

VNiVERSiDAD D SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO BIOMEDICINA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL. SALUD, ENFERMEDAD Y SOCIEDAD.

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE: EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y EVOLVCIÓN CLÍNICA

TESIS DOCTORAL

David Puertas Miranda

Salamanca, 2026.

Prof. Dr. Miguel Marcos Martín

Catedrático. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.
Jefe de Unidad. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca.

Prof. Dr. Antonio Javier Chamorro Fernández

Profesor Titular. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.
Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **"ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE: EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA"** que presenta D. David Puertas Miranda ha sido realizado bajo su dirección en la Universidad de Salamanca y reúne, a su juicio, originalidad y contenido suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca, a 08 de marzo de 2026.

MARCOS MARTIN MIGUEL - 07983611N
Firmado digitalmente por MARCOS MARTIN MIGUEL - 07983611N
Fecha: 2026.03.08 20:12:49 +01'00'

Fdo: M. Marcos Martín

CHAMORRO FERNANDEZ ANTONIO JAVIER - 28951268H
Firmado digitalmente por CHAMORRO FERNANDEZ ANTONIO JAVIER - 28951268H
Fecha: 2026.03.08 23:11:23 +01'00'

Fdo: A. J. Chamorro Fernández

La presente Tesis Doctoral se estructura en torno a tres trabajos de investigación, que se especifican a continuación:

1. Puertas-Miranda D, Díaz-Avila EG, Llamas-Alonso C, Novo-Veleiro I, Chamorro AJ, Marcos M. **Alcohol-Related and Non-Alcohol-Related Wernicke Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Features.** Neuroepidemiology 2025:1–17. doi:10.1159/000547806. Epub ahead of print. PMID: 40911513.

Indicios de calidad: posición 54/286 (81,3 percentil, Q1) de la categoría *Clinical Neurology del Journal Citation Reports* (JCR) y 57/241 (86,6 percentil, Q1) de la categoría *Public, Environmental & Occupational Health.* Factor de impacto: 4,0. (JCR 2024).

El texto completo del artículo se incluye en el Anexo I.

2. Puertas-Miranda D, Ortiz-Pinto MA, Cordero-Pérez FJ, Arribas-Pérez L, Martínez-Rodríguez P, Chamorro AJ, Marcos M. **Increasing Hospitalizations for Wernicke Encephalopathy in Spain: A Nationwide Population-Based Study.** J Clin Med. 2026;15(4):1549. doi:10.3390/jcm15041549.

Indicios de calidad: posición 65/332 (80,6 percentil, Q1) de la categoría Medicine, General & Internal del Journal Citation Reports (JCR). Factor de impacto: 2,9. (JCR 2024).

El texto completo del artículo se incluye en el Anexo II.

3. Puertas-Miranda D, Cordero-Pérez FJ, Martínez-Rodríguez P, Arribas-Pérez L, Chamorro AJ, Marcos M. **Clinical Features and Mortality in Wernicke Encephalopathy: The Role of Alcohol Use.** [Manuscrito en preparación].

El manuscrito completo se incluye en el Anexo III.



AGRADECIMIENTOS

Nada de esto habría sido posible sin la ayuda y guía de los profesores Miguel Marcos Martín y Antonio Javier Chamorro Fernández. Esta tesis no es solo un documento académico, sino también el reflejo de un proceso de aprendizaje y esfuerzo continuo, siempre acompañado por vuestro apoyo constante.

A Antonio, gracias por tu entusiasmo, tu cercanía y tu capacidad para ofrecer siempre una palabra de aliento o un consejo acertado. Tu actitud positiva ha sido un impulso imprescindible en los momentos más exigentes del camino.

A Miguel, no tengo palabras suficientes para expresar mi gratitud. Nunca imaginé que sería capaz de avanzar tanto en lo académico como en lo profesional, y al mismo tiempo ser tan consciente de todo lo que aún me queda por aprender. Todo ello ha sido posible gracias a ti. Has sido mi guía, mi serenidad y, muchas veces, mi confidente. No hay día que no agradezca haber contado contigo en esta etapa.

Gracias por tu generosidad, por confiar en mí incluso cuando yo mismo dudaba, por enseñarme a trabajar con rigor sin perder la humanidad, y por demostrarme que se puede ser brillante y cercano a la vez. Esta tesis es, en gran parte, fruto de lo que he aprendido de ti, y me acompañará siempre como símbolo de tu influencia en mi camino.

