donde establecer el límite de normalidad.

DREYFFUS (47) indica el 10%, BRIN (28) y otros el 15% WATSON (145).

A la luz de nuestras observaciones, teniendo en cuenta que todos nuestros controles tenían efecto TPP:0, debemos considerar que los casos inferiores al 10% deben encuadrarse como dudosos, con verdadero déficit los casos iguales o superiores al 10% y por encima del 25% en casos deficitarios con manifestaciones clínicas o enfermedades relacionadas, aunque en nuestra serie al tratarse de enfermos con otras patologías fue imposible deslindar si los síntomas y/o signos pertenecían a la avitaminosis o a la enfermedad de base.

En el total de nuestra serie hubo 41 pacientes (34%) con

efecto TPP francamente patológico (cuadros XXIX y XXX), signo evidente de carencia de vitamina B1, proporción que se acerca a la revisada en la literatura por diversos autores (así 36 casos entre 86 estudiados en la serie de TRUSWELL (148) en Sudáfrica.

TRIPPATY (147) da una proporción del 50% en mujeres embarazadas americanas de nivel socio-económico bajo, WATSON (159) en Ghaneses...

Un 2º punto a analizar se refiere al estudio del déficit, evaluado por la TK y el efecto TPP en diferentes patologías, en ese sentido la literatura se ha ocupado en la práctica y casi con exclusividad de algunas enfermedades en las que la incidencia del déficit es grande, así malnutridos, alcohólicos, neoplásicos, hepatopatías, etc; los datos de la literatura son los que exponemos en el CUADRO XLI, siendo escasas con referencia a otras enfermedades en las que es frecuente la malnutrición, aunque se desconoce verdaderamente la influencia de la enfermedad en sí como ocurre en cardiopatías, accidentes vasculares de encéfalo, patologías digestivas no hepáticas y también es desconocida la influencia de medicamentos que puedan interferir en la absorción, metabolismo, aumento de excrección, etc. Sólo conocemos algunos en relación con anticonceptivos orales (2), diuréticos (168), quimioterápicos, antineoplásicos -5-Fluoracilo- (4) y también de las imbricaciones de algunos alimentos como arenque, carpa (60) y bebidas como café y té (44).

CUADRO XLIEFEECTO TPP EN LA EVALUACIÓN DEL DÉFICIT TIAMÍNICO

EFEECTO TPP	BRIN	SAUBERLICH	WOOD
Aceptable (bajo riesgo) o Normal	0-15%	0-15%	0-14%
Riesgo medio, déficit marginal. (subclínico)	15-25%	16-20%	14-35%
Riesgo alto o déficit severos	>25%	>20%	>35%

8.3. MALNUTRICION Y DEFICIT EN TIAMINA

Los déficit vitamínicos no se dan en la práctica de forma pura, sino que las carencias son múltiples y no sólo de vitaminas sino de proteínas, oligoelementos, etc, por ello el diagnóstico es complejo; si a ello unimos las circunstancias de nuestro trabajo en población hospitalizada en la que por tanto, además hay una enfermedad previa condicionante, en la mayoría de los casos difícilmente se puede explicar el mecanismo del déficit (falta de aporte, dificultad en la ingesta, anorexia, hipercatabolismo, pérdidas excesivas, etc) se comprende fácilmente la práctica imposibilidad de hacer un diagnóstico de certeza con la clínica, y es más, en nuestro material de estudio, como ocurre en la mayoría de los trabajos realizados en la esfera occidental, generalmente no son déficits floridos sino marginales, subclínicos.

La población geriátrica, junto con la infantil son las más expuestas a todo tipo de carencias, nosotros como internistas excluimos en nuestra serie a la población infantil ingresada en servicios pediátricos, centrándonos sobre todo a pacientes por encima de los 60 años.

Diferentes estudios ha comprobado que las personas de edad tiene un alto índice de carencia en tiamina, HOORN (73) lo ha demostrado en el 22.9 % de sus casos (35 entre 153 pacientes geriátricos).

GRIFFITHS (65) en el 40 % de enfermos geriátricos hospitalizados.

Este mismo autor en una revisión de 196 instituciones indica que el déficit se presentó en el 17.6 % de los hombres y en el 12.5 % de las mujeres.

En un trabajo ya clásico de VAN DER WESTHUYZEN (150) en comunidades malnutridas, con gran incidencia de alcoholismo, en Kung San en el norte del desierto de Kalahari en Namibia, demuestra que 1/3 de los hombres y el 20% de las mujeres tenían bajas concentraciones eritrocitarias de tiamina. (al mismo tiempo gran ascenso de la actividad sérica de la gamma-glutamyl-transpeptidasa).

El estado tiamínico en la población fue menor al esperado, ya que la vitamina se encuentra en todos los productos tanto vegetales como animales que se consumen en las zonas rurales de esta área del África negra, por lo que se achaca el déficit sobre todo a la gran incidencia del estilismo (la macrocitosi y el ascenso de la gamma-GT lo confirma).

En estas zonas con importantes cambios sociales, el alcohol está cambiando los hábitos y costumbres de la población, siendo la interferencia en la absorción y/o diarreas los principales mecanismos del déficit.

En otro estudio realizado por DASTUR (41) en Bombay (India) donde investigó 59 pacientes de clases socio-económicas bajas con historia de malnutrición y alcoholismo (de 15 - 70 años) con o sin neuropatía periférica, se evaluaron diversas vitaminas, en relación con la tiamina se determinó la TK eritrocitaria y también tiamina en líquido cefalorraquídeo; la concentración fue menor en los pacientes con neuropatía y tras varios días de dieta hospitalaria se normalizaron ambos parámetros bioquímicos.

