

BERIBERI CARDIOVASCULAR AGUDO (SHOSHIN-BERIBERI)

OSVALDO D. LOPEZ GASTON, EDUARDO R. MALVINO, DIEGO McLOUGHLIN, JAVIER OSATNIK,
MIGUEL A. CHAVEZ ZAMBRANO, CLAUDIA PINO*División Terapia Intensiva, Policlínica Bancaria, Buenos Aires*

Resumen El beriberi, la deficiencia de tiamina (B1), fue referido en el siglo XVII en la literatura asiática, y puede manifestarse por síntomas neurológicos (beriberi "seco") donde la neuropatía periférica y la debilidad muscular son los más destacados y/o síntomas cardiovasculares (beriberi "húmedo"), con una variante "clásica" donde es predominante la insuficiencia cardíaca derecha con índice cardíaco (IC) normal o alto y otra aguda o "shoshin-beriberi", caracterizada por insuficiencia biventricular, acidosis láctica e IC variable y que sin tratamiento precoz evoluciona al colapso vascular y la muerte. Se presenta una paciente de 58 años y antecedente de enolismo, con disnea, oliguria, signos de fallo cardíaco biventricular con patrón hiperdinámico, acidosis metabólica, disfunción tubular renal y lactacidemia de 5.6 mEq/L. El examen neurológico mostró una polineuropatía sensitiva, simétrica y distal en MMII y deterioro cognitivo con signos frontales. Horas después de la administración de 100 mg de tiamina ev. se observó una manifiesta mejoría de los valores hemodinámicos y el estado ácido-base. Se concluye que si bien el beriberi cardiovascular agudo es de presentación infrecuente hay consenso en que además es subdiagnosticado. La presencia de acidosis láctica o cuadro de insuficiencia cardíaca de alto volumen minuto sin etiología manifiesta, en pacientes con riesgo de deficiencia de B1, es suficiente para hacer la prueba terapéutica.

Palabras clave: beriberi, shoshin-beriberi, tiamina, acidosis láctica, insuficiencia cardíaca de alto gasto, acidosis tubular renal

Abstract *Acute cardiovascular beriberi (shoshin-beriberi).* Beriberi (BB), thiamine deficiency, has been described in the Asian literature in the 17th century and is characterized by peripheral neuropathy and muscle weakness, also called "dry" beriberi (BB) to differentiate it from "wet" BB, with essentially cardiovascular manifestations. Wet can be either "classic" wet BB in which signs and symptoms of right-sided heart failure with normal or high cardiac output are the presenting features or the "shoshin" BB variant with severe biventricular failure and metabolic acidosis, which must be treated early to prevent the rapid development of low cardiac output failure and sudden death. In this case, we report a 58 year old alcoholic woman who developed dyspnea, oliguria, edema, cardiac failure with high output, metabolic acidosis, renal tubular dysfunction and serum lactate level of 5.6 mEq/L. Neurological examination revealed peripheral neuropathy in the lower legs and cognitive alteration. She was treated with a loading dose of 100 mg of intravenous thiamine and responded with a marked increase in urine output, correction of acidosis, reduction in pulmonary-capillary wedge pressure and a change of the hemodynamic pattern. We conclude that shoshin-BB is uncommonly encountered but not widely recognized. In lactic acidosis and/or hyperdynamic circulation without any other apparent etiology in patients with possible vitamin B1 deficiency, the diagnosis of BB must be considered and thiamine should be administered.

key words: beriberi, shoshin-beriberi, thiamine, lactic acidosis, high output cardiac failure, renal tubular dysfunction

El beriberi (BB), la deficiencia de tiamina (B1), fue referido en el siglo XVII en la literatura asiática y si bien se observa en grupos de alto riesgo bien definidos, es una enfermedad subdiagnosticada¹. La tiamina es una vitamina hidrosoluble que se encuentra en cereales, granos, legumbres, nueces y carnes; se absorbe por difusión y transporte activo en el yeyuno-íleon y se fosforila

en la pared intestinal a pirofosfato (PPT), que es la forma activa de B1 y un cofactor de importantes complejos enzimáticos².

El BB puede manifestarse por síntomas neurológicos (BB "seco") donde la neuropatía periférica y la debilidad muscular son los más destacados, y/o cardiovasculares (BB "húmedo"), con una variante "clásica" donde es predominante la insuficiencia cardíaca derecha con índice cardíaco (IC) normal o alto y otra aguda o "shoshin-BB" (de la literatura japonesa: sho: daño agudo - shi: cardíaco), caracterizada por insuficiencia biventricular, acidosis láctica e IC variable, que sin tratamiento precoz evoluciona al colapso vascular y la muerte.