Gracias al Servicio de Medicina Interna de Salamanca por haber sido el lugar donde he crecido como médico y como persona. A mis adjuntos, por ser referentes constantes de profesionalidad, compromiso y humanidad; gracias por cada enseñanza, cada ejemplo y cada oportunidad. A mis compañeros residentes, con quienes he compartido guardias, dudas, ilusiones y cansancios. Sois parte de todo esto.

También quiero agradecer a todo el personal del hospital, cuya labor diaria, silenciosa y constante sostiene la vocación colectiva de cuidar. Que nunca olvidéis lo valiosa que es vuestra entrega ni lo orgullosos que debéis sentiros por ello.

A mi madre, siempre paciente y cariñosa, ejemplo de entrega y de ese trabajo silencioso que sostiene tantas cosas. A mi padre, inquebrantable, siempre presente, con la fuerza de quien nunca deja caer a los suyos. Me lo habéis dado todo, y siempre seréis el espejo en el que buscarme.

A mi hermano Miguel, te quiero. Siempre me has dado la mano cuando más lo he necesitado. Que nunca me faltes, yo también estaré siempre a tu lado.

Al resto de mi familia, abuelos, tíos y primas, os quiero, aunque no lo diga tan a menudo como debería.

A mis amigos, por acompañarme en lo bueno y en lo difícil, por hacerme reír cuando más lo necesitaba y por recordarme que hay vida más allá de la tesis. Gracias por tanto.

A mi compañera de vida, mi mujer y futura madre de mis hijos. La persona de todos los días, la que me arropa, me cuida y me escucha sin pedir explicaciones ni esperar nada a cambio. La persona más fiel que conozco. Contigo, cada paso se llena de sentido y cada reto se hace posible. Eres la certeza que ilumina mis días y el futuro en el que deseo quedarme. Te quiero, Claudia.

A todos, gracias de corazón. Sin vuestro apoyo, compañía y cariño, nada de esto habría sido posible.

PREÁMBVLO

La presente tesis doctoral aborda de forma integral la encefalopatía de Wernicke (EW) mediante la combinación de una revisión sistemática y dos estudios observacionales retrospectivos basados en datos poblacionales del Sistema Nacional de Salud. El objetivo es caracterizar su epidemiología, perfil clínico y factores pronósticos, con especial atención a las diferencias entre los casos asociados y no asociados al consumo excesivo de alcohol.

Aunque los trabajos que conforman la tesis constituyen unidades metodológicas independientes, todos ellos comparten un marco conceptual común y responden a objetivos complementarios. Por este motivo, la memoria se ha estructurado siguiendo un esquema integrador, con una introducción general que contextualiza el problema clínico y científico, un apartado metodológico que describe de forma diferenciada los diseños y las fuentes de datos de cada estudio, una presentación de resultados organizada por trabajos y una discusión conjunta que permite interpretar los hallazgos de manera global.

El primer artículo publicado (Anexo I) corresponde a una revisión sistemática y metaanálisis destinada a sintetizar la evidencia disponible sobre la epidemiología, las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos de la EW, comparando los casos relacionados y no relacionados con el consumo excesivo de alcohol. Los siguientes artículos (Anexo II y Anexo III) son estudios observacionales retrospectivos basados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que analizan, desde una perspectiva poblacional, la carga asistencial, las características clínicas y los desenlaces hospitalarios de esta entidad en España. El segundo de estos estudios amplía y profundiza el análisis del primero, incorporando un periodo temporal más extenso y un enfoque específico sobre la mortalidad y el papel del consumo de alcohol, por lo que ambos se presentan de forma secuencial y complementaria.

Esta estructura responde a la naturaleza del proyecto de investigación y permite evitar redundancias metodológicas, al tiempo que facilita una interpretación coherente de los resultados. Algunos de los estudios que conforman esta tesis han sido concebidos con formato de artículo científico y se encuentran publicados o en proceso de publicación; no obstante, la memoria se presenta de forma integrada, con el objetivo de sintetizar y contextualizar de manera conjunta los resultados obtenidos.

El doctorando ha participado de manera directa y principal en el diseño de los estudios, la solicitud y gestión de las bases de datos, el análisis estadístico, la interpretación de los resultados y la redacción de los manuscritos que conforman la presente tesis doctoral, bajo la supervisión de los directores de la misma.

ABREVIATVRAS

ADC: Coeficiente de difusión aparente (*Apparent Diffusion Coefficient*).

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AIC: Criterio de Información de Akaike (*Akaike Information Criterion*).

ALC: Encefalopatía de Wernicke relacionada con el consumo excesivo de alcohol.

ANOVA: Análisis de la varianza (*Analysis of Variance*).

APR-DRG: *All Patient Refined Diagnosis Related Groups* (versión refinada de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico).

ASPEN: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*.