WATSON (159) en adultos ghaneses en número de 263, ha estudiado la TK eritrocitaria y el efecto TPP, el grupo incluía hombres y mujeres normales, trabajadores que consumían gran cantidad de hidratos de carbono, diabéticos y gestantes, los resultados fueron:

CUADRO XLII

Nº CASOS		TK			TPP		
		M	DS	ES	M	DS	ES
Hombres	99	35.5	7.87	0.79	21.8	9	0.9
Mujeres	42	38.6	10.2	1.57	24.4	9.85	1.52
Trabajadores adultos	58	30.7	8.6	1.12	25.1	10.3	1.35
Hombres diabéticos	19	37	11.05	2.5	20.3	9.08	2.1
Mujeres diabéticas	17	35.1	8.26	2	21.5	7.14	1.7
Gestantes	28	37	9.9	1.8	26.9	8.66	1.63

El ascenso del efecto TPP (> 25%) se presentó:

Hombres adultos	36%
Mujeres adultas	47%
Trabajadores adultos	45%
Diabéticos adultos	26%
Diabéticas adultas	29%
Gestantes	50%

De lo que se deduce la gran proporción de déficit incluso entre los aparentemente normales, aunque el autor propone que el efecto TPP debería tener unos límites más altos de normalidad, basándose en la opinión de BANJI (12) propugna que la determinación de la TK basal podría, incluso, tener más valor que el efecto TPP en la evaluación del estado tiamínico.

TRUSWEL (148) en Sudáfrica en 86 pacientes adultos hospitalizados detectó el déficit tiamínico en 36 casos (42%), los cuales tenían un efecto TPP superior al 25%.

El cuadro clínico fue:

Encefalopatía de Wernicke (4 etílicos)	5
Neuropatía Periférica	6
Cardiomiopatía	6
Pelagra	4
Hepatopatía Alcohólica	4
Alcoholismo y Consunción	2
Alcoholismo	3
Malabsorción	2
Consunción	1
Otros	3

TRUSWELD (148) indica la importancia del ión Mg^{++} en la cuantificación del efecto TPP, ya que es necesario en la reacción, pues la TK baja con hipomagnesemia no se incrementa, de ahí que el efecto TPP podría ser dudoso.

En ratas ZIEVE (169) lo ha demostrado experimentalmente.

Este mecanismo puede tener gran interés en los pacientes con diarreas profusas.

Recientemente ANDERSON (7) ha aportado 5 casos de déficit florido con manifestaciones cardiovasculares y neurológicas en un hospital general.

En el estudio de CARNEY (37) se confirma éste hecho de que los cuadros floridos son poco frecuentes, observó 3 casos entre 356 pacientes psiquiátricos, pero los casos subclínicos con manifestaciones inespecíficas o funcionales son muy frecuentes.

como expone en el Cuadro XLIII.

CUADRO XLIII

DEFICIT EN TIAMINA EN PACIENTES PSIQUIATRICOS	
Alcoholismo y Drogadicción	15 (54 %)
Esquizofrenia	14 (41 %)
Depresión Endógena	19 (40 %)
Manía	2 (25 %)
Neurosis Depresiva	4 (21 %)
Otras Neurosis	2 (22 %)
Psicosis Orgánicas	2 (22 %)
Totales	58 (38 %)

De gran interés es el estudio experimental en humanos realizado por WOOD (167) en 19 estudiante de Medicina, varones, de los cuales a unos se les hizo restricción parcial en tiamina, a otros se les dio placebo durante 4-5 semanas, y a los 9 restantes se les administró una dosis de 5 mg de hidrocloreuro de tiamina, en todos aquellos a los que se les dio placebo disminuyó la excreción de tiamina por orina, descendió la actividad de la TK y aumentó el efecto TPP eritrocitario.

La evaluación clínica del déficit se realizó mediante test psicológicos y estudios de conducción nerviosa, encontrando que las primeras alteraciones se presentaban con un efecto TPP del 9%.

- a. Hubo gran correlación entre tiamina urinaria, TK eritrocitaria y efecto TPP. Las manifestaciones clínicas subjetivas en forma de parestesias que se presentaban inicialmente son difíciles de evaluar (WOOD) (167).
- b. Correlación que también ha demostrado SAUBERLICH (132) y BRUBACHER (31), no en cambio, BANJI (12).

SOMOGGI (141) por su parte ha ideado un test de sobrecarga que aunque muy sensible y específico en resultados, tiene el inconveniente de la práctica de 2 determinaciones en un intervalo de tiempo de 2 semanas, administrando 50 mg/día de tiamina, lo cual a veces no cumplen los pacientes. Con ello se produce un aumento de la tiamina sérica que tiene estrecha correlación con un ascenso en la TK.

La TK eritrocitaria y el descenso y/o normalización del efecto TPP, con dosis menores de tiamina no dieron correlación entre los diferentes parámetros.

En nuestra serie de 140 personas, de las que 100 presentaban malnutrición y a las que se les determinó simultáneamente TK basal y efecto TPP, observamos que la actividad enzimática no presentó diferencias significativas con los controles normales (figuras 16 a 22) ni tampoco entre los distintos grupos de malnutridos (figura 25), según la enfermedad fundamental, lo que nos acerca a las opiniones más generalizadas del escaso valor diagnóstico de la TK basal, en cambio la determinación del efecto TPP nos puso en evidencia que 11 pacientes (10%) presentaban un efecto inferior al 10%, dato que consideramos como sugerente de déficit y en 28 pacientes (23%) el efecto TPP fue superior al 10%. Signo bioquímico de déficit (cuadro XXIX).

Hay que tener presente que ninguno de nuestros enfermos con déficit tiamínico sugerente o establecido, tuvo manifestaciones de tal avitaminosis (polineuropatía, miocardiopatía congestiva, etc.).

Lo que nos viene a confirmar que en nuestro medio, la mayoría de los casos de carencia en tiamina son subclínicos, y que por otra parte, cuando hay síntomas y/o signos, éstos son irreversibles ya que hay lesiones histopatológicas.

En nuestros casos no encontramos relación alguna entre la intensidad de la malnutrición y la existencia del déficit, ni tampoco grandes diferencias en la proporción de avitaminosis en los diversos grupos de malnutridos.