Recibido: 26-II-2002

Aceptado: 17-V-2002

Dirección postal: Dr. O.D. López Gastón, Tucumán 3424, 1189 Buenos Aires, Argentina.

e-mail: odlopez@intramed.net.ar

Se presenta una paciente portadora de un "shoshin-BB" de origen alcohólico, enfatizándose en los elementos a considerar para llegar al diagnóstico.

Caso clínico

Mujer de 58 años, autoválida, con antecedentes de enolismo y síndrome depresivo en tratamiento desde hace un año con fluoxetina; histerectomía por mioma uterino, colecistectomía por litiasis, hipertensión arterial no tratada y hemorragia digestiva alta por gastritis erosiva; hace una sola comida diaria (almuerzo) con dieta variada.

Una semana antes de su internación presentó disnea de esfuerzo y edemas en miembros inferiores que se extienden a los flancos y pared abdominal. La disnea progresó hasta hacerse de reposo, por lo que fue internada y se inició tratamiento con 100 mg de furosemida y dopamina 1,6 µg/Kg/min sin respuesta clínica. Fue derivada a nuestra institución. Ingresó con un Glasgow de 15/15, temperatura axilar de 36 C°, presión arterial 120/60 mm Hg, frecuencia cardíaca de 90 p/m y respiratoria de 25 p/m; ausencia de cianosis o signos de mala perfusión cutánea; anasarca, distensión yugular 3/3 sin colapso inspiratorio, soplo sistólico 4/6 en mesocardio, rales crepitantes bilaterales; abdomen no doloroso con ruidos hidroaéreos conservados, sin signos de ascitis o circulación colateral; bazo no palpable. El examen neurológico mostró una paciente orientada en espacio, con disartria leve y verborragia, oculomotricidad extrínseca conservada, pupilas intermedias, isocóricas y reactivas, fondo de ojo con papilas de bordes netos, pares craneales sin alteraciones, ausencia de déficit motor focal, hipoestesia en MMII por debajo de rodillas, con distribución en botas y taxia conservada; esbozo de reflejo de succión y perse-veración, interpretándose como una polineuropatía sensitiva, simétrica y distal en MMII y deterioro cognitivo con signos frontales.

El laboratorio de ingreso mostró un Hto de 35 %, Hb de 11.7 g/dl, leucocitos de 11 300 mm³, glucemia de 113 mg/dl, uremia de 49 mg/dl, creatininemia de 1.29 mg/dl, sodio de 115 mEq/L, potasio de 5.2 mEq/L, cloro de 89 mEq/L, calcio de 9.6 mg/dl, bilirrubina total de 1.6 mg/dl con 0.4 mg/dl de directa, amilasaemia de 61 U/L, TGO de 170 U/L, TGP de 49 U/L, fosfatasa alcalina de 155 U/L, proteínas totales de 6.14 g/dl, albuminemia de 3.6 g/dl, Quick de 64%, KPTT de 30 seg, fibrinógeno de 242 mg/dl, plaquetas de 134 000 mm³, tirotrófina de 1.52 µg/ml (VN: 0.4-6), tiroxina de 7.3 µg/dl (VN: 4.5-12), triiodotironina de 0.4 (VN: 0.85-1.85 µg%). Los gases en sangre con pH de 7.24, pO₂ de 115 mmHg (FI O₂ de 30%), pCO₂ de 31 mmHg, bicarbonato de 13 mEq/L, EB de -13.2 mEq/L, lactacidemia de 5.6 mEq/L. En orina, sodio 65 mEq/L, potasio 34 mEq/L, cloro 84 mEq/L, pH 5, densidad 1015, vestigios de proteína. El ECG mostró un ritmo sinusal, frecuencia de 80 p/m, onda P de 0.09 seg con eje a 60°, segmento Pr de 0.18, QRS con rotación horaria en el plano frontal con eje 60°, ondas T aplanadas en cara lateral. La Rx de tórax tenía signos de redistribución de flujo, el índice cardiotorácico aumentado con AI y cavidades derechas dilatadas, senos costofrénicos libres. El ecocardiograma bidimensional mostró una AI de 43 mm (dilatación leve), hipertrofia del VI con diámetro y función sistólica conservada, una FA de 51%; en la vista apical 4 cámaras el diámetro del VD fue de 43 mm desde el ápex; insuficiencia tricuspídea, derrame pericárdico de grado leve y la presión sistólica pulmonar estimada fue de 56 mm Hg. La ecografía de abdomen mostró un hígado con leve aumento de tamaño y sin lesiones focales; la vía biliar intra y extrahepática no dilatada; el páncreas sin alteraciones; el bazo aumentado de tamaño (127 x 68 mm) y

