



Encefalopatía de Wernicke y criterios de Caine

Informe de seis casos

Anke Paula Ingrid Kleinert-Altamirano,^a Humberto Juárez-Jiménez^a

Wernicke's encephalopathy and Caine criteria. Report of six cases

Background: Wernicke's encephalopathy is an acute and reversible neurologic disorder due to deficiency of thiamin. Chronic alcoholism was the main cause in the past; currently, there are many other situations which favour this condition: prolonged intravenous feeding, hyperemesis gravidarum, anorexia nervosa, regional enteritis, malabsorption syndrome, hemodialysis, peritoneal dialysis, and abdominal surgery.

Clinical cases: we report six patients, three male and three female, who had in common total parenteral nutrition over two months, secondary to abdominal surgery complications and restriction to enteral nutrition. Clinical manifestations were drowsiness, psychomotor hyperactivity, ophthalmoplegia with bilateral abduction impairment, horizontal nystagmus; three patients with ataxia and appendicular dysmetria. Magnetic resonance imaging showed abnormal T2 hyperintensity of the superior colliculus, periaqueductal gray matter, mammillary bodies and dorsomedial nucleus of the thalamus, as well as abnormal T1 hyperintensity in both lenticular nucleus from manganese deposits due to total parenteral nutrition.

Conclusions: the classical triad is global confusional state, ocular abnormalities and ataxia. However, using the Caine criteria, the diagnosis could be faster in susceptible patients without previous alcoholism.

Keywords

Wernicke encephalopathy
thiamine deficiency
parenteral nutrition, total

Palabras clave

encefalopatía de Wernicke
deficiencia de tiamina
nutrición parenteral total

La encefalopatía de Wernicke fue descrita por primera vez en 1881 por Karl Wernicke; en su fisiopatología interviene el metabolismo de la glucosa y la tiamina. El informe de Wernicke correspondió a tres pacientes con antecedente de alcoholismo crónico, de ahí que se relacione a la enfermedad con el alcoholismo. Al concentrarse en la deficiencia de la tiamina como alteración metabólica pivote, actualmente se identifican causas no alcohólicas importantes para establecer el diagnóstico y el tratamiento oportunos en los pacientes susceptibles. En este informe se alude a seis pacientes identificados con encefalopatía de Wernicke, atendidos en el Servicio de Cirugía General del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, entre febrero de 2010 y febrero de 2012. Se abordan aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos.

Casos clínicos

Todos los pacientes, tres hombres y tres mujeres, tuvieron en común que recibían nutrición parenteral total por un tiempo mayor a dos meses debido a complicaciones quirúrgicas abdominales que impedían la vía oral.

Las manifestaciones clínicas fueron fluctuaciones del estado de alerta, agitación psicomotriz, oftalmoparesia con limitación para la abducción bilateral y nistagmo horizontal. Tres pacientes presentaron ataxia y dismetría apendicular (cuadro I). Los hallazgos por resonancia magnética fueron hiperintensidad en T2 en los colículos superiores, sustancia gris periacueductal, tubérculos mamilares y núcleos dorsomediales del tálamo, así como hiperintensidad en T1 en ambos núcleos lenticulares por depósito de manganeso debido a la nutrición parenteral total (figura 1).

Discusión

La tiamina o vitamina B_1 es una pirimidina sustituida enlazada por un puente metileno a un tiazol sustituido. Una tiamina difosfotransferasa dependiente de ATP, presente en el encéfalo e hígado, se encarga de la conversión de la tiamina a su forma activa, el pirofosfato o difosfato de tiamina. Se considera que el contenido total de la tiamina en el cuerpo humano es de aproximadamente 30 mg. La mayor concentración se encuentra en el hígado, el riñón y el corazón y supera dos a tres veces la del encéfalo.¹

El difosfato de tiamina sirve como coenzima en reacciones que transfieren una unidad aldehído activada, lo que sucede en reacciones de descarboxilación oxidativa y en reacciones transcetolasa. En la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico participa el complejo mul-

Introducción: la encefalopatía de Wernicke es un trastorno neurológico agudo y reversible debido a deficiencia de tiamina. En el pasado, se reconocía al alcoholismo crónico como una de las principales causas; actualmente se conocen otras condiciones que lo favorecen: nutrición parenteral prolongada, hiperémesis gravídica, anorexia nerviosa, enteritis regional, síndrome de malabsorción, hemodiálisis, diálisis peritoneal y cirugía abdominal extensa, entre otras.