8.4. ALCOHOLISMO CRONICO

El Déficit tiamínico en los alcohólicos crónicos tiene una patogenia multifactorial:

- 1) Mala absorción intestinal por interferencias con el alcohol o por sumación con enfermedad pancreática o hepática. HOYUM-PA (76) ha estudiado el efecto de la administración crónica de etanol en las ratas, comprobando que la absorción depende más de la concentración de etanol que de la exposición y que también influye el acetaldehído, metabolito intermediario de aquél. (78) (75).
- 2) Déficit de aporte, ya que el alcohólico generalmente tiene dietas inadecuadas o bien algunos días incluso, no come.
- 3) Disminución de almacenamiento hístico. ABE (1) lo ha comprobado en el cerebro e hígado de ratas.

El descenso hístico puede ser debido también a una disminución en la retención o a una desnaturalización de la apoenzima de la TK.

- 4) Consumo excesivo en relación con la ingesta, fundamentalmente hidratos de carbono. Experimentalmente se ha comprobado que el descenso en tiamina es mucho mayor tras la administración de glucosa.

La gran incidencia de déficit tiamínico en alcohólicos ha impulsado a diversos autores a dar sobredosis de tiamina a éstos pacientes.

El diagnóstico se debe hacer con la determinación de la TK

eritrocitaria, aunque LEEVY (89) y BAKER (11) no han mostrado correlaciones, sobre todo en los pacientes con enfermedad hepática sobreañadida.

En nuestro Servicio de Medicina Interna, el ingreso secundario a enfermedad alcohólica crónica es frecuente, realizándose en la mayoría de los casos por alguna complicación hepática, pancreática, neurológica, cardíaca, etc.

En nuestra serie de 20 pacientes alcohólicos crónicos "activos" (13 de los cuales procedían de un centro de alcohólicos y los 7 casos restantes ingresados por complicaciones) se encontró la actividad TK eritrocitaria basal descendida en relación con los normales (gráfico 23). $M=0.46$ (media) y con significación estadística ($P<0.0005$); también estaba descendida frente al grupo de malnutridos con significación estadística ($P<0.0005$) (gráfico 24).

El efecto TPP fue normal sólo en 5 pacientes, dándose en 2 (10%) elevado y muy elevado en 13 enfermos, (65%) (cuadro 30).

Se trataba de 20 pacientes con los siguientes cuadros clínicos dominantes:

Hepatopatía alcohólica	10 casos.
Pancreatopatía crónica alcohólica	3 casos.
Encéfalo-neuropatía alcohólica	4 casos.
Miocardopatía alcohólica	2 casos.
Shoshin	1 caso.

La importancia del alcoholismo en la génesis del déficit de tiamina se pone de manifiesto en nuestra serie: el 65% de los alcohólicos crónicos tienen efecto TPP muy elevado.

Teniendo en cuenta la gran proporción de alcohólicos crónicos (entre el 20-30% de la población adulta de nuestro medio con

tendencia a la adquisición de éste hábito en edades cada vez más jóvenes) y los enormes gastos derivados del tratamiento ha hecho que CENTERWALL y CRIQUI (38) en relación con las manifestaciones neuro-psíquicas propongan en Estados Unidos un programa de administración de tiamina cuyo coste es de 3 millones de dólares, mucho menor que el que supone los gastos derivados de los ingresos (alrededor de 1.500 ingresos año) evaluado en 17 millones de dólares, aunque evidentemente, el problema de fondo radica en la prevención del alcoholismo.

9. CONCLUSIONS

- 1a Los déficit vitamínicos en tiamina no son patrimonio de los países subdesarrollados o en épocas de conflictos bélicos sino que se presentan en los países desarrollados y España no es una excepción.
- 2a La avitaminosis B1 es frecuente en la malnutrición, representando el 25% de la población hospitalizada.
- 3a En el alcoholismo crónico la proporción de deficitarios fue la más alta de todos los grupos estudiados, el 75%.
- 4a La carencia en tiamina, en nuestro medio, excepcionalmente da signos característicos, presentando en la mayoría manifestaciones inespecíficas que se superponen a las de la enfermedad causal, por lo que no es posible el diagnóstico de certeza con la clínica al tratarse generalmente de déficit marginales.
- 5a Son imprescindibles para la confirmación diagnóstica, estudios bioquímicos.
- 6a La determinación de la transcetolasa eritrocitaria basal aunque de interés, tiene evidentes superposiciones con los controles normales, de ahí que sea el efecto TPP la forma más útil para la cuantificación del déficit; efecto TPP mayor del 10% es dato bioquímico de avitaminosis B1.

10. BIBLIOGRAFIA

1. ABE T., ITOKAWA Y. (1977) Effect of ethanol administration on thiamine metabolism and transketolase activity in rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 47, 307-314.
2. AHMED F., BANJI M.S. (1976). Vitamins supplements to women using oral contraceptives (studies of vitamin B1, B2, B6 and A). *Contracepción*, 14, 309-318.
3. ALAM F., VRETUR P. (1986). Wernicke- Korsakoff síndrome. *Israel Med.*, 18, 17-52.
4. ASKOY M., BASU T.K., BRIENT J., DICKERSON J.W. (1980). Thiamine status of patients treated with drug combination containing 5- fluorouracyl. *Eur. J. Cancer.*, 16, 1041-1045.
5. ANDERSON CF., WOCHOS DN. (1982). The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalized patients. *Mayo Clin. Proc.*, 57, 181-184.
6. ANDERSON S.H. (1984). Thiamine concentrations in liver disease. *Br. Med. J.*, 289, 628.
7. ANDERSON S.H., CHARLES J. (1985). Parenteral nutrition. *Br. Med. J.*, 291, 1723-1724.
8. ANDERSON S.H., NICOL A. (1986). A fluorometric method for measurement of erythrocyte TK activity. *Ann. Clin. Biochem.* 23, 180-189.
9. ANDERSON S.H., VICKERY C.A., Nicol, A. (1986). Adult thiamine requirements and the continuing need to fortify processed cereals. *Lancet.*, 2, 85-89.
10. BAKER H., PASHER I., FRANK O., HUTNER S. (1959). Assay of thiamine in biological fluids. *Clin Chem*, 5, 13-17.

