



## Revisión

# Síndrome de Wernicke-Korsakoff y otras patologías asociadas al déficit de tiamina



Ana-María Mateos-Díaz<sup>a</sup>, Miguel Marcos<sup>b</sup> y Antonio-Javier Chamorro<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2021

Aceptado el 25 de noviembre de 2021

On-line el 14 de enero de 2022

### Palabras clave:

Déficit  
Tiamina  
Encefalopatía de Wernicke  
Síndrome de Korsakoff  
Beriberi.

### Keywords:

Deficiency  
Thiamine  
Wernicke's encephalopathy  
Alcoholic Korsakoff syndrome  
Beriberi

## R E S U M E N

El síndrome de Wernicke-Korsakoff es la consecuencia más conocida del déficit de tiamina; se asocia frecuentemente a pacientes con un consumo crónico y excesivo de alcohol, pero puede deberse a cualquier causa que produzca déficit de tiamina.

La enfermedad está infradiagnosticada, por lo que es fundamental tener una alta sospecha clínica, principalmente en los pacientes que no presentan consumo de alcohol como factor de riesgo. El diagnóstico sigue siendo eminentemente clínico, con la dificultad de una elevada variabilidad clínica. Las pruebas complementarias sirven para apoyar el diagnóstico y descartar otras causas que puedan producir sintomatología similar, siendo la resonancia magnética la prueba de imagen más rentable.

El tratamiento se basa en la administración de tiamina, que debe iniciarse precozmente, de forma parenteral y a las dosis adecuadas en todos los pacientes con clínica compatible, sin esperar a confirmar el diagnóstico.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Wernicke-Korsakoff syndrome and other diseases associated with thiamine deficiency

### A B S T R A C T

Wernicke-Korsakoff syndrome is the best known consequence of thiamine deficiency, frequently associated with patients with chronic and excessive alcohol consumption, but it can be produced by any cause that produces thiamine deficiency.

The disease is underdiagnosed so it is essential to have a high clinical suspicion, mainly in patients who do not have alcohol consumption as a risk factor. For this, the diagnosis continues to be eminently clinical, with the difficulty of high clinical variability. Complementary tests are used to support the diagnosis and rule out other causes that can produce similar symptoms, with magnetic resonance imaging being the most cost-effective imaging test.

Treatment is based on the administration of thiamine, which should be started early, and parenterally at the appropriate doses, in all patients with compatible symptoms, without waiting to confirm the diagnosis.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción y epidemiología

El síndrome de Wernicke-Korsakoff es la complicación neurológica más conocida del déficit de tiamina. El síndrome agudo se

denomina encefalopatía de Wernicke (EW) y el síndrome de Korsakoff es la complicación crónica que ocurre como consecuencia de la EW<sup>1</sup>.

Fue descrita por primera vez por Carl Wernicke en 1881<sup>2</sup> como una encefalopatía aguda caracterizada por confusión, oftalmoplejía y ataxia de la marcha, que asociaba en la autopsia, de forma característica, un punteado hemorrágico alrededor del tercer y cuarto ventrículo y del acueducto. Posteriormente Sergei Korsakoff des-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ajchamorro@usal.es](mailto:ajchamorro@usal.es) (A.-J. Chamorro).

**Tabla 1**  
Trastornos relacionados con el déficit de tiamina y su mecanismo

CAUSA	Disminución del aporte	Aumento de requerimientos	Disminución de absorción	Disminución de depósito	Alteración de utilización	Aumento de eliminación
Trastorno por uso de alcohol	+++		++	++	+	
Desnutrición	+++					
Anorexia/bulimia nerviosa	+++					++
Hiperemesis del embarazo	+++	+++				++
Nutrición parenteral prolongada	+++					
Síndrome de realimentación		+++				
Cirugía gastrointestinal	++		+++			
Enfermedades inflamatorias o sistémicas	++		+++		+++	
Trasplante					++	
Hemodiálisis o diálisis peritoneal						+++
Trastornos genéticos en el metabolismo de la tiamina			+++		++	
Neoplasias/quimioterapia	+++	+++			++	
Sepsis		+++			+++	
Diuréticos						++

+: relativamente frecuente con respecto a otras causas; ++: más frecuente con respecto a otras causas; +++: mucho más frecuente con respecto a otras causas.

Fuente: modificado de Ota et al.<sup>17</sup>.

cribió un síndrome con amnesia crónica en la que la memoria está más afectada en proporción al resto de dominios cognitivos<sup>3</sup>.