Casos clínicos: se describen seis pacientes, tres hombres y tres mujeres que tuvieron en común nutrición parenteral total por más de dos meses debido a complicaciones quirúrgicas abdominales que impedían la vía oral. Las manifestaciones clínicas fueron somnolen-

cia, agitación psicomotriz, oftalmoplejía con limitación para la abducción bilateral y nistagmo horizontal; tres pacientes presentaron ataxia y dismetría apendicular. Los hallazgos en la resonancia magnética fueron hiperintensidad en T2 en los colículos superiores, sustancia gris periacueductal, tubérculos mamilares y núcleos dorsomediales del tálamo; así como hiperintensidad en T1 en ambos núcleos lenticulares por depósito de manganeso debido a la nutrición parenteral total.

Conclusiones: la tríada característica está integrada por síndrome confusional, oftalmoplejía y ataxia. Con el empleo de los criterios de Caine, el diagnóstico puede ser más rápido y oportuno en los pacientes susceptibles sin antecedente de alcoholismo.

Resumen

tienzimático piruvato deshidrogenasa, que requiere tiamina como cofactor, además de otras vitaminas hidrosolubles como la riboflavina, la niacina y el ácido pantoténico. La deficiencia de la tiamina no solo bloquea la conversión del ácido pirúvico a acetil-CoA —reacción que sucede antes de que el acetil-CoA entre al ciclo de Krebs—, sino que afecta la descarboxilación del ácido alfa-cetoglutarico y la transformación de hexosas en pentosas, catalizadas por la transcetolasa. Por lo tanto, el exceso de glucosa incrementa la concentración de los ácidos pirúvico y láctico, de modo que altera el funcionamiento celular en su conjunto y compromete el metabolismo energético.^{1,2}

Por último, la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico tiene lugar en las mitocondrias y resulta esencial para la formación de acetil-CoA y la producción de succinil-CoA en el ciclo del ácido cítrico; además, el acetil-CoA es necesario para la síntesis de los lípidos y de otras sustancias básicas como la acetilcolina.¹

La polioencefalitis hemorrágica superior sucede cuando las alteraciones se producen en los cuerpos mamilares, en la sustancia gris alrededor del tercer ventrículo y en el acueducto de Silvio. La polioencefalitis hemorrágica inferior se produce cuando se afecta el piso del cuarto ventrículo, según las primeras descripciones hechas por Karl Wernicke.³ El compromiso del sistema nervioso central se inicia primeramente en los astrocitos y altera la integridad de la barrera hematoencefálica, secundaria a la pérdida del gradiente iónico de la membrana celular y a la acumulación del glutamato. Posteriormente, se afectarán las neuronas, con acumulación de lactato intracelular y daño por acidosis y estrés oxidativo.⁴ Después de dos semanas de iniciado el déficit de tiamina, comienza la apoptosis y la fragmentación del ADN celular, que coincide con el inicio de las manifestaciones neurológicas. La selectividad hacia ciertas regiones del sistema nervioso central se atribuye a la mayor demanda energética y al requerimiento de tiamina en los núcleos vestibulares

Cuadro I Datos de los seis pacientes con nutrición parenteral total y encefalopatía de Wernicke

Sexo	Edad (años)	Antecedentes	Clínica	Caine*	Muerte
♂	56	Fístula enterocutánea PO por resección intestinal Nutrición parenteral total	Desorientación Oftalmoparesia Nistagmo HR	3/4	
♂	68	Fístula enterocutánea PO por restitución del tránsito intestinal NPT	Desorientación Nistagmo HR Ataxia apendicular	4/4	
♀	52	Fístula gastrocutánea PO por gastrorrafia Nutrición parenteral total	Agitación psicomotriz Desorientación Oftalmoparesia Nistagmo HR	3/4	
♀	65	Esófago de Barret Nutrición parenteral total	Oftalmoparesia Nistagmo HR Ataxia troncal y apendicular	3/4	
♀	51	Fístula de alto grado PO debido a colestomía Nutrición parenteral total	Desorientación Alteraciones de la memoria Oftalmoparesia Nistagmo HR	3/4	Si
♂	48	Fístula enterocutánea Colostomía Nutrición parenteral total	Desorientación Alucinaciones visuales Nistagmo HR Ataxia apendicular	4/4	

*Criterios de Caine: 2 de 4, positivo para encefalopatía de Wernicke (deficiencia nutricional, alteraciones oculares, disfunción cerebelosa y alteración del estado mental o de la memoria). PO = posoperatorio, HR = horizontal rotatorio