11. BAKER H., FRANK O., ZIFFER H., LEEVY CM., SOBOTKA H. (1964). Thiamin deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, 14, 1-6.
12. BANJI MS. (1970). Transketolase activity and urinary excretion of thiamine in the assesment of thiamine nutrition status of Indians. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23, 52-58.
13. BARBIER ML. (1984). Vitamine B1 et acidosis lactique. In BARBIER ML. (Eds.). *Necker-Enfants Malades*. Thèse Méd. Paris V pp. 246.
14. BARCHI RL. (1976). Thiamine : the non metabolic role of thiamine in excitable membrane function. In WILEY J (Ed.). *Thiamine*. Edit. New York. 1 vol, p.283.
15. BARTLEY DC., McGRATH H., ABRAHAM S. (1971). Glucose and acetate utilization by hyperplastic alveolar nodule out growth and adenocarcinomas of mouse mammary gland. *Cancer Res.*, 31, 527-532.
16. BASU T.K., DICKERSON J.W.T., RAVEN R.W., WILLIAMS D.C. (1974). The thiamine status of patients with cancer as determined by the red cell TK activity. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 44, 53-57.
17. BASU T.K., DICKERSON J.W.T. (1976). The thiamin status of early cancer patients with particular reference to those with breast and bronchial carcinomas. *Oncology*. 33, 250-252.
18. BAYOUMI RA., ROSALKI SB. (1976). Evaluation of methods of coenzyme activation of erythrocyte enzymes for detection of deficiencies of vitamins B1, B2 and B6. *Clin Chem.*, 22, 327-335.

19. BENJAMIN DR. (1989). Laboratory test and nutritional assessment protein - energy status. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 36, 139-161.
20. BICAN-FISTER T., DRAZIN V. (1973). Quantitative analysis of water soluble vitamins in multicomponent pharmaceutical forms. *J. Chromatogr.*, 77, 389-395.
21. BLASS J.P., GIBSON G.E. (1977). Abnormality of a thiamine requiring enzyme in patients with Wernicke Korsakoff Syndrome. *New Engl. J. Med.*, 297, 1367-1370.
22. BLASS J.P., GLEASON P., BRUSH D. (1988). Thiamine and Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 45, 833-835.
23. BLUMBERG A., HANCK A., SANDER G. (1983). Vitamin nutrition in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin. Nephrology.* 20, 244-250.
24. BONTEMPS J., PHILIPPE P., BETTENDCRFF L., LOMBET J., DANDRIFOSSE G., SHOFFENIESS E. (1984). Determination of thiamine and thiamine pirophosphate in excitable tissues as thiocrome derivates by reversed-phase high-performance liquid chromatography on octadecyl silica. *J. Chromatog.*, 307, 283-294.
25. BREEN K.J., BUTTIEGIEG., IOSSIFIDIS., LOURENS Z., WOOD B. (1985). Jejunal uptake of thiamine hydrochloride in man : influence of alcoholism and alcohol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42, 121-126.
26. BRIGS MH., BRIGHS M. (1975). Thiamin status an oral contraceptives. *Contraception*, 11, 151-154.

27. BRIN M. (1962). Erythrocyte transketolase in early thiamine deficiency. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 98, 528.
28. BRIN M. (1964). Erythrocyte as a biopsy tissue for functional evaluation of thiamin adequacy. *J.A.M.A.* 187, 762-766.
29. BRISTIAN BR., BLACKBURN GL., COCHRAN D., NYLOR J. (1976). Prevalence of malnutrition in general medical patients. *J.A.M.A.*, 235, 1567-1570.
30. BRISTIAN BR., BLACKBURN GL., HALLOWELL E., HEDDLE R. (1974). Protein status of general surgical patients. *J.A.M.A.*, 230, 856-860.
31. BRUBACHER G., HAINEL A., RITZEL G. (1972). Transketolase activity, thiamine excretion and blood B1 content in man as criteria of vitamin B1 supply. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 42, 190-195.
32. CALLMER K., DAVIES L. (1974). Separation and activation of vitamin B1, B2, B6 and nicotinamide in preparations vitamins using high performance cation-exchange chromatography. *Chromatographie*, 7, 640-644.
33. CAMILO M.E., MORGAN M.Y., SHERLOCK S. (1981). Erythrocyte Transketolase activity in alcoholic liver disease. *Scand. J. Gastroent.* 16, 273-279.
34. CAMPBELL ACP., RUSSELL WR. (1941). Wernicke's encephalopathy. *Quart. J. Med.*, 10, 41-48.
35. CAMPBELL CH. H. (1984). The severe lacticacidosis of thiamine deficiency: Acute pernicious or fulminating Beri-beri. *Lancet*. 2, (8.400), 446-9.

36. CAMPBELL C.H. (1984). Lactoacidosis and thiamine Deficiency. *Lancet.*, 2, 807.
37. CARNEY M.W.P., BARRY S. (1985). Clinical and subclinical thiamine deficiency in clinical practice. *Clin. Neuropharmacology.* 8, 286-293.
38. CENTERWALL AD., CRIQUI MH. (1978). Prevention of Wernicke Korsakoff syndrome. *New. Engl. J. Med.*, 299, 285-9.
39. CONSEJO DE NUTRICION NACIONAL EN RR.UU. (1974). Food and nutritional board. *National Research Council.* 8^a ed. Nat. Acad Sci. Washington.
40. COOPER JR., ITOKAWA Y., PINCUS JH. (1969). Thiamine triphosphate deficiency in subacute necrosing encephalomyelopathy. *Science*, 299, 295-299.
41. DASTUR D.K., SAUTHADEVI N., QUADROS, E.V. and AVARI F.C.R. (1976). The B vitamins in malnutrition with alcoholism. A model of intervitamin relationships. *Br. J. Nutr.*, 36, 143-159.
42. DAVIS R.E., GRAHAM C., ICKE GC., HILTON J.M. (1982). High serum thiamine and the sudden infant death syndrome. *Clin. Chim. Acta*, 120, 321-328.
43. DAVIS RE., ICKE GC., HILTON JM. (1980). High thiamine levels in sudden-infant death syndrome. *New Engl. J. Med.*, 303, 462.
44. DAVIS RE., ICKE GC. (1983). Clinical chemistry of thiamine. *Adv. Clin. Chem*, 23, 93-140.

