

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

L. Cabrero Pascual¹ / A. Ballester Luna¹ / M. Crespo Avellana¹ / D. Andrés García¹ / J. Velilla Moliner²

1 Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

2 Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía de Wernicke (EW) es un síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo o subagudo, consistente en alteraciones oculares, ataxia y síndrome confusional. Se origina a raíz de un déficit prolongado de tiamina asociado a factores genéticos o ambientales. La tiamina es una vitamina hidrosoluble que interviene en el metabolismo de la glucosa en el sistema nervioso central, actuando como cofactor de diversas enzimas (transcetolasa, α -cetoglutarato-deshidrogenasa y piruvato deshidrogenasa). Además participa en la conducción axonal y en la sinapsis interneuronal, siendo todavía desconocido el mecanismo fisiológico a nivel del sistema nervioso periférico.

En el estudio anatomopatológico de los pacientes con EW, las áreas cerebrales más frecuentemente dañadas son el tálamo, hipotálamo, los cuerpos mamilares, áreas periacueductales y vermis cerebeloso. En series autópsicas, se objetivó una prevalencia de EW que oscilaba del 0.4% al 2.8% de los pacientes. Aunque se ha demostrado la mayor prevalencia en pacientes con antecedente de enolismo crónico, también puede presentarse en pacientes sin hábito enólico con antecedentes, por ejemplo, de malnutrición, malabsorción intestinal, procesos neoplásicos, hiperémesis o cirugía gastrointestinal previa.

En la tabla 1 se muestran los resultados presentados por la Federación Europea de Sociedades de Neurología, en la guía clínica de manejo de la EW en el año 2010, donde se analizaba la causa etiológica que desencadenaba el cuadro clínico en 625 casos de EW en pacientes no alcohólicos.

Condición clínica	Número de casos	%
Cáncer	113	18,1
Cirugía gastrointestinal	105	16,8
Hiperemesis gravídica	76	12,2
Ayuno	64	10,2
Patología gastrointestinal	48	7,7
SIDA	31	5,0
Malnutrición	26	4,2
Diálisis y patología renal	24	3,8
Nutrición parenteral	24	3,8
Vómitos	15	2,4
Patologías psiquiátricas	15	2,4
Trasplante de médula ósea	14	2,2
Infecciones	9	1,4
Intoxicación	9	1,4
Patología tiroidea	8	1,3
Dieta desequilibrada	6	1,0
Yatrogenia	5	0,8
Encefalopatía hipóxica	4	0,3
Otras	12	1,9
Etiología desconocida	19	3,0
Total	625	100,0

Tabla 1. Causa etiológica de encefalopatía de Wernicke en pacientes no alcohólicos¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica. Previamente se requería la presencia de dos de los tres síntomas de la triada clásica (alteraciones oculares, ataxia y alteración del estado mental), pero dado que con dichos criterios únicamente se diagnosticaba en torno a un tercio de

los pacientes, en la actualidad se aceptan los criterios que desarrollaron Caine et al en 1997, por los cuales se acepta el diagnóstico de EW ante la presencia de dos o más de los siguientes cuatro signos: alteraciones oculares, ataxia, síndrome confusional y deficiencias en la dieta²; consiguiendo una sensibilidad diagnóstica con estos nuevos criterios del 85% respecto al 23% con la triada clásica.

Se deben aplicar los mismos criterios diagnósticos en pacientes alcohólicos y en no alcohólicos. En el caso de pacientes sin hábito enólico, se debe sospechar en aquellos con antecedentes de neoplasia, malnutrición, hiperemesis o patología gastrointestinal (Tabla 1)¹.

Clínicamente la EW consiste en el desarrollo gradual a lo largo de varios días de alteraciones oculomotoras, ataxia y síndrome confusional, presentándose la suma de las tres únicamente en torno a un tercio de los pacientes. La oftalmopatía suele presentarse a modo de parálisis de uno o más músculos extraoculares (siendo el VI par craneal el más frecuentemente afectado). Otras afectaciones oculares son la parálisis de la mirada conjugada y el nistagmo, de predominio horizontal aunque con componente vertical en algunos

casos. La ataxia puede ser de origen multifocal, debido a la suma de afectación cerebelosa (vermis), disfunción vestibular o la presencia de neuropatía periférica, y afecta principalmente a la marcha y a la estabilidad. En cuanto al cuadro confusional puede variar de intensidad, presentándose desde desorientación temporoespacial o indiferencia, hasta coma o incluso el fallecimiento del paciente en un plazo de una semana.

