

# Proyecto Wernicke-SEMI: estudio multicéntrico y retrospectivo sobre la encefalopatía de Wernicke

## *Wernicke-SEMI project: multicenter and retrospective study about the Wernicke encephalopathy*

Antonio J Chamorro Fernández<sup>1,3</sup> Miguel Marcos Martín<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. (CHOU) Sergas. Ourense

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

<sup>3</sup> Grupo de Alcohol y Alcoholismo de la Sociedad Española de Medicina Interna

### Resumen

La encefalopatía de Wernicke (EW) es una patología neuropsiquiátrica aguda o subaguda debida al déficit de tiamina y que clásicamente se caracteriza por la presencia de confusión mental, oftalmoplejía y ataxia de la marcha. Existen numerosas áreas de incertidumbre desde los puntos de vista epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico, motivos por los que se ha diseñado un estudio multicéntrico dentro del grupo de trabajo de Alcohol y Alcoholismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) que trate de dilucidar estos aspectos.

Palabras clave: Encefalopatía de Wernicke, Déficit de tiamina, Alcoholismo.

### Abstract

Wernicke Encephalopathy is an acute or subacute neuropsychiatric disease due to thiamine deficiency, which has been classically defined by the triad of confusional state, ophthalmoplegia and gait disturbance. Due to the fact that there are many areas of uncertainty regarding epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects of this disease, the Alcohol and Alcoholism Working Group of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) has promoted a multicenter study to analyze these points.

Keywords: Wernicke encephalopathy, Thiamine deficiency, Alcoholism

### Introducción

La encefalopatía de Wernicke (EW) es una patología neuropsiquiátrica aguda o subaguda debida al déficit de tiamina y que clásicamente se caracteriza por la presencia de confusión mental, oftalmoplejía y ataxia de la marcha<sup>1</sup>.

Diferentes estudios han observado una prevalencia de lesiones típicas de EW entre el 0,8% y el 2,8% en autopsias realizadas sobre población general<sup>2-3</sup>. En cambio, la aparición de estas mismas lesiones se ha descrito en el 12,5% de autopsias de pacientes alcohólicos y se ha comprobado la presencia de lesiones características de esta enfermedad en un 29% a un 59% de pacientes que habían fallecido precisamente por causas relacionadas con el alcohol. La EW se ha descrito, además de en sujetos con alcoholismo, en enfermedades tan dispares como la anorexia nerviosa, la diálisis peritoneal, neoplasias diseminadas, la hiperemesis gravídica o en pacientes intervenidos de cirugía gastrointestinal<sup>4</sup>.

El diagnóstico de la EW es eminentemente clínico, basado en la tríada clásica descrita. Sin embargo, usando únicamente estos tres síntomas como criterio diagnóstico, muchos de los casos de EW no son diagnosticados; de hecho, en algunos estudios sólo lo fue una quinta parte de los pacientes<sup>5</sup>. Por este motivo, Caine *et al*<sup>6</sup> desarrollaron nuevos criterios para mejorar la identificación de la EW en alcohólicos crónicos. La reproducibilidad y validez de estos criterios fueron comprobadas sobre 106 autopsias de pacientes alcohólicos, y

se comprobó que mientras la tríada clásica presentaba una sensibilidad de solo el 23%, esta llegaba hasta el 85% cuando se utilizaban los criterios de Caine *et al*. Esta nueva forma de abordaje diagnóstico ha sido empleada cada vez con más frecuencia por diferentes autores<sup>7</sup>, y por ello ha sido incluida recientemente dentro de los criterios diagnósticos recomendados para identificar la EW no solo en el paciente alcohólico sino también en individuos no alcohólicos<sup>4</sup>. En lo que respecta a las pruebas analíticas, no hay tests de laboratorio útiles para el diagnóstico de la EW. Actualmente, se considera a la resonancia magnética (RM) como la prueba complementaria más útil para confirmar el diagnóstico de EW. Se ha constatado que la RM presenta una sensibilidad del 53% y una especificidad del 93%, por lo que permite confirmar con un alto grado de seguridad la presencia de esta enfermedad<sup>8</sup>.

Si bien es obvio que el tratamiento de la EW debe ser la reposición de tiamina lo antes posible, no hay evidencia que concluya cuál es su dosis más adecuada, ni la vía o el tiempo de administración<sup>9</sup>. De igual forma, se desconoce si otro tipo de tratamientos podría ser útil en esta enfermedad, en la que resulta difícil realizar ensayos controlados por sus características clínicas. Asimismo, a pesar de existir estudios anatómopatológicos sobre la EW, no se han encontrado en la literatura publicaciones que busquen asociación entre factores y marcadores (clínicos, analíticos y radiológicos) en conjunto y la presencia o evolución de la EW.

Se parte de la base de un estudio piloto realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, sobre 34 episodios de EW diagnosticados entre los años 2001 y 2010. Los resultados de este estudio se comunicaron a los congresos europeo y nacional de Medicina Interna del año 2011<sup>10</sup>. Entre los resultados más destacables se encontraron que determinadas variables analíticas como el folato, la albúmina y la GGT se asociaron con los criterios de Caine *et al*. Además se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y la atrofia cortico-subcortical con la triada clásica. Sin embargo, se concluyó que el estudio estaba limitado por su escasa población.

Por todo ello y ante las áreas de incertidumbre existentes en este tipo de patología<sup>1</sup>, desde el Grupo de Trabajo de Alcohol y Alcoholismo de la SEMI, se ha diseñado un estudio multicéntrico con los siguientes objetivos.

## Objetivos

Principales:

- Valorar la incidencia y los principales factores epidemiológicos de la EW en España.
- Determinar los factores de riesgo asociados y marcadores pronósticos de la EW en pacientes alcohólicos y no alcohólicos.
- Establecer una escala de gravedad de la enfermedad.

Secundarios:

- Describir el perfil clínico de los pacientes médicos y describir asociaciones entre las diferentes variables epidemiológicas, clínicas y diagnósticas
- Cumplimiento de los criterios clínicos (triada clásica y Caine *et al*) de EW en los diagnósticos al alta.
- Conocer las pautas profilácticas y terapéuticas que utilizan en la práctica clínica hospitalaria de nuestro país, en pacientes alcohólicos.
- Describir el tipo de pruebas de imagen que se utilizan.

## Material y métodos

### Tipo de estudio

Se pretende realizar un estudio multicéntrico, retrospectivo de los episodios de EW en los años comprendidos entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2011. Toda la información del estudio se obtendrá a partir del informe de alta y de la historia clínica del paciente, registrando datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, analíticos, radiológicos y terapéuticos al ingreso y otros realizados durante la estancia hospitalaria (ver ficha). Dado el diseño retrospectivo del estudio, en ningún caso, se mantendrá ningún contacto con el paciente ni se utilizarán procedimientos extraordinarios que no se realicen en la práctica clínica habitual, ni se contempla

ningún tipo de aleatorización, ni de administración de tratamiento como consecuencia de la participación en el estudio.

### Definición de la población de estudio

La población a estudio estará formada por pacientes mayores de 18 años, hospitalizados con el diagnóstico al alta de EW. La inclusión de pacientes se realizará a partir de los listados de las altas médicas establecidas en un periodo de tiempo determinado sin límite en el tamaño muestral de cada centro. Para que los episodios de EW puedan ser incluidos en el estudio, los casos clínicos deberán cumplir todos los criterios de inclusión siguientes:

### Criterios de Inclusión

1. Pacientes ingresados de cualquier edad, sexo y raza.
2. Hospitalización con el diagnóstico al alta de EW (codificación orientativa, dependiendo del servicio de codificación de cada hospital: CIE-9: 291.1, 294.0, 261.5 y/o 265.1. CIE-10: E51.2 y F.04).

### Periodo de recogida de episodios

Está previsto que 3 meses sea un periodo de tiempo suficiente para que se seleccione y se registre la información relativa al tamaño muestral de estudio.

### Tamaño de la muestra

Se pretende incluir el mayor número posible de episodios de EW. Calculando que podrían participar al menos 20 hospitales de diferentes niveles asistenciales con una media de entre 15 y 20 casos/hospital, se podría tener un tamaño muestral de entre 350 y 400 casos en total, mucho mayor que la mayoría de las series descritas hasta el momento, todas ellas con diseño unicéntrico. El tamaño muestral previsto permitiría, para una variable de máxima dispersión ( $p=q=0.5$ ) una precisión del 5% en la estimación de la prevalencia de un rasgo determinado para una confianza del 95%.