45. DELORME N., CORNETTE A., MAURIN PH., POLU JM., SADOUL P. (1986). Shoshin Bériberi avec hyponatrémie chez un bureur de bière. *Pres. Med.*, 15, 2005-2009.
46. DEIBEL RH., EVANS J., NIVEN CF. (1957). Microbiological assay for thiamine using *Lactobacillus viridescens*. *J. Bacteriol.*, 74, 818-821.
47. DREYFUS PM. (1962). Clinical application of transketolase determination. *New. Engl. J. Med.*, 267, 596-598.
48. EDWIN EE. (1970). Plasma enzyme and metabolite concentration in cerebro-cortical necrosis. *Vet. Rec.*, 87, 396-398.
49. RIJMAN. Citado por MATEO TINAO M. (1964). *Farmacología y Terapéutica De Las Vitaminas*. Ed. Roche. Madrid. pp. 25-32.
50. RIJMAN Y HOPKIN. Citados por LEBOULANGER J. (1981). *Las Vitaminas*. Ed. Roche. Madrid. pp. 25-32.
51. EMMET Y LUROS. (1920). *J. Biol. Chem.*, 43, 265. Citado por PI SUNER S. (1963). *Bioquímica*. Vol.II. Madrid. pp.1056.
52. ENGLHARDT-GOLKEL A. (1962). Und wihöft untersuchungen über die transketolase aktivität des menschlichem serums. *Klin. Wschr.*, 40, 642-645.
53. EXTON-SMITH AN. (1982). Epidemiological studies in the elderly : methodological considerations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35, 1273-1279.
54. FEARSON KC., CARTER DC. (1988). Cancer caquexia. *Ann. Surg.*, 208, 1-5.

55. FENNELLY J., FRANK O., BAKER H., LEEVY C. (1964). Transketolase activity in experimental thiamine deficiency and hepatic necrosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 116, 875-877.
56. FERNANDEZ MARTINEZ F. (1918). Hallazgo del Beri-beri en la Peninsula Ibérica. *Med. Ibera*, 2, 313-315.
57. FOND B., RICHARD C., COMOY E., TILLEMENT J.P. and ANZEPY Ph. (1980). Two cases of Shoshin Beri-beri with hemodynamics and plasma catecholamine data. *Intensive Care Medicine*, 6, 193-198.
58. FOND B., ANZEPY Ph. (1981). Une "urgence alcoolique" mal connue : Le Shoshin Beri-beri. *Rev. Pract.*, 11, 771-780.
59. FRANKE KW., FRANKE WR. (1934). A metabolism cage for rats. *J. Lab. Clin. Med.*, 19, 669-671.
60. FUJITA A. (1954). Thiaminase. *Adv. Enzymol.*, 15, 389-421.
61. FUNK J. (1912). *J. Physiology*, 44, 425. Citado por PI SUNER S. (1963). *Bioquímica*, vol II. Madrid, pp. 463
62. GARCÍA VALDECASAS G. Citado por MATEO TINAO M. (1964). *Farmacología Y Terapéutica De Las Vitaminas*. Ed. Roche. Madrid. pp. 25-32
63. GIBSON G., BARCLAY L., BLASS J. (1982). The role of the cholinergic system in thiamine deficiency. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 378, 382-403.
64. GLASER P. (1978). Encéphalopathie de Wernicke et nutrition parentérale en chirurgie digestive. *40 Symposium interna-*

tional de nutrition artificielle, Luxembourg, 9-10-11 juin, publié par Meducation service Hoeckst, Belgique, 553-559.

65. GRIFFITHS LL., BROCKLEHURST JG., SCOTT D., ARKS J., BLACKKEY J. (1969). Thiamine and ascorbic acid levels in the ederly. *Gerontol. Clin.*, 9, 1-10.
66. GUELPA G., CHEUROLET JC. (1987). Bronchopneumopathie Obstruc-tive chronique non spécifique at nutrition. *Schweiz Med. Wschr.*, 117, 168-172.
67. GUPTA VD., CADWALLADER DE. (1968). Acid dye method for the analysis of thiamine. *J. Pharmacol. Sci.*, 57, 112-116.
68. HAIDER M., HAIDER S. (1984). Assessment of protein-calorie malnutrition. *Clin. Chem.*, 30, 1286-1299.
69. HALLIDAY AW., BENJAMIN IS., BLUMGART LH. (1988). Nutritional risk factors in major hepatobiliary surgery. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 12, 43-48.
70. HELMS RA., DICKERSON RN., EBBERT ML. (1986). Retinol binding protein and prealbumin : useful measures of protein reple-tion in critically ill, malnourished enfants. *J. Pediatr. Gastrol. Nutr.*, 5, 586-592.
71. HENNESSY DJ., CERECEDO LR. (1939). The determination of free and phosphorylated thiamin by a modified thiochrome assay. *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 179-183.
72. HOOF-JORGENSEN E., HANSEN B. (1955). A microbiological assay of vitamin B1. *Acta Med. Scand.*, 9, 562-566.

