



# **EVALUACIÓN DE TIAMINA PARA DISMINUIR EL RIESGO DE DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE EN PACIENTES CON ALCOHOLISMO.**

TRABAJO FIN DE GRADO

**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA**

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Departamento de Pediatría, Inmunología,

Nutrición-Brom., Psiquiatría e H<sup>a</sup> de la Ciencia

ALUMNO: Paula Rojo de Frutos

TUTOR: Manuela del Caño Espinel

CURSO 2021-2022



**FACULTAD  
DE MEDICINA**

ÍNDICE**RESUMEN****LISTADO DE ABREVIATURAS**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS. ....</b>	<b>4</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS. ....</b>	<b>5</b>
Figura 1.....	7
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
4.1.LA TIAMINA.....	8
Figura 2.....	9
4.2.FUNCIONES DE LA TIAMINA A NIVEL NEUROLÓGICO. ....	9
Figura 3.....	10
4.3.DEFICIENCIA DE TIAMINA. ....	11
Figura 4.....	12
4.4.FISIOPATOLOGÍA (MECANISMOS DE DEFICIENCIA DE TIAMINA).....	13
4.5.CUADRO CLÍNICO. ....	14
Figura 5.....	15
4.6.ETIOLOGÍA.....	16
Tabla 1.....	16
4.7.DIAGNÓSTICO.. ....	17
Tabla 2.....	18
4.8.TRATAMIENTO.. ....	19
4.9.PREVENCIÓN. ....	21
<b>5. DISCUSIÓN. ....</b>	<b>22</b>
<b>FORTALEZAS Y DEBILIDADES.....</b>	<b>23</b>
<b>FUTURAS INVESTIGACIONES.....</b>	<b>24</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>25</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA. ....</b>	<b>26</b>

## **RESUMEN**

**CONTEXTUALIZACIÓN:** La encefalopatía de Wernicke (EW) es una afección neuropsiquiátrica aguda causada por la deficiencia de tiamina a nivel cerebral. Se observa con mayor frecuencia en consumidores crónicos de alcohol. La corrección temprana de la 'lesión bioquímica' evitará la progresión al daño cerebral permanente y la muerte celular. El diagnóstico de dicha patología es complejo y complicado, ya que pocos pacientes presentan el cuadro clínico completo de la Triada Clásica. Por lo tanto, es importante tener una comprensión clara de las funciones de la tiamina a nivel neurológico y cómo afecta el alcohol en la EW.

**OBJETIVO:** Determinar los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento de la EW a través de la evidencia científica en los últimos años.

**METODOLOGÍA Y RESULTADOS:** se realizó una revisión bibliográfica y se seleccionaron 19 artículos que conforman los resultados del trabajo.

**CONCLUSIONES:** se ha observado que la visión global y el contexto en el que se encuentra el paciente son aspectos clave para alertar de EW. Son necesarias más investigaciones clínicas para consensuar un diagnóstico y tratamiento óptimo. Además, en esta situación es clave la educación nutricional en las personas de riesgo como la educación preventiva para los profesionales.

**PALABRAS CLAVE:** vitamina B1, Encefalopatía de Wernicke, alcohol, deficiencia de tiamina, Triada Clásica, cerebro.

## **ABSTRACT**

**CONTEXTUALIZATION:** Wernicke's Encephalopathy is an acute neuropsychiatric condition caused by the thiamine deficiency in the brain. This pathology is seen more frequently in chronic alcohol users. Early correction of biochemical injury will prevent progression to permanent brain damage and cell death. The diagnosis of this pathology is complex and complicated, since few patients present the complete clinical picture of the Classic Triad. Therefore, it is important to have a clear understanding about the functions of thiamine at neurological level and how alcohol affects in WE.

**OBJETIVE:** determine the latest advances in the diagnosis and treatment of WE through scientific evidence in recent years.

**METHODOLOGY AND RESULTS:** a literature review is carried out, and 18 articles were selected. The information extracted from these articles forms the results of results in this work. This essay is based in the information extracted from these articles

**CONCLUSIONS:** It has been observed that the global vision and context where the patient is found are the key aspects to alert of a possible, WE. More clinical research is necessary to agree on a diagnosis and adequate treatment. In addition, in this situation, nutritional education is important, both for people at risk and for professionals in order to be able to apply a preventive treatment.

**KEY WORDS:** B1 Vitamin, Wernicke's Encephalopathy, alcohol, Thiamine deficiency, Classic Triad, brain.

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ATP: adenosina trifosfato

EFNS: Federación Europea de Sociedades Neurológicas

EW: Encefalopatía de Wernicke

GABA: ácido gamma-aminobutírico

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

PDH: piruvato deshidrogenasa

RM: resonancia magnética

TAC: tomografía axial computarizada

ThDP: difosfato de tiamina

ThTR: transportador de tiamina

TKT: transcetolasa

TPK: difosfoquinasa

$\alpha$ -KGDH: alfa-cetoglutarato deshidrogenasa

## 1. INTRODUCCIÓN.

La encefalopatía de Wernicke (EW) es una enfermedad neuropsiquiátrica aguda, la cual viene determinada por una lesión cerebral a nivel bioquímico. Dicha lesión se produce por una deficiencia de tiamina (vitamina B1), interfiriendo en numerosas funciones celulares y provocando trastornos cerebrales graves. El cerebelo, parece ser muy sensible a los efectos de la deficiencia de tiamina y es la región dañada por consumo crónico de alcohol con mayor frecuencia (1).

Esta enfermedad cursa con un aumento de las demandas metabólicas en las células cerebrales por agotamiento de la tiamina intracelular. Este desequilibrio conlleva a una situación deficitaria de energía celular, ya que la tiamina es un cofactor esencial para varias enzimas involucradas en el metabolismo de las células cerebrales. Y, por consiguiente, se produce un aumento a nivel regional de glutamato, llegando a producir una muerte celular (2)(3).

El cuadro clínico característico es la Tríada Clásica, comprende cambios del estado mental (confusión, trastorno de la marcha), ataxias y anomalías oculomotoras. Los síntomas clásicos se observan con mayor frecuencia en pacientes alcohólicos que en no alcohólicos (1)(4).

Los primeros conocimientos en cuanto a este síndrome parten del año 1881 cuando Carl Wernicke observó en pacientes alcohólicos los síntomas de estado mental anormal, oftalmoplejía y ataxia de la marcha.

Durante la etapa inicial del desarrollo de dicha enfermedad existen tratamientos los cuales permiten que sea reversible; sin embargo, si no se diagnostica EW a tiempo y no se instaura un tratamiento adecuado puede conducir a un daño cerebral permanente, que implica una pérdida grave de la memoria a corto plazo (1)(2).

Se ha visto que, en los países industrializados, el 90% de los casos de deficiencia de esta vitamina están asociados con el abuso de alcohol de los pacientes.

Por ejemplo, hace 20 años Australia tenía la prevalencia más alta registrada de EW en el mundo, con la mayoría de los casos de pacientes con problemas de alcohol y el 95% eran hombres con una media de 55 años de edad; así, el Consejo de Ministros de Salud de Australia recomendó el enriquecimiento obligatorio con tiamina en la harina de pan durante 6 años. Esta medida también la adoptaron países como Canadá, Reino Unido y Dinamarca (2).

La EW es una enfermedad grave, rara, clínicamente compleja y a menudo retrasada en el diagnóstico. Se trata de una enfermedad no reconocida en atención primaria. Durante el análisis post- mortem de los signos y síntomas clínicos de los pacientes diagnosticados con EW revelan que unos pocos casos presentan el cuadro clínico completo de dicha

encefalopatía y, aproximadamente un tercio solo presenta cambios mentales. Por ello, el diagnóstico se complica en estos casos; es más, la EW puede desarrollarse como resultado de episodios “subclínicos” repetidos de déficit de tiamina dificultando aún más su diagnóstico temprano (1)(5).

Por lo tanto, es necesario mantener especial vigilancia en el cuadro clínico de dichos pacientes, particularmente en aquellos con problemas de alcohol conocidos o sospechosos, siendo de vital importancia la evaluación de tiamina en estos casos.

Durante el examen inicial del diagnóstico, solo en el 16% a 33% de los pacientes se manifiestan los síntomas clínicos de la Triada Clásica. Por lo que es necesario estar familiarizado con las causas predisponentes y el conocimiento de esta patología en atención primaria. De lo contrario, puede conllevar a un diagnóstico inadecuado o evolucionar en un deterioro permanente de la memoria asociado con la confabulación, denominado psicosis de Korsakoff (5)(9).

Con este trabajo se pretende revisar los estudios de una enfermedad neurológica infradiagnosticada y prevalente en nuestro entorno. Se sabe que causa mortalidad y morbilidad significativas, pero no se ha descubierto un diagnóstico concreto ni un tratamiento óptimo. La administración de tiamina puede llegar a prevenir y tratar la EW por lo que se reúne las causas principales de la misma. Con ello podrá mejorar el análisis de la EW para las comunidades científicas y llevar a la práctica un diagnóstico, manejo y prevención más concreto de dicha encefalopatía.

## **2. OBJETIVOS.**

Por tanto, el presente trabajo tendrá el siguiente objetivo:

Determinar los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento de la EW a través de la evidencia científica en los últimos años.

Como objetivos secundarios:

- Actualizar los últimos conocimientos sobre las diferentes funciones o efectos a nivel neurológico de la tiamina basados en investigaciones recientes.
- Revisar sobre la importancia del control de tiamina en el desarrollo de la encefalopatía de Wernicke.
- Recopilar terapias nutricionales que puedan mejorar la encefalopatía de Wernicke.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

La metodología llevada a cabo para la realización de este trabajo es una revisión bibliográfica sobre la tiamina en la Encefalopatía de Wernicke en pacientes alcohólicos. Para comprenderlo se ha investigado en documentos, artículos de revisión o experimentales y páginas web actualizadas.

Páginas de internet de base de datos como UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane, The National Library for Health (Medline) y Dialnet. A las cuales se accede a través del portal de la Universidad de Valladolid.

Para comenzar la búsqueda previamente se planteó la pregunta a investigar mediante la estructura de las preguntas "PICO". Esta estrategia permitió determinar los criterios de inclusión y exclusión del trabajo, y a través de ella profundizar en los estudios más apropiados. Además, al plantear la pregunta de investigación se permite unificar los criterios de búsqueda en el sector y apoyar la estandarización de intervenciones y tratamientos en dicha patología.

La pregunta "PICO" resultante fue la siguiente: ¿La evaluación de tiamina como diagnóstico en pacientes alcohólicos ayuda a disminuir el riesgo de desarrollar Encefalopatía de Wernicke?

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Documentos escritos en español o inglés.
- Artículos completos.
- Estudios en humanos mayores de 18 años ya que el desarrollo de EW en población más joven es muy raro.
- Estudios en los que la EW estaba causada por el consumo excesivo de alcohol.
- Llevados a cabo en países desarrollados, donde las personas normalmente reciben tiamina en cantidades adecuadas a través de la dieta. Por lo tanto, la deficiencia de tiamina es más comúnmente causada por el alcoholismo. Así, en estos países la EW se encuentra principalmente en pacientes alcohólicos.
- Publicados o actualizados en los últimos 10 años a excepción de aquellos que por su utilidad en el contenido son especialmente relevantes.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Documentos escritos en un idioma diferente del español o inglés.
- Resúmenes de artículos.
- Artículos de pago.
- Estudios en los que la EW estaba producida por otro factor diferente al consumo excesivo de alcohol.

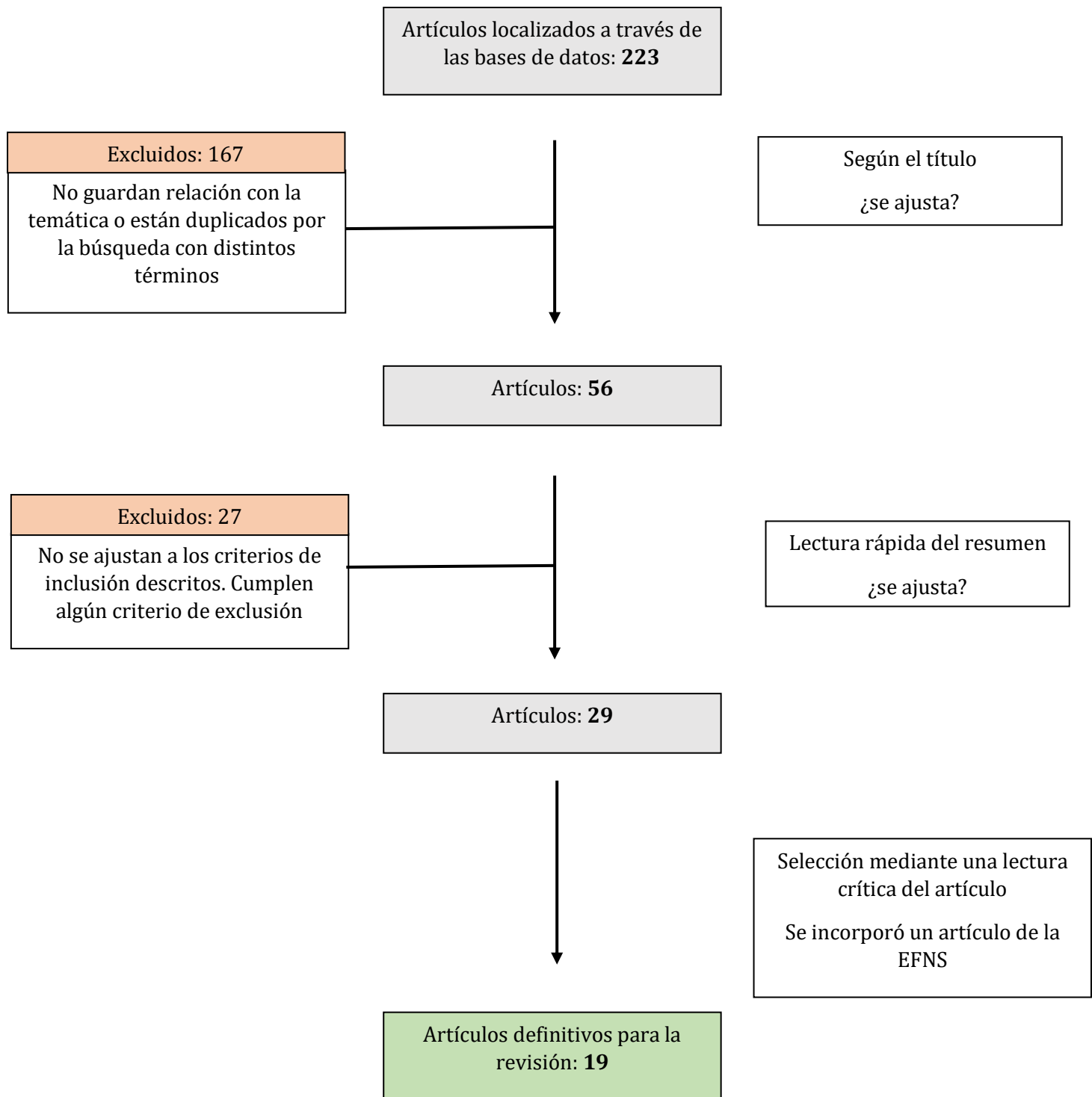
## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La primera etapa consistió en la búsqueda de artículos a través de PubMed. Para la búsqueda se han empleado términos validados del MeSh y vocabulario clave: “Wernicke’s Encephalopathy”, “thiamine”, “ataxia prevalence”, “nutrition”, “alcohol with thiamine”, “thiamine deficiency”, “physiopathology of Wernicke’s Encephalopathy”, .... Aplicando filtros para que apareciesen primero los artículos más actuales. Además, conforme iba seleccionando artículos, me apoyaba en sus bibliografías para reforzar mi informe.

Esta estrategia de búsqueda dio 223 resultados, de los cuales fueron seleccionados 19 artículos que se consideran de utilidad para la realización de este trabajo siguiendo los criterios pautados para la revisión. (Figura 1)

Posteriormente se realizó la búsqueda sobre diagnóstico y tratamiento de EW en la guía de práctica clínica de la EFNS (Federación Europea de Sociedades Neurológicas).





**Figura 1:** Diagrama de flujo para la selección de estudios.

Fuente: elaboración propia

## 4. RESULTADOS.

### 4.1. LA TIAMINA.

La vitamina B1, llamada tiamina, es un nutriente esencial que el cuerpo humano no puede sintetizar por sí mismo pero que tiene funciones clave en todos los tejidos, sobre todo en el cerebro. Los alimentos con mayor contenido de esta vitamina son la carne de cerdo y de aves, los cereales integrales, las nueces, los guisantes y la soja.

Necesitamos ingerir un mínimo de 0,33 mg de tiamina por cada 1000 kcal consumidas. La ingesta diaria recomendada actualmente para hombres mayores de 18 años es de 1,2 mg y para mujeres adultas de 1,1 mg. Aunque hay estudios que han visto que en personas sanas la ingesta suele variar entre 0,4 a 2,0 mg de vitamina B1 al día (5)(6).

La molécula de tiamina tal cual se encuentra en los alimentos no es funcional, debe modificarse una vez es absorbida en las células. La adición de dos grupos fosfato y una molécula de magnesio a su estructura mediante el enzima tiamina difosfoquinasa (TPK) es el paso necesario para que sea una molécula activa, difosfato de tiamina (ThDP). Actuando como cofactor de diversas enzimas que requieren tiamina (8).

Una vez que se ingieren los alimentos, la captación de tiamina comienza en el tracto gastrointestinal hasta que es distribuida a los tejidos y células.

En primer lugar, se produce la captación de tiamina desde el intestino hacia las células intestinales. Atraviesa la membrana de los enterocitos. Desde el interior celular pasa al torrente sanguíneo cruzando las membranas basolaterales. Esto se lleva a cabo por medio de una o más moléculas transportadoras de tiamina (ThTR). El transporte de tiamina por medio de estas moléculas específicas requiere energía (5)(9).

En el caso de la tiamina transportada al cerebro, deberá cruzar, además, la barrera hematoencefálica. Una vez que la tiamina haya sido transportada al interior de la célula, llega a diferentes áreas dónde se necesita. Así, en el núcleo celular, la tiamina regula la actividad genética o en el caso de la mitocondria, dónde actúan 2 enzimas dependientes de tiamina para la obtención de energía en forma de ATP (adenosina trifosfato) (5)(7).

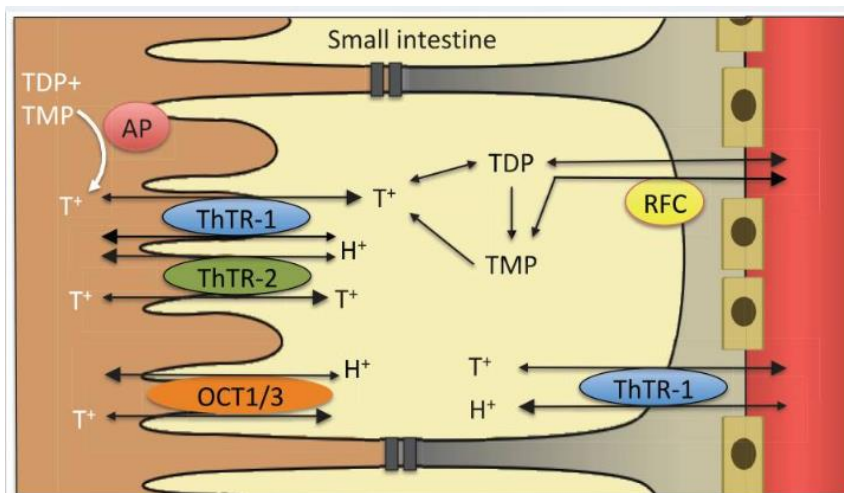


Figura 2: Paso de la tiamina desde el lumen del intestino a la sangre.

OCT, transportador de cationes orgánicos; RFC, portador de folato reducido; T +, tiamina libre; TDP, difosfato de tiamina; ThTR, transportador de tiamina; TMP, monofosfato de tiamina; TTP, trifosfato de tiamina.

Imagen tomada de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780320/>

#### 4.2. FUNCIONES DE LA TIAMINA A NIVEL NEUROLÓGICO.

La molécula de tiamina actúa como cofactor de tres enzimas importantes que participan en el catabolismo de los carbohidratos. Estas enzimas son transcetolasa (TKT), piruvato deshidrogenasa (PDH) y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa ( $\alpha$ -KGDH). La unión de la tiamina a su estructura es un paso clave para que se transformen en enzimas funcionales en la célula. En este paso se requiere la presencia de una molécula de magnesio (4)(7).

La TKT participa en la ruta de las pentosas fosfato, obteniendo en esta vía 2 moléculas. El **azúcar ribosa-5-fosfato**, necesario para la síntesis de material genético para la célula como los ácidos nucleicos, moléculas de azúcar complejas y otros compuestos; y una molécula de **nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)** que proporciona átomos de hidrógeno en reacciones a partir de las cuales se obtienen ácidos grasos, esteroides, aminoácidos y algunos neurotransmisores. Además, NADPH es clave en la síntesis del glutatión, péptido antioxidante esencial en la defensa contra el estrés oxidativo. La actividad de la TKT es la más afectada ante variaciones de concentraciones de tiamina en las regiones del cerebro (7).

La PDH y  $\alpha$ -KGDH catalizan reacciones bioquímicas claves en nuestro metabolismo, como son la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico, respectivamente. La finalidad de estas vías metabólicas es la obtención de una molécula de ATP. Una disminución de su síntesis conlleva un daño celular e incluso la muerte celular.

En cuanto a la enzima PDH, es esencial a nivel neurológico ya que participa en la síntesis de sustancias químicas cerebrales, como el neurotransmisor acetilcolina, así como en la síntesis de mielina.

La  $\alpha$ -KGDH, en el ciclo del ácido cítrico, es clave para la síntesis de proteínas y para mantener adecuados los niveles de neurotransmisores, como glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y aspartato. Por lo tanto, la disminución de los niveles de tiamina implica que la actividad de las tres enzimas se ve reducida o el funcionamiento es inadecuado, llegando a interferir en la defensa del cuerpo. En este caso, aumentarían los niveles de radicales libres y estrés oxidativo (10).

En el cerebro, la tiamina es necesaria tanto para las neuronas como para otras células del sistema nervioso que las protegen, como son las células de la glía (7). Incluso se ha encontrado una disminución sustancial en la actividad de la TKT como resultado de la deficiencia de tiamina en varias áreas del cerebro de alcohólicos que no muestran los signos clínicos y neuropatológicos clásicos de la EW. Esto sugiere que la deficiencia de tiamina puede causar efectos adversos incluso antes de que el daño cerebral grave sea evidente (7).

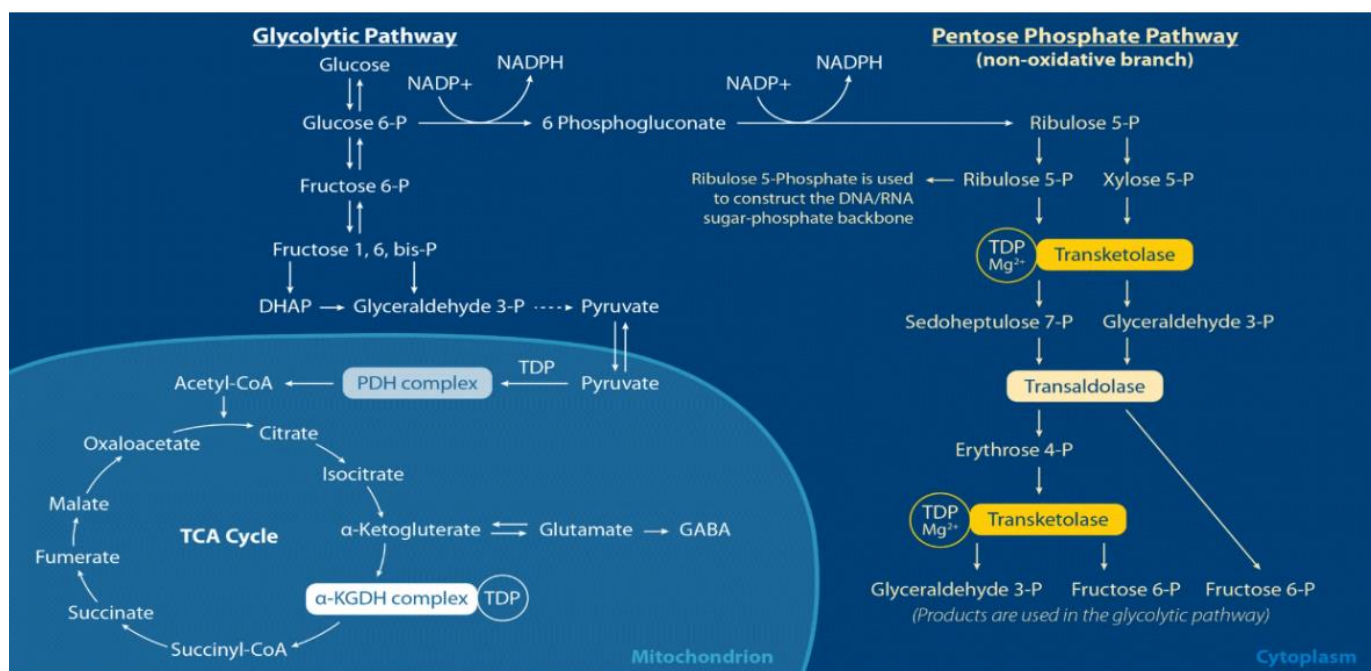


Figura 3: Vía metabólica de la tiamina.

Imagen tomada de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11604-020-00989-3>

### 4.3. DEFICIENCIA DE TIAMINA.

El déficit de tiamina en los alcohólicos resulta de una combinación de varios mecanismos. En estos casos se realiza una ingesta dietética inadecuada por la sustitución de alimentos que contienen vitaminas por el alto valor calórico del alcohol. En presencia de alcohol el almacenamiento hepático de tiamina y la absorción gastrointestinal se reducen, por disminución de la expresión de ThTR. Además, el alcohol disminuye la fosforilación de la tiamina y su utilización es alterada (4)(6).

En presencia de alcohol, la utilización de tiamina a nivel celular se ve afectada, ya que el consumo crónico de alcohol provoca una deficiencia de magnesio afectando al funcionamiento adecuado de las enzimas dependientes de tiamina. Esto conlleva que la tiamina cuando llegue a las células no se pueda usar de manera efectiva, produciendo deficiencia secundaria de tiamina (7).

Los metabolitos tóxicos se acumulan debido a una disminución de la actividad enzimática. La deficiencia de tiamina también afecta a la conversión de piruvato en acetil coenzima A. Esto, a su vez, aumenta la producción de ácido láctico. Todos estos intermediarios inducen daño tisular al inhibir el metabolismo en áreas del cerebro con alto requerimiento metabólico y recambio de tiamina (11).

Cuando se reduce la actividad de la  $\alpha$ -KGDH por deficiencia de tiamina, provoca daños mitocondriales ya que es dónde se produce la mayor parte de la energía necesaria para la célula. Esto conduce a la producción de óxido nítrico a partir de células endoteliales vasculares que pueden ser responsables del desarrollo de lesiones cerebrales en la EW que conlleva a la muerte celular a través de un mecanismo llamado necrosis.

En otros casos, la deficiencia de tiamina en determinados tipos de células provoca la apoptosis, muerte celular programada, que tiene como finalidad eliminar las células dañadas del organismo.

El déficit de esta vitamina también causa alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, provocando una situación de estrés oxidativo. Caracterizado por altos niveles de radicales libres y bajos niveles de moléculas antioxidantes, como el glutatión (7)(10).

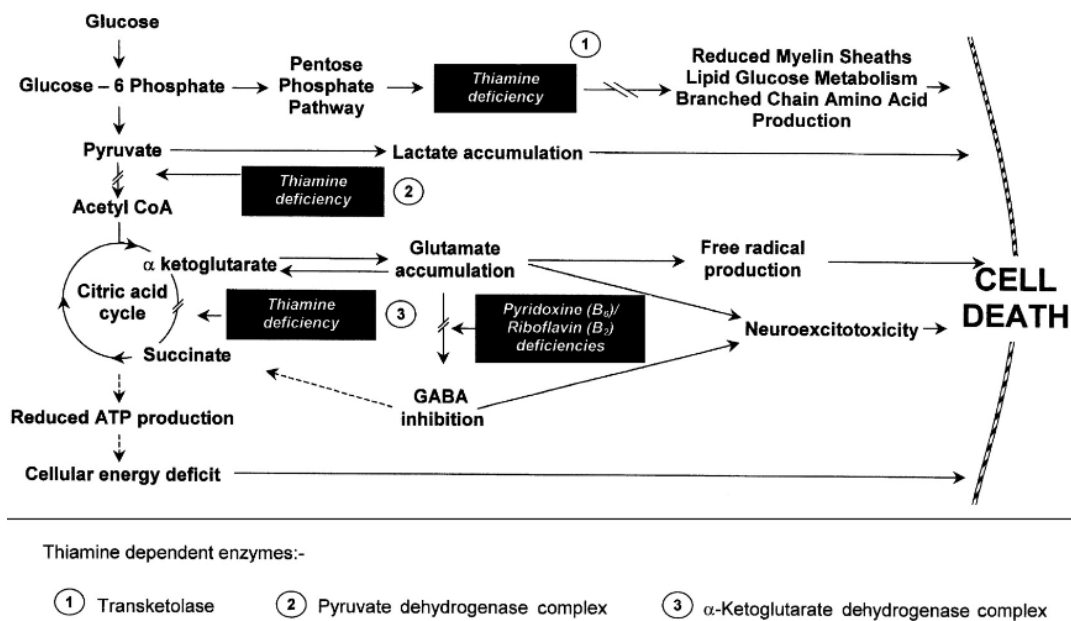


Figura 4: Posibles mecanismos que conducen al daño cerebral.

Imagen tomada de: <https://academic.oup.com/alcalc/article/37/6/513/204967?login=false>

Se ha visto que las células del sistema nervioso y del corazón son más vulnerables a los efectos causados por la deficiencia de tiamina, aunque ésta se encuentra en todas las células del cuerpo. Los músculos esqueléticos, el corazón, el hígado, los riñones y el cerebro son las zonas del cuerpo donde hay mayores concentraciones de tiamina.

La deficiencia de tiamina ocurre aproximadamente en el 80% de los alcohólicos aunque es el 13% de los alcohólicos el que desarrolla EW (7). Esto implica que los efectos del déficit de vitamina como es el desarrollo de la EW aparecen en un subgrupo de personas que abusan del alcohol y presentan una nutrición deficitaria crónica. La sensibilidad a la deficiencia de tiamina es otro aspecto clave.

Se ha planteado en casos de pacientes alcohólicos que unos son más sensibles a la deficiencia de tiamina que otros por lo que pueden estar predispuestos genéticamente. Actualmente, no han encontrado una correlación constante entre la TKT determinada genéticamente y la sensibilidad de una persona a la deficiencia de tiamina (12). Para determinar si existe una predisposición genética a la deficiencia de tiamina y al daño cerebral resultante, se requieren estudios genéticos moleculares más detallados.

Diferentes regiones del cerebro, incluso diferentes tipos de células de una misma región del cerebro, presentan sensibilidad diferencial ante la tiamina. Como se mencionó anteriormente, la sensibilidad del cerebelo, en particular el vermis cerebeloso, es mayor y está aumentada en pacientes alcohólicos. En dicha área del cerebro son mediadas funciones básicas como, control motor, tareas perceptivo-motoras, funciones ejecutivas, de aprendizaje y de memoria todos los cuales se ven afectados por el consumo excesivo de alcohol (7)(12).

#### 4.4. FISIOPATOLOGÍA (MECANISMOS DE DEFICIENCIA DE TIAMINA)

Una exposición aguda al alcohol interfiere con la absorción de tiamina debido a la desactivación de la TPK, la cual promueve la absorción de tiamina a través del tracto gastrointestinal.

Una ingesta nutricional inadecuada, una disminución de la absorción de tiamina en el tracto gastrointestinal y una absorción reducida a nivel celular son mecanismos que contribuyen al aumento de la deficiencia de tiamina en el organismo (1). Todo ello provoca un deterioro en la utilización de tiamina en las células (7).

Respecto a la ingesta insuficiente, los alcohólicos tienden a consumir menos de 0,33 mg de tiamina por 1000 kcal. La tasa de absorción intestinal y el flujo de tiamina disminuyen (2)(7).

El etanol inhibe sólo el componente activo y no el componente pasivo del transporte de tiamina al impedir la salida celular de tiamina a través de la membrana basolateral o serosa. El alcohol también aumenta la fluidez del borde del cepillo de los enterocitos y las membranas basolaterales (13).

Durante el metabolismo del etanol la tiamina no será fosforilada, ni incorporada a los enzimas en las células de los tejidos. La presencia de grandes cantidades de alcohol, limita la reabsorción de la vitamina en el tubo renal y se produce la excreción por orina de tiamina libre.

Aunque ningún estudio ha abordado si el alcohol afecta directamente a TPK en humanos, los análisis indirectos han encontrado que la proporción de tiamina fosforilada (principalmente ThDP) a tiamina es significativamente menor en alcohólicos que en no alcohólicos. Es decir, que menos tiamina se convierte en ThDP, tiamina activa. Por lo que la TPK es menos activa en los alcohólicos (7).

#### 4.5. CUADRO CLÍNICO.

La EW es un trastorno agudo que se manifiesta por (4)(7)(11):

- encefalopatía (trastornos mentales). Las complicaciones relativas son principalmente de tipo nervioso degenerativo y vascular.
- disfunción oculomotora (parálisis de los nervios que mueven los ojos)
- ataxia de la marcha (deterioro de la capacidad para coordinar movimientos, particularmente de las extremidades inferiores).

Los cambios en el estado mental se caracterizan por confusión, desorientación espacial, falta de atención, deterioro cognitivo, mareos, somnolencia, alteración de la memoria e incapacidad para concentrarse. Los cambios en el estado mental son el síntoma más común de EW y ocurren en el 34-82% de los pacientes. Este conjunto de síntomas puede estar provocado por la atrofia de los cuerpos mamilares del cerebelo, anomalía presente en pacientes con EW (5).

La segunda manifestación clínica común es la disfunción oculomotora. Aparece aproximadamente en 29% de los casos. Se asocia con dificultades en la coordinación del movimiento y movimientos oculares involuntarios como el nistagmo horizontal, que provienen del cerebelo, área muy afectada (4). La oftalmoplejía completa ocurre raramente, como otras alteraciones oftálmicas que incluyen disminución de la agudeza visual bilateral, diplopía, ...

La presentación de la ataxia de la marcha puede variar desde una anomalía leve de la marcha hasta una incapacidad total para caminar y mantener la bipedestación. Esta manifestación clínica se produce por la combinación de polineuropatía, afectación del cerebelo en el vermis anterior y superior y disfunción vestibular. Se desarrolla en el 23% de los casos (5).

Los pacientes alcohólicos con EW, a diferencia de los pacientes no alcohólicos, tienen más probabilidades de presentar signos cerebelosos y menos probabilidades de tener signos oculares (7).

A parte de los signos propios de la Triada Clásica, existen manifestaciones clínicas inusuales de EW como hipotermia/hipertermia debido a la afectación del hipotálamo posterior, sordera, ataques epilépticos, hipotensión, .... Además, se han encontrado casos con beriberi seco (neuropatía), beriberi húmedo (neuropatía con insuficiencia cardíaca) y beriberi gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos y acidosis láctica) (4)(5) (8) (14).

Si no se trata a tiempo la EW puede llegar a causar daño cerebral irreversible provocando la muerte en un 20% de los casos. Y aproximadamente el 80% de los pacientes alcohólicos que se recuperan de la EW desarrollan la psicosis de Korsakoff.



Este síndrome presenta una amnesia anterógrada y retrógrada, con lesiones en el tálamo dorsal y los cuerpos mamilares (5).

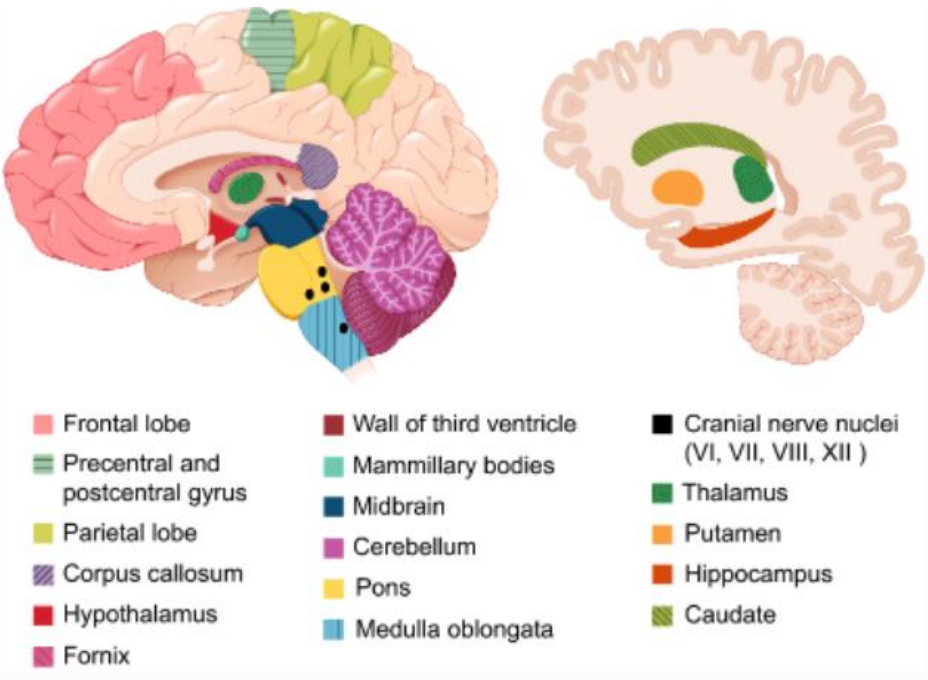


Figura 5: Distribución de las lesiones cerebrales en la encefalopatía de Wernicke.

Imagen tomada de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11604-020-00989-3>

#### 4.6. ETIOLOGÍA.

Esta encefalopatía se desarrolla a raíz de una deficiencia de tiamina de forma continuada. Esta situación puede estar producida principalmente por un aporte insuficiente del nutriente, alteración en la absorción, aumento de los requerimientos o un aumento en las pérdidas (4)(7).

La causa más común de EW en países desarrollados es el alcoholismo, que representa el 50% de EW (14). Aunque otros grupos de pacientes también corren el riesgo de desarrollar la enfermedad. Por ejemplo, todas las personas que están desnutridas, infectadas por el VIH o sometidas a quimioterapia contra el cáncer y, aquellas que tienen una enfermedad metabólica que conduce a una absorción deficiente de tiamina (5). Los pacientes con enfermedad renal grave que se someten a diálisis regulares también son propensos a desarrollar encefalopatía, debido a un aumento de la excreción de tiamina (7).

Las personas que reciben administración intravenosa de carbohidratos (por ejemplo, el azúcar dextrosa) pueden llegar a experimentar episodios de deficiencia de tiamina. Concretamente si ya se encuentran en una situación nutricional que disminuye la absorción de este nutriente como es el caso de los alcohólicos. Esta situación se produce porque la tiamina participa en el metabolismo de los carbohidratos (7) (15).

Tabla 1: Lista de casos de encefalopatía de Wernicke notificados en sujetos no alcohólicos.

CONDICIÓN CLÍNICA	PORCENTAJE (%)
Cáncer	18,1
Cirugía gastrointestinal	16,8
Hiperémesis gravídica	12,2
Inanición/ayuno	10,2
Enfermedades del tracto gastrointestinal	7,7
SIDA	5,0
Desnutrición	4,2
Diálisis y enfermedades renales	3,8
Nutrición parenteral	3,8
Vómitos	2,4
Enfermedades psiquiátricas	2,4
Trasplante de células madre/médula	2,2
Infecciones	1,4
Intoxicación	1,4
Enfermedades de la tiroides	1,3
Dieta desequilibrada	1,0
Iatrogénico	0,8
Encefalopatía hipóxica	0,3
Otros	1,9
Etiología desconocida	3,0
Total	100,0

Tomada de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>

#### 4.7. DIAGNÓSTICO.

En el diagnóstico de la EW es clave identificar con la mayor exactitud posible los factores de riesgo y los factores contribuyentes a la deficiencia de tiamina. Determinar los síntomas clínicos que presenta el paciente y posteriormente realizar pruebas complementarias para un diagnóstico completo. Estas pueden ser pruebas analíticas o estudios de imagen (4).

Su diagnóstico consiste fundamentalmente en la observación de los síntomas de la Triada Clásica, los cuales pueden revertir tras la administración de tiamina. No obstante, este método no llega a ser decisivo en el diagnóstico, ya que la mayoría de los casos solamente presenta uno o dos síntomas de la Triada Clásica o manifestaciones clínicas inusuales como las mencionadas anteriormente (4)(9).

Los estudios neuropatológicos después de la muerte indican que muchos casos de encefalopatía relacionada con la deficiencia de tiamina pueden no diagnosticarse en vida porque no todos los signos y síntomas “clásicos” están presentes o reconocidos. En estudios de autopsia, las anomalías cerebrales características de la EW estaban presentes en aproximadamente en el 13% de los alcohólicos. Por lo tanto, los médicos no siempre reconocen fácilmente la presentación clínica (7).

Se han propuesto unos criterios para el diagnóstico de EW en los alcohólicos crónicos. La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) adoptó en 2010 nuevas directrices en el diagnóstico de EW. Los pacientes que presenten dos de los cuatro criterios de Caine se diagnostican de EW (5)(6)(9), entre los que encontramos:

- Deficiencia dietética
- Anomalías oculomotoras
- Disfunción cerebelosa
- Estado mental alterado o deterioro leve de la memoria

La utilización de estos criterios ayuda a distinguir el problema de otras afecciones potencialmente coexistentes como la abstinencia de alcohol o la encefalopatía hepática (5), lo que facilita la identificación de pacientes con EW ya que con ellos se logra una mayor sensibilidad en comparación con la Triada Clásica. Estos criterios son más sensibles al diagnóstico, ya que tienen en cuenta el déficit nutricional, ampliando la definición de Triada Clásica. Sin embargo, la especificidad de estos criterios es baja y no se recomienda su aplicación a pacientes no alcohólicos ya que en estos el índice de sospecha de EW es bajo (4).

Las pruebas complementarias pueden llegar a concretar el diagnóstico de sospecha, pero se ha visto que no en todos los casos se muestran alteraciones concluyentes para el diagnóstico (10).

Algunas de las pruebas complementarias consisten en la determinación de las concentraciones de tiamina libre en sangre y la medición de la actividad de la transcetolasa en los glóbulos rojos. La medición de estos parámetros ayuda al diagnóstico. Sin embargo, están limitadas por falta de especificidad y sensibilidad ya que es posible que el nivel en sangre no refleje con precisión el nivel de tiamina en el cerebro. Esta técnica presenta cierta dificultad (4)(5)(11).

Los estudios de imagen que se utilizan son el TAC (tomografía axial computarizada) y RM (resonancia magnética). El TAC es menos sensible para detectar lesiones cerebrales. Estas pruebas son muy útiles ya que permiten descartar diagnósticos alternativos, algo muy frecuente en esta enfermedad infradiagnosticada. En el TAC se pueden hallar lesiones en las zonas del diencefalo, mesencefalo y periventricular. Y en la RM el hallazgo típico es la atrofia de los cuerpos mamilares, anomalía relativamente específica en pacientes con lesiones crónicas de EW (3)(4)(5)(14)(16).

La RM tiene una alta especificidad del 93 % para el diagnóstico de EW, por lo que la resonancia magnética actualmente se considera el método más valioso para confirmar el diagnóstico (5)(7).

**Tabla 2:** Pautas para el diagnóstico clínico de la encefalopatía de Wernicke según distintas guías de práctica clínica (17).

GUÍAS	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO
Carl Wernicke (1881)	Confusión Oftalmoplejía Ataxia
Caine et al. Criterios operativos adoptados por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas	Pacientes que demuestren 2 de las siguientes 4 condiciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencias dietéticas</li> <li>- Signos oculares (oftalmoplejía, anomalías oculomotoras)</li> <li>- Signos cerebelosos (ataxia)</li> <li>- Estado mental alterado o deterioro leve de la memoria</li> </ul>
Real Colegio de Médicos (Reino Unido)	Pacientes con cualquier evidencia de abuso crónico de alcohol más 1 de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confusión aguda</li> <li>- Disminución del nivel de conciencia</li> <li>- Problemas de memoria</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Oftalmoplejía</li> <li>- Hipotermia con hipotensión</li> </ul> <p>Los pacientes deben recibir tratamiento para la encefalopatía de Wernicke incluso si están muy intoxicados con alcohol</p>

#### 4.8. TRATAMIENTO.

La encefalopatía de Wernicke está infradiagnosticada e infratratada. Esta patología es fácilmente reversible si se trata con dosis adecuadas de tiamina parenteral, de preferencia dentro de las primeras 48 a 72 horas del inicio de los síntomas (15).

La realización de las pruebas complementarias para el diagnóstico no debe demorar el tratamiento, ya que si hay sospecha clínica junto con factores predisponentes se deberá iniciar el tratamiento con tiamina de forma inmediata (10). Así, se evita que pueda empeorar en daños cerebrales irreversibles.

El tratamiento consiste en la administración de soluciones de tiamina por vía intravenosa durante varios días. La vía intramuscular se utilizará en el caso de que no se pueda la intravenosa (15).

Los estudios farmacocinéticos muestran que la vida media de la tiamina libre en sangre es de 96 minutos o menos, por lo que una de las pautas es la administración de varias dosis de tiamina al día. Lo que logra una mejor difusión en el cerebro y otros tejidos, ya que tiene que atravesar la barrera hematoencefálica para restaurar el estado vitamínico mejorando los signos clínicos y el daño cerebeloso (11)(15).

No hay un consenso sobre la dosis óptima de tiamina a administrar, frecuencia o duración del tratamiento. No obstante, la guía de la EFNS de 2010 recomienda administrar entre 200-500 mg durante 30 minutos tres veces al día durante dos días consecutivos y 250 mg por vía intravenosa o intramuscular una vez al día durante cinco a siete días adicionales, en combinación con otras vitaminas del grupo B (4)(18).

El éxito del tratamiento o la profilaxis de EW en la dependencia del alcohol probablemente depende de la neurotoxicidad relacionada con el alcohol en el momento del diagnóstico. Este puede ser el factor más importante o limitante con respecto al resultado a largo plazo del tratamiento. No obstante, esto no limita que se haga todo lo posible para que el paciente reemplace la tiamina correspondiente.

La administración de la vitamina B1 debe ser previa a la de suero glucosado, ya que de hacerlo al revés podría acelerar o agravar la EW. En personas susceptibles, la administración de glucosa debe ir precedida o acompañada de 100mg de tiamina por vía intravenosa (4)(15).

Además, en estos pacientes alcohólicos es necesario complementar el tratamiento con terapia y rehabilitación. A partir de entonces, se recomiendan suplementos orales de tiamina y multivitamínicos, siempre y cuando el paciente permanezca en riesgo. También, se deben corregir las deficiencias asociadas que aparecen de potasio y magnesio.

Los pacientes con EW no aguda recibirán tiamina oral profiláctica en el ámbito ambulatorio. La educación sobre las consecuencias adversas de la deficiencia de tiamina debe incorporarse al plan de tratamiento (11).

Tras la administración de tiamina no existen prácticamente efectos nocivos en los pacientes. Los riesgos de reacciones anafilácticas o broncoespasmos cuando se administra tiamina por vía parental son raros y poco comunes.

El pronóstico de EW mejora con la pronta administración de tiamina. La respuesta a la administración de tiamina en los hallazgos oculares es bastante predecible y constante. Los síntomas de oftalmoplejía pueden resolverse en un día, en cambio las anomalías del estado mental y la ataxia llevan tiempo en mejorar o no se llegan a recuperar del todo (4)(19).

Los síntomas neurocognitivos leves, como apatía, somnolencia y confusión, responden bien al tratamiento. En cambio, los déficits de memoria y aprendizaje muestran una recuperación deficiente y, desafortunadamente, muchos pacientes quedan con psicosis de Korsakoff residual permanente (11).

El bajo costo y la seguridad de la tiamina oral justifican la administración generalizada de suplementos en los alcohólicos y otras personas con riesgo de desarrollar EW (4).

#### 4.9. PREVENCIÓN.

La profilaxis de EW podría ser posible mediante la administración oral generalizada de tiamina a pacientes ambulatorios en riesgo. Aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollar esta patología, como los alcohólicos crónicos, especialmente los que muestren un estado de desnutrición (6)(17).

Desde el equipo de médicos deben de tener un alto índice de sospecha de esta emergencia médica, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Según la evidencia controlada, las recomendaciones de administración de tiamina para estos casos son (15)(19):

- En pacientes con sospecha de EW, se deben administrar 250 a 300 mg de tiamina parenteral dos veces al día durante 3 a 5 días, seguidos de 250 a 300 mg/día de tiamina por vía oral.
- En pacientes con alto riesgo de deficiencia de tiamina, se deben administrar 250 a 500 mg/día de tiamina por vía parenteral durante 3 a 5 días, seguidos de 250 a 300 mg/día de tiamina por vía oral.
- En pacientes de bajo riesgo (con dependencia del alcohol sin complicaciones), deben administrarse 250 a 500 mg/día de tiamina por vía oral durante 3 a 5 días, seguidos de 100 a 250 mg/día de tiamina por vía oral.

La administración oral de tiamina en dosis de 100 mg 3 veces al día puede reservarse para pacientes con baja sospecha de deficiencia, para profilaxis o después de la corrección mediante administración parenteral. Este tratamiento se basa en la práctica clínica estándar porque no existe evidencia clínica para respaldar esta recomendación (11).

También se ha propuesto la fortificación con tiamina de bebidas alcohólicas. Sin embargo, este método no es eficaz ya que el alcohol interfiere en la absorción de la vitamina B1 dificultando su incorporación a las enzimas de los tejidos corporales para su correcto funcionamiento (2).

La suplementación de tiamina a los alimentos puede prevenir el desarrollo de EW. Por ejemplo, la suplementación con tiamina y otras vitaminas esenciales en productos alimenticios estables como la harina es una medida de salud pública eficaz, simple y segura que puede mejorar el estado de tiamina de todos los grupos de población (11).

Para la prevención, es importante aconsejar a todos los pacientes con dependencia del alcohol que luchen por una meta de abstinencia total del alcohol, junto con un estilo de vida saludable, ejercicio y comidas nutritivas regulares complementadas con tiamina oral 100 mg al día y compuestos de multivitaminas.

## 5. DISCUSIÓN.

Tanto el diagnóstico como el tratamiento de la EW supone un reto para las comunidades médicas. Principalmente debido a la dificultad de un diagnóstico concreto, ya que muchos síntomas de la deficiencia de tiamina no son específicos y se han atribuido al consumo indebido de alcohol pasando por alto la presencia de EW.

Los hallazgos post-mortem indican que el fallo se encuentra en el diagnóstico, porque hay una prevalencia de hasta el 90% de los pacientes, pero no existe una prueba simple y confiable disponible que nos permita identificar a los pacientes que requieren tratamiento urgente. Por lo tanto, se sugiere realizar un diagnóstico presuntivo como son los criterios de Caine y tratar al paciente lo antes posible, ya que las pruebas generalmente no están disponibles de forma rutinaria en caso de emergencia.

Los estudios sugieren que se debe adoptar una estrategia de diagnóstico mucho más amplia. Que consista en identificar las indicaciones clínicas tempranas de la deficiencia de tiamina y comprender los factores involucrados en el desarrollo del estado en personas dependientes del alcohol con deficiencia de tiamina.

En cuanto a las pautas de tratamiento para EW, no están bien definidas en la literatura. Se ha observado en diferentes estudios la resolución de los síntomas con dosis más altas de tiamina, mayores de 250 mg y varias veces al día. Esto respalda la fisiología del transporte de tiamina a través de la barrera hematoencefálica, a diferencia del intestino, se lleva a cabo tanto por mecanismos pasivos como activos. Por lo tanto, se produce una corrección rápida de la deficiencia de tiamina en el cerebro si se establece el gradiente de concentración plasmático con la administración de tiamina.

Otro punto clave a tener en cuenta en el tratamiento con tiamina es el déficit asociado de magnesio, ya que los pacientes con EW no responden a la tiamina parental en presencia de hipomagnesemia. No obstante, después de la corrección en los niveles de magnesio junto con la administración de tiamina, se ha visto que la actividad de la transcetolasa en sangre se normaliza.

Pero debido a la heterogeneidad del diseño de ensayo, los regímenes de dosificación, las vías de administración y las medidas de los resultados, se dificulta el consenso definitivo de administración de tiamina para el tratamiento de la EW inducida por el alcohol.

Los factores que afectan a las decisiones de dosificación son numerosos, ya que pueden depender de la duración de la exposición al alcohol, el tiempo transcurrido desde el último consumo de bebidas alcohólicas, la presencia de marcadores de desnutrición, incluida la hiponatremia e hipomagnesemia mencionada anteriormente. También son importantes la rapidez de aparición de EW y la gravedad de los síntomas presentes.



No existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados de tratamiento. Las guías de consenso respaldan la administración parenteral, preferiblemente a través de una vía intravenosa para restaurar rápidamente las concentraciones séricas de tiamina.

El cuadro clínico que presentan los pacientes puede recibir menos atención porque la dependencia del alcohol, a pesar de las complicaciones significativas, a menudo no se prioriza médicamente en la misma medida que otras enfermedades, porque existe una falta de conocimiento y desinformación sobre la prevención y tratamiento.

Se espera que esto recalque la necesidad de que los médicos traten a los pacientes dependientes del alcohol de manera profiláctica con tiamina parenteral y así prevenir el desarrollo de la encefalopatía de Wernicke. Aunque existe una falta de conocimiento y desinformación sobre la prevención y tratamiento.

## **FORTALEZAS Y DEBILIDADES.**

Con este trabajo se presenta una visión general y actualizada de los conocimientos sobre la encefalopatía de Wernicke, identificando los avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención, dentro de un marco teórico sobre el papel de la tiamina a nivel neurológico y la fisiopatología del consumo de alcohol.

Por otro lado, este estudio ayuda a detectar los huecos y oportunidades que quedan por investigar en líneas futuras, ya que no hay un consenso en la dosis a administrar como tratamiento ni un “gold standard” de diagnóstico.

La búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos ha sido una forma rápida de recoger todos los conocimientos posibles actualizados hasta la fecha sobre la encefalopatía de Wernicke. Esto permite contrastar los datos presentados ahorrando tiempo, interpretarlos y ordenarlos superando las posibles barreras idiomáticas.

En cuanto a las debilidades del trabajo, en algunos casos la información estaba limitada en ciertas bases de datos, debido a que las licencias para el acceso eran muy caras. También influye la destreza e interpretación de la información recopilada, porque es difícil abarcar todos los conocimientos existentes hasta la fecha.

La carga de información que existe conlleva a la falta de capacidad para seleccionar la información más veraz y fiable.

Se llegó a la situación de encontrar estudios con resultados contradictorios, por lo que es importante ver qué factor lo determina y ser capaz de identificar la causa de la contradicción.

## FUTURAS INVESTIGACIONES.

Para futuras vías de investigación, los estudios deben mostrar el estado nutricional de los participantes lo más detallado posible, a partir de ahí estudiar las dosis exactas necesarias de tiamina para el tratamiento en función del cuadro clínico de cada sujeto.

Se proponen investigaciones para determinar valores de medición de las concentraciones de tiamina a nivel del cerebro como prevención o para poder completar una sospecha o diagnóstico de EW.

En este aspecto, todos los médicos de Atención Primaria y de sala de emergencias deben ejercer un reconocimiento y tratamiento rápidos de EW identificando pacientes de riesgo. Para ello es de vital importancia una educación preventiva de los profesionales.

Por otro lado, promover una educación nutricional en la población general y sobretodo, concienciar de esta patología a las personas que se encuentren en riesgo actualmente.

Se recomienda buscar un alto índice de sospecha en poblaciones vulnerables porque el tratamiento tiene el potencial de revertir el síndrome neuropsiquiátrico. También, es importante poder identificar a los pacientes que pueden estar genéticamente predispuestos a la EW, para que se pueda considerar la profilaxis.

Se necesitan más investigaciones clínicas en las que el diagnóstico de EW, la dosificación y la duración del tratamiento se definan de manera consistente entre todos los participantes del estudio. Así, determinar un “gold standard” para el diagnóstico y llegar a un consenso en cuanto al tratamiento para revertir cuanto antes la encefalopatía.

## 6. CONCLUSIONES.

Tras el estudio de la encefalopatía de Wernicke podemos concluir que nos encontramos ante una enfermedad infradiagnosticada y poco familiarizada en el ámbito médico. Como hemos visto, el diagnóstico es complejo y complicado, por lo que el tratamiento en muchos casos se ve retrasado.

En cuanto al diagnóstico no hay un consenso de criterios determinantes para los pacientes que presentan EW. Se observa que una visión global del paciente ayuda para alertar de posible presencia de EW. Es decir, analizar el contexto del paciente, detectando así, factores de riesgo predisponentes, antecedentes personales, además de parámetros y signos clínicos. Para ello es necesario identificar las indicaciones clínicas tempranas de la deficiencia de tiamina y comprender los factores involucrados en el desarrollo del estado en personas dependientes del alcohol.

Para el tratamiento de la EW no hay una dosis concreta de tiamina a administrar ni tiempo de duración determinado. El aporte de magnesio también es clave para que el tratamiento sea eficaz, por su deficiencia asociada en esta patología. El estado nutricional del paciente y su progreso determinará la dosis a administrar por vía intravenosa o como suplemento oral una vez que el déficit se haya corregido. Por lo tanto, esto conlleva a que los médicos estén familiarizados con la fisiopatología, las condiciones subyacentes, los síntomas y los hallazgos de imágenes habituales e inusuales de EW.

La tiamina es un componente clave para el buen funcionamiento de nuestro organismo por lo que se necesitan concentraciones adecuadas para ejercer su papel vital en el cerebro ya que no existe ningún otro compuesto que pueda reemplazarlo. La alimentación y el estilo de vida son factores determinantes para sus niveles.

El control de tiamina en sangre, puede identificar a los pacientes con niveles circulantes muy bajos de tiamina, pero no refleja con precisión los niveles de tiamina en el cerebro, el cual es la región más afectada en la EW. Aunque no es un parámetro sensible para el control de tiamina en pacientes de riesgo de desarrollar EW, el control de tiamina es importante como sospecha.

La suplementación con tiamina en productos alimentarios como medida de salud pública ha mejorado la prevalencia de EW en algunos países. También se plantea la suplementación con preparados multivitamínicos en población general, pero sobretodo en población con riesgo de desarrollar EW. Otra terapia preventiva es la educación nutricional.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Vasan S, Kumar A. Wernicke Encephalopathy. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 15 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470344/>
2. Harper CG, Sheedy DL, Lara AI, Garrick TM, Hilton JM, Raisanen J. Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? *Med J Aust.* 1 de junio de 1998;168(11):542-5.
3. Thomson AD, Cook CCH, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Review Wernicke's encephalopathy revisited Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke 'Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte and Studierende' (1881) with a commentary. *Alcohol Alcoholismo.* 1 de marzo de 2008;43(2):174-9.
4. Wernicke encephalopathy - UpToDate [Internet]. [citado 17 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ponton.uva.es/contents/wernicke-encephalopathy?search=cl%C3%ADnica%20de%20encefalopat%C3%ADa%20de%20Wernicke&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www-uptodate-com.ponton.uva.es/contents/wernicke-encephalopathy?search=cl%C3%ADnica%20de%20encefalopat%C3%ADa%20de%20Wernicke&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)
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.* 1 de septiembre de 2020;38(9):809-20.
6. Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004 [citado 15 de junio de 2022];(1). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004033.pub2/full>
7. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The Role of Thiamine Deficiency in Alcoholic Brain Disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27(2):134-42.
8. Ott M, Werneke U. Wernicke's encephalopathy — from basic science to clinical practice. Part 1: Understanding the role of thiamine. *Ther Adv Psychopharmacol.* 29 de diciembre de 2020;10:2045125320978106.
9. Thomson Ad, Marshall Ej. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcoholismo.* 1 de marzo de 2006;41(2):151-8.
10. Hazell AS, Butterworth RF. Update of Cell Damage Mechanisms in Thiamine Deficiency: Focus on Oxidative Stress, Excitotoxicity and Inflammation. *Alcohol Alcohol.* 1 de marzo de 2009;44(2):141-7.

11. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Wernicke Encephalopathy—Clinical Pearls. *Mayo Clin Proc.* 1 de junio de 2019;94(6):1065-72.
12. Planas-Ballvé A, Grau-López L, Morillas RM, Planas R. Manifestaciones neurológicas del alcoholismo. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de diciembre de 2017;40(10):709-17.
13. Hoyumpa AM Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr.* 1 de diciembre de 1980;33(12):2750-61.
14. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010;17(12):1408-18.
15. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J.* 2014;44(9):911-5.
16. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, Rovira A, Gallucci M, Carollo C, et al. MR Imaging Findings in 56 Patients with Wernicke Encephalopathy: Nonalcoholics May Differ from Alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol.* enero de 2009;30(1):171-6.
17. Flynn A, Macaluso M, D'Empaire I, Troutman MM. Wernicke's Encephalopathy: Increasing Clinician Awareness of This Serious, Enigmatic, Yet Treatable Disease. *Prim Care Companion CNS Disord.* 21 de mayo de 2015;17(3):10.4088/PCC.14r01738.
18. IMSS-460-11-ER.pdf [Internet]. [citado 13 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/sg/css/GPC/SIDSS-GPC/gpc/docs/IMSS-460-11-ER.pdf>
19. Deficiencia de tiamina - Trastornos nutricionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 15 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-nutricionales/deficiencia-dependencia-e-intoxicaci%C3%B3n-vitam%C3%ADnica/deficiencia-de-tiamina>