### Descripción del tratamiento y definición de la exposición

Se trata de un estudio epidemiológico sin intervención terapéutica. Para el logro de los objetivos del proyecto, se registrará información relativa al periodo de tiempo en el que el paciente ha estado hospitalizado y a partir del momento de alta médica, de forma retrospectiva.

### Análisis estadístico

#### Tratamiento de datos

Los datos completados recibidos, serán tabulados en copias de la base de datos, posteriormente se enviarán al investigador principal y se incluirán en la base de datos principal. Se elaborará un plan de validación para verificar inconsistencias tras la entrada de datos, así como un proceso de control para los objetivos principales de eficacia antes del cierre de la base de datos.

### Análisis de datos

Para la comparación de variables cualitativas se utilizará el test de chi-cuadrado o prueba de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizará el test de t-Student o test no paramétricos dependiendo de la distribución de la variable.

Las pruebas estadísticas que se realicen durante el análisis con las variables de resultados, utilizarán un nivel de significación estadística de 0.05. Para la realización del análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico SPSS® 18.

### Aspectos éticos

El protocolo del estudio está de acuerdo con la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas (CEIC) de Galicia. Por otra parte, ha sido valorado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y clasificado como "Estudio Postautorización Con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo, abreviado como EPA-OD y con la asignación del código GTA-TIA-2012-01, por lo que no precisa autorización específica de otro organismo para llevarlo a cabo.

### Agradecimientos

Al Dr. Arturo González Quintela y al Dr. Roberto Muga Bustamante por su revisión crítica y aportaciones al protocolo.

### Bibliografía

1. Chamorro Fernandez AJ, Marcos Martin M, Laso Guzman FJ. Encefalopatía de Wernicke en el paciente alcohólico. *Rev Clin Esp* 2011;211:458-63.
2. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989;321:442-54.
3. Torvik A. Wernicke's encephalopathy--prevalence and clinical spectrum. *Alcohol Alcohol Suppl* 1991;1:381-4.
4. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408-18.
5. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia--a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:593-8.
6. 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.
7. Chamorro AJ, Marcos-Martin M, Martin-Polo J, Garcia-Diez LC, Luna G. Wernicke encephalopathy in alcoholics with diabetic ketoacidosis. *Intern Med* 2009;48:1187-9.
8. 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.
9. Chamorro Fernandez AJ, Marcos M, Laso FJ. Encefalopatía de Wernicke. *Respuesta. Rev Clin Esp* 2012;212:373.
10. Seco E, Marnotes J, Mouronte C, et al. Risk factors and prognostic markers in Wernicke encephalopathy: A pilot Study. *European Journal of Internal Medicine* 2011;22, Supplement 1:S86.

## Anexo 1: ficha de recogida de datos

SEMI		FACTORES DE RIESGO Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN LA EW		GRUPO ALCOHOL ALCOHOLISMO
IDENTIFICACIÓN (HOSPITAL/NºPACIENTE):		FECHA DE NACIMIENTO:		
SEXO:		MOTIVO DE INGRESO:	FECHA DE INGRESO:	
CODIFICACIÓN:		SERVICIO INGRESO:		
<b>ANTECEDENTES PERSONALES:</b>				
<input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Otras drogas <input type="checkbox"/> Alcoholismo Bebedor en UBE/semana: <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> DM 2 <input type="checkbox"/> Cáncer <input type="checkbox"/> Cirugía G-I <input type="checkbox"/> Hiperemésis gravídica <input type="checkbox"/> Mal nutrición <input type="checkbox"/> Esteatosis hepática <input type="checkbox"/> Cirrosis hepática <input type="checkbox"/> Hipertensión portal <input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica    OTROS:				
<b>ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN:</b>				
Peso:		Talla:		
<input type="checkbox"/> TRIADA CLÁSICA	<input type="checkbox"/> CAINE ET AL	<input type="checkbox"/> Convulsiones	<input type="checkbox"/> Temblor	
<input type="checkbox"/> Ataxia	<input type="checkbox"/> Dieta deficiente	<input type="checkbox"/> Estupor	<input type="checkbox"/> Ansiedad, nerviosismo	
<input type="checkbox"/> Alteraciones oculares	<input type="checkbox"/> Anormalidades oculares	<input type="checkbox"/> Discinesias coreicas	<input type="checkbox"/> Delirio, alucinación	
<input type="checkbox"/> Cuadro confusional	<input type="checkbox"/> Disfunción cerebelosa	<input type="checkbox"/> Hipertermia		
	<input type="checkbox"/> Alteración del estado mental o trastornos leves de memoria	<input type="checkbox"/> Hipertonía		
		<input type="checkbox"/> Coma		
<input type="checkbox"/> Descompensación glucémica* <input type="checkbox"/> Asterixis <input type="checkbox"/> Encefalopatía hepática <input type="checkbox"/> Hepatitis alcohólica ag <input type="checkbox"/> Taquicardia <input type="checkbox"/> Fibrilación auricular    Sde abstinencia (mayor/menor): Grado encefalopatía hepática: <input type="checkbox"/> Concurrencia de otra patología neurológica				
<b>DATOS ANALÍTICOS:</b>				
Glucemia mg/dl:	HbA1c %:	Urea mg/dl:	Creat mg/dl:	
Na mEq/l:	K mEq/l:	Mg mg/dl:	Ca mg/dl:	AST UI/l:
Albúmina g/l:	Col total mg/dl:	LDL mg/dl:	HDL mg/dl:	Tgl mg/dl:
Folato ng/ml:	PCR mg/dl:	VSG mm/h:	Hb g/dl:	Vit B12 pg/ml:
Plaquetas mm/3:	INR:	TP seg:	TTPA seg:	Orina: C cetónicos
<b>RM CEREBRAL</b> <input type="checkbox"/> <b>TC CRANEAL</b> <input type="checkbox"/>				
Afectación (normal/patol):				
Simetría(asim/simétrica): <input type="checkbox"/> Tubérculos mamilares <input type="checkbox"/> Tálamo <input type="checkbox"/> Leucoaraiosis (hiperintensidad periventricular)				
<input type="checkbox"/> Hipotálamo <input type="checkbox"/> Mesencéf <input type="checkbox"/> Fornix <input type="checkbox"/> Vermis cerebeloso <input type="checkbox"/> Atrofia corticosubcortical				
<b>TRATAMIENTO</b> <input type="checkbox"/> TIAMINA				
Dosis inicial: día de inicio:		1º cambio tto: día de inicio:		
Dosis inicial: día de finalización:		1º cambio tto: día de finalización:		
Dosis inicial (en mg):		1º cambio tto (en mg):		
Dosis inicial (frecuencia n/Xh):		1º cambio tto (frecuencia n/Xh):		
Dosis inicial (vía: vo,iv,im):		1º cambio tto (vía: vo,iv,im):		
2º cambio tto: día de inicio:		3º cambio tto: día de inicio:		
2º cambio tto: día de finalización:		3º cambio tto: día de finalización:		
2º cambio tto: (en mg):		3º cambio tto: (en mg):		
2º cambio tto: (frecuencia n/Xh):		3º cambio tto: (frecuencia n/Xh):		
2º cambio tto: (vía: vo,iv,im):		3º cambio tto: (vía: vo,iv,im):		
Uso de tiamina (antes/después/desconocido) de glucosado: <input type="checkbox"/> Tratamiento con Mg <input type="checkbox"/> Uso insulina				
<b>EVOLUCIÓN</b>				<b>OBSERVACIONES:</b>
Día en que se realiza el diagnóstico: <input type="checkbox"/> Control glucemias durante ingreso <input type="checkbox"/> Hiperglucemia>200 (x2ocasiones) Dias de estancia: <input type="checkbox"/> Recuperación clínica(completa/parcial/nula/desconocida) al alta: <input type="checkbox"/> Recuperación radiológica al alta(completa/parcial/nula/desconocida): <input type="checkbox"/> Éxito    Causa de mortalidad: Necropsia: si/no hallazgos anatomopatológicos en SNC:				