73. HOORN RKJ., FLIKWEERT JP., WESTERINK D. (1975). Vitamin B1, B2, B6 deficiencies in geriatrics patients, measured by coenzyme stimulation of enzyme activities. *Clin. Chim. Acta.*, 61, 151-162.
74. HOPKINS FG. (1912). *J. Physiology*, 44, 425. Citado por PI SUNER S. (1963). *Bioquímica.*, Vol.II. Madrid, pp. 963.
75. HOYUMPA et al. (1975). Thiamine transport across the rat intestine. Effect of ethanol. *J. Lab. Clin. Med.*, 86, 803-816.
76. HOYUMPA A.M. (1980). Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 2750-2761.
77. HOYUMPA et al. (1982). Dual system of intestinal thiamine transport in humans. *J. Lab. Clin. Med.*, 99, 701-708.
78. HOYUMPA AM., NICHOLS S., SCHENKER S. (1978). Intestinal thiamin transport. Effect of chronic ethanol administration in rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31, 938-945.
79. JACOB JM., HUNT IF., DIRIGE O., SWENDSEID ME. (1976). Biochemical assesment of the nutritional status of lowe income pregnant women of mexican descendent. *Am. J. Clin. Nutr.*, 29, 650.656.
80. JOHNSON RE., HENDERSON C., ROBINSON PF. (1945). Comparative merits of fasting specimens and oral loading test in field nutritional survey. *J. Nutr.*, 30, 89-98.
81. KATSURA E., OSIO T. (1976). Beri-beri. *W.H.O. Monograf. Ser.*, 62, 136-145.

82. KAWAI C., WAKEBAYASHI A. (1980). Reappearance of Beri-beri heart disease in Japon. *Am. J. Med.*, 69, 383-6.
83. KINNERSLEY HW., PETERS RA. (1938). Improvements in the use of the formaldehyde and reaction of vitamin B1. *Biochem. J.*, 32, 1516-1520.
84. KRAMER J., GOODWIND J.A. (1977). Wernicke's encephalopathy. complication of intravenous hiperalimentation. *J.A.M.A.*, 238, 2176-2177.
85. KURIYAMA M., YOKOMINE R., ARIMA M., HAMADA R.(1980). Blood vitamin B, TK and thiamine pyrophosphate effect in Beri-beri patient with studies employing discriminant analysis. *Clin. Chim. Acta*, 108, 159-68.
86. KURIYAMA M., MIZUMAA., YOKOMINE R., IGATA A.(1980) Erythrocyte transketolase activity in uremia. *Clin. Chim. Acta*. 108, 169-177.
87. LAZAROV J. (1978). Effects of adrenalectomy and pregnisolone on the absorption and phosphorylation of thiamine in rats. *J. Endocr.*, 76, 385-389.
88. LEEVY LM., BAKER CH. (1968). Vitamins and alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 21, 1325-1331.
89. LEEVY CM., THOMPSON A., BAKER H. (1970). Vitamins and liver injury. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23, 493-499.
90. LEEVY CM., CARDI L., GELLENE R., BAKER H. (1965). Incidence and significance of hipovitaminaemie in a randomly selected municipal hospital population. *Am. J. Clin. Nutr.*, 17, 259-271.

91. LEIGH D. (1951). Subacute necrotizing encephalomyelopathy in infant. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 14, 216-220.
92. LENNIS J.C., VAN RIET C., BRAUMAN J. (1982). Two step assay of erythrocyte Transketolase activity. *Clin. Chem.*, 28, 391-392.
93. LONERGAN ET, SEMAR M., LANGE K. (1970). Transcetolase activity in uremic. *Arch. Int. Med.*, 126, 851-854.
94. LONERGAN ET., SEMAR M., STERZEL RB., TRSER G., NEEDLE MA., VOILES L., LANGE K. (1971). Erythrocyte transcetolase activity in dialized patients. *New. Engl. J. Med.*, 284, 1399-1403.
95. LONSDALE D. (1975). Thiamine metabolism in disease. *Rev. Clin. Lab. Sci.*, 12, 289-313.
96. LONSDALE D., FANLKNER WR., PRICE J., SMIBY RR. (1969). Intermittent cerebellar ataxia asociated with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia and hyperalaninuria. *Pediatrics*, 43, 1025-1034.
97. LOOS P. Citado por STROBECKER R y HENNING HM. (1967). *Análisis De Las Vitaminas*. Ed. Paz Montalvo. Madrid. pp. 68-76.
98. MANDEL H., BERANT M., HAZANI A., NAVEH Y. (1984). Thiamine dependent Beri-beri in the "thiamine-responsive anaemia syndrome". *New Engl. J. Med.*, 311, 836-8.
99. MARCKMANN P. (1988). Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin. Nephrol.*, 29, 75-78.
100. MATEO TINAO M. (1961). *Farmacología y terapéutica de las vitaminas*. Ed. Roche. Madrid, pp. 25-32.

101. Mc COLLUM M. (1913). *J. Biol. Chem.*, 15, 167. Citado por PISUNER S. (1963). *Bioquímica*. vol.II. Madrid, pp.963.
102. MELNICK D., FIELD H. (1939). Clinical determination, stability and form of thiamine in urine. *J. Biol. Chem.*, 130, 97-107.
103. MESTYAN I., JOBST K., HAZAGI K., GREEN A. (1986). Erythrocyte transketolase activity in patients with chronic renal disease. *Acta Med. Hung.*, 43, 315-319.
104. MICKELSON O., CONDIFF H., KEYS A. (1945). The determination of thiamine in urine by means of the thiocrome technique. *J. Biol. Chem.*, 160, 365-370.
105. MONTES JE. (1925). El Agente etiológico del Beriberi. *Progr. Clin.*, 5, 129-159.
106. MORATA GARCIA DE LA PUERTA FJ. (1990). Evaluación del estado nutricional mediante parámetros antropométricos y proteicos en una población hospitalizada. *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada.
107. MORGAN AG., KELLEHER S., WALKER BE., LOSOWSKY ES. (1976). Alcohol and nutrition. *Gut.*, 17, 113-118.
108. MUSCHERJEE AB., GHAZUNGARI A., SVORONOS S., STATON RC., NAKADOR T., KWEE IL. (1986). Transketolase subnormality in tolazamide-induced Wernicke's encephalopathy. *Neurology*, 36, 1508-1510.
109. NAJJAR VA., HOLT LE. (1940). Studies of thiamine excretion. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 67, 107-124.