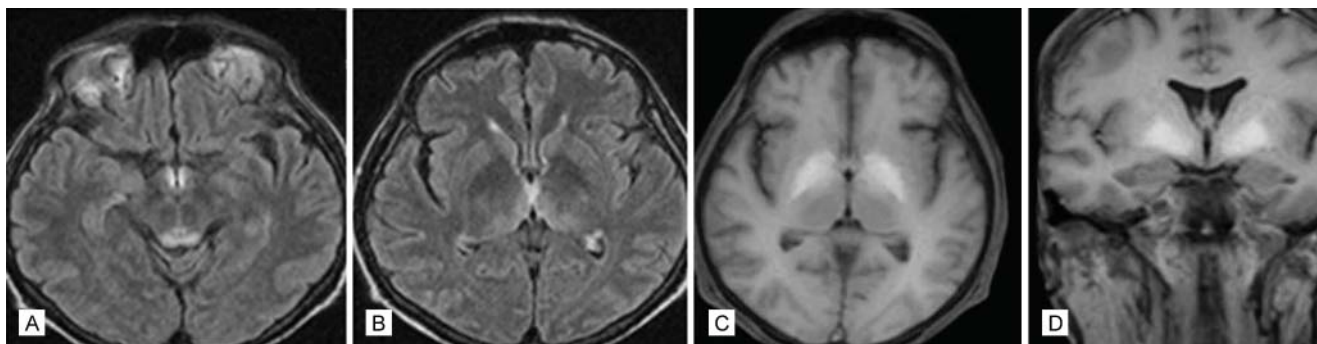


Figura 1 A y B) Resonancia magnética de encéfalo en secuencia FLAIR: hiperintensidad bilateral de cuerpos mamilares, colículos superiores, sustancia gris periacueductal y núcleos dorsomediales del tálamo. C y D) Resonancia magnética de encéfalo en secuencia T1: hiperintensidad de ambos núcleos lenticulares, secundarias al depósito de manganeso por la nutrición parenteral total

y oculomotores, tubérculos mamilares, núcleo medio dorsal del tálamo y sustancia gris periacueductal.⁵⁻⁸

Los hallazgos neuropatológicos consisten en necrosis de los cuerpos celulares y de las estructuras mielínicas. Macroscópicamente, los hallazgos patológicos consisten en decoloración, congestión y hemorragia. Los primeros cambios histológicos, que se aprecian al primer o segundo día, son el edema intra y extracelular, la dilatación arteriolar, capilar y venular (relacionada con edema endotelial) y el engrosamiento de la adventicia. A los tres o cuatro días se pueden observar zonas de hemorragia y astrocitos reactivos.⁹

Las causas de la encefalopatía de Wernicke convergen en la deficiencia sistémica de tiamina, toda vez que se han agotado las reservas, lo cual sucede en dos o tres semanas.¹⁰ Esta depleción puede suceder por privación, como en la desnutrición, anorexia, dietas desbalanceadas y nutrición parenteral total prolongada; fallas en la absorción, por condiciones locales, como cirugías gastrointestinales extensas, enteritis regional, síndromes de malabsorción o alcoholismo crónico (que comprometen el yeyuno y el íleon, lugar donde se absorbe la tiamina en su forma libre o como difosfato de tiamina, proceso favorecido por la presencia de vitamina C y ácido fólico e inhibido por el etanol); o por condiciones mixtas, con privación y falta de absorción, como sucede cuando hay vómito en condiciones de hiperémesis gravídica o en estados de toxicidad sistémica como la encefalopatía urémica y la tirotoxicosis.

Por estas razones, varias condiciones nosológicas y enfermedades sistémicas pueden presentar encefalopatía de Wernicke si su cronicidad favorece algunos de los mecanismos descritos. Históricamente, la encefalopatía de Wernicke se ha relacionado con el alcoholismo, el cual, además, se puede relacionar con síndrome de Korsakoff y trastornos mnésicos irreversibles.¹⁰⁻¹² Sin embargo, en condiciones no alcohólicas siempre existirá un marcador de bajo nivel nutricional y, seguramente, niveles bajos de albúmina.¹³

La tríada clínica también es histórica, pero no se encontrará en todos los pacientes en quienes se sospeche la enfermedad (aproximadamente solo se identifica en un tercio de ellos); predominan siempre los trastornos del estado mental, la oftalmoparesia o el nistagmo. La ataxia aparece en formas subagudas y crónicas de la enfermedad. Por lo tanto, en la etiología no alcohólica no se presentará la tríada, pero sí otros signos neurológicos. En la forma alcohólica es probable que sí se identifique la tríada clásica.¹³

Las manifestaciones oculares incluyen anisocoria, papiledema, hemorragias retinianas, visión borrosa y parálisis de la mirada vertical; asimismo, se han documentado alteraciones auditivas como tinnitus e hipoacusia súbita. Las alteraciones del estado mental incluyen desde inatención, fallas en la concentración y desorientación, hasta un estado confusional global y coma. En cuadros severos puede aparecer hipotensión, taquicardia, hipotermia y crisis epilépticas.^{13,14}

Para resolver el problema diagnóstico, en 1997 se establecieron criterios para la identificación más rápida de la encefalopatía de Wernicke en pacientes con alcoholismo crónico y por la versatilidad de los mismos, se pueden aplicar para otras condiciones; para hacer el diagnóstico se requieren dos de los siguientes cuatro signos: deficiencias nutricionales, alteraciones oculares, alteraciones cerebelosas y alteración del estado mental o deterioro leve de la memoria.¹⁵

La encefalopatía de Wernicke típicamente muestra aumento de la señal en T2, de forma bilateral simétrica, en región periventricular del tálamo, cuerpos mamilares, piso del cuarto ventrículo y área periacueductal. Las lesiones en zonas atípicas se pueden apreciar en la corteza y el cuerpo caloso. En todos los casos hay hiperintensidad bilateral en la imagen de la resonancia magnética a nivel de los núcleos talámicos dorsomediales y en 30 % del vermis cerebeloso superior.¹⁶

Un hallazgo imagenológico en los pacientes con nutrición parenteral total prolongada y encefalopatía de

Wernicke es la hiperintensidad simétrica de los núcleos lenticulares secundaria a la acumulación de manganeso, el cual se metaboliza en el conducto biliar y es interrumpido por la nutrición parenteral total.¹⁷

No hay estudios que diagnostiquen la encefalopatía de Wernicke, si bien se puede medir la deficiencia de la tiamina mediante la actividad de la transcetolasa de los eritrocitos, que se muestra aumentada. Sin embargo, por las dificultades técnicas que significa, y dado que el diagnóstico es eminentemente clínico, no se incluye dentro del protocolo de estudio.¹⁰

El tratamiento consiste en la administración de 100 a 500 mg de tiamina, dos o tres veces al día por tres a cinco días, diluidos en 100 mL de solución salina instilada en un lapso de 30 minutos; si hay mejoría, se continúa con 100 a 250 mg al día por cinco días o hasta que se observe una mayor recuperación. Posteriormente, 60 mg al día por varios meses o indefinidamente, dependiendo de la condición del paciente.¹⁸

Conclusiones

La encefalopatía de Wernicke constituye una verdadera urgencia neurológica. En condiciones no alcohólicas es subdiagnosticada porque solo un tercio de los pacientes presenta la tríada clásica. La enfermedad debe sospecharse en pacientes susceptibles y con manifestaciones clínicas muy sutiles; para su diagnóstico ayuda la aplicación de los criterios de Caine. En los pacientes con cirugías abdominales extensas que requieren nutrición parenteral total por tiempo prolongado, se sugiere vigilancia estrecha para el diagnóstico y tratamiento adecuados de la encefalopatía de Wernicke.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aServicio de Neurología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Anke Paula Ingrid Kleinert-Altamirano
Teléfono: (55) 5564 3507
Correo electrónico: apika38@hotmail.com

Referencias

- Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Bioquímica de Harper. Décima cuarta edición. México: Manual Moderno; 1997.
- Castillo F, Cárdenas J. Vitaminas hidrosolubles y coenzimas. En: Herrera-Castillón E, editor. Bioquímica: aspectos estructurales y vías metabólicas. Vol. 1. Nueva York: McGraw-Hill-Interamericana; 1991.
- Wernicke C. Lehrbuch der geirnkrankeiten für aerzte und studirende. Charleston, SC: Nabu Press; 2010.
- Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998;13(2):97-122.
- Navarro D, Zwingmann C, Hazell AS, Butterworth RF. Brain lactate synthesis in thiamine deficiency: a re-evaluation using 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci Res.* 2005;79(1-2):33-41.
- Matsushima K, MacManus JP, Hakim AM. Apoptosis is restricted to the thalamus in thiamine-deficient rats. *Neuroreport.* 1997;8(4):867-70.
- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27(2):134-42.
- Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol.* 2009;44(2):141-7.
- Tanphaichitr V. Thiamin. En: Shils M, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editores. *Modern nutrition in health and disease.* Ninth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):442-55.
- Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology.* 2007;68(11):807-11.
- Chiassi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(4):255-68.
- Ogershok PR, Rahman A, Nestor S, Brick J. Wernicke encephalopathy in nonalcoholic patients. *Am J Med Sci.* 2002;323(2):107-11.
- 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(4):341-5.
- 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(1):51-60.
- Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):501-8.
- Mirowitz SA, Westrich TJ, Hirsch JD. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology.* 1991;181(1):117-20.
- Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the Accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(6):513-21.