



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Encefalopatía de Wernicke en el paciente alcohólico

A.J. Chamorro Fernández^{a,c}, M. Marcos Martín^{b,c} y F.J. Laso Guzmán^{b,c,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

^b Servicio de Medicina Interna II, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Grupo de Alcohol y Alcoholismo de la Sociedad Española de Medicina Interna

Recibido el 6 de marzo de 2011; aceptado el 11 de abril de 2011

Disponible en Internet el 3 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Encefalopatía de Wernicke;
Alcoholismo;
Déficit de tiamina

KEYWORDS

Wernicke
encephalopathy;
Alcoholism;
Thiamine deficiency

Resumen Varón de 67 años que es trasladado por su familia al hospital por presentar un cuadro de siete días de evolución consistente en: somnolencia continua, bradipsiquia e inestabilidad en la marcha. El paciente vivía solo y entre sus antecedentes personales destacaba un consumo de alcohol superior a 100-120 g/día con una dieta escasa en calidad y cantidad. En la exploración general se apreciaban estigmas de hepatopatía crónica, incluyendo telangiectasias y eritema palmar bilateral. Desde el punto de vista neurológico presentaba hiporreflexia en extremidades inferiores, temblor cerebeloso de predominio derecho, dismetría bilateral en prueba talón rodilla y ataxia de la marcha. Con los datos aportados se realizó el diagnóstico al ingreso de encefalopatía de Wernicke. ¿Cómo debe ser evaluado y tratado este paciente?

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Wernicke encephalopathy in alcoholic patients

Abstract A 67-year old male was brought to the hospital by his family because he had been suffering from somnolence, bradypsychia and gait disturbance for one week. He lived alone, reported an ethanol intake higher than 100-120 g/day. His diet was limited in quality and amount. The physical examination showed stigmata of chronic liver disease. The neurological exam revealed right-side cerebellar tremor, bilateral dysmetria and gait ataxia as well as hyporeflexia in the lower limbs. He was diagnosed of Wernicke encephalopathy. How should this patient be evaluated and treated?

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El problema clínico

La encefalopatía de Wernicke (EW) es una patología neuropsiquiátrica aguda o subaguda debida al déficit de tiamina o vitamina B1. Recibe su nombre de Carl Wernicke, que describió por primera vez en 1881 una encefalopatía

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laso@usal.es (F.J. Laso Guzmán).

aguda caracterizada por confusión mental, oftalmoplejía y ataxia de la marcha¹. 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 gastrointestinal². En cualquier caso, la EW continúa presentándose principalmente en pacientes con consumo excesivo de etanol.

La prevalencia real de esta enfermedad está probablemente infraestimada, ya que diferentes estudios han observado una prevalencia de lesiones típicas de EW entre el 0,8 y el 2,8% de las autopsias realizadas en la población general^{3,4}. La aparición de estas mismas lesiones características de la EW se han descrito en el 12,5% de las autopsias de pacientes alcohólicos⁵ y se ha comprobado la presencia de lesiones características de esta enfermedad entre un 29 y un 59% de pacientes que habían fallecido precisamente por causas relacionadas con el alcohol^{6,7}. En cuanto a la distribución por género, la prevalencia de la EW en varones prácticamente duplica la de las mujeres⁸. Dada la mayor proporción de alcohólicos varones en la población general, algunos autores han sugerido que el sexo femenino puede ser más susceptible al desarrollo de EW, aunque son necesarios más estudios para confirmar esta observación^{7,9}.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la tiamina actúa como cofactor de diferentes enzimas, como la transcetolasa, la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa o la piruvato deshidrogenasa; todas ellas claves en el metabolismo energético⁹. Por tanto, es necesaria en diferentes vías del metabolismo hidrocarbonado, lipídico o proteico, como la producción de la vaina de mielina o la síntesis de neurotransmisores¹⁰. Se encuentra en grandes cantidades en alimentos como la levadura, legumbres, carne de cerdo, arroz y cereales, y se absorbe en el duodeno por un proceso activo¹¹. El déficit de tiamina en alcohólicos se debe a una dieta inadecuada, junto a la combinación de diversos factores. Así, en modelos animales de consumo excesivo de alcohol se ha observado una disminución de la actividad del transportador activo de tiamina intestinal¹², lo que determina una reducción de la absorción gastrointestinal de dicha vitamina. Además, en pacientes alcohólicos se ha descrito una disminución del depósito hepático de tiamina, fundamentalmente en aquellos con disfunción hepática¹³, y una alteración en su utilización, que parece deberse al déficit de magnesio también habitual en alcohólicos^{12,14}. Desde un punto de vista celular, la reducción de la actividad de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa es la alteración bioquímica más precoz. Este hecho determina una proliferación de la microglía, pero sin muerte neuronal¹⁵. En cambio, el descenso de la actividad enzimática transcetolasa y piruvato deshidrogenasa ocasionan una menor utilización de la glucosa, con el consecuente defecto del metabolismo energético celular y aparición de estrés oxidativo, que determina finalmente necrosis neuronal y aparición de lesiones estructurales irreversibles en las áreas características del cerebro¹⁶.

Las alteraciones anteriormente descritas se traducen en hallazgos anatomopatológicos consistentes en congestión vascular, proliferación de la microglía y hemorragias petequiales. Aunque las lesiones suelen variar dependiendo del estadio y de la gravedad de la EW, existen cambios histopatológicos típicos que afectan a áreas específicas del cerebro¹⁷.

En casos crónicos son más características la desmielinización y la gliosis con relativa preservación neuronal. La atrofia de los cuerpos mamilares está presente hasta en el 80% de los casos de EW crónico, aunque lo más característico es la distribución simétrica de las lesiones en diferentes localizaciones del sistema nervioso central⁹.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la EW es eminentemente clínico, basado en la tríada clásica de ataxia, alteraciones oculares y cuadro confusional. La ataxia afecta predominantemente a la marcha y a la estabilidad; y es probable que se deba a una combinación de polineuropatía, afectación cerebelosa y disfunción vestibular. Las alteraciones oculares consisten principalmente en nistagmus, paresia del IV par craneal y paresia de la mirada conjugada. Suelen presentarse más a menudo combinadas que aisladas. En cuanto al cuadro confusional o encefalopático, suele destacar una profunda desorientación, con marcada indiferencia e inatención¹⁸. Estos síntomas se pueden presentar de forma más o menos simultánea, y es característico que la ataxia pueda preceder al resto de síntomas en pocos días o semanas⁹.

Muchos enfermos con EW no son diagnosticados clínicamente; en algunos estudios sólo lo fue una quinta parte de los pacientes⁷. Por este motivo, Caine et al¹⁹ desarrollaron nuevos criterios para mejorar la identificación de la EW en alcohólicos crónicos (tabla 1)¹⁹. La reproducibilidad y validez de estos criterios fueron comprobadas en 106 autopsias de pacientes alcohólicos, y se demostró que mientras la tríada clásica presentaba una sensibilidad de sólo el 23%, ésta llegaba hasta el 85% cuando se utilizaban los nuevos criterios de Caine et al². Esta nueva forma de abordaje diagnóstico ha sido empleada cada vez con más frecuencia por diferentes autores^{20,21}, y por ello ha sido incluida recientemente dentro de los criterios diagnósticos recomendados para identificar la EW, no sólo en el paciente alcohólico, sino también en individuos no alcohólicos (nivel de evidencia B, eficacia probable)².

Además de las manifestaciones neurológicas descritas, existen otras derivadas de la afectación nerviosa (tabla 2) o de otros órganos, entre las que podemos destacar las que afectan al sistema cardiocirculatorio. Así, la miocardiopatía beribérica es más frecuente en grandes bebedores de cerveza y se presenta como un cuadro de insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado y de origen no filiado^{15,22}. Merece la pena mencionar también al *shoshin* beriberi (del japonés *sho*, agudo, y *shin*, corazón) también en relación con el

Tabla 1 Diagnóstico clínico de la encefalopatía de Wernicke^a

Dieta deficitaria
Anormalidades oculares
Disfunción cerebelosa
Alteración del estado mental o leves trastornos de la memoria

Fuente: Caine D, et al¹⁹.

^a Se considera que es necesaria la presencia de dos o más criterios para el diagnóstico de encefalopatía de Wernicke.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas neurológicas de la encefalopatía de Wernicke y su correlación anatómica^a

Síntomas y signos	Localización de las lesiones
<i>Frecuentes al inicio</i>	
Anomalías oculares	Mesencéfalo y núcleos del III y VI pares craneales
Deterioro del nivel y/o contenido de la conciencia	Tálamo o tubérculos mamilares
Ataxia e inestabilidad	Vermis cerebeloso o vestibulo
<i>Infrecuentes al inicio</i>	
Estupor	Tálamo
Hipotermia	Regiones posteriores del hipotálamo
Crisis convulsivas	Excesiva actividad glutamatérgica
Hipoacusia	Tálamo
<i>Fases tardías</i>	
Hipertermia	Regiones anteriores del hipotálamo
Aumento del tono muscular y paresia espástica	Vía piramidal y córtex motor
Discinesias coreicas	Áreas mesopontinas
Coma	Tálamo o tubérculos mamilares

^a Modificada de Sechi G, et al¹⁵.

déficit de tiamina: se trata de una insuficiencia cardíaca de aparición brusca y rápida evolución hacia un shock cardiogénico. De forma característica, en el *shoshin* beriberi cursa con una acidosis metabólica importante, no sólo debida al colapso circulatorio sino también al bloqueo del ciclo de Krebs, como consecuencia de un déficit de tiamina²².

Pruebas complementarias

No hay pruebas de laboratorio útiles para el diagnóstico de la EW. Para examinar si existe una deficiencia de tiamina se puede valorar la actividad de la enzima transcetolasa en los hemátis o las concentraciones de tiamina en sangre periférica. Sin embargo, estas determinaciones se encuentran limitadas por sus dificultades técnicas y por no haberse precisado su sensibilidad y especificidad¹⁵. Habitualmente no están disponibles de forma urgente para guiar las decisiones clínicas².

Estudios de imagen

Respecto a las pruebas de imagen cerebral, la tomografía craneal no es útil para apoyar el diagnóstico de EW, pero sí permite ayudar en el diagnóstico diferencial con otras patologías neurológicas en situaciones de urgencia. Actualmente, se considera a la resonancia magnética (RM) como la prueba complementaria más útil para confirmar el diagnóstico de EW, con una sensibilidad del 53% y una especificidad del 93%, lo que permite confirmar con un alto grado de seguridad la presencia de esta enfermedad aunque su normalidad no permita descartarla^{23,24}. La RM permite detectar



Figura 1 Resonancia magnética cerebral de un paciente con encefalopatía de Wernicke. Sobre corte coronal en región frontal potenciado en FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery), se aprecian hiperintensidades periventriculares simétricas y en fornix.

lesiones periventriculares y diencefálicas en su fase aguda, sobre todo afectando a áreas simétricas, con incremento de la señal en T2 y descenso en T1²⁵ (fig. 1). Estas alteraciones en T2 pueden desaparecer en tan solo las primeras 48 horas tras la administración de tiamina, y es en esta fase precoz cuando se puede encontrar el edema citotóxico reversible que está considerado como la lesión más característica de la EW². La atrofia de los tubérculos mamilares es una anomalía bastante específica en pacientes con lesiones crónicas de EW, y puede comenzar a detectarse dentro de la primera semana del inicio de la enfermedad. Por tanto, la RM cerebral debería ser usada para apoyar el diagnóstico de la EW aguda y también podría ser útil en el seguimiento de estos pacientes (nivel de evidencia B, eficacia probable)². En cualquier caso, es importante destacar que, ante la sospecha clínica de EW no se debe demorar el inicio de tratamiento por el hecho de no disponer aún de una prueba de imagen.

Diagnóstico diferencial en lo referente con las patologías propias o estrechamente relacionadas con el alcoholismo crónico, destacan (tabla 3):

Degeneración cerebelosa alcohólica: algunos alcohólicos desarrollan un síndrome cerebeloso crónico relacionado con la degeneración de las células de Purkinje en el córtex cerebeloso. Típicamente ocurre después de 10 o más años de consumo excesivo de alcohol y la causa parece ser una combinación de déficit nutricional y neurotoxicidad por el alcohol²⁶. Casi todos los pacientes presentan alteraciones de la marcha como primera manifestación. El diagnóstico se

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de las alteraciones neurológicas producidas por el alcoholismo^a

	Encefalopatía de Wernicke	Degeneración cerebelosa alcohólica	Mielinólisis central pontina	Enfermedad de Marchiafava-Bignami	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 ++
Ansedad	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	No	Sí	Infrecuente	Sí
Delirio	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	No	Sí (zoopsias, delirium tremens en tardío)	Infrecuente	Sí
Temblores	No	De acción	No	No	Postural (lo más común y precoz)	Flapping tremor	Postural
Taquicardia	Sí	No	No	No	Intensa	No	Sí
Otros datos	Alteraciones de la motilidad ocular, ataxia y nistagmo	Ataxia, dismetría y disartria	Tetraparesia progresiva, parálisis pseudobulbar	Demencia, espasticidad, disartria e inestabilidad	Náuseas, vómitos, convulsiones «Rum fits»	Prismatismo	Tras ingesta. Aliento enólico. Amnesia lacunar

^a Modificada de Laso Guzmán FJ, et al²².

realiza mediante la historia clínica y las pruebas de imagen, y se puede apreciar atrofia cortical cerebelosa.

Mielinólisis central pontina: enfermedad desmielinizante debida a una alteración hidroelectrolítica y no al alcoholismo crónico, si bien muchos casos han sido descritos en sujetos alcohólicos. El factor clave en su patogenia es la rápida corrección de una hipo o hipernatremia²⁷ y su manifestación más característica es el denominado «síndrome de cautiverio». Se diagnostica mediante una RM que muestra lesiones protuberanciales hiperintensas en T2 e hipointensas en T1²⁷.

Enfermedad de Marchiafava-Bignami: consiste en una desmielinización o necrosis del cuerpo caloso, de causa desconocida y predominantemente se da en alcohólicos²⁸. Clínicamente cursa con el llamado «síndrome de desconexión interhemisférica». En las pruebas de neuroimagen se aprecian lesiones en áreas del cuerpo caloso.

Síndrome de abstinencia alcohólica: es un conjunto de signos y síntomas que aparecen tras el cese de la ingesta continuada de etanol. La mayoría de los estudios diferencian entre síndrome de abstinencia alcohólica precoz y tardío, que habitualmente se correlacionan con los conceptos de menor y mayor, en atención a la gravedad de los síntomas²⁶. Así, el síndrome precoz o menor de abstinencia hace referencia a los síntomas que se manifiestan en las primeras 24-48 horas después del cese de la ingesta alcohólica. En un pequeño porcentaje de pacientes, el cuadro clínico puede evolucionar después de las primeras 48 horas hacia formas más graves caracterizadas por la presencia de alteración de la conciencia y delirio, habitualmente acompañado de un mayor grado de hiperactividad autonómica, en lo que se reconoce como síndrome tardío o mayor de privación (delirium tremens)¹⁴.

Intoxicación alcohólica aguda patológica: es una reacción idiosincrásica al etanol que se desarrolla incluso con ingesta escasa o moderada de alcohol. El diagnóstico debería ser de exclusión, una vez descartadas otras patologías como el traumatismo craneal, hipoxia, hipotermia, encefalopatía hepática e hipoglucemia²².

Tratamiento y profilaxis

Si bien es obvio que el tratamiento de la EW debe ser la reposición de tiamina lo antes posible, esta evidencia no procede de ensayos clínicos controlados debido a la dificultad para realizarlos. De igual forma, no hay datos que concluyan cuál es la dosis más adecuada, la vía o el tiempo de administración. También se desconoce si otro tipo de tratamientos podría ser útil. Con los datos disponibles, la Federación Europea de Sociedades de Neurología recomienda con un nivel de evidencia C (eficacia posible), la administración de 200 mg de tiamina (diluida en 100 ml de suero fisiológico), tres veces al día². Por otra parte, existe también acuerdo acerca de la conveniencia de instaurar una dieta normal lo antes posible. A favor de la administración intravenosa de tiamina, cabe destacar que este fármaco ha mostrado un buen perfil de seguridad, independientemente de la vía de administración²⁹. El tratamiento debería mantenerse hasta la estabilización clínica² y las deficiencias de otras vitaminas o electrolitos como el magnesio, deberían ser también corregidas¹⁵.

En cuanto a la profilaxis, se recomienda la utilización de tiamina en situaciones de riesgo como son los pacientes alcohólicos, anorexia, pacientes oncológicos o sometidos a cirugía bariátrica, a dosis de 200 mg por vía parenteral, en especial antes de la administración de suero glucosado.

Áreas de incertidumbre

Con respecto al diagnóstico, el principal problema que se plantea en la EW es el diagnóstico precoz. Los criterios clínicos de Caine et al poseen una alta sensibilidad (85%)², pero son poco específicos, por lo que la presencia de los mismos puede no ser suficiente para establecer el diagnóstico, particularmente en pacientes que no están incluidos en los grupos con un elevado riesgo de padecer esta patología. Por otro lado, no existen en todos los centros pruebas de laboratorio que permitan establecer el diagnóstico de forma definitiva. El hecho de que las lesiones cerebrales puedan revertir rápidamente si se administra tiamina, disminuye la sensibilidad de la RM. Por tanto, salvo que se desarrollen nuevas pruebas o criterios diagnósticos, debemos asumir que el diagnóstico de EW debe realizarse de forma presuntiva en la mayoría de los casos y que la imposibilidad de confirmarlo no debe evitar comenzar el tratamiento adecuado.