110. NEAL RA., SAUBERLICH HE. Thiamin. In *Modern Nutrition IN Health And Disease*. Lea Febiger. Filadelfia. 5^a Ed., pp. 191-197.
111. NICHOLAS P., CUNNINGHAM A.E., REID E. (1974). Transketolase measurements in human red blood cells. *Clin. Chim. Acta.*, 51, 331-333.
112. NIVEN CF., SMILKY KL. (1943). A microbiological assay method for thiamine. *J. Biol. Chem.*, 150, 1-7.
113. NIXON P.F., KACZMAREK M.J., TATE J., KERR R.A., PRICE J. (1984). An erythrocyte transketolase isoenzyme pattern associated with the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.*, 14, 278-281.
114. NIXON P., PRICE J. (1990). The relationship between erythrocyte transketolase activity and the "TPP Effect" in Wernicke Encephalopathy and other thiamine deficiency states. *Clin. Chim. Acta.*, 192, 89-98.
115. PANJIPAN B. DETKRIANGKRAIKUN P. (1979). High voltage paper electrophoresis as an alternative method for thiamin determination in the presence of substances capable of interfering with thiochrome formation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32, 723-725.
116. PEARSON W., HUNG E., DARBY W.J., BALAGHY M., NEAL R. (1966). Excretion of metabolites of ¹⁴C-Pyrimidine- labeled thiamine by the rat at different levels of thiamine intake. *J. Nutr.*, 60-66.
117. PINCUS JH., COOPER JR., MURPHY JV., RAVE EF., LONSDALE D., GUNN HG. (1973). Thiamine derivatives in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Pediatrics*, 51, 716-721.

118. PINCUS JH., SOLITAREGB., COOPER JR. (1976). Thiamine triphosphate levels and histopathology. *Arch. Neurol.*, 33, 759-763.
119. PLAITAKIS A., HWANG EC., VAN WOERT MH., SZILAGYI PI., BERL S. (1982). Effects of thiamin deficiency on brain neurotransmitter systems. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 378, 367-381.
120. PLAITAKIS A., NICKLAS W.J., BERL S. (1978). Thiamine deficiency : selective impairment of the cerebellar serotonergic system. *Neurology*, 28, 691-698.
121. POGGI V., LONGO G., DEVIZIA B., ANDRIA G., RINDI G., DATRINI C., CASSANDRO R. (1984). Thiamin responsive megaloblastic anaemia : a disorder of thiamin transport?. *J. Inher. Metab. Dis.*, 7, 153-154.
122. PREBLUDOS HJ., MCCOLLUM EV. (1939). A chemical reagent for thiamine. *J. Biol. Chem.*, 127, 495-503.
123. PRESSER J.I., FORMER M., SHOBERG M., VAAMONDE C.A., PAPPER S. (1971). Red blood cell transketolase activity and blood lactate and pyruvate in patients with cirrhosis of the liver. *Digestion*, 4, 72-80.
124. RAMIREZ G., CHEN M., BOYCE HW. (1986). Longitudinal follow-up chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney. Int.*, 30, 99-106.
125. RINDI G., DE GIUSEPPE L. (1961). A new chromatographic method for the determination of thiamine and its mono-di and triphosphates in animal tissues. *Biochem J.*, 78, 602-606.
126. RINDI G., VENTURA N. (1972). Thiamine intestinal transport. *Physiol. Rev.*, 52, 821-827.

127. ROSSOW J.F., LABADARIOS D., KRASNER M. (1978). Red blood celltransketolaseactivityandtheeffect ofthiaminesupplementa-tion in patients with chronic liver disease. *Scand J. Gastroent.*, 13, 133-138.
128. ROGERS LE., STANLEY-PORTER., SIDBURY JB. (1969). Thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *J. Pediatr.*, 74, 494-504.
129. SACCANI F., NERI G. (1970). Separazione e determinazione di farmaci mediante resine a scambio ionico. Nota II. Piridos-sina, tiamina e cianocobalamina. *Boll. Chim. Farm.*, 109, 275-279.
130. SARETT P., CHELDELIN VH. (1944). The use of lactobacillus fermentans 36 for thiamine assay. *J. Biol. Chem.*, 155, 153-161.
131. SAUBERLICH HE. (1980). Interations on thiamin, rivo flavin and others vitamins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 355, 80-97.
132. SAUBERLICH HE. (1980). Thiamine. In NEAL RA., SAUBERLICH HE (Eds). *Modern Nutrition In Health And Disease*. Editorial Lea Febiger. Filadelfia. 52 edition. pp.191-197.
133. SAUDUBRAY JM (1989). Thiamine. In MUNNICH A., OGIER H., SAUDUBRAY JM (Eds). *Les Vitamines*. Editorial Masson. Paris. pp.107-142.
134. SCHAUMBURG H., KAPLAN J., NINDEBAUK A., RICK NA. (1983). Sensory neuropathy from piridoxine abuse. *N. Engl. J. Med.*, 309, 445-448.
135. SCHOEPFER WM., JUNG A. (1937). Un test végétal pour l'aneu-rine. Méthode critique et résultats. *Congr. Int. Tech. Ind. Agr. C.R.* 5 th, 1, 22-26.