La prevalencia estimada en la población general basada en estudios clínicos se sitúa entre el 0,04 y el 0,13%. Este porcentaje aumenta hasta el 0,4–2,8% de la población general en los estudios basados en autopsias clínicas, y hasta el 12,5–35% si se analizan solo los pacientes que presentan consumo excesivo de alcohol<sup>4</sup>. Esto refleja el importante infradiagnóstico de esta enfermedad, y sugiere que en muchos casos el diagnóstico es *post mortem*<sup>5</sup>.

Aunque la EW es más frecuente en varones, debido fundamentalmente al mayor porcentaje de consumo de alcohol en este grupo, los casos no relacionados con el alcohol son más frecuentes en las mujeres, lo que sugiere que puedan tener una mayor susceptibilidad. La edad media de presentación suele ser por encima de los 40 años, aunque en los pacientes que no presentan consumo de alcohol es más frecuente en edades más jóvenes<sup>4,6</sup>.

### Fisiopatología

La tiamina, o vitamina B<sub>1</sub>, es una vitamina hidrosoluble y cofactor indispensable de múltiples enzimas del metabolismo energético, principalmente de hidratos de carbono y aminoácidos de cadena ramificada. Nuestro organismo no produce tiamina y se ha de obtener de la dieta<sup>7,8</sup>.

Las reservas corporales son de alrededor de 30–50 mg, y la vida media es de 10–20 días, por lo que los depósitos pueden agotarse entre 18 días a 6 semanas en el caso de dietas deficientes o desprovistas de tiamina<sup>4</sup>. No se han descrito síndromes relacionados con el exceso de tiamina, ya que el riñón puede eliminar rápidamente el exceso<sup>9</sup>.

Ante un descenso de tiamina, inicialmente se produce una disminución de la actividad de la alfa-cetoglutarato-deshidrogenasa, que al cabo de los días conlleva una menor utilización de glucosa y un estrés oxidativo secundario a disfunción celular endotelial; esto produce un edema citotóxico y vasogénico en los astrocitos y neuronas junto con una alteración de la barrera hematoencefálica. Más tarde se produce una fragmentación del ADN neuronal y acidosis láctica en los astrocitos y neuronas, lo que ocasiona necrosis y lesiones estructurales irreversibles en áreas específicas del cerebro<sup>4,10,11</sup>.

Aunque todas las células del organismo pueden verse afectadas por el déficit de tiamina, el cerebro y el corazón son los principales órganos afectados, ya que tienen un mayor requerimiento energético. Esto justifica también que ciertas áreas del cerebro sean más susceptibles a presentar los cambios histopatológicos típicos<sup>11,12</sup>.

### Factores de riesgo

Aunque el consumo excesivo de alcohol es el factor de riesgo más frecuente, se han descrito múltiples enfermedades que implican un déficit de tiamina y, por tanto, que pueden desarrollar EW, ya sea por disminución en el aporte, malabsorción, aumento de los requerimientos metabólicos, utilización celular alterada o una pérdida de vitaminas hidrosolubles<sup>4</sup>. En la [tabla 1](#) se describen las entidades que se pueden asociar a la EW.

En el caso de los pacientes que presentan trastorno por uso de alcohol (TUA) o alcoholismo (término más impreciso pero que incluimos en esta revisión por ser de uso habitual) como factor de riesgo, suele producirse por un mecanismo multifactorial, en el que se asocian con frecuencia una dieta inadecuada, junto con una disminución de la absorción por alteraciones en el transportador de tiamina intestinal, una disminución del depósito hepático y una alteración de su utilización<sup>11,13</sup>.

Todas las situaciones y enfermedades que conlleven una disminución de la ingesta, náuseas o vómitos persistentes o una nutrición desequilibrada o insuficiente pueden asociarse a EW ([tabla 1](#)). Este es el caso de los pacientes con anorexia nerviosa, con malnutrición o que reciben nutrición parenteral sin suplementación de tiamina, y de la hiperemesis gravídica<sup>4</sup>. En los pacientes con alteraciones del tubo digestivo se puede producir una disminución de la absorción de tiamina, como ocurre en la enfermedad de Crohn, estenosis pilórica, úlcera péptica o diarrea crónica y en los pacientes con cirugía bariátrica, en los que además se puede unir con frecuencia una disminución de la ingesta de tiamina, náuseas y vómitos en el postoperatorio. Los pacientes en diálisis y hemodiálisis pueden perder de forma acelerada vitaminas hidrosolubles<sup>4</sup>. Los pacientes con estados hipermetabólicos, enfermedades sistémicas graves o neoplasias con rápido crecimiento tumoral van a aumentar sus requerimientos de tiamina, por lo que pueden presentar un déficit con mayor facilidad<sup>4</sup>. En el caso de los pacientes con cáncer además

se añaden en ocasiones los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia, así como la pérdida de apetito, que hace que disminuya la ingesta<sup>14</sup>. Se han descrito además variantes genéticas que pueden producir una alteración en la utilización de tiamina y de su absorción<sup>4</sup>.