Otros síntomas o signos que pueden evidenciarse inicialmente, aunque infrecuentes, son la hipotermia por afectación de la región posterior del hipotálamo, crisis convulsivas a consecuencia de una hiperactividad glutamatérgica o hipoacusia por afectación talámica. Tardíamente el paciente puede presentar hipertermia por afectación de las regiones anteriores del hipotálamo, aumento del tono muscular con parésia espástica por alteración de la vía piramidal y córtex motor, discinesias coreicas por afectación de áreas mesopontinas o incluso coma por alteración talámica o de los tubérculos mamilares³.

En la tabla 2 se muestra el diagnóstico diferencial con las patologías más frecuentemente relacionadas¹⁷.

	Encefalopatía de Wernicke	Degeneración cerebelosa alcohólica	Mielinólisis central pontina	Enfermedad de Machiavava-Bigmani	Abstinencia alcohólica	Encefalopatía hepática	Intoxicación alcohólica aguda patológica
Forma de comienzo	Aguda/ subaguda	Subaguda/ crónica	Aguda	Variable	Aguda	Variable	Aguda
Nivel de conciencia	Disminuido ++	Conservado	Conservado	Conservado	Conservado	Disminuido +++	Conservado
Contenido de la conciencia	Alterado ++	Conservado	Conservado	Alterado ++	Alterado +++	Alterado ++	Alterado ++
Ansiedad	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	No	Sí	Infrecuente	Sí
Delirio	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	No	Sí	Infrecuente	Sí
Temblor	No	De acción	No	No	Postural	Flapping	Postural
Taquicardia	Sí	No	No	No	Intensa	No	Sí
Otros datos	Alteraciones oculares, ataxia	Ataxia, dismetría y disartria	Tetraparesia progresiva y parálisis pseudobulbar	Demencia, espasticidad disartria e inestabilidad	Nauseas, vómitos y convulsiones	Piramidalismo	Tras ingesta. Aliento enólico

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las alteraciones neurológicas producidas por el alcoholismo. Modificada de Laso Guzmán FJ et al⁴.

Las pruebas de laboratorio no son útiles para el diagnóstico de la EW, aunque se puede cuantificar la actividad de la transcetolasa eritrocitaria y la tiamina difosfato. No obstante, hay pacientes con niveles de tiamina normales pero con un déficit funcional debido a alteraciones en su transporte intracelular, por lo que en estos casos no apoya el diagnóstico. Además la muestra debe extraerse previamente al inicio del tratamiento con tiamina parenteral por lo que esto, unido a que la prueba no puede realizarse en todos los laboratorios clínicos, hace que resulte de escasa utilidad en la práctica clínica^{5,6}.

En referencia a las pruebas de imagen, la resonancia magnética tiene la capacidad de diagnosticar la EW con una especificidad del 93% y una sensibilidad del 53%⁷. Demuestra imágenes típicas con aumento de la señal en T2 y descenso de la misma en T1, afectación compatible con edema citotóxico, principalmente en área periacueductal, cuerpos mamilares y en el diencéfalo (grado de recomendación B). Dicho edema puede desaparecer a las 48 horas de tratamiento con tiamina parenteral 1. La resonancia magnética además de resultar útil para el diagnóstico inicial, también aporta datos para el seguimiento de estos pacientes, ya que puede objetivar atrofia de los cuerpos mamilares a partir de la primera semana del inicio de la EW como a los meses de evolución (nivel de evidencia B) 1. A pesar de su importancia, no debe demorarse el inicio del tratamiento con tiamina parenteral a la espera de la realización de la misma. Respecto al TAC, aunque es una prueba desaconsejada para el diagnóstico de la EW, su utilidad reside en la posibilidad de descartar de forma urgente otro tipo de patologías que desencadenen la clínica del paciente⁷⁻⁹.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la administración endovenosa de tiamina. Hasta ahora sólo ha sido realizado un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, en el cual se demostró una mejoría clínica superior en el grupo de pacientes que recibió dosis más altas de tiamina (200 mg al día frente a 5, 20, 50 y 100 mg diarios)^{11,12}.