ATP: Adenosín trifosfato.

AUC: Área bajo la curva (*Area Under the Curve*).

BAPEN: *British Association of Parenteral and Enteral Nutrition.*

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión.

CIE-10-GM: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, modificación alemana (*German Modification*).

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

DE: Desviación estándar.

DWI: Imagen por difusión ponderada (*Diffusion-Weighted Imaging*).

EAN: *European Academy of Neurology*.

EE. UU.: Estados Unidos.

EEG: Electroencefalograma.

EFNS: *European Federation of Neurological Societies*.

EW: Encefalopatía de Wernicke.

FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (secuencia de inversión–recuperación con atenuación del líquido).

GRD: Grupos Relacionados por el Diagnóstico.

IC: Intervalo de confianza.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IM: Intramuscular.

IRR: Razón de tasas de incidencia (*Incidence Rate Ratio*).

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III.

IV: Intravenosa.

JBI SUMARI: *Joanna Briggs Institute System for the Unified Management, Assessment and Review of Information*.

MeSH: *Medical Subject Headings*.

MMAT: *Mixed Methods Appraisal Tool*.

N/A: No disponible o no aplicable (*Not Available / Not Applicable*).

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida.

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida.

NHS: *National Health Service* (Reino Unido).

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido).

NNC: Núcleos de nervios craneales.

No-ALC: Encefalopatía de Wernicke no relacionada con el consumo excesivo de alcohol.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio (razón de momios).

PDH: Piruvato deshidrogenasa.

PICO: Población, Intervención, Comparación, Resultado.

PL: Punción lumbar.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

RAE-CMBD: Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada del Conjunto Mínimo Básico de Datos.

R^2: Coeficiente de determinación de Nagelkerke.

RIC: Rango intercuartílico.

RM: Resonancia magnética.

ROC: *Curva* Receiver Operating Characteristic.

ROM: *Risk of Mortality* (riesgo de mortalidad).

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

SK: Síndrome de Korsakoff.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SOI: *Severity of Illness* (gravedad clínica).

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*.

STATA: *Stata Statistical Software*.

SWI: *Susceptibility-Weighted Imaging* (imagen ponderada en susceptibilidad magnética).

T2: Secuencia ponderada en T2 de resonancia magnética.

TC: Tomografía computarizada.

TPP: Pirofosfato de tiamina.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VIF: *Variance Inflation Factor* (factor de inflación de la varianza).

α-KGDH: α-cetoglutarato deshidrogenasa.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN 14

1.1 BASES METABÓLICAS DE LA TIAMINA 14
1.1.1 TIAMINA: FUNCIONES Y METABOLISMO 14
1.1.2 MECANISMOS DEL DÉFICIT DE TIAMINA 14
1.2 ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE 16
1.2.1 CONCEPTOS GENERALES 16
1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA Y POBLACIONES DE RIESGO 17
1.2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS 18
1.2.4 CORRELACIÓN ANATOMO-RADIOLÓGICA 20
1.2.5 PRUEBAS DE LABORATORIO 22
1.2.6 TRATAMIENTO: PAUTAS, COFACTORES Y PREVENCIÓN 23
1.2.7 MORTALIDAD Y PRONÓSTICO 25
1.3 ÁREAS DE INCERTIDUMBRE QUE MOTIVAN ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN 26
1.4 FUENTE DE DATOS: CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS 27

2 OBJETIVOS 29

3 MATERIAL Y MÉTODOS 30

3.1 ARTÍCULO ORIGINAL. "*ALCOHOL-RELATED AND NON-ALCOHOL-RELATED WERNICKE ENCEPHALOPATHY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL FEATURES*" (ANEXO I). 30
3.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO 30
3.1.2 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA 30
3.1.3 EXTRACCIÓN Y ESTANDARIZACIÓN DE DATOS 31
3.1.4 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS 31
3.1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 32
3.2 ESTUDIOS OBSERVACIONALES BASADOS EN EL CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS 33
3.2.1 DISEÑO Y FUENTE DE INFORMACIÓN 33
3.2.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN 34
3.2.3 VARIABLES ANALIZADAS 34
3.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 35
3.2.5 ASPECTOS ÉTICOS 37
3.2.6 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 37
3.2.7 FINANCIACIÓN 37
3.2.8 DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL 38

4 RESULTADOS 39

4.1 ARTÍCULO I. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS 39
4.1.1 SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS 39
4.1.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS 42

