

# **Determinación del umbral de aparición de algunos signos neurológicos en las extremidades inferiores, después de la isquemia producida por compresión, en relación con la deficiencia de Tiamina**

**EDUARDO PÁEZ PUMAR, H.**

Instituto Nacional de Nutrición. Servicio de Nutrología.

Trabajo realizado en la Nutrition Clinic del Departamento de Salud Pública de la ciudad de Nueva York bajo la supervisión del Dr. Norman Jolliffe

## **INTRODUCCION**

En el estudio de las deficiencias nutricionales, como en muchas otras condiciones, la distinción entre salud y enfermedad no es de ninguna manera clara, y es esencial determinar una pendiente biológica del proceso (1).

Distintos grados de intensidad han sido definidos, pero, en general, cuatro divisiones sirven adecuadamente para este propósito (2): 1) falta de saturación de los tejidos sin alteraciones funcionales; 2) enfermedad potencial que podrá ocurrir si se agregan factores condicionantes; 3) enfermedad deficitaria moderada con muy pobres manifestaciones clínicas; y 4) enfermedad manifiesta de variable intensidad.

Es obvia la ventaja que representa el disponer de métodos que puedan ayudar en o permitir el diagnóstico de cualquier condición deficitaria en sus estados más tempranos.

Actualmente disponemos de diferentes procedimientos que, complementándose unos a otros, permiten en muchas circunstancias el diagnóstico diferencial de las enfermedades deficitarias en diferentes puntos de su pendiente biológica.

En la primera etapa de insaturación de tejidos, las pruebas de saturación y la biopsia pueden ser una buena ayuda, pero ellas son habitualmente costosas, además de necesitar

delicados procedimientos que sólo pueden realizarse en condiciones especiales.

Las determinaciones bioquímicas en sangre y orina de diferentes nutrientes, usualmente, constituyen una gran ayuda en la evaluación del estado nutricional de poblaciones; pero aun sin tomar en cuenta el hecho de que ellas son también costosas y de delicados procedimientos, no siempre al alcance, además no pueden ser aplicables con seguridad razonable a estudios individuales, ya que muchas veces ellas son un índice de la reciente ingestión del paciente de un nutriente en particular y no una medida de la condición actual del mismo. Además, muy frecuentemente no se encuentra concordancia entre ellas y los hallazgos clínicos, ya que representan una apreciación de un momento diferente de la pendiente biológica (3).

Las encuestas dietéticas, para estudiar grandes grupos de poblaciones, han sido frecuentemente usadas, pero presentan muchas desventajas, especialmente cuando vamos al estudio individual de un paciente: 1) en sus mejores condiciones ellas sólo dan una indicación muy grosera de la ingestión alimenticia (4), sin ninguna posibilidad de aplicación en bases individuales con resultados satisfactorios; 2) el concepto ecológico, ya mencionado por Roussel (5) en 1866 en relación con la nutrición, y posteriormente desarrollado como "causas múltiples", "factores condicionantes", etc., por muchos de los investigadores modernos (6) (7) (8) (9), eliminan la dieta de su puesto exclusivo en la causalidad de las deficiencias nutricionales; y Kruse (9), por ejemplo, ni siquiera considera que ella constituya el principal factor determinante de las mismas.

Si analizamos ahora la evaluación clínica de los estados nutricionales, observamos en su favor que las manifestaciones funcionales o tisulares constituyen hechos para ser observados, no importando que la condición haya sido producida por una dieta deficiente, por otros factores condicionantes o por ambos. Por otro lado, estas manifestaciones están limitadas por la ausencia de signos clínicos o alteraciones funcionales patognomónicas de un proceso nutricional determinado (10); los signos, y especialmente las manifestaciones funcionales, son comunes a múltiples procesos con los cuales es preciso establecer una diferenciación.

Por otra parte, cuando se observa un signo, ello representa que una lesión ya existe y es obvia la importancia de hacer un diagnóstico tan pronto como se pueda.

Distintas encuestas han revelado una mayor incidencia de signos relacionados con la deficiencia de riboflavina y niacina que aquellos relacionados con la de tiamina, en grupos presumiblemente deficientes en todo el complejo B (11); otros estudios han revelado la escasa incidencia de signos atribuibles a la deficiencia de tiamina en poblaciones en las cuales, por sus condiciones alimenticias, la deficiencia de esta vitamina debe encontrarse con mayor frecuencia (12). Ello hace pensar que los signos corrientemente usados para descartar precozmente una deficiencia de tiamina tienen un escaso grado de sensibilidad, y el objeto de este estudio está orientado a tratar de buscar algunos signos más sensibles que permitan hacer el diagnóstico temprano de esa deficiencia.

La aparición de manifestaciones tales como anorexia, fatiga, irritabilidad, insomnio, constipación, etc., y de signos tales como alteraciones de los reflejos, disestesias, alteraciones del sentido vibratorio, etc., en conexión con la deficiencia de tiamina, habían sido establecidos por muchos autores (13) (14) (15) (16), etc.

La aparición de estas manifestaciones se explica por el papel que la tiamina desempeña en el metabolismo del sistema nervioso, cuya principal fuente de energía es la glucosa, la cual es progresivamente fragmentada hasta  $CO_2$  y  $H_2O$ , usando para estas transformaciones diferentes caminos metabólicos y desprendiendo energía a través de estos ciclos, ciclos que en el sistema nervioso son llevados a cabo, probablemente, por una combinación del ciclo glicolítico de Embden-Mayerhoff y el ciclo del ácido cítrico de Krebs (14) (17). En ambos la tiamina actúa como catalizador, co-fermento, etc., y su deficiencia causa una oxigenación no completa de los nervios que podríamos llamar "anoxia metabólica".

Muchos estudios han sido hechos con respecto a las diferentes maneras de bloquear la conducción en los nervios periféricos, así como las distintas disociaciones obtenidas con cada tipo de bloqueo. Ha sido demostrado que cuando el agente bloqueador es la anoxia, se pueden reproducir signos y síntomas semejantes a los que aparecen en la deficiencia de tia-

mina, y Jolliffe, por ejemplo, los ha reproducido provocando una isquemia mecánica en las piernas por compresión.

Como los signos neurológicos constituyen una respuesta del nervio a la injuria, esta respuesta puede ser la misma para diferentes tipos de injuria, y puede aparecer más temprano si múltiples injurias actúan conjuntamente y en la misma dirección; en efecto, tenemos muchos conocimientos de fenómenos similares, uno de los cuales es, por ejemplo, la aparición de polineuritis o la existencia de cambios anatómicos demostrables en los nervios periféricos cuando una condición deficitaria está asociada al alcoholismo (18) (19).

En atención a las consideraciones anteriores, se pensó y se tuvo como hipótesis de que si tenemos casos de deficiencia de tiamina todavía no suficientemente avanzados como para tener manifestaciones neurológicas demostrables y les superponemos una anoxia mecánica por compresión de la pierna (que por sí sola es capaz de producir los signos neurológicos); estos signos deberían aparecer más tempranamente en estos individuos que ya tienen una anoxia metabólica debido a su deficiencia, que en personas sin ninguna deficiencia de tiamina, y si ello fuere así podríamos disponer de un método para el diagnóstico de la citada deficiencia en sus más tempranas etapas. Para probar la aludida hipótesis se planeó el siguiente experimento:

## PARTE EXPERIMENTAL Y METODOS

En el grupo seleccionado que será discutido más adelante se hicieron las siguientes investigaciones:

1. Estudio dietético. —
2. Determinación de la tiamina urinaria. —
3. Determinación de la hemoglobina en sangre. —
4. Investigación de la presencia de anorexia, fatiga, insomnio o constipación. —
5. Investigación en ambas piernas de la presencia de: *a*) alteraciones del reflejo rotuliano; *b*) presencia de hipersensibilidad de la pantorrilla; *c*) presencia de disestesia plantar, y *d*) alteraciones del sentido vibratorio. —
6. Usando el compresor de un manómetro de presión arterial, se aplicó y mantuvo sobre la rodilla de una de las extremidades inferiores una presión ligeramente superior a la presión sistólica. El lado derecho fué usado en la mitad de los casos

y el izquierdo en la otra mitad. — 7. Las mismas investigaciones que aparecen en el punto 5 fueron periódicamente repetidas en la pierna comprimida comparándolas con las de la otra y se anotó el tiempo de aparición de cada manifestación, medido desde el comienzo de la compresión. Las medidas fueron hechas a los 1, 3, 5, 7, 9 y 10 minutos de compresión. — 8. En este momento el grupo fué dividido en dos: A y B: el primero recibió oralmente durante un mes 5 miligramos de tiamina y el segundo recibió un placebo durante el mismo tiempo. — 9. Después de este período, las mismas investigaciones indicadas en los puntos 2, 4, 5, 6 y 7 fueron repetidas en ambos grupos.

### CONDICIONES DEL EXPERIMENTO

1.—Lugar: Washington Heights' Nutrition Clinic. Department of Health. New York City, N. Y.

2.—*Grupo estudiado.*—En este sentido se hicieron las siguientes consideraciones: un grupo satisfactorio de estudio sería aquel en el cual pudiéramos esperar encontrar una incidencia relativamente alta de deficiencia de tiamina. En general, en una población estas condiciones las encontramos en los ancianos o en los períodos de la vida en donde los requerimientos de tiamina u otros nutrientes están normalmente aumentados, como sucede durante la preñez o durante el período de crecimiento. Probablemente, las personas viejas y las embarazadas constituyen los grupos en donde podemos esperar mayor incidencia; pero los ancianos fueron descartados en virtud de que el procedimiento, con su compresión permanente por 10 minutos, no fué considerado suficientemente libre de peligro para un anciano en el cual presumiblemente pueden existir lesiones vasculares en miembros inferiores; las embarazadas, a su vez, fueron también descartadas, ya que en ellas influyen tantos factores que ellas constituyen un grupo muy seleccionado. Por lo tanto, se resolvió escoger para el estudio un grupo comprendido entre las edades de 5 y 20 años; todos los casos dentro de estas edades que habían recibido terapia previa fueron eliminados, de manera que el estudio fué hecho en todos los casos nuevos referidos a la Nutrition Clinic dentro del grupo de edades mencionado.

3.—*Número de casos.*—Desde que era imposible determinar estadísticamente el número de casos que se iban a necesitar para obtener un resultado significativo, ya que se trata de un procedimiento nuevo con desconocimiento absoluto de las posibles proporciones que podrían ser obtenidas, y también debido a limitaciones de tiempo, se escogió arbitrariamente el número de 186 casos, pensando que si existiere una diferencia lo suficientemente grande para ser de significación práctica, este número sería suficiente para demostrar una diferencia estadísticamente significativa.

4.—*Características especiales:* a) Tiempo de compresión: diez minutos se escogieron arbitrariamente como tal para producir la isquemia, pensando que aun en el caso de que sólo una isquemia más prolongada pudiera dar resultados significativos, ello no tendría significación práctica debido a las molestias del paciente y al tiempo que el médico tiene que usar en el método. b) Número de vibraciones del diapasón: para estudiar el sentido vibratorio se escogieron 128 vibraciones de manera de no sacrificar la especificidad a la sensibilidad. c) Para la disestesia plantar sólo la aparición de una sensación retardada al estímulo fué considerada como tal. d) El primer examen clínico fué hecho sin conocer los resultados de la tiamina urinaria, de la dieta o de la hemoglobina. e) El segundo examen fué hecho completamente a ciegas, conociendo sólo el nombre del paciente por motivos de identificación. f) Qué paciente recibió tiamina o placebo fué conocido únicamente al finalizar el estudio.

5.—*Grupos controles:* a) En el examen clínico el grupo control lo constituyó la misma persona, ya que la compresión fué hecha en una sola pierna para compararla con la otra. Siempre se hizo un test en ambas piernas antes de comenzar el experimento. b) Con respecto a los dos grupos que recibieron tiamina o placebo respectivamente, la selección se hizo de acuerdo a que fuera par o impar el último número del serial de la historia clínica respectiva.

## RESULTADOS, RESUMEN Y CONCLUSIONES

En vista de las múltiples comparaciones y las innumerables tablas que se hicieron en este estudio; en consideración de que prácticamente en ninguna de ellas se encontró correlación al-

guna en ningún sentido, y para no fatigar demasiado al lector, vamos a presentar sólo el resumen y las conclusiones, poniendo el autor a la orden de cualquier interesado las tablas respectivas:

1.—No se pudo encontrar ninguna relación entre la aparición de alteraciones del reflejo rotuliano, la existencia de hipersensibilidad de la pantorrilla o de disestesia plantar producidas por una compresión del muslo mantenida por 10 minutos, y la cantidad de tiamina en la dieta, el valor de la tiamina urinaria o el valor de la hemoglobina.

2.—En la aparición de estos signos no se encontraron diferencias sexuales o de grupos de edades.

3.—Con respecto a la aparición de alteraciones del reflejo rotuliano después de la compresión, en relación con el peso corporal, se encontró una diferencia significativa en el sentido de que esos signos fueron más frecuentes en las personas más pesadas, pero en relación a ello debemos recordar las dificultades que las personas obesas presentan para la estimación del reflejo rotuliano.

4.—Ninguna conclusión pudo ser sacada con respecto a las modificaciones de los signos estudiados después del tratamiento con tiamina, debido a dos hechos: el reducido número de casos que mostraron los signos y el pobre control que es posible llevar, con respecto a la ingestión, en pacientes ambulatorios.

El hecho de que en el grupo estudiado el aumento de la tiamina urinaria después del tratamiento fué mayor en los casos en los cuales los signos neurológicos mejoraron, sugiere la posibilidad de repetir este estudio en un grupo en el cual podamos esperar una mayor incidencia de deficiencia de tiamina, y compuesto por personas recluidas en alguna institución.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

1.—No relation could be found between the appearance of alterations of the knee jerk, or calf muscle tenderness or plantar disesthesia produced by a compression of the leg maintained for 10 minutes, and the intake of thiamine (as obtained from the dietary history), the value of the urinary thiamine or the value of the hemoglobine.

2.—In the occurrence of these signs, no differences were found among the different sexes or age groups.

3.—In regard to the appearance of modifications of the knee jerk after compression in relation to the body weight, a significant difference was found in the sense that these sign was more frequent in the heaviest cases. In this respect some comments are made to the difficulties that obese people some time presents in the estimation of the knee jerk.

4.—No conclusions could be made in regard to the modifications of the studied signs after treatment with thiamine, due to 2 facts: the reduced number of cases that showed the signs, and the poor control that is possible to make in the intake of ambulatory patients.

The fact that in the group studied, the increase of the urinary thiamine after treatment was higher in the cases in which the neurological signs improved, suggest the possibility of repeating this study in a group in which we could expect a higher incidence of thiamine deficiency, and of institutionalized patients.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde keine Beziehung gefunden zwischen Knie-reflex, Waden - hypersensibilität und Dysästhesie der Fußsohle, erzeugt durch Kompression des Schenkels während 10 Minuten einerseits und der Menge von Vitamin B<sub>1</sub> in der Nahrung und im Urin und dem Haemoglobinwert andererseits. Auch wurden keine Unterschied zwischen den Altersgruppen und Geschlechtern im Auftreten der erwähnten Reflexe gefunden.

In fettleibigen Personen waren die Änderungen im Knie-reflex nach der Kompression des Schenkels weniger häufig als in normalen, jedoch mag dieser Unterschied mit der Schwierigkeit in der Bestimmung des Kniereflexes in dicken Personen zu erklären sein.

Es war nicht möglich aus den Versuchen über den Einfluss der Behandlung mit Vitamin B<sub>1</sub> einen Schluss zu ziehen, da die Anzahl von Personen, die Anzeichen aufwiesen zu gering war und die Vitamin-behandlung in ambulanten Patienten zu unsicher ist. Die Tatsach, dass die neurologischen Symptome

am besten verschwanden in denjenigen Patienten, die nach der B<sub>1</sub> Behandlung den stärksten Anstieg von B<sub>1</sub>-Ausscheidung im Urin zeigten, lässt es wünschenswert erscheinen, die Versuche in einer Gruppe von Personen mit einem höheren Anteil von solchen mit B<sub>1</sub>-Mangel und besseren Möglichkeiten, die Vitamintherapie zu kontrollieren, zu wiederholen.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Gordon, John E., and Le Riche, Harding. — *Am. J. Med. Sci.* 219: 321 (1950).
- (2) Dan, W. J., and Darby, W. J. — *Physiol. Rev.* 25:326 (1945).
- (3) Liendo Coll, P. — *Arch. Venez. Nutr.* Vol. 1 and 2.
- (4) Orr, J. B. — *Food, Health and Income.* London Macmillan (1937).
- (5) Roussel, T. — *Traite de la Pellagre et des Pseudo-Pellagres.* Paris, Bailliere et Fils (1856).
- (6) Jolliffe, N. — *J.A.M.A.* 122:299 (1943).
- (7) McIntosh, R. — *Bull. New York Acad. of Med.* 20:25 (1944).
- (8) Ershoff, B. H. — *Physiol. Rev.* 28:107 (1948).
- (9) Kruse, H. D. — *Ibid.* 27:5 (1949).
- (10) National Research Council. *Bull.* 117. Washington (1949).
- (11) Páez Pumar, E., et all. — *Arch. Venez. Nutr.* Vol. 2, N° 1 (1951).
- (12) Jolliffe, N. — Comunicación personal. Encuesta en Formosa.
- (13) Jolliffe, N.; Cannon, P. R., and Tisdale, F. F. — *Clinical Nutrition.* :Paul B. Hooper. New York (1950).
- (14) Duncan, C. G. — *Diseases of the Metabolism.* W. B. Saunders. Phyladelphia (1952), 3rd. edition.
- (15) Paterman, R. A., and Goodhart, R. S. — *J. of Clin. Nutr.* 2:11 (1954).
- (16) Williams, Ray D.; Mason, Harold L.; Smith, Benjamin F. and Wilder, Russel. — *Arch. of Intern. Med.* Vol. 69, No. 5 (1942).
- (17) Mayerhof, E. — *Biol. Symp.* 5:141 (1941).
- (18) Jolliffe, N., et all. — *Am. J. of Med. Sci.* 191:515 (1936).
- (19) Aring, Bean, Rosenun, Rosenbaum and Spies. — *Arch. of Neurology and Psychiatry* 45:772 (1941).