En lo referente a la profilaxis y tratamiento, el único tratamiento que se puede recomendar en este momento es la reposición de tiamina, aunque no exista evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. Los datos disponibles apuntan a su uso intravenoso, dada la seguridad y eficacia de esta vía, pero no existe evidencia clara respecto a la dosis o el tiempo de administración. Además de la reposición de tiamina, sería de máximo interés desarrollar terapias que pudieran revertir o modificar la evolución de la enfermedad.

Guías clínicas

En el año 2010 la Federación Europea de Sociedades de Neurología publicó una guía clínica en la que se recogen las principales recomendaciones para el manejo de la EW². La revisión sistemática realizada mostró que la evidencia científica existente es escasa en casi todos los aspectos de esta enfermedad. Las recomendaciones indicadas en esta actualización son, en gran medida, consistentes con esta guía clínica.

Conclusiones

En el paciente descrito, la anamnesis y exploración neurológica completa permitieron sospechar una EW pese a la presentación clínica relativamente inespecífica. En este caso, el alcoholismo crónico y la presencia de 3 de los 4 criterios clínicos de Caine et al¹⁹ permite realizar un diagnóstico de sospecha e iniciar el tratamiento. El diagnóstico de esta enfermedad, como se ha remarcado, sigue siendo clínico, apoyado en la RM y, en los casos favorables, la rápida respuesta a la tiamina intravenosa. Debido a la seguridad de este tratamiento, no podemos por menos de incidir en la recomendación de administrar tiamina cuanto haya datos sugerentes, aunque no dispongamos de un diagnóstico inequívoco.

Bibliografía

1. Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Wernicke's encephalopathy revisited. Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke «Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende» (1881) with a commentary. *Alcohol Alcohol*. 2008;43:174–9.
2. 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.
3. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med*. 1989;321:442–54.
4. Torvik A. Wernicke's encephalopathy-prevalence and clinical spectrum. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1991;1:381–4.
5. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci*. 1982;56:233–48.
6. Skullerud K, Andersen SN, Lundevall J. Cerebral lesions and causes of death in male alcoholics. A forensic autopsy study. *Int J Legal Med*. 1991;104:209–13.
7. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia-a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46:593–8.
8. Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. *Handbook of clinical neurology*, vol 28, part II. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1976. p. 243–70.
9. Victor M, Adams RD, Collins GH. En: Victor Maurice, Adams Raymond D, Collins George H, editores. *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurological disorders due to alcoholism and malnutrition*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Davis; 1989.
10. Manzo L, Locatelli C, Candura SM, Costa LG. Nutrition and alcohol neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 1994;15:555–65.
11. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:513–21.
12. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27:134–42.
13. Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis*. 2009;24:189–96.
14. Chamorro Fernández AJ, Laso Guzmán FJ. Atención urgente a un paciente alcohólico. *Rev Clin Esp*. 2010;210:291–7.
15. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:442–55.
16. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS) and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. 2nd edn. Philadelphia: FA Davis; 1989. p. 61–110.
17. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome: a clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*. 1971;7:1–206.
18. Charness ME, Yuen TS. Wernicke's encephalopathy. In: UpToDate v 183; 2010. Available in: <http://www.uptodate.com>.
19. 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.
20. Baker KG, Harding AJ, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience*. 1999;91:429–38.

21. Chamorro AJ, Marcos-Martín M, Martín-Polo J, García-Díez LC, Luna G. Wernicke encephalopathy in alcoholics with diabetic ketoacidosis. *Intern Med.* 2009;48:1187-9.
22. Laso Guzmán FJ. Alcoholismo: síndromes agudos. En: Laso FJ, editor. *Diagnóstico diferencial en medicina interna*. 2 ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 83-6.
23. Antúñez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolás JM, Fernández-Sola J, Urbano-Márquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1131-7.
24. Chung TI, Kim JS, Park SK, Kim BS, Ahn KJ, Yang DW. Diffusion weighted MR imaging of acute Wernicke's encephalopathy. *Eur J Radiol.* 2003;45:256-8.
25. 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.* 2009;30:171-6.
26. Victor M, Adams RD. Effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1953;32:526-73.
27. González Robledo J, Ballesteros Herráez JC, Chamorro Fernández A, Martín Polo J. Mielinolisis central pontina tras síndrome neuroleptico maligno. *Med Intensiva.* 2007;31:342-3.
28. Brion S. Marchiafava-Bignami Syndrome. En: Winken P, Bryn GW, editores. *Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System, Part 2*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1976. p. 317.
29. Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med.* 1989;18: 867-70.