4.1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES 42
4.1.4 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS 43
4.1.5 PRONÓSTICO Y MORTALIDAD 46
4.2 ARTÍCULO II. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL DE LA ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE (2016-2022) 46
4.2.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS 46
4.2.2 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD 48
4.2.3 RESULTADOS CLÍNICOS Y DE CARGA HOSPITALARIA 48
4.2.4 FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD HOSPITALARIA 50
4.3 ARTÍCULO III. ESTUDIO COMPARATIVO NACIONAL DE LA ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE SEGÚN EL ANTECEDENTE DE CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL 53
4.3.1 POBLACIÓN, TENDENCIAS Y DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS 53
4.3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, USO DE PRUEBAS Y SERVICIO RESPONSABLE 57
4.3.3 FACTORES PRECIPITANTES Y COMORBILIDADES 57
4.3.4 GRAVEDAD CLÍNICA (APR-DRG) Y RESULTADOS HOSPITALARIOS 58
4.3.5 REINGRESOS 59
4.3.6 FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD HOSPITALARIA SEGÚN EL CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL 59

5 DISCUSIÓN 63

5.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS 63
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HALLAZGOS RADIOLÓGICOS 65
5.3 FACTORES PREDISPONENTES Y COMORBILIDADES 66
5.4 CARGA ASISTENCIAL Y COSTES ASOCIADOS 67
5.5 EVOLUCIÓN CLÍNICA, MORTALIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS 68
5.6 CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO 70
5.7 IMPLICACIONES Y PROYECCIÓN FUTURA 72

6 CONCLUSIONES 74

7 BIBLIOGRAFÍA 75

8 ANEXOS 88

8.1 ANEXO I: ARTÍCULO I 88
8.1.1 MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ARTÍCULO I 105
8.2 ANEXO II: ARTÍCULO II 111
8.2.1 MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ARTÍCULO II 125
8.3 ANEXO III: ARTÍCULO III 137
8.3.1 MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ARTÍCULO III 160
8.4 ANEXO IV: DOCUMENTO DE SOLICITUD DE DATOS DEL CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS DEL MINISTERIO DE SANIDAD 169
8.5 ANEXO V: PRISMA *CHECKLIST* DEL ARTÍCULO I 174



1 INTRODUCCIÓN

1.1 Bases metabólicas de la tiamina

1.1.1 Tiamina: funciones y metabolismo

La tiamina o vitamina B_1 es una vitamina hidrosoluble esencial del complejo B que actúa como coenzima en diversas rutas metabólicas implicadas en la producción de energía y en el funcionamiento del sistema nervioso central.[1] Su estructura, compuesta por un anillo pirimidínico y otro tiazólico unidos por un puente metileno, determina su solubilidad y su conversión intracelular a la forma activa, el pirofosfato de tiamina (TPP).[2,3]

El ser humano no puede sintetizar tiamina *de novo*, por lo que su aporte depende exclusivamente de la dieta. Las principales fuentes alimentarias son los cereales integrales, las legumbres, los frutos secos, la carne magra, especialmente la de cerdo, el pescado y los productos lácteos.[4]

En condiciones fisiológicas, la tiamina cumple un papel esencial en el metabolismo de los hidratos de carbono, la conducción nerviosa y la contracción miocárdica, al facilitar el aprovechamiento energético celular y mantener la homeostasis redox.[4,5] Asimismo, participa en la síntesis de neurotransmisores y en el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica, modulando los mecanismos de estrés oxidativo y la excitabilidad neuronal.[6-8]

1.1.2 Mecanismos del déficit de tiamina

La absorción intestinal ocurre principalmente en duodeno y yeyuno mediante transportadores específicos dependientes de sodio. Posteriormente, la vitamina se distribuye ampliamente a los tejidos. Los depósitos corporales son escasos, aproximadamente 25–30 mg, localizados sobre todo en hígado, corazón y cerebro, lo que explica su vida media corta y la posibilidad de desarrollar deficiencia en pocas semanas sin aporte dietético.[5,9,10] El requerimiento diario recomendado en adultos es de 1,1–1,2 mg, incrementándose en situaciones de mayor demanda metabólica como embarazo, lactancia, fiebre, infecciones o consumo excesivo de alcohol.[11] La tiamina, además, es termolábil y susceptible a pérdidas durante el procesado o la cocción prolongada de los alimentos, lo que favorece su depleción en contextos de dieta inadecuada o malabsorción crónica.[12]

En su forma activa, el TPP actúa como cofactor de enzimas mitocondriales y citoplasmáticas críticas para el catabolismo de carbohidratos, la síntesis de neurotransmisores y la homeostasis redox. Entre las enzimas dependientes de TPP destacan la piruvato deshidrogenasa (PDH), responsable de convertir el piruvato en acetil-CoA para su entrada en el ciclo de Krebs; la α-cetoglutarato deshidrogenasa (α-KGDH), que cataliza un paso clave dentro de ese ciclo; y la transcetolasa, participante en la vía de las pentosas fosfato mediante la transferencia de grupos carbonados entre azúcares.[4,13]