La vida media de la tiamina es de 96 minutos, por lo que se aconseja su administración tres veces al día obteniendo así un efecto más duradero

y eficaz que en caso de administrarla una sola vez al día^{12,13}.

Se han descrito casos de EW en pacientes no alcohólicos curados con dosis de 100 a 200 mg al día de tiamina parenteral, no obstante son necesarias dosis más elevadas para los pacientes con enolismo crónico, necesitando éstos dosis superiores a 500 mg al día repartidos en tres administraciones^{3,14}.

Las recomendaciones pautadas por la Federación Europea de Sociedades de Neurología en la Guía Clínica del manejo de la Encefalopatía de Wernicke del año 2010, son el tratamiento con 200 mg de tiamina tres veces al día por vía parenteral, preferiblemente respecto a la intramuscular, manteniéndose dicho tratamiento hasta el cese de la mejoría clínica del paciente 1. Se aconseja la misma pauta terapéutica en aquellos casos en los que se sospeche clínicamente el inicio de una EW aunque no cumplan los criterios diagnósticos actuales¹.

Resulta importante administrar la vitamina de forma previa al inicio de infusiones endovenosas de sueros que contengan glucosa, ya que estos desencadenan un déficit mayor de tiamina^[12], y con el inicio de la tiamina debe conseguirse el aporte de una dieta normalizada al paciente. La administración de tiamina por vía oral no ha demostrado eficacia para el tratamiento de la EW¹⁵.

La administración por vía endovenosa no ha mostrado efectos secundarios graves como en ocasiones se suele creer, por lo que se recomienda la vía parenteral ya que además de resultar más beneficiosa para el paciente, se evita el dolor generado al administrarla por vía intramuscular. En un estudio prospectivo se administró tiamina endovenosa a 989 pacientes, de los cuales únicamente presentaron como efectos adversos un caso de prurito generalizado y 11 casos de irritación local transitoria¹⁶. Dicha seguridad avala la no demora en el inicio del tratamiento por vía endovenosa ante la sospecha de inicio del cuadro, aunque no se disponga de medios para poder afrontar posibles reacciones alérgicas graves.

En cuanto a la profilaxis se recomienda la administración de 200 mg al día de tiamina endovenosa previa al inicio de hidratos de carbono en pacientes con riesgo de desarrollo de EW (enolismo o los factores de riesgo descritos en la tabla 1) durante tres a cinco días¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur Journal Neurol*. 2010;17:1408-18.
2. D. Caine, G.M. Halliday, J.J. Kril, C.G. Harper. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62 (1997), pp. 51-60.
3. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-455.
4. T.I. Chung, J.S. Kim, S.K. Park, B.S. Kim, K.J. Ahn, D.W. Yang. Diffusion weighted MR imaging of acute Wernicke's encephalopathy. *Eur J Radiol*, 45 (2003), pp. 256-258
5. Tallaksen CM, Bohmer T, Bell H, Karlsen J. Concomitant determination of thiamin and its phosphate esters in human blood and serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991; 564: 127-136.
6. Lu J, Frank EL. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem* 2008; 54: 901-906.
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: 1131-1137.
8. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 171-6.
9. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1328-31.
10. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25: 112-116.
11. 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* 2004; 1: CD004033.
12. Tallaksen C, Sande A, Bøhmer T, Bell H, Karlsen J. Kinetics of thiamin and thiamin phosphate esters in human blood, plasma and urine after 50 mg intravenously or orally. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 73-78.
13. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 715-721.
14. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA, Royal. College of Physicians L. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 513-521.
15. Brown LM, Rowe AE, Ryle PRMSK, Jones D, Thomson AD, Shaw GK. Efficacy of vitamin supplementation in chronic alcoholics undergoing detoxification. *Alcohol Alcohol* 1983; 18: 157-166.
16. Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 867-870.
17. Mental Health Liaison Team, Avon & Wilt shire Mental Health Partnership NHS Trust & Pharmacy Department RUH. NHS Pharmacological Guidelines on the Management of Acute Alcohol Withdrawal 2011.
18. F.J. Laso Guzmán. Alcoholismo: síndromes agudos. Diagnóstico diferencial en medicina interna, 2 ed., pp. 83-86.