TABLA 1.— Respuesta hemodinámica a la administración de tiamina

	Tiamina		
	Basal	10 Hs	18 Hs
GC (L/min)	8.5	7.3	4
IC (L/min/m ²)	5	4.3	2.3
VS (ml/latido)	85	86.9	52.6
PAM (mmHg)	74	91	104
PVC (mmHg)	18	11	7
PCP (mmHg)	26	9	13
PAPM (mmHg)	35	21	19
RVS(dinas/seg/cm)	527	876	1938
RVP (dinas/seg/cm)	85	131	120

homogéneo; riñones, cava y aorta de diámetros conservados y ausencia de líquido en cavidad peritoneal.

Se colocó una vía venosa central registrándose una PVC de 20 cm de H₂O y se inició tratamiento con furosemida, dobutamina y noradrenalina sin respuesta diurética. Aparecieron signos de encefalopatía, decidiéndose intubación con ARM electiva y colocación de catéter de Swan-Ganz que evidenció un patrón hiperdinámico (Tabla 1). Se hizo carga de 100 mg de tiamina, observándose horas más tarde mejoría franca del perfil hemodinámico y la diuresis, suspendiéndose las drogas vasoactivas y la furosemida. Al día siguiente se interrumpió la ARM, el estado ácido-base se normalizó, la uremia fue descendiendo a 13 mg/dl, la creatininemia a 0.7 mg/dl, la lactacidemia a 2.1 mEq/L, la kalemia a 3.5 mEq/L y la natremia se elevó a 131 mEq/L con una densidad urinaria de 1010. Se continuó con tiamina a dosis de 100 mg/día ev durante 5 días y luego 40 mg vía oral. A los 10 días del ingreso se repitió el ecocardiograma que mostró un diámetro de la AI de 30 mm (normal), una FA del 40 % (normal), dilatación leve de cavidades derechas, sin derrame pericárdico. En un tercer estudio a los 8 días, en la vista apical 4 cámaras, el diámetro del VD fue de 28 mm desde el ápex (normal).

Discusión

El 80% del contenido total de la B1 en sangre se encuentra en los hematíes como difosfato, por lo que resultan ser buenos indicadores de las reservas corporales de tiamina. La medida *in vitro* de la actividad de la transquetolasa eritrocitaria (TKE) por su incremento con el agregado de pirofosfato de tiamina, tiene una buena correlación con el dosaje directo de la B1 por cromatografía líquida de alta *performance*³. Se ha discutido su especificidad ya que un tercio de pacientes alcohólicos asintomáticos tienen test de TKE positivo⁴, por lo que algunos autores consideran que el diagnóstico de certeza se debe hacer con el dosaje de la B1 (VN: 6-40 nmol/L). Sin embargo, en muchas de las series referidas no se hicieron tests de laboratorio específicos, siendo la *sospecha clínica* la piedra angular para llegar al diagnóstico y la *respuesta terapéutica* a la administra-

TABLA 2.— Criterios de Blankenhorn para el diagnóstico de beriberi

- cardiomegalia con ritmo sinusal
- edemas y presión venosa central elevada
- neuropatía periférica o pelagra
- cambios inespecíficos del segmento ST-T
- ausencia de otras etiologías para explicar los hallazgos
- historia de dieta deficiente en tiamina
- reversión del cuadro clínico con la administración de tiamina o evidencia de su déficit en la autopsia

ción de B1 la forma de confirmarlo, en pacientes con riesgo de deficiencia de B1⁵.

Blankenhorn propuso siete criterios para el diagnóstico del BB cardíaco⁶ (Tabla 2) todos presentes en nuestra paciente. El perfil hiperdinámico⁷ en una paciente enolista y el descarte de otras causas de insuficiencia cardíaca de alto gasto por los antecedentes y exámenes complementarios permitieron orientar el diagnóstico. En la forma "clásica" de BB cardíaco, la perfusión de los órganos está mantenida, pero en el "shoshin-BB" son manifiestas la acidosis láctica^{8,9} y las alteraciones de la perfusión regional a nivel cutáneo (cianosis, piel fría) y/o renal (caída del filtrado glomerular, oliguria), manteniéndose el predominio de los signos de insuficiencia cardíaca derecha, por lo que el edema agudo de pulmón no es manifiesto. Estudios con evaluación angiográfica⁸, mostraron que en la fase de alto IC, hay depresión de la función del ventrículo izquierdo con un alto índice de trabajo cardíaco. El mecanismo de las alteraciones cardiovasculares es materia de discusión. En la fase de alto IC, si bien las resistencias periféricas (RP) totales están disminuidas, Blacket y Palmer¹⁰ enfatizaron sobre las alteraciones regionales de la perfusión, con RP baja a nivel muscular y esplácnico pero elevada en piel y riñones, postulando la presencia de shunt a-v musculares. Se pensó que la insuficiencia cardíaca era consecuencia del aumento del trabajo cardíaco por la dilatación arterial periférica¹¹, pero los exámenes histológicos del miocardio mostraron edema intersticial, vacuolización de las fibras, degeneración grasa y ausencia de células inflamatorias⁶, aunque todos estos cambios son inespecíficos. La medición del flujo coronario dio datos contradictorios, y si bien la deficiencia de tiamina podría alterar la producción de energía a nivel miocárdico con depleción de ATP, Brink y col. refirieron que en el BB cardíaco la fosforilación oxidativa estaba intacta y el combustible base eran las grasas¹². Se puede concluir que tanto el miocardio como los vasos periféricos contribuyen a generar la patente observada y si bien el mecanismo de la dilatación arterial no se ha clarificado para el BB, en otras situaciones que cursan con hiperdinamia el

óxido nítrico juega un rol central, siendo materia para futuras investigaciones.

La acidosis metabólica (AM) de tipo AG elevado por aumento del anión lactato a cifras mayores de 4-5 mmol/L es un dato saliente del "shoshin-BB"^{13,14} y puede agravarse si se agregan factores como la menor utilización hepática/renal del lactato o la hipoxia. La B1 es un cofactor del complejo enzimático de la piruvato-dehidrogenasa (PDH) que al bloquearse altera la conversión del piruvato a acetil coenzima A y su ingreso al ciclo de Krebs, incrementando la relación lactato/piruvato y la producción de hidrogeniones por hidrólisis del ATP. En la mitocondria la B1 es un cofactor de la alfa-cetoglutarato dehidrogenasa, por lo que también se altera la eficiencia del ciclo de Krebs y la síntesis del ATP que consume iones hidrógeno. El resultado final es la hiperlactacidemia y AM por desbalance entre la hidrólisis y la regeneración del ATP^{5,15}.

En el caso aquí presentado el AG medido en plasma fue de 13 mEq/L y el corregido de 15 mEq/L (V.N= 12). La relación delta AG/delta Bic fue de 27%, y la de Cl/Na de 0.77, indicando que la AM es mixta con predominancia del tipo hiperclorémico. En orina el AG fue de 15 mEq/L, que resulta claramente anormal, y el pH urinario fue de 5, que descarta la acidosis tubular renal tipo I. Se ha referido que el 55% de pacientes alcohólicos sin hepatopatía crónica tienen una baja excreción ácida renal en presencia de acidemia¹⁶, que sugiere la participación de alteraciones tubulares en la producción/agravamiento de la acidosis, de carácter transitorio y secundarias al efecto directo del alcohol. Si bien la base molecular de estos hallazgos no se ha establecido, fueron postulados algunos mecanismos como la disminución de la excreción de fosfato (frecuente en los pacientes alcohólicos) y la limitación de la excreción de amonio urinario que puede reflejar una amoniogénesis renal disminuida¹⁷.

La rápida caída de la lactacidemia y mejoría del perfil hemodinámico luego de la administración de tiamina, como ocurrió en nuestra paciente, es característica del BB cardiovascular fulminante¹⁸. En los casos referidos se observó dentro de las 7-10 hs y la silueta cardíaca se normalizó al día 4 de iniciado el aporte de tiamina¹⁹. Se ha sugerido que la persistencia de la cardiomegalia luego del tratamiento con B1 pone en evidencia una cardiomiopatía alcohólica, que cursa con índice cardíaco bajo²⁰.

La dosis de tiamina a utilizar es materia de controversia. En el cuadro cardiovascular agudo se recomienda iniciar con 100-300 mg en bolo ev. y luego 100 mg/día la primer semana, completándose en las 2-4 semanas siguientes con 30-40 mg/día. Si el paciente recibe NPT se recomienda continuar con un suplemento de 3-5 mg/día²¹. Hay evidencias que el magnesio es necesario para la utilización completa de la tiamina y los pacientes alcohólicos son habitualmente deficitarios, por lo que se recomienda su administración²². No está demostrado que el

dicloroacetato sea de beneficio para la hiperlactacidemia del BB y el tratamiento de la acidosis con bicarbonato tiene un éxito limitado.

Se concluye que si bien el BB cardiovascular agudo es de presentación infrecuente, hay consenso en que, además, es subdiagnosticado. Ante la presencia de acidosis láctica y/o cuadro de insuficiencia cardíaca de alto volumen minuto sin etiología manifiesta, en pacientes con riesgo de deficiencia de B1, debe realizarse la prueba terapéutica.

Bibliografía

- Pang JA, Yardumian A, Davies R, Patterson DLH. Shoshin beriberi: an under diagnosed condition?. *Int Care Med* 1986; 12: 380-2.
- Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med* 1978; 298: 526-30.
- Baines M, Davies G. The evaluation of erythrocyte thiamin diphosphate as an indicator of thiamin status in man, and its comparison with erythrocyte transketolase activity. *Ann Clin Biochem* 1988; 25: 698-705.
- Camilo ME, Moran MY, Sherlock S. Erythrocyte transketolase activity in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 273-9.
- Romanski SA, McMahon MM. Metabolic acidosis and thiamine deficiency. *Mayo Clinic Proc* 1999; 74: 259-63.
- Blankenhorn MA, Vilter CF, Scheinker IM, Austin RS. Occidental beriberi heart disease. *JAMA* 1946; 131: 717-26.
- Gabrielli A, Caruso L. Early recognition of acute cardiovascular beriberi by interpretation of hemodynamics. *J Clin Anesth* 2001; 13: 230-8.
- Attas M, Hanley HG, Stultz D, Jones MR, McAllister RG. Fulminant beriberi heart disease with lactic acidosis: presentation of a case with evaluation of left ventricular function and review of pathophysiologic mechanism. *Circulation* 1978; 58: 566-72.
- Smith SW. Severe acidosis and hyperdynamic circulation in a 39-year-old alcoholic. *J Emerg Med* 1998; 16: 587-91.
- Blacket RB, Palmer AJ. Hemodynamic studies in high output beriberi. *Br Heart J* 1960; 22: 483.
- Akbarian M, Yankopoulos NA, Abelman WH. Hemodynamic studies in beriberi heart disease. *Am J Med* 1966; 41: 197-212.
- Brink AJ, Lochner A, Lewis CM. Thiamine deficiency and beriberi heart disease. *S Af Med J* 1966; 40: 581.
- Naidoo DP, Gathiram V, Sadhabiriss A, Hassen F. Clinical diagnosis of cardiac beriberi. *S African Med J* 1990; 77: 125-7.
- Naidoo DP. Beriberi heart disease in Durban. A retrospective study. *S African Med J* 1987; 72: 241-4.
- Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986; 29: 752-74.
- De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse-effects of abstinence. *New Engl J Med* 1993; 329: 1927-34.
- Lemieux G, Pichette C, Vinay P, Gougoux A. Cellular mechanisms of the antiammoniogenic effect of ketone bodies in the dog. *Am J Physiol* 1980; 239: F420-F426.
- Ben Ghorbel I, Schleinitz N, Kaplanski G, Harlé JR. Neuromyocardite aigue du bérubéri par régime alimentaire exclusif. Une observation. *Rev Méd Interne* 2000; 21: 989-92.
- Comabella M, Canton A, Moltalban X, Codina A. Iatrogenic fulminant beriberi. *The Lancet* 1995; 346: 182-3.
- Robin E, Goldschlager N. Persistence of low cardiac output after relief of high output by thiamine in a case of alcoholic beriberi and cardiac myopathy. *Am Heart J* 1970; 80: 103-8.
- Centers for Disease Control and Prevention: Lactic acidosis traced to thiamine deficiency related to nationwide shortage of multivitamins for total parenteral nutrition - United States. *JAMA* 1997; 278: 109-11.
- Zieve L. Influence of magnesium deficiency on the utilization of thiamine. *Ann NY Acad Sci* 1969; 162: 732-43.

Pathology would remain a lovely science, even if there were no therapeutics, just as seismology is a lovely science, though no one knows how to stop earthquakes.

La patología seguiría siendo una bella ciencia aunque no hubiera terapéutica, así como la sismología es una bella ciencia aunque nadie sepa como detener los terremotos.

H.L. Mencken (1880-1956)

A Mencken Chrestomathy (1949). Edited and annotated by the author.
New York: Vintage, 1982, p 625-6