En los últimos años el papel de la tiamina en enfermos críticos ha ganado relevancia, ya que es conocido que los pacientes con shock séptico, quemados graves, cirugía cardíaca e insuficiencia renal presentan niveles de tiamina bajos en sangre<sup>7</sup>.

Cabe destacar además que, tras la pandemia producida por el SARS-CoV2, se han descrito también casos de EW asociados a esta infección, al igual que se han descrito por otras enfermedades infecciosas, sobre todo las asociadas a cuadros más graves<sup>15</sup>.

## Clínica

### Tríada clásica de la enfermedad de Wernicke

Se caracteriza por encefalopatía, alteraciones oculares y trastornos de la marcha. Estos síntomas pueden aparecer de forma simultánea; sin embargo, es frecuente que la ataxia preceda a los otros síntomas días o semanas. Hasta el 19% de los pacientes no presentan ninguno de los síntomas de la tríada clásica al inicio de la sintomatología, aunque es frecuente que a lo largo de la evolución de la enfermedad aparezca alguno de ellos<sup>11</sup>.

1. **Encefalopatía.** Hasta el 82% de los pacientes pueden tener alteraciones mentales, que suelen producirse por una afectación de los cuerpos mamilares y del tálamo<sup>11,16</sup>. Se caracteriza por una marcada desorientación, indiferencia e inatención, con incapacidad para concentrarse, pérdida de memoria y dificultad para el aprendizaje<sup>11,17</sup>. Algunos pacientes pueden presentar un cuadro confusional con agitación, alucinaciones y alteraciones del comportamiento que asemejan un cuadro psicótico; además, hay que tener en cuenta que en los pacientes con TUA o alcohólicos (entendiendo como «alcohólicos» aquellos pacientes que presentan consumo excesivo de alcohol) se puede asociar un síndrome de abstinencia. También es posible la disminución del nivel de conciencia como presentación de la enfermedad; es poco frecuente, pero en los pacientes no tratados puede progresar a estupor, coma e incluso la muerte<sup>11</sup>.
2. **Disfunción oculomotora.** Ocurre en un tercio aproximadamente<sup>11,16</sup> y aparece más frecuentemente asociado a otros síntomas. El nistagmo, la parálisis del recto lateral y la parálisis de la mirada conjugada indican lesiones de los núcleos oculomotores, abducens y vestibular. El nistagmo es el hallazgo más frecuente y es típicamente con la mirada horizontal y hacia ambos lados, aunque también puede aparecer un nistagmo vertical. La parálisis del recto lateral es casi siempre bilateral. Pueden aparecer alteraciones pupilares con poca respuesta a la luz y anisocoria. En casos avanzados puede presentarse una pérdida completa de movimientos oculares con pupilas mióticas y arreactivas. En algunos casos pueden aparecer alteraciones visuales bilaterales con papiledema y hemorragias retinianas<sup>11</sup>.
3. **Ataxia de la marcha.** Ocurre aproximadamente en el 23% de los pacientes<sup>16</sup> y suele deberse a la combinación de polineuropatía, afectación cerebelosa y disfunción vestibular<sup>11</sup>. Puede incapacitar para la marcha o, con menor afectación, producir un aumento de la base de sustentación, junto con pasos pequeños y lentos. En algunos pacientes estas alteraciones solo se aprecian al realizar marcha en tándem.  
La afectación cerebelosa está generalmente restringida al vermis anterior y superior, y por lo tanto, la ataxia de las extremidades o la disartria son más raras. La disfunción vestibular parece

**Tabla 2**  
Síntomas relacionados con la encefalopatía de Wernicke<sup>11</sup>

<i>Síntomas frecuentes al inicio del cuadro (tríada clásica)</i>
Alteraciones oculares
Alteraciones mentales
Incoordinación de la marcha o ataxia
<i>Otros síntomas menos frecuentes al inicio del cuadro</i>
Estupor
Hipotensión y taquicardia
Hipotermia
Alteraciones visuales bilaterales y papiledema
Convulsiones
Pérdida auditiva
Alucinaciones y alteraciones del comportamiento
<i>Síntomas tardíos</i>
Hipertermia
Hipertonía y espasticidad
Discinesias coreicas
Coma

ser la causa mayor de ataxia aguda en la EW. Estos hallazgos contrastan con las alteraciones objetivadas en la degeneración cerebelosa alcohólica, en la que la ataxia de extremidades es frecuente<sup>11</sup>.

Aunque no hay una definición ni criterios diagnósticos establecidos<sup>18</sup>, el síndrome de Korsakoff se caracteriza por una pérdida de la memoria reciente de forma crónica y persistente, pudiendo aparecer confabulación. Suele asociar desorientación temporoespacial y cambios del ánimo. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la demencia<sup>7</sup>.

### Otros síntomas

Además de la tríada clásica, pueden aparecer otros síntomas (tabla 2) debidos al propio déficit de tiamina, relacionados con otros déficits nutricionales o secundarios a la disfunción vestibular. La pérdida de audición puede producirse por afectación talámica. El déficit de tiamina puede producir otras patologías, como el beriberi seco, que consiste en una neuropatía sensitivo-motora que afecta generalmente a las extremidades inferiores, con dolor y parestias de predominio distal. En muchos pacientes sin síntomas de neuropatía se puede objetivar una disminución de la sensibilidad distal en la exploración física que puede asociarse al déficit de otras vitaminas. El beriberi húmedo o cardíaco (también llamado Shoshin beriberi) se manifiesta en forma de neuropatía e insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco, mientras que en el beriberi intestinal es característico el dolor abdominal, los vómitos y la acidosis láctica<sup>17</sup>. Los síntomas cardiovasculares como la taquicardia, la disnea o el aumento del gasto cardíaco son frecuentes, y pueden aparecer por alteraciones de las vías simpáticas o por la coexistencia de un beriberi cardíaco. Todas estas alteraciones suelen revertirse con la administración de tiamina (tabla 3).

### Diferencias clínicas entre alcohólicos y no alcohólicos

Los pacientes con consumo excesivo de alcohol presentan con más frecuencia signos cerebelosos o temblor con respecto a los pacientes no alcohólicos, siendo en este grupo más frecuentes los signos oculares. En cuanto a las comorbilidades asociadas, como es de esperar, la afectación hepática se encuentra con más frecuencia asociada a los pacientes alcohólicos<sup>19,20</sup>.

Los pacientes no alcohólicos tienen con mayor frecuencia alteraciones oculares y menos frecuentemente alteraciones cerebelosas; además, tienen con mayor frecuencia alteraciones mentales sin otros síntomas asociados, y el diagnóstico con frecuencia se realiza más tarde<sup>17</sup>.

**Tabla 3**  
Enfermedades asociadas al déficit de tiamina

	EW	Síndrome de Korsakoff	Beriberi seco	Beriberi húmedo	Beriberi Shoshin	Beriberi gastrointestinal/acidosis láctica mediada por déficit de tiamina
Afectación	SNC		SNP	Cardiovascular		Digestiva
Inicio	Agudo	Crónico	Crónico	Subagudo	Agudo	Agudo
Síntomas	Nistagmo, oftalmoplejía, ataxia, confusión	Pérdida de memoria anterógrada y retrógrada, amnesia, apatía	Neuropatía periférica simétrica motora y sensitiva de predominio distal	Fallo cardíaco hiperdinámico, edema, disminución de resistencias vasculares periféricas, hipotonía, acidosis metabólica		Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, respiración de Kussmaul, aumento lactato
Etiología	↓ ingesta tiamina ↓ absorción tiamina ↑ eliminación tiamina	Como EW o como secuela de EW	↓ ingesta tiamina	↓ ingesta tiamina + ↓ fólico		↓ ingesta tiamina ↓ absorción tiamina ↑ eliminación tiamina

EW: encefalopatía de Wernicke. SNC: sistema nervioso central. SNP: sistema nervioso periférico. Modificado de Ott y Werneke<sup>9</sup>.

**Tabla 4**  
Encefalopatía de Wernicke. Criterios de Caine et al.<sup>22</sup>

Síntomas o signos	Evidencia de alguno de los siguientes
Deficiencias en la dieta	Desnutrición, bajo índice de masa corporal Historia de dieta inadecuada Bajos niveles de tiamina
Alteraciones oculares	Oftalmoplejía Nistagmo
Disfunción cerebelosa	Parálisis de la mirada conjugada Inestabilidad o ataxia Disdiadococinesias Alteración en prueba talón-rodilla o prueba dedo-nariz
Alteración del estado mental o afectación de la memoria	Desorientación Confusión Imposibilidad para retener números o palabras Alteración en test neuropsicológicos o de memoria

**Diagnóstico**

*Criterios clínicos*

Los estudios de laboratorio y de neuroimagen son de utilidad para apoyar el diagnóstico y para excluir otras causas, pero el diagnóstico es fundamentalmente clínico, por lo que es importante tener una alta sospecha clínica para no retrasar el inicio del tratamiento<sup>21</sup>. El reconocimiento de la EW es sencillo cuando en un paciente alcohólico se presenta la tríada clásica; sin embargo, esto solo ocurre aproximadamente en un tercio de los casos, siendo más frecuente que solo aparezcan uno o dos signos de la tríada<sup>19</sup>.

La presencia de uno de los síntomas de la tríada clásica junto con un factor de riesgo tienen que poner en alerta la sospecha clínica, sin olvidar que la EW puede tener una presentación clínica muy variable, con otros síntomas neurológicos como la irritabilidad, convulsiones, parestesias, papiledema e incluso coma<sup>7</sup>. Ante la baja sensibilidad de la tríada clásica (23%), Caine et al.<sup>22</sup> desarrollaron nuevos criterios para mejorar la identificación de los pacientes con EW, con los que se incrementaba la sensibilidad al 85%<sup>22</sup> (tabla 4). Para realizar el diagnóstico clínico de EW de acuerdo a estos criterios es necesario cumplir al menos con dos de ellos.

La Federación Europea de Sociedades de Neurología (*European Federation of Neurological Societies* [EFNS]) establece que el diagnóstico clínico en pacientes alcohólicos debe basarse en estos criterios (grado de recomendación B), y aunque no fueron desarrollados para

pacientes no alcohólicos, se establece que es razonable usar en este grupo estos mismos criterios<sup>5</sup>.

*Pruebas de laboratorio*

No hay estudios de laboratorio que sean diagnósticos de EW. Aunque se puede medir la concentración de tiamina en sangre o la actividad de la transcetolasa eritrocitaria, estas pruebas no suelen estar disponibles para guiar la toma de decisiones, y la administración temprana de tiamina debe ser mucho más prioritaria que el diagnóstico de laboratorio. Esto se une a que la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas en pacientes sintomáticos no están claras, ya que los niveles en sangre pueden no reflejar los niveles en el cerebro. Con todo ello, un resultado normal en sangre no excluye la posibilidad de EW<sup>11</sup>.

En cuanto al diagnóstico diferencial, es importante realizar pruebas de laboratorio para descartar otras alteraciones metabólicas y también la presencia de tóxicos que puedan producir síntomas similares<sup>21,23</sup>.

*Pruebas de imagen*

Las pruebas de imagen, tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM), son útiles para apoyar el diagnóstico clínico y para el diagnóstico diferencial. Es importante tener en cuenta que la normalidad de estas no excluye el diagnóstico<sup>21,24</sup>.

La sensibilidad de la TC para detectar EW es baja<sup>25</sup>, siendo la RM la prueba complementaria más útil para confirmar el diagnóstico, con una sensibilidad del 53%, una especificidad del 93%, y un valor predictivo positivo del 89%. Además, es útil en el seguimiento de estos pacientes, ya que las lesiones de la RM, que aparecen en fases precoces, pueden desaparecer a las 48 h tras la administración de tiamina<sup>5</sup>.

Las lesiones que pueden verse en la RM son muy heterogéneas, debido al grado de afectación de la enfermedad y al tiempo de evolución de esta. Las lesiones típicamente van a afectar de forma simétrica, con un aumento de señal en T2 y FLAIR y una disminución de la señal en T1 junto con alteraciones de la difusión. Los lugares de localización de las lesiones típicas son el tálamo, los cuerpos mamilares, la lámina cuadrigémina y el área periacueductal. El edema citotóxico reversible se considera el hallazgo más característico de EW, apareciendo este en las fases precoces de la enfermedad. Las lesiones consideradas atípicas se localizan en el cerebelo (la más frecuente), en la vermis, en los núcleos craneales y en la corteza cerebral<sup>5</sup>.

La atrofia de los tubérculos mamilares es una alteración descrita clásicamente en los pacientes con Korsakoff. En estadios crónicos se puede ver una atrofia cerebral y alteraciones difusas de la señal en las áreas típicas y en la sustancia blanca<sup>25</sup>. La presencia de lesiones en el núcleo caudado es un signo de gravedad que se observa con frecuencia en pacientes comatosos. La afectación cortical implica un daño irreversible y peor pronóstico, y las alteraciones de la señal en el núcleo talámico y en los cuerpos mamilares pueden ser un predictor de mala respuesta a la recuperación de las alteraciones de la memoria y las alteraciones mentales<sup>17</sup>. La aplicación de estos hallazgos está condicionada por las limitaciones metodológicas de los estudios y, en todo caso, el número de lesiones y la presencia de hallazgos patológicos en la RM no se asocian al número de criterios de Caine presentes ni a la presencia de la tríada clásica<sup>19</sup>.

#### *Diferencias en los hallazgos radiológicos en función del consumo de alcohol*

Es difícil establecer diferencias claras entre la afectación en la RM en los pacientes alcohólicos y no alcohólicos, debido a las limitaciones y a la heterogeneidad de los estudios realizados. Varios autores describen en los pacientes alcohólicos una mayor frecuencia de lesiones típicas, y en los no alcohólicos, de lesiones atípicas, siendo más frecuente en los alcohólicos la afectación de los cuerpos mamilares y del tálamo<sup>5,17,25</sup>. Sin embargo, en otros estudios no se han replicado estos resultados, objetivándose las mismas alteraciones en alcohólicos y en no alcohólicos<sup>26,27</sup>, y en otros trabajos incluso en no alcohólicos una mayor frecuencia de lesiones típicas con afectación de los cuerpos mamilares, del tálamo y del mesencéfalo<sup>19</sup>.

En pacientes alcohólicos que presentan signos y síntomas de EW hay que tener en cuenta que puede haber lesiones crónicas preexistentes debidas al consumo crónico de alcohol, y que en estos es más frecuente la aparición de atrofia córtico-subcortical<sup>28</sup>.

#### **Tratamiento**

Se basa en la administración precoz de tiamina. Esta debe administrarse en todos los pacientes con sospecha de EW (sin esperar a confirmar el diagnóstico), y debe valorarse su administración en aquellos pacientes que tienen factores de riesgo para tener un déficit de tiamina, ya que se trata de una emergencia médica en la que las consecuencias del retraso en el tratamiento son irreversibles<sup>11,29</sup>.

Además de los pacientes que presentan clínica característica de EW, dado que esta enfermedad puede tener una presentación clínica muy variable, se recomienda administrar tiamina a todos los pacientes con hipotermia, estupor o coma, taquicardia e hipotensión de origen desconocido, sobre todo si presentan factores de riesgo para EW, ya que el retraso en la administración puede producir daños neurológicos permanentes<sup>11</sup>. Es también importante recordar que en los pacientes con factores de riesgo, como los afectos de TUA o malnutrición, incluso aunque no tengan clínica, deben recibir tiamina antes de la administración de glucosa, ya que la reposición de glucosa en pacientes aumenta la necesidad de tiamina, y estos pacientes pueden tener una baja reserva, lo que puede desencadenar la clínica neurológica<sup>5,7</sup>.

En cuanto a la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento con tiamina, no hay evidencia científica sólida en la literatura, ya que no hay estudios clínicos aleatorizados, ni un consenso internacional que determine la dosis adecuada para el tratamiento<sup>11,30,31</sup>; por tanto, las dosis recogidas son solo recomendaciones.

La vía de administración sí debe ser parenteral, para asegurar una absorción adecuada (ya que en muchos casos la absorción intes-

tinal se ve comprometida) y para garantizar unos niveles en sangre elevados que atraviesen la barrera hematoencefálica<sup>11</sup>. Según la farmacocinética de la tiamina, que tiene una semivida de 96 min, para el tratamiento es mejor administrarla 2-3 veces/día que en una sola dosis<sup>32</sup>. La incidencia de reacciones adversas a la tiamina parenteral es relativamente baja<sup>33</sup> comparada con otros fármacos usados de forma frecuente, con la aparición de shock anafiláctico en solo 4 casos por millón de administraciones intravenosas (i.v.) y 1 caso por cada 5 millones en caso de administración intramuscular (i.m.), lo que hace que el beneficio supere al riesgo, ya que las consecuencias de no iniciar el tratamiento de forma temprana pueden ser irreversibles<sup>4</sup>. Para minimizar el riesgo se recomienda la infusión i.v. lenta en 30 min, o la vía i.m.<sup>31</sup>.

Las recomendaciones de la EFNS son administrar 200 mg (diluidos en 100 ml de suero fisiológico o glucosado al 5%, pasados en 30 min), 3 veces al día, y de forma preferente por vía i.v., manteniendo el tratamiento con estas dosis hasta la estabilización clínica o hasta que ya no se objetive una mejoría de los signos y síntomas, e intentando asegurar una ingesta adecuada tras la administración del tratamiento<sup>5</sup>. Sin embargo, otros autores, fundamentalmente del Reino Unido<sup>34</sup>, sugieren que la dosis adecuada sería de 500 mg i.v., 3 veces al día durante 2-3 días, pudiendo suspenderse posteriormente en los pacientes que no presentan mejoría, y manteniéndolo a dosis de 250 mg diarios durante 3-5 días más, o hasta que cese la mejoría clínica, continuando posteriormente con tiamina oral durante varios meses<sup>4,11</sup>. Esta discrepancia, en la opinión de los autores, puede deberse también a que la formulación i.v. disponible en el Reino Unido es, precisamente, de 500 mg.

La administración de tiamina a dosis bajas por vía oral o el retraso en su inicio pueden hacer que las alteraciones bioquímicas producidas desemboquen en daños estructurales cerebrales irreversibles<sup>11</sup>. Esta recomendación es la misma en pacientes con y sin consumo de alcohol previo, aunque existen datos que sugieren que estos pueden requerir dosis más bajas de tiamina que los primeros<sup>7</sup>.

Además de la tiamina, es importante valorar la coexistencia de otros déficits vitamínicos y alteraciones iónicas que se pueden asociar con frecuencia en estos pacientes. En los casos en los que se asocia un déficit de magnesio, cofactor necesario en el metabolismo de la tiamina, es fundamental reponer sus niveles<sup>11</sup>. También hay que iniciar una dieta equilibrada, ya que suelen tener un catabolismo aumentado y una capacidad de almacenamiento de la tiamina reducida, por lo que las dosis altas pueden no ser suficientes para aumentar los depósitos, a menos que se normalice la alimentación. En pacientes con mutaciones del gen del transportador de la tiamina, la terapia con biotina asociada a la suplementación de tiamina puede ayudar a mejorar sus síntomas<sup>17</sup>.

#### **Profilaxis**

Las guías EFNS recomiendan administrar 200 mg de tiamina i.v. diarios (previo a la infusión de soluciones con glucosa) en todos los pacientes con factores de riesgo, durante 3-5 días<sup>5</sup>.

Según estas guías, los pacientes sometidos a cirugía bariátrica se podrían beneficiar de una profilaxis con tiamina, ya que su capacidad de absorción puede estar disminuida. Sin embargo, en estas situaciones no hay evidencia de esta afirmación, ni tampoco de la dosis que se debe administrar<sup>4,5</sup>. Mientras estas guías no recogen la profilaxis en pacientes con TUA con ingreso hospitalario, otros autores recomiendan investigar esta razonable posibilidad a pesar de la escasa evidencia y recomendaciones en esta y en otras guías<sup>30,35</sup>.

La suplementación de tiamina en los alimentos puede prevenir el desarrollo de EW, aunque no hay estudios aleatorizados que lo confirmen. Tampoco hay evidencia para la suplementación de tiamina en bebidas alcohólicas, como sugieren algunos autores, ya que



en pacientes alcohólicos la absorción y la utilización de la tiamina están alteradas<sup>5</sup>.

### Pronóstico

La mortalidad hospitalaria se encuentra entre el 5,3% y el 17%<sup>19,36</sup>, y hasta el 85% de los pacientes pueden presentar alteraciones crónicas irreversibles, como el síndrome de Korsakoff<sup>7</sup>.

La administración de tiamina mejora la clínica, sobre todo si se administra de forma temprana, aunque es frecuente la persistencia de déficits residuales<sup>17</sup>. Las alteraciones en la RM mejoran con el tratamiento, coincidiendo con la mejoría clínica<sup>4</sup>. Tras la administración de tiamina, lo primero que mejora son las alteraciones oculares, que suelen desaparecer a las horas o días, aunque puede permanecer un nistagmo horizontal residual hasta en el 60% de los pacientes. Tras varios días de tratamiento suele mejorar la ataxia, aunque en más de la mitad de los casos de forma incompleta. Las alteraciones mentales suelen mejorar tras 2-3 semanas de tratamiento<sup>7,11</sup>, aunque solo en un 20% se produce una mejoría completa, siendo lo más frecuente que permanezcan déficits neurológicos residuales<sup>17</sup>.

### Conclusiones

El diagnóstico de los trastornos producidos por el déficit de tiamina continúa siendo eminentemente clínico, apoyado por las pruebas complementarias. Este déficit puede llegar a presentar una amplia variabilidad clínica con aparición no solo de los clásicos síntomas neurológicos de la EW, sino también de enfermedades tan graves como la insuficiencia cardiaca por alto gasto (Shoshin beriberi). Por otro lado, es muy importante tener una elevada sospecha clínica en pacientes con consumo excesivo de alcohol, pero también lo es identificar aquellos otros pacientes con factores de riesgo de déficit de tiamina y así poder tratarlos con la mayor celeridad posible, puesto que el pronóstico depende en gran medida del tiempo de instauración del tratamiento con tiamina. Por último, sigue existiendo controversia respecto a la dosis, pero no así en cuanto a la forma de administración parenteral en la profilaxis y el tratamiento, y la elevada seguridad con escasos efectos secundarios.

### Financiación

El presente artículo ha sido financiado parcialmente (para MM y AJC) por el Instituto de Salud Carlos III, Red de Trastornos Adictivos (RD16/0017/0023), España.

### Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL). 2021. PMID 28613480.
- Wernicke C. Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior. En: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende. Kassel, Alemania: Fischer Verlag; 1881. p. 229–42.
- Korsakow SS. Ueber eine besondere Form psychischer Störung, combinirt mit multipler Neuritis. Arch Psychiatr Nervenkr. 1890;21:669–704.
- Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. Ann Clin Biochem. 2021;58:38–46.
- Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17:1408–18.
- Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam M, Postma A. Wernicke-Korsakoff syndrome despite no alcohol abuse: A summary of systematic reports. J Neurol Sci. 2021;426:117482.

- Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, et al. Role of thiamin in health and disease. Nutr Clin Pract. 2019;34:558–64.
- World Health Organization (WHO). Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies [consultado 16 Nov 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO.NHD.99.13/en/>.
- Ott M, Werneke U. Wernicke's encephalopathy – from basic science to clinical practice. Part 1: Understanding the role of thiamine. Ther Adv Psychopharmacol. 2020;10, 2045125320978106.
- Chandrakumar A, Bhardwaj A, 'tJong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2018;30:153–62.
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6:442–55.
- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health. 2003;27:134–42.
- Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. Alcohol Alcohol. 2006;41:151–8.
- Onishi H, Sato I, Uchida N, Takahashi T, Furuya D, Ebihara Y, et al. High proportion of thiamine deficiency in referred cancer patients with delirium: A retrospective descriptive study. Eur J Clin Nutr. 2021;75:1499–505.
- Branco de Oliveira MV, Irikura S, Lourenco FHB, Shinsato M, Irikura TCDB, Irikura RB, et al. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. Brain Behav Immun Health. 2021;14:100252.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: A retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986;49:341–5.
- Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: Pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. Jpn J Radiol. 2020;38:809–20.
- Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome: A critical review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:2875–90.
- Chamorro AJ, Roson-Hernandez B, Medina-García JA, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC, et al. Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. May Clin Proc. 2017;92:899–907.
- Novo-Veleiro I, Herrera-Flores J, Roson-Hernandez B, Medina-García JA, Muga R, Fernandez-Sola J, et al. Alcoholic liver disease among patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. Drug and Alcohol Depend. 2022;230:109186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109186>.
- Chamorro Fernández AJ, Marcos Martín M, Laso Guzman FJ. Encefalopatía de Wernicke en pacientes alcohólicos. Rev Clin Esp. 2011;211:458–63.
- Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: Identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62:51–60.
- Chamorro Fernández AJ, Laso Guzman FJ. Atención urgente a un paciente alcohólico. Rev Clin Esp. 2010;210:291–7.
- Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. AJR Am J Roentgenol. 1998;171:1131–7.
- Kim TE, Lee EJ, Young JB, Shin DJ, Kim JH. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35:85–96.
- Gascon-Bayarri J, Campdelacreu J, Garcia-Carreira MC, Estela J, Martínez-Yélamos S, Palasí A, et al. Encefalopatía de Wernicke en pacientes no alcohólicos: una serie de 8 casos. Neurología. 2011;26:540–7.
- Ha ND, Weon YC, Jang JC, Kang BS, Choi SH. Spectrum of MR imaging findings in Wernicke encephalopathy: Are atypical areas of involvement only present in nonalcoholic patients? AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33:1398–402.
- Zuccoli G. The importance of knowing the typical and atypical imaging findings of Wernicke encephalopathy. Acta Neurol Belg. 2021;121:1399–400.
- Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D, Rivas I, Tor J, Marcos M, et al. Long-term mortality of patients with an alcohol-related Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol. 2017;52:466–71.
- Pruckner N, Baumgartner J, Hinterbuchinger B, Glahn A, Vyssoki S, Vyssoki B. Thiamine substitution in alcohol use disorder: A narrative review of medical guidelines. Eur Addict Res. 2019;25:103–10.
- Thomson A, Guerrini I, Marshall EJ. Incidence of adverse reactions to parenteral thiamine in the treatment of Wernicke's encephalopathy, and recommendations. Alcohol Alcohol. 2019;54:609–14.
- Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. Intern Med J. 2014;44:911–5.
- Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. Ann Emerg Med. 1989;18:867–70.
- Thomson AD, Marshall EJ. BNF recommendations for the treatment of Wernicke's encephalopathy: Lost in translation? Alcohol Alcohol. 2013;48:514–5.
- Praharaj SK, Munoli RN, Shenoy S, Udupa ST, Thomas LS. High-dose thiamine strategy in Wernicke-Korsakoff syndrome and related thiamine deficiency conditions associated with alcohol use disorder. Indian J Psychiatry. 2021;63:121–6.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. Contemp Neurol Ser. 1971;7:1–206.