136. SCHOUTEN H., STATICUS L.W. (1971). Transketolase in sickle cell anaemia. *Clin. Chim. Acta*, 31, 487-488.
137. SCRIVVER C.R., CLOW C.L., MACKENZIE S., DELVIN E. (1971). Thiamine responsive marple-syrup urine disease. *Lancet*. 1, 310-311.
138. SELTZER J.L., McDOUGAL D.B. (1974). Temporal changes of regional cocarboxilase levels in thiamine depleted mouse brain. *Am. J. Physiol.*, 227, 714-718.
139. SINCLAIR H.M. (1986). Thiamin. In BARKER B.M., BENDER D.A. (Eds). *Vitamin In Medicine*. Edit. William Heineman Med. Books. London. 4^o edition, vol 2, pp.114-167.
140. STERZEL R.E., SEMAR M., LONERGAN E., TRESER G., LANGE K. (1971). Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J. Clin. Invest.*, 50, 2295-2304.
141. SOMOGY J.C. (1976). Early signs of thiamine deficiency. *J. Nutr. Sci Vitaminol.*, 22 (suppl), 29-32.
142. TAKARI. Sei-i-kai. (1885). *Med. J.* VIII, 10-18. Citado por PI SUNER S. (1963). *Bioquímica* vol II. Madrid, pp. 962.
143. THOMSON A.D., LEEVY C.H. (1972). Observations on the mechanism of hydrochloride absorption in man. *Clin. Sci.*, 43, 153-163.
144. THURNHAM D.I. (1978). Effect of specific nutrient. Deficiencies in man : Thiamin. In RECHI G.L. *Series In Nutrition*. Section E : Nutritional Disorders. Vol III. Handbook And Food.M. Editor In Chief Ag 1978.

145. TODD F. (1967). Citado por STROBECKERR y HENNIN HM. en *Análisis de las Vitaminas*. Ed. Paz Montalvo. Madrid. pp. 68-76.
146. TRANPHAICHITR V., VIMOKESANT SL., VALYASEVI A. (1970). Clinical and biochemical studies of adult beriberi. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23, 1017-1026.
147. TRIPATHY K. (1968). Erythrocyte transketolase activity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 21, 739-745.
148. TRUSWELL A.S., KONNO T., HANSEN D.L. (1972). Thiamine deficiency in adult hospital patients. *S. Afr. Med. J.*, 46, 2079-2082.
149. VAN DER BERG H., SCHREURS WH., FOOSTEN GP. (1978). Evaluation of the vitamin status in pregnancy. *Int. J. Vit. Res.*, 48, 12-21.
150. VAN DER WESTHUYSEN J., DAVIS R.E., ICKE G.C (1987). Thiamine status and biochemical indices of malnutrition and alcoholism in settled communities of Kung San. *J. Trop. Med. Hygien.*, 90, 283-289.
151. VAN ZANTEN A.P., BEIJER C., MAIRULM W.M. (1980). Erythrocyte transketolase. A new semi-automated method. *Clin. Chim. Acta*, 105, 303-310.
152. VIANA MB., CARVALHO RI. (1978). Thiamine responsive megaloblastic anaemia, sensorineural deafness and diabetes mellitus : a new syndrome?. *J. Pediatr.*, 93, 235-238.
153. VICTOR M., ADAMS RD. (1971). *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. Ed. Blackwell. Oxford.

154. VIR SC., LOVE AHG. (1979). Effect of oral contraceptive agents on thiamine status during pregnancy. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 49, 291-295.
155. VIR SC., LOVE AHG., THOMPSON W. (1980). Thiamin status during pregnancy. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 50, 131-140.
156. VO-KHACTU K.P., CLAYBURGB R.H., SANSDEAD H. (1974). An improved NADH-dependent TK assay for assessing thiamine nutriture. *J. Lab. Clin. Med.*, 66, 636-642.
157. WALDELING DL. (1943). An improved method for the determination of endogenous thiamine and its phosphate esters in biological material. *Nutr. Metab.*, 149, 285-289.
158. WARDENER M.E., LENNOX B. (1947). Cerebral beriberi. *Lancet.*, 1, 11-17.
159. WATSON JD., DAKO D.Y. (1975). Erythrocyte TK activity in adult Ghanaian subjects. *Clin. Chim. Acta*, 59, 55-61.
160. WIELDERS J.P.M., MINK CHRJ. (1983). Quantitative analysis of total thiamine in human blood, milk and cerebrospinal fluid by reversed-phase ion-pair high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 277, 145-156.
161. WILLIAMS J., GWYNNE D. (1976). Methods for the estimation of three vitamin dependent red cell enzymes. *Clin. Biochem.* 9, 252-255.
162. WILLIAMS J., ROJE B., CONYERS E. (1985). The metabolic production of oxalate from xylitol: activities of Transketolase, Transaldolase, Fructoquinase and Aldolase in liver, kidney, brain, heart and muscle in the rat, mouse, guinea pig.

- rabbit and human. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 28 (suppl), 29-46.
163. WILLIAMS P., CLINE J. (1936). *J. Amer. Chem. Soc.*, 58, 1504. Citado por PI SUNER S. (1963). *Bioquímica*. Vol.II. Madrid. pp. 1038.
164. WINDAUS P., ZEITSCHR. (1932). *Physiol. Chem.*, 204, 123. Citado por PI SUNER S. (1963). *Bioquímica*. Vol.II. Madrid. pp. 1038.
165. WOLFE S.J., BRIN M., DAVIDSON Ch.S. (1958). The effect of thiamine deficiency on human erythrocyte metabolism. *J. Clin. Invest.*, 37, 1476-1484.
166. WOOD T., MUZARIRI C. (1981). The electrophoresis and detection of Transketolase. *Analyt. Biochem.*, 118, 221-226.
167. WOOD B., GIJSBERS A., GOODE A., HONS B.S. (1980). Study of partial thiamin restriction in human volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 848-861.
168. YUI Y., ITOKAWA Y., KAWAI C. (1980). Furosemide induced thiamine deficiency. *Cardiovasc. Res.*, 14, 537-540.
169. ZIEVE L., DOIZAKI WM., STEMVOOR LE. (1968). Thiamine deficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 72, 268-275.