Estas rutas son esenciales para la generación de adenosín trifosfato (ATP) a través de la fosforilación oxidativa y para la producción de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), necesario en la defensa antioxidante intracelular y en la síntesis lipídica. El déficit de tiamina provoca disfunción progresiva de estas enzimas, con el consiguiente colapso del metabolismo oxidativo de la glucosa. Como resultado, el piruvato se desvía hacia la vía anaerobia, generando lactato y acidosis láctica.[14] Simultáneamente, disminuye la producción de acetil-CoA y nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), se compromete la función mitocondrial y se reduce la síntesis de ATP, afectando de manera especial a las neuronas, cuyo metabolismo depende casi exclusivamente de la glucosa.[15,16]

A nivel celular, esta deficiencia energética origina un desequilibrio iónico por fallo de las bombas dependientes de ATP, altera la homeostasis del calcio y del sodio, y favorece el edema intracelular. La reducción de NADPH deteriora los sistemas antioxidantes (como el glutatión reducido y la catalasa), incrementa el estrés oxidativo y promueve la peroxidación lipídica, el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la disfunción de proteínas estructurales y enzimáticas.[17,18] El impacto es especialmente intenso en regiones encefálicas con alta demanda metabólica, densa irrigación y elevada expresión de transportadores de tiamina, como el tálamo dorsomedial, los cuerpos mamilares, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el vermis cerebeloso y el hipocampo. Estas áreas muestran mayor vulnerabilidad a la disrupción de la barrera hematoencefálica, el edema citotóxico y la apoptosis neuronal en estados de hipotiaminosis.[19,20]

En el plano molecular, la carencia de tiamina altera la expresión génica vinculada con la fosforilación oxidativa y la respuesta inflamatoria. En modelos animales se ha descrito microgliosis, activación astrocitaria, liberación de citocinas proinflamatorias y disfunción

endotelial de la barrera hematoencefálica, con activación del inflamasoma y daño mitocondrial que perpetúan el deterioro neurológico.[7,21]

En definitiva, el déficit de tiamina representa una alteración metabólica sistémica con especial impacto sobre el encéfalo. Su fisiopatología combina la disrupción de rutas energéticas esenciales con la consiguiente cascada de daño oxidativo, inflamación neuroglial y pérdida de integridad neurovascular. Esta convergencia explica la rápida progresión y elevada morbilidad de los síndromes neurológicos asociados, incluso en fases precoces o subclínicas, y justifica la necesidad de un diagnóstico y tratamiento empírico inmediatos ante la sospecha.[7,19] Las manifestaciones clínicas son diversas y dependen de la duración, intensidad y contexto fisiopatológico: abarcan desde el beriberi seco (con afectación predominante en el sistema nervioso periférico) o húmedo (con afectación cardiovascular) hasta la EW como urgencia neurológica y el síndrome de Korsakoff (SK) como su evolución crónica amnésica. Estas formas pueden solaparse, reflejando la continuidad fisiopatológica del daño tisular por depleción vitamínica.[22-25]

1.2 Encefalopatía de Wernicke

1.2.1 Conceptos generales

El síndrome de Wernicke–Korsakoff constituye la complicación neurológica más reconocida del déficit de tiamina. Representa un espectro clínico con dos fases evolutivas: una fase aguda, la EW, y una fase crónica, el SK, caracterizada por alteraciones persistentes de la memoria y de otras funciones cognitivas superiores, como secuela de la lesión encefálica inicial.[26-28]

Carl Hugo Wilhelm Ernst Wernicke (1848-1905) describió por primera vez esta entidad en 1881 como un cuadro agudo de confusión mental, oftalmoplejía y ataxia, asociado a lesiones hemorrágicas periventriculares localizadas en el tálamo, los cuerpos mamilares y el acueducto de Silvio.[29] Años más tarde, Serguéi Serguéievich Kórsakov (1854-1900) definió un síndrome amnésico crónico con afectación desproporcionada de la memoria reciente respecto a otros dominios cognitivos, inicialmente considerado independiente. Sin embargo, la evidencia neuropatológica y clínica acumulada demostró que ambas entidades forman parte de un mismo proceso fisiopatológico derivado de la deficiencia de tiamina.[30,31]

La EW continúa siendo una enfermedad infradiagnosticada: la tríada clásica de confusión, ataxia y oftalmoplejía se presenta solo en una minoría de pacientes, lo que exige un alto índice de sospecha clínica para permitir la instauración precoz del tratamiento y prevenir secuelas irreversibles.[27,32]

