



TIAMINA, ASPECTOS ACTUALES Y UTILIDAD CLÍNICA.

Ramón Deulofeu Piquet.

Servicio de Bioquímica Clínica. CDB.

Hospital Clínic Universitari de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La tiamina denominada también vitamina B₁, es conocida desde principios del siglo XX como factor anti Beriberi. Se trata de la parte vitamínica del cofactor enzimático tiamina-difosfato, fundamental en el metabolismo energético. Permite la conversión del piruvato en acetil-CoA formándose CO₂. También realiza una función de descarboxilación en glúcidos con solo 4 átomos de carbono. Además juega un papel fundamental en la fisiología de la membrana de las células nerviosas, afectando por tanto a éstas y a sus conexiones con el músculo esquelético.

Su déficit en humanos y animales, provoca, aparte del conocido Beriberi, neuropatía central y periférica, debilidad muscular, síntomas fallo cardiaco, o pérdida de peso por afectación intestinal. El grado de afectación varía con la edad, características del individuo, la dieta, la duración de la deficiencia, y la agudeza de la presentación del cuadro clínico. Asimismo en la enfermedad de Wernicke el fallo en el metabolismo energético afecta principalmente las neuronas y sus funciones a nivel de sistema nervioso central

Estructura química, nomenclatura

La fórmula química empírica de la tiamina es: C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS, que siguiendo las normas de nomenclatura química recibe el nombre de 3-(4' amino-2'-metil-5-pirimidinil-metil)-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol cloruro monohidrocloruro. La vitamina en forma libre es una base pero normalmente se aísla y sintetiza como cloruro o mononitrato.

La estructura química de la tiamina fue establecida por J. Williams y colaboradores en 1936 que también la sintetizaron químicamente, aunque había sido aislada inicialmente una década antes por Jansen y Donath (Figura 1). Posteriormente, en 1937, Lohman y Schuster descubrieron que la forma biológicamente activa era el difosfato de tiamina. Los estudios de Kern y cols han demostrado, a nivel molecular, el mecanismo de activación del difosfato de tiamina en las diferentes enzimas en las que interviene como cofactor.

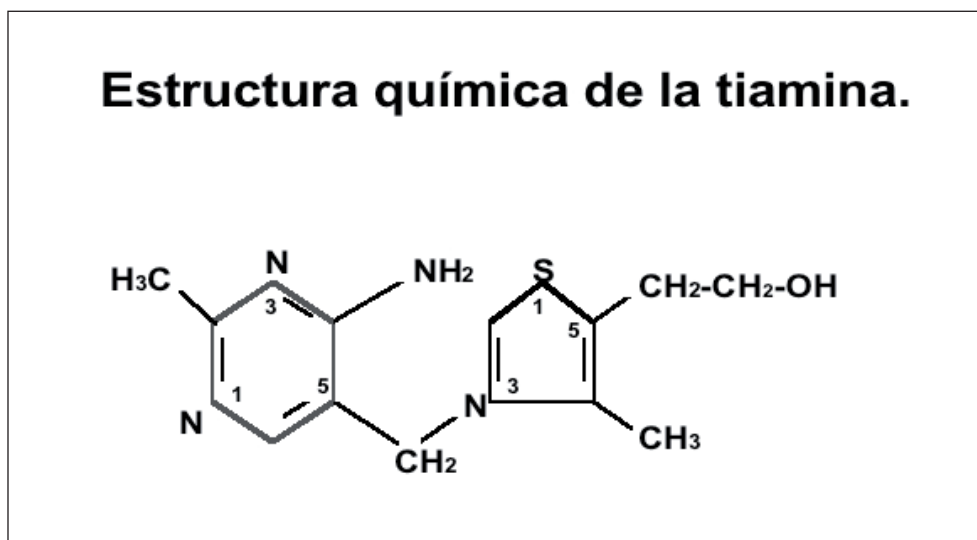


Figura 1: Estructura de la tiamina.

En solución básica y en presencia de agentes oxidantes como el $\text{Fe}(\text{CN})_6^{2-}$, HgCl_2 , bromuro de cianógeno y otros se forma el tiocromo que presenta una fluorescencia azul característica (ex 365-375 nm y emisión a 425-435 nm) que se usa como base para los procedimientos de medida más frecuentemente usados. Por otro lado la tiamina se destruye por la radiación gamma, los rayos X y la radiación UV, aspectos importantes en la industria farmacéutica y alimentaria pues son métodos de esterilización ampliamente usados y que por tanto pueden reducir su aporte nutricional.

Absorción y metabolismo.

La tiamina de la dieta se absorbe en el intestino delgado, principalmente a nivel del yeyuno y del íleon, por diferentes mecanismos según la concentración intraluminal de la vitamina. Así a bajas concentraciones es absorbida a través de un sistema activo saturable lo que permite acumularla contra el gradiente de concentración y si la concentración intraluminal supera los 2 μmol se absorbe por difusión pasiva. Actualmente se ha demostrado la existencia de un transportador específico localizado únicamente a nivel de intestino delgado, por lo que la tiamina producida por la flora intestinal del intestino grueso no puede ser absorbida por falta de este transportador. Por otro lado, estudios recientes demuestran que las formas liposolubles de la vitamina son más fácilmente absorbibles que las formas clásicas hidrosolubles como los hidroclouros.

Una vez en el interior de la célula la tiamina se fosforila, de forma que es menos intercambiable con el exterior celular, por lo que algunos autores han sugerido que la entrada de la tiamina al interior de la célula estaría asociada con el sistema de fosforilación. Esta fosforilación es realizada por la tiamina pirofosfoquinasa con consumo de ATP como fuente de fosfato. La hidrólisis de las formas fosforiladas se realiza por acción de la tiamina pirofosfatasa.

La salida de la tiamina del epitelio intestinal a circulación depende del Na^+ y de la actividad ATPasa en el polo basal de la célula. Una vez en el torrente sanguíneo la tiamina alcanza el hígado asociada a la albúmina. En sangre la tiamina entra en el eritrocito por un proceso de difusión pasiva, mientras que en otros tipos celulares entra por difusión activa. Algunas patologías así como la ingesta de etanol pueden modificar su absorción. Recientemente se ha descrito la familia de receptores SLC19, que son transportadores de membrana de vitaminas hidrosolubles, folato y tiamina principalmente, existiendo las formas SLC19A2 y SLC19A3 específicas para tiamina y la SLC19A1 para folato. Su expresión es generalizada en todas las células pero pueden concentrar intracelularmente la tiamina, catiónica a pH fisiológico, a expensas del gradiente de protones.

La tiamina no se almacena de forma importante en el organismo sin embargo se considera que un adulto contiene alrededor de 100 μmol de tiamina (30 mg), principalmente en forma de difosfato, (80 %) que es la forma biológicamente activa, hallándose las mayores concentraciones en músculo esquelético, corazón, hígado, riñones y cerebro. La vida media de la tiamina en el cuerpo es de 9 a 18 días. La falta de almacenamiento y la relativamente corta vida media hace que sean necesarios los aportes nutricionales continuos para mantener un buen estatus en esta vitamina especialmente en ancianos.

Por otro lado, el aporte excesivo de tiamina por la dieta es rápidamente excretado por la orina, por lo que a veces se utiliza la medida de su excreción urinaria tras una sobrecarga oral como técnica de valoración de su estado nutricional. Además en la orina se identifican entre 25 y 30 productos de su degradación. Asimismo se ha observado que el tratamiento con furosemida, frecuente en pacientes cardíacos, aumenta su excreción y por tanto el riesgo de déficit en estos pacientes, y el consiguiente deterioro de la función cardíaca. Actualmente, los estudios realizados sugieren que la reducción de la reabsorción renal de la vitamina provocada por los diuréticos es la causa fundamental de su disminución.

Actividad biológica.

La tiamina actúa como coenzima de tres importantes enzimas: la piruvato descarboxilasa, la cetoglutarato descarboxilasa (en el ciclo de Krebs) y la transcetolasa (en la vía de las pentosas fosfato). En vegetales es también importante durante la fase oscura de la fotosíntesis.

Algunas de estas reacciones precisan también de otros cofactores como el ácido lipóico, el NAD^+ (de la niacina) y el coenzima A (del ácido pantoténico).

La transcetolasa, junto con la tiamina difosfato (TPP) reacciona con los cetozúcares para romper el enlace carbono-carbono y formar el intermediario TPP-glicolaldehído. Esta vía alternativa a la de la glucólisis es importante pues produce las pentosas, imprescindibles para la síntesis de ácidos nucleicos. Además genera NADPH necesario también para la síntesis de ácidos grasos y otros azúcares oxidables.

Por otro lado en el mecanismo de la conducción de la señal nerviosa se ha demostrado la importancia de la tiamina en el mantenimiento de la actividad de la Na-K ATPasa. También se ha observado que el estado en tiamina puede alterar el metabolismo de la glucosa en función del estado neurológico

Recientemente se ha descrito que la tiamina puede estar relacionada con la función de diferentes neurotransmisores como los serotoninérgicos, adrenérgicos y colinérgicos, aunque la relación entre estas interacciones y los síntomas neurológicos de deficiencia de la vitamina aun deben ser bien establecidos.

Sintomatología de la deficiencia de tiamina.

Los principales síntomas de deficiencia de tiamina aparecen de forma similar en animales y humanos y pueden resumirse en tres grandes grupos: afectación cardíaca, pérdida de apetito y síntomas neurológicos. Lógicamente la gravedad de estos síntomas puede aparecer de forma distinta en diferentes animales, individuos o en función de la dieta.

La afectación cardíaca suele acompañarse de un aumento del tamaño cardíaco, alteraciones del ritmo y fallo cardíaco. A nivel neurológico y muscular se observa degeneración, debilidad, dolores musculares, ataxia, disminución de los reflejos, confusión mental e incluso parálisis. Los modelos animales más estudiados son los pollos y las palomas, que son muy susceptibles a los efectos neuromusculares y mucho más sensibles al déficit que los mamíferos. Normalmente, se manifiesta como una entidad llamada "opistótonos" en la que se produce una retracción peculiar de la cabeza. En mamíferos la afectación neurológica se suele presentar inicialmente como ataxia, descoordinación y convulsiones hasta llegar a provocar la muerte. Recientemente se han descrito episodios de acidosis metabólica con resultado de muerte en pacientes con síntomas de debilidad muscular y edema de las extremidades inferiores. Se ha podido comprobar, que algunos antagonistas de la tiamina, como la piritiamina o butiltiamina producen afectación neurológica mientras que otros como la oxitiamina no la producen. Sin embargo, la base bioquímica de estas alteraciones es todavía desconocida, aunque algunos autores han sugerido que podría ser debida a la reducción de la actividad del ciclo de Krebs a través de la inhibición de la piruvato decarboxilasa, o bien por déficit de producción de acetil colina, aunque no existen evidencias experimentales de ninguna de las dos hipótesis. Algunos estudios sugieren que podría existir una relación entre la deficiencia de tiamina y la disminución de la actividad serotoninérgica. Por otro lado, la anorexia asociada al déficit de tiamina parece más específica y grave que la asociada a otras deficiencias, por lo que se piensa que la tiamina podría estar relacionada con alguna afectación en los centros del apetito. Estas observaciones se ven confirmadas por estudios usando antagonistas como la oxitiamina que provoca mayores síntomas que la deficiencia per se, mientras que la piritiamina no produce este efecto, y dado que la oxitiamina no puede pasar la barrera hematoencefálica, se considera que es debido a un efecto periférico y no central.

Otro aspecto importante es el hecho que en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en tratamiento con furosemina, si eran tratados con tiamina, mejoraba su función ventricular izquierda, aumentando un 22 % la fracción de eyección.

Recomendaciones de ingesta para la tiamina.

Al hablar de las necesidades y recomendaciones de ingesta para la tiamina debemos considerar el contenido calórico y en carbohidratos y aminoácidos ramificados de la dieta, por ello, en muchas obras de referencia y en las recomendaciones internacionales, se refiere el consumo de tiamina en relación a las calorías ingeridas, si bien deberían aumentar si aumentamos los aportes en carbohidratos. En Estados Unidos las recomendaciones de ingesta diaria para adultos y niños son de 1,9 $\mu\text{Mol}/1000$ Kcalorías, (0,5 mg/1000 Kcal) mientras que para niños de edad inferior a 6 años, es de 1,5 $\mu\text{Mol}/1000$ Kcal, (0,4 mg/1000 Kcal). En el embarazo se recomienda un aporte extra de 1,5 $\mu\text{Mol}/\text{día}$, (0,5 mg/día). Aporte extra que se recomienda mantener también durante la lactancia para garantizar un buen contenido en tiamina de la leche. En personas de edad avanzada, de 65 años en adelante, se consideran cumplidas sus necesidades con aportes de 1,2 mg/día en hombres y de 1,0 mg/día en mujeres, pues no se ha observado disminución de la eficacia de la absorción de esta vitamina al contrario de lo que ocurre con otras.

Fuentes de tiamina.

La tiamina se considera abundante en pocos nutrientes, pero en gran cantidad de alimentos se presenta en cantidades pequeñas lo que garantiza que una dieta variada aporte las necesidades habituales. Quizás las mejores fuentes de tiamina sean las levaduras, el magro de cerdo, las legumbres, y los cereales integrales, pues no debemos olvidar que en el proceso de refinado de los cereales se pierde la mayor parte de su contenido en tiamina (Tabla 1).

Además las grasas no contienen tiamina y los lácteos, huevos y la carne muy poca, variando entre trazas, y 01 mg/ración (Tabla 1).

Alimento	Contenido en Tiamina/ 100 g de alimento, μMol (mg)
Levaduras	22,6 – 90,5 (6-24)
Magro de Cerdo	2,7 – 3,9 (0,7-1,04)
Legumbres	2,0 – 3,8 (0,53-1,0)
Arroz integral	7,5 – 15,1(2-4)
Arroz blanco	0,1 – 0,15 (0,02-0,04)
Pan blanco (molde, 1 rebanada)	0,5 (0,10)
Cereales integrales (0,75 taza)	1,9 (0,38)

Tabla 1: Contenido en tiamina de diferentes alimentos de uso frecuente. (entre paréntesis valor en mg).

Antagonistas de la tiamina.

Los análogos de la tiamina, principalmente preparados farmacéuticos y sus antagonistas han sido muy útiles para estudiar tanto los efectos biológicos como su deficiencia. Principalmente se basan en modificaciones y sustituciones en los anillos pirimidina o tiazol y las tiaminasas o sustancias antitiamina.

Los antagonistas más estudiados han sido la oxitiamina y la piritiamina que han sido utilizados en múltiples estudios de deficiencia de tiamina.

La oxitiamina se caracteriza por presentar un hidroxilo en lugar del grupo amino en posición 4 del anillo pirimidina, mientras que en la piritiamina el tiol del grupo tiazol es substituido por un grupo $-CH=CH-$ lo que le confiere una alta potencia como sustancia antitiamina.

La importancia para el estado en tiamina de estos factores antitiamina es considerable y merecen ser tenidos en cuenta especialmente en los estudios en los que no se realizan determinaciones en sangre y solo se valora la ingesta por encuesta.

El laboratorio en la valoración del estado en tiamina.

Los procedimientos clásicos de determinación de la tiamina, tanto en alimentos como en fluidos biológicos, utilizaban los cultivos microbiológicos, que resultaban lentos y poco sensibles. Posteriormente fueron substituidos por técnicas de modificación química, como la conversión de la tiamina por el ferrocianato en medio alcalino, para formar el tiocromo que es fluorescente, metodología también aplicable tanto a alimentos como fluidos y tejidos biológicos. Modificaciones y adaptaciones de estas técnicas químicas asociadas con separación cromatográfica y especialmente cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), han permitido desarrollar procedimientos muy sensibles y que además permiten distinguir la tiamina libre de sus ésteres. Por otro lado, la determinación de la excreción urinaria de tiamina, antes y después de una sobrecarga, permite una buena valoración de su estado. Sin embargo variaciones en la absorción, entre otros factores, pueden alterar la eficacia de estas medidas urinarias por lo que es mejor la medida en sangre total.

De todas maneras, los procedimientos más ampliamente usados son aquellos que permiten valorar las reservas funcionales de la vitamina. Entre ellos cabe destacar la valoración de la relación lactato/piruvato en sangre después de una sobrecarga oral de glucosa. En casos de deficiencia la disminución de este cociente es manifiesta debido a la disminución de la actividad de la piruvato deshidrogenasa TPP dependiente. Sin embargo este test tiene el inconveniente de provocar aumentos de lactato y la consiguiente acidosis láctica y aunque solo se produzcan en pacientes con un déficit severo es una complicación que debería evitarse pues puede tener consecuencias graves. También se ha sugerido que la determinación de otros metabolitos urinarios que se hallan aumentados con la deficiencia de la tiamina como son el α -cetoglutarato, el glioxilato o el metilglioxal podrían ser buenos marcadores de su estado, pero dificultades

técnicas y las alteraciones renales son limitaciones importantes para la utilidad de estas determinaciones.

Hasta la aparición de los procedimientos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) asociadas a la detección fluorescente, el procedimiento más usado era la determinación de la actividad transcetolasa eritrocitaria magnesio dependiente, que todavía se usa en muchos laboratorios.

Esta enzima cataliza las reacciones de la vía de las pentosas:

- Ribosa 5-P + Xilulosa-5-P → Sedoheptulosa-7-P + Gliceraldehído-3-P
- Eritrosa-5-P + Xilulosa-5-P → Fructosa -6-P + Gliceraldehído-3-P

Normalmente, esta reacción se valora determinando la desaparición de ribosa-5-P con el reactivo de orcinol (orcinol + cloruro férrico en HCl concentrado) aunque también puede medirse mediante la cuantificación de la fructosa-6-P con reactivo de antrona.

No cabe duda de que actualmente los procedimientos cromatográficos son los más usados, pues permiten cuantificar tanto la tiamina total como las diferentes formas mono, di y trifosfato. Una excelente revisión de estas técnicas puede encontrarse en *Methods in Enzymology vol 279*.

Los procedimientos para medir tiamina total incorporan previamente a la cromatografía una hidrólisis ácida o enzimática, para romper los enlaces éster fosfórico y así medir toda la tiamina, mientras que los procedimientos que permiten valorar la tiamina y sus diferentes formas fosforiladas lógicamente obvian este paso.

Por otro lado y dada la reciente aparición de estos procedimientos existen pocos materiales de control o calibradores de referencia. La Sociedad Francesa de Vitaminas y Biofactores (SFVB) dispone de un programa de control de calidad externo. Para alimentos si existe un material de referencia que incluye valor recomendado pero no certificado para la tiamina, no existiendo otros calibradores que no sean los patrones primarios que dependen de la pureza del preparado.

Recientemente han aparecido procedimientos comerciales por derivatización precolumna (Immundiagnostik, Laboratorios Leti, Barcelona y Kromsystems, Teknokroma. Sant Cugat).

En el análisis de la concentración de tiamina en sangre total, es también importante considerar las condiciones preanalíticas para la obtención del espécimen, pues la tiamina se oxida fácilmente y los ésteres también pueden ser hidrolizados durante el proceso de obtención del mismo (Tabla 2), por lo que se recomienda protegerlo de la luz y congelarlo lo antes posible.

Temperatura				
	-20°C	4 °C	20°C	37°C
Sangre total (heparinizada o EDTA.)	> 6 meses	< 3 días	< 4 h.	nd
Sangre liofilizada (heparinizada)	nd	> 3 años	nd	> 5 meses
Solución estándar en HCl 0.01 N	> 2 meses	nd	nd	nd

Tabla 2: Estabilidad de la tiamina difosfato en diferentes especímenes. nd: no determinado.

Valores de referencia para la tiamina en sangre total.

Como en la mayoría de nutrientes se encuentran variaciones debido a la dieta, al origen de la población y el procedimiento usado, por lo que damos estos valores obtenidos de diferentes autores.

Actividad transcetolasa: se considera una actividad correcta superior a 850 µg hexosa por mL y por hora (Tabla 3).

	Actividad TKL
Eritrocitos (hemolizado)	850 - 1000 µg Hexosa/ mL/h

Tabla 3: Valores de referencia para la actividad transcetolasa.

	Plasma (nMol/L)	Sangre total (nMol/L)	SLCR (nMol/L)
Tiamina	7,1±1,6	24±11	17±8,3
Tiamina-P	5,8±2,6	5,7±2.2	28±8,6
Tiamina-PP	–	85±18,1	–

Tabla 4: Valores de referencia para las diferentes formas de la tiamina, obtenidos en 17 hombres y 17 mujeres de 40,3 ± 8,5 años.

En las tablas 4 y 5 se presentan los valores de referencia según diferentes autores y para diferentes formas de la tiamina así como en diferentes fluidos biológicos. Para la forma activa de tiamina-PP, sus concentraciones en sangre total oscilan entre 60 y 140 nMol/L.

	Tiamina	Tiamina-P	Tiamina-PP	Tiamina-PPP
Sangre total n= 65 (nMol/L)	4,3±1.9	4,1±1.6	120±17,5	< 4,0

Tabla 5: Valores de referencia para la tiamina en sangre total, para adultos sanos de ambos sexos. Gerrits y cols.

Aspectos clínicos del déficit de tiamina.

Como todo nutriente, el estado individual en tiamina dependerá del balance entre la ingesta y las necesidades así como de la patología asociada. Es bien sabido que tanto la biodisponibilidad, como los requerimientos varían mucho con la edad, y el estado fisiológico del individuo, como enfermedades, y factores que afecten su disponibilidad como el tabaco y el alcohol.

Entre los factores nutricionales o consumo en nuestro país, no se ha observado una variación importante en los últimos 30 años, posiblemente porque el aumento de consumo de cereales refinados de las últimas décadas, que contribuye a una disminución de la ingesta de tiamina, se vea compensado por el aumento de consumo de carne manteniéndose estable el consumo de tiamina observándose alrededor de 1,4 mg/día en 1.964 y de 1,5 mg/día en 1.991.

Como ya se ha dicho, un aspecto muy importante en el balance nutricional de la tiamina son los factores antitiamina (FAT) de los que se han descrito dos tipos principales: termolábiles y termoestables, responsables de la degradación de la tiamina durante los procesos de preparación y conservación de los alimentos.

Los factores termolábiles son las tiaminasas I y II (EC 2.5.1.2 y 3.5.99.2) Las tiaminasas tipo I se encuentran en peces de agua dulce y algunos marinos, moluscos, algunas plantas, y algunos microorganismos. Las tiaminasas tipo II se encuentran en varios microorganismos. La tiamina es accesible a estos factores cuando se rompe el tejido a pH entre 4 y 8. Ambos sistemas enzimáticos rompen la estructura de la tiamina por lo que pierde su actividad vitamínica y son más importantes en cuanto a la conservación de los alimentos pues durante la cocción de éstos son degradados.

Los factores antitiamina termoestables, se encuentran en helechos, té, nueces, y algunos vegetales. En tejidos animales se encuentran implicados en estos procesos la mioglobina, la hemoglobina y el grupo hemo. Estos factores están relacionados con los orto- y para- polifenoles y el tanino. A pH elevado > 6.5 los polifenoles se ionizan y en presencia de oxígeno, rompen el tiazol de la tiamina por el carbono 2 dando la forma tiol de la tiamina. Además el oxígeno oxida los polifenoles que polimerizan y originan quinonas activas que pueden interaccionar con el sulfhidrilo, generando el disulfuro de tiamina. Estas reacciones junto con oxidaciones posteriores inactivan la tiamina. La presencia de antioxidantes, como el ácido ascórbico o el

tocoferol, pueden evitar estos procesos y conservar la tiamina. Por otro lado la presencia de cationes divalentes como el calcio y el magnesio (Ca^{++} y Mg^{++}), aumentan la precipitación de la tiamina con los taninos disminuyendo su biodisponibilidad.

Otros factores nutricionales que afectan a la biodisponibilidad de la tiamina son la deficiencia en folatos o la malnutrición proteica ya que disminuyen la absorción de la vitamina.

Las enfermedades también pueden afectar el estatus en vitamina B_1 , por un lado reduciendo su ingesta, dificultando su absorción como en las diarreas, o interfiriendo con su utilización como en la hepatitis y la cirrosis, o aumentando sus necesidades, como en las psicosis hiperactivas, fiebre, infecciones, hipertiroidismo, así como el aumento de su excreción en los tratamientos con diuréticos, frecuentes en hipertensos, pacientes de edad avanzada o diabéticos. En estos últimos se ha observado que el tratamiento con tiamina puede retrasar la aparición de la nefropatía diabética.

Menos frecuentes en nuestro entorno son los parásitos, aunque los tratamientos con citostáticos, que causan náuseas y pérdida de apetito, así como las drogas que aumentan la motilidad intestinal, también disminuyen su absorción intestinal. Alteraciones quirúrgicas del intestino también dan cuadros de déficit por ello es importante la monitorización de sus niveles en pacientes sometidos a cirugía intestinal antes de que se presente la deficiencia. El aumento de la cirugía bariátrica y las resecciones intestinales debidas a neoplasias, han propiciado la aparición de síntomas neurológicos de déficit de tiamina en estos pacientes e incluso se ha acuñado el término "beri beri bariátrico" para describirlo. De aquí la importancia de seguir las recomendaciones dietéticas y cumplir con los suplementos tras estas intervenciones.

En este apartado, debemos hacer mención especial al alcohol, droga social en nuestro entorno, a la que se ha relacionado especialmente con el déficit de tiamina debido a que suele asociarse con un grado más o menos importante de desnutrición. Así en pacientes alcohólicos crónicos que obtienen más del 50 % de sus calorías del alcohol, muy pobre en nutrientes, esta desnutrición se asocia con la encefalopatía de Wernicke y la psicosis de Korsakoff o la combinación de ambas el síndrome de Wernicke-Korsakoff. El origen de esta deficiencia en tiamina en los pacientes alcohólicos parece tener varias causas: disminución de la ingesta, disminución de la absorción y disminución de su utilización. Sin embargo, estos estudios se realizaron mediante la medida de la actividad transcetolasa eritrocitaria y el efecto de la adición "in vitro" de Tiamina-PP pero estudios recientes sugieren que el alcohol puede interferir en la actividad de esta enzima y también se ha descrito que algunos pacientes con el síndrome de Wernicke-Korsakoff pueden tener alteraciones genéticas de la actividad transcetolasa. Además estudios recientes con procedimientos más sensibles y específicos, parecen indicar que la disminución de la tiamina en estos pacientes correlaciona mejor con el grado de desnutrición que no con el consumo de alcohol.

Otro efecto importante, de la ingesta elevada de alcohol, es la polineuropatía asociada al déficit de tiamina. Esta polineuropatía es esencialmente sensitiva, aunque en algunos casos puede

ser incluso motora, se trata de una patología crónica con parestesias distales en extremidades inferiores, cuadro que habitualmente revierte tras la administración de tiamina, aunque en algunos pacientes puede quedar lesión residual no reversible. Otra patología asociada al déficit de tiamina es la miocardiopatía.

Otro grupo de elementos tóxicos como los metales pesados, afectan al cerebro de forma similar al déficit de tiamina, por lo que se ha sugerido que el mecanismo de su toxicidad podría ser por interacciones con la actividad enzimática dependiente de tiamina. Efectivamente, estudios posteriores demostraron que los metales pesados interfieren en la actividad de la lipóico transacetilasa, segunda enzima del complejo de la piruvato deshidrogenasa. De manera que el efecto final sería el mismo al interrumpir el metabolismo del piruvato a través de ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Estos efectos pueden evitarse con la administración de ditioles como el dimercapto-propanol y la penicilamina que liberan el ácido lipóico para su función de coenzima.

El consumo de tabaco no está claro que tenga un efecto en el estado y las funciones de la tiamina, aunque se ha observado una disminución de su excreción urinaria en grandes fumadores.

Los factores genéticos también son importantes, pues se sabe que sus necesidades varían según la especie. Mutaciones genéticas pueden alterar la síntesis de enzimas tiamina dependientes por lo que pueden presentar síntomas similares a la deficiencia de tiamina, como en la enfermedad del jarabe de arce (α -cetoaciduria de aminoácidos ramificados). Asimismo mutaciones en los transportadores pueden cursar con acidosis grave

BIBLIOGRAFÍA

Amorim Cruz JA; Moreiras O; Brzozowska A. Longitudinal changes in the intake of vitamins and minerals of elderly Europeans. SENECA Investigators. Eur J Clin Nutr. 1996 Jul;50 Suppl 2:S77-85.

Begley TP. The biosynthesis and degradation of thiamin (vitamin B1). Nat Prod Rep. 1996;13:177-85.

Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. N Eng J Med 1977, 297, 1367.

CJ Gubler, Thiamine, En Handbook of Vitamins (2nd edition) editado por L.J. Machlin, Marcel Dekker. New York, 1991. p 233.

Chung Hwang E, Van Woert MH p,p'-DDT-induced alterations in brain serotonin metabolism. Neurotoxicology. 1981 Dec;2(4):649-57.

DA. Becker, LJ. Balcer, S L. Galetta The Neurological Complications of Nutritional Deficiency following Bariatric Surgery. Journal of Obesity. 2012 (2012), Article ID 608534, 8

Deb S, Law-Min R, Fearnley D. Wernicke-Korsakoff syndrome following small bowel obstruction. *Behavioural Neurology*. 2001;13:89-94.

EH Jung, Y Itokawa, K Nishino. Effect of chronic alcohol administration on transketolase in the brain and the liver of rats. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53: 100-105.

Elmadfa I, Majchrzak D, Rust P, Genser D. The thiamine status of adult humans depends on carbohydrate intake. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2001;71:217-21.

G Varela, O Moreiras, A carbajal, M Campo. Estudio nacional de nutrición y alimentación 1991. Encuesta de presupuestos familiares, 1990-91. Instituto Nacional de Estadística (INE) y Departamento de Nutrición, Universidad Complutense, 1995. Madrid.

Ganapathy V, Smith SB, Prasad PD. SLC19: the folate/thiamine transporter family. *Pflügers Archiv-European J Physiology*. 2004;447:641-6

Gerrits J, Eidhof H, Brunnekreeft JW, Hessels J. Determination of thiamin and thiamin phosphates in whole blood by reversed-phase liquid chromatography with precolumn derivatization. *Methods Enzymol* 1997;279:74-82.

Gubler CJ. Thiamine. In **Machlin LJ** ed. *Handbook of vitamins: nutritional, biochemical and clinical aspects*. Marcel Dekker. New York. 1984. 245-97.

Halsted CH. Absorption of water-soluble vitamins. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2003;19:113-7.

Hanninen SA, Darling PB, Sole Mj et al. The prevalence of thiamine deficiency in patients with congestive heart failure. *J Am Col Cardiol*. 2006;47:354-61

Heap LC, Pratt OE, Ward RJ, Waller S, Thomson AD, Shaw GK, Peters TJ. Individual susceptibility to Wernicke-Korsakoff syndrome and alcoholism-induced cognitive deficit: impaired thiamine utilization found in alcoholics and alcohol abusers. *Psychiatric Genetics*. 2002;12:217-24.

Holzbach E. Thiamine absorption in alcoholic delirium patients. *J Stud Alcohol*. 1996; 57: 581-4.

JB Standbury JB Wyngaarden, DS Fredrickson (Eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 1972, p 426.

Kala A, Prakash J. Thiamine retention in cooked, stored and reheated vegetables. *J Food Science and Technology-Mysore* 2003;40:409-12.

Kern D; Kern G; Neef H; Tittmann K; Killenberg-Jabs M; Wikner C; Schneider G; Hubner G. How thiamine diphosphate is activated in enzymes. *Science*. 1997; 275: 67-70.

Klein M, Weksler N, Gurman GM. Fatal metabolic acidosis caused by thiamine deficiency. *J Emergency Medicine.* 2004;26:301-3

Klooster A, Larkin JR, Wiersema-Buist J, Gans RO, Thornalley PJ, Navis G, van Goor H, Leuvenink HG, Bakker SJ. Are brain and heart tissue prone to the development of thiamine deficiency. *Alcohol.* 2013;47:215-21.

Langlais PJ; Zhang SX; Savage LM. Neuropathology of thiamine deficiency: an update on the comparative analysis of human disorders and experimental models. *Metab Brain Dis.* 1996; 11:19-37.

Markopoulou CK, Kagkadis KA, Koundourellis JE. An optimized method for the simultaneous determination of vitamins B-1, B-6, B-12, in multivitamin tablets by high performance liquid chromatography. *J Pharmaceutical Biomed Anal.* 2002;30:1403-10.

Methods in Enzymology vol 279, 1997. Academic Press. New York. P

Monferrer-Pons L, Capella-Peiro ME, Gil-Agusti M, Esteve-Romero J. Micellar liquid chromatography determination of B vitamins with direct injection and ultraviolet absorbance detection. *J. Chromatography A.* 2003; 984: 223-31.

Navarro DJ, Zwingmann C, Leibfritz D, Butterworth RF. Selective changes of glucose metabolism in relation to neurological status in thiamine-deficient rats. *J Neurochem.* 2003;87:90.

Pérez-Dueñas B, Serrano M, Rebollo M, Muchart J, Gargallo E, Dupuits C, Artuch R. Reversible lactic acidosis in a newborn with thiamine transporter-2 deficiency. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1670-5. Epub 2013 Apr 15.

Rabbani N, Thornalley PJ. Emerging role of thiamine therapy for prevention and treatment of early-stage diabetic nephropathy. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jul;13(7):577-83.

Said HM Mohammed ZM. Intestinal absorption of water soluble vitamins in health and disease, an update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22:140-46

Said HM. Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. *Annual Review of Physiology.* 2004;66:419-46.

Sharpless KE; Schiller SB; Margolis SA; Thomas JB; Iyengar GV; Colbert JC; Gills TE; Wise SA; Tanner JT; Wolf WR. Certification of nutrients in Standard Reference Material 1846: infant formula. *J AOAC Int.* 1997; 80(3): 611-21.

Shimon I, Along S, Vered Z et al. Improved left ventricular functions after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long term furosemide therapy. *Am J Med* 1995; 98: 485-90

Tallaksen CME, T Bohmer, H Bell. Concentrations of the water-soluble vitamins thiamin,

ascorbic acid, and folic acid in serum and cerebrospinal fluid of healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 559.

Tanphaichitr V, Thiamin En Shils ME, Olson RE, Shike M editores. *Modern nutrition in health and disease*, 9th edition. Ed por Philadelphia Lea & Febriger 1999, p 385.

Tanphaichitr V. Thiamin En Shils ME, Olson RE, Shike M editores. *Modern nutrition in health and disease*, 9th edition. Ed por Philadelphia Lea & Febriger 1999, p 385.

Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol and Alcoholism* 2002 ; 37:513-21.

Tiamin. En *Handbook of vitamins*. Ed. por L J Machlin. Marcel Dekker. New York. 1991, p 233.

Valentino D, Siram K, Shankar P. Update on micronutrients in bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:635-41.

Zenuk C, Healey J, Donnelly J et al. Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy . *Can J Clin Pharmacol.* 2003;10:184-88

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Abril 2014 (recibido para publicación septiembre 2013).