1.2.2 Epidemiología y poblaciones de riesgo

Las estimaciones clínicas sitúan la prevalencia de EW en la población general entre 0,04 % y 0,13 %.[33] Sin embargo, estudios anatomopatológicos post mortem reportan cifras de prevalencia de hasta un 2,8 %,[34] lo que evidencia un marcado infradiagnóstico. En poblaciones con consumo excesivo de alcohol, la prevalencia varía según los estudios, pero oscila entre el 12,5 y el 35 %.[35]

Existen diferencias relevantes por sexo y edad. En las series históricas y contemporáneas, la EW es más frecuente en varones, principalmente por la mayor prevalencia de consumo excesivo de alcohol. La edad media de aparición suele situarse entre la cuarta y sexta décadas de la vida.[14] Por el contrario, los casos no relacionados con el alcohol, previamente asociados a mujeres jóvenes con hiperémesis gravídica o cirugía bariátrica, muestran hoy un perfil acorde al envejecimiento poblacional. Predominan en adultos mayores hospitalizados con comorbilidades significativas, como neoplasias, sepsis o insuficiencia renal y con estados de desnutrición crónica. En personas ancianas institucionalizadas o frágiles, la malnutrición, la polifarmacia y las enfermedades sistémicas actúan como factores adicionales de vulnerabilidad.[36,37]

El consumo excesivo de alcohol continúa siendo el factor de riesgo más habitual, asociado a un déficit de tiamina multifactorial: dieta pobre en micronutrientes, alteración del transporte intestinal, depósitos hepáticos reducidos y deterioro en la utilización celular. La combinación de ingesta insuficiente, malabsorción y disfunción metabólica favorece la aparición del cuadro, especialmente en situaciones de estrés metabólico agudo.[38,39]

De forma paralela, ha aumentado el número de casos no asociados al alcohol, que responden a múltiples mecanismos: disminución del aporte, malabsorción, aumento de los requerimientos, alteración de la utilización o pérdidas aumentadas.[33] Entre los factores de riesgo más frecuentes destacan la anorexia nerviosa, la malnutrición grave y la nutrición parenteral total sin suplementación vitamínica de B1.[40,41] En el ámbito gastrointestinal, la enfermedad de Crohn, la diarrea crónica malabsortiva, la estenosis

pilórica, la úlcera péptica y, de manera destacada, la cirugía bariátrica, que combina reducción de ingesta con vómitos posquirúrgicos y malabsorción prolongada, pudiendo manifestarse meses o incluso años después del procedimiento.[37,42-44]

Estados hipermetabólicos como el cáncer, las infecciones graves, las quemaduras extensas o el shock séptico incrementan la demanda de tiamina. En pacientes oncológicos pueden confluir tanto anorexia, como vómitos o diarrea secundaria a quimioterapia, además del catabolismo tumoral, con especial riesgo en neoplasias hematológicas y tumores de rápido crecimiento.[45] También son factores de riesgo la enfermedad renal crónica en diálisis, por pérdidas de vitaminas hidrosolubles y determinadas variantes genéticas infrecuentes del transporte o metabolismo de tiamina.[46-49]

En los últimos años se han descrito casos asociados a infecciones víricas graves, incluida la causada por SARS-CoV-2, y a otros cuadros con inflamación sistémica intensa.[50,51] En las unidades de cuidados intensivos, el déficit es común en situaciones de shock séptico, poscirugía cardíaca o grandes quemaduras, lo que ha impulsado estrategias de suplementación preventiva en pacientes con perfiles de alto riesgo.[52]

1.2.3 Presentación clínica y criterios diagnósticos

La enfermedad se caracteriza clásicamente por la tríada clásica de alteración del estado mental, disfunción oculomotora y ataxia; sin embargo, su presentación completa en el momento del diagnóstico es infrecuente. En las series clínicas, la tríada se observa en un 10–38 % de los casos y un 10–20 % de los pacientes puede no presentar ninguno de los tres síntomas en la evaluación inicial.[14,27,33,36] La evolución suele ser escalonada: la inestabilidad de la marcha o la ataxia axial y las alteraciones oculomotoras (nistagmo, paresias) pueden preceder días o semanas a la disfunción cognitiva. Con la progresión aparecen confusión, apatía o desorientación. La baja sensibilidad del fenotipo clásico obliga a mantener un alto índice de sospecha y a sustentar el diagnóstico en criterios clínicos ampliados, especialmente en pacientes con factores de riesgo.[53,54]

Los hallazgos clínicos principales se agrupan en los siguientes dominios:

- **Encefalopatía.** Las alteraciones mentales son las más prevalentes (80 %)[14]: desorientación, apatía e inatención. Cuando el nivel de conciencia lo permite, puede objetivarse deterioro de la memoria y del aprendizaje. En el contexto de

consumo de alcohol puede coexistir delirium por abstinencia o encefalopatía hepática. La disminución inicial del nivel de conciencia es menos habitual, pero sin tratamiento puede progresar a estupor, coma o muerte. La afectación diencefálica (tálamo, cuerpos mamilares) explica gran parte de este fenotipo.[54]

- **Disfunción oculomotora.** Presente en aproximadamente un tercio de los casos y suele coexistir con otros signos.[54] El nistagmo, habitualmente horizontal bilateral y menos frecuente vertical, es el hallazgo más común.[55] También son características la paresia del recto lateral, generalmente bilateral, y de la mirada conjugada; la alteración de la mirada vertical es menos habitual. Pueden observarse anisocoria o respuesta pupilar lenta y, en fases avanzadas, oftalmoplejía completa con miosis arreactiva. En ocasiones se describen papiledema o hemorragias retinianas.[14,56]
- **Ataxia de la marcha.** Se documenta en una cuarta parte de los pacientes y afecta principalmente a la estación y la marcha.[54] Suele resultar de la combinación de polineuropatía, compromiso cerebeloso y disfunción vestibular.[57] En los casos graves la deambulación es imposible; en los leves se observa un aumento de la base de sustentación, con marcha lenta y con pasos cortos, a veces solo evidente en tándem. Las lesiones cerebelosas se restringen con frecuencia al vermis anterior y superior, por lo que la ataxia de extremidades y la disartria son menos comunes. La disfunción vestibular puede ser el principal determinante de la inestabilidad axial, lo que explica la discordancia entre la afectación de la marcha y la relativa preservación de la coordinación de las extremidades.[21,58] Este patrón contrasta con la degeneración cerebelosa alcohólica, donde la ataxia de extremidades es predominante.[59]
- **Otros hallazgos acompañantes.** Además de la tríada, pueden observarse somnolencia intensa, estupor o coma, así como hipotensión e hipotermia en casos no reconocidos.[33] Son frecuentes signos de desnutrición proteico-calórica, aunque no obligatorios.[60] La disfunción vestibular sin hipoacusia es común (con pruebas calóricas anómalas) y puede persistir tras la fase aguda.[61] La neuropatía periférica puede ser subclínica, pero se manifiesta por arreflexia aquílea e hipoestesia distal.[62] En el plano cardiovascular, aunque el beriberi franco es infrecuente, son habituales taquicardia, disnea de esfuerzo, aumento del gasto cardíaco y alteraciones electrocardiográficas, que revierten tras la administración de tiamina.[63] Otros síntomas como dolor abdominal, vómitos o acidosis láctica

pueden reflejar afectación intestinal concomitante (beriberi digestivo).[64] La hipoacusia, rara, se ha descrito en casos con afectación talámica.[65]

Dada la baja sensibilidad de la tríada clásica, Caine y cols.[66] propusieron en 1997 criterios diagnósticos alternativos basados en un estudio neuropatológico en pacientes con trastorno por abuso de alcohol. Según estos criterios, el diagnóstico de EW puede establecerse cuando están presentes al menos dos de los siguientes cuatro hallazgos: evidencia de déficit nutricional, alteraciones oculomotoras, disfunción cerebelosa y afectación del estado mental o de la memoria. Estos criterios, validados posteriormente en diversas series clínicas, muestran una capacidad diagnóstica superior a la tríada clásica.[14] Por ello, han sido incorporados a las guías de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)[34] y respaldados por otras recomendaciones internacionales, todo ello dirigido a una identificación precoz que permita iniciar tratamiento con tiamina parenteral ante la mínima sospecha, sin demoras diagnósticas.

1.2.4 Correlación anatomo-radiológica

La neuroimagen desempeña un papel complementario en la evaluación de la EW. Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, las técnicas de imagen aportan información anatómica y funcional relevante que puede reforzar la sospecha y orientar el diagnóstico diferencial.[21,67]

La tomografía computarizada (TC) presenta baja sensibilidad; puede mostrar hipodensidades simétricas en estructuras diencéfalo-mesencefálicas, realce tras contraste o, de manera ocasional, hemorragias macroscópicas. Aunque poco frecuentes, estos hallazgos son sugestivos y útiles en el diagnóstico diferencial frente a procesos isquémicos o inflamatorios, pero no es fiable para descartar la EW.[68,69]

La resonancia magnética (RM) constituye la técnica de elección. Permite visualizar lesiones bilaterales y simétricas en regiones características del déficit de tiamina, y refuerza la sospecha clínica, especialmente en formas incompletas o atípicas.[70] Su sensibilidad se estima en torno al 53 % y la especificidad cerca del 93 %, valores superiores a la tríada clínica clásica.[39] Según las guías de la EFNS,[34] la RM debe considerarse un método de apoyo cuando la clínica es sugestiva, pero un resultado normal no excluye el diagnóstico por su baja sensibilidad. La RM sí ayuda a diferenciar la EW

de otras entidades como encefalitis, enfermedad de Marchiafava–Bignami, infarto en el territorio de la arteria cerebral posterior o encefalopatía hipóxico-isquémica.[69]

Las alteraciones radiológicas pueden detectarse en fases tempranas, incluso en las primeras 24–48 horas tras el inicio de los síntomas. En la fase aguda predominan las hiperintensidades en secuencias T2/FLAIR; en fases subagudas tienden a atenuarse, mientras que en la evolución crónica pueden observarse secuelas estructurales como atrofia mamilar o dilatación ventricular.[21,71]

- **Hallazgos típicos y correlación anatomo-clínica:** en la fase aguda son características las hiperintensidades bilaterales y simétricas en T2/FLAIR en el tálamo medial, los cuerpos mamilares, el mesencéfalo periacueductal y tectal, y el suelo del cuarto ventrículo. Estas lesiones reflejan edema vasogénico y citotóxico en regiones con elevada dependencia de tiamina y metabolismo oxidativo intenso. El realce con gadolinio, más frecuente en cuerpos mamilares, se observa sobre todo en pacientes con consumo excesivo de alcohol. Existe una estrecha correlación clínica: las lesiones talámicas se asocian con alteración del nivel de conciencia y del estado mental, las de cuerpos mamilares con amnesia y desorientación, y las del mesencéfalo periacueductal con disfunción oculomotora.[21,72]
- **Hallazgos atípicos y variabilidad según etiología:** en un número significativo de pacientes, especialmente en los casos no asociados al consumo excesivo de alcohol, pueden observarse lesiones en el vermis y los hemisferios cerebelosos, núcleos craneales y vestibulares, núcleo rojo, dentado, caudado, cuerpo calloso (especialmente el esplenio) y corteza cerebral. La afectación cortical, asociada a edema difuso, se relaciona con peor pronóstico funcional al reflejar una disfunción metabólica extensa. Clínicamente, lesiones en el vermis se asocian a ataxia troncal, en el núcleo dentado a dismetría y en la corteza a deterioro cognitivo severo.[72,73]

Fases evolutivas y secuelas

En la fase subaguda o crónica las alteraciones de señal suelen resolverse, pero pueden persistir secuelas estructurales como atrofia mamilar, dilatación del tercer ventrículo y de la cisterna interpeduncular, y pérdida de volumen del tálamo medial. Estas alteraciones,

más frecuentes en pacientes que desarrollan SK, se asocian con déficits cognitivos permanentes y constituyen marcadores útiles para documentar daño residual y apoyar diagnósticos retrospectivos.[74]

Aspectos técnicos y secuencias recomendadas

Las secuencias T2 y FLAIR son las más sensibles para detectar lesiones típicas. La difusión (DWI) y los mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC) permiten distinguir edema citotóxico de vasogénico. La secuencia SWI puede identificar microhemorragias, aunque son infrecuentes. El gadolinio se recomienda cuando se busca realce patológico, especialmente en cuerpos mamilares. En casos seleccionados, la espectroscopia por RM puede mostrar alteraciones compatibles con disfunción mitocondrial y déficit energético. [21,75]

1.2.5 Pruebas de laboratorio

Actualmente, no existen pruebas de laboratorio que permitan confirmar de forma específica el diagnóstico de EW. La cuantificación de tiamina total o de su forma activa, el TPP, tanto en sangre como en eritrocitos, y la medición de la actividad de la transcetolasa eritrocitaria, ofrecen únicamente una estimación indirecta del estado vitamínico global. Sin embargo, estas determinaciones presentan limitaciones analíticas y clínicas: su disponibilidad es escasa, la estandarización de métodos es variable y los valores periféricos no reflejan de manera fiable las concentraciones cerebrales de tiamina. En consecuencia, un resultado normal no excluye el diagnóstico de EW.[14,36]

Dada la urgencia terapéutica de esta entidad, el tratamiento con tiamina intravenosa debe iniciarse de forma inmediata ante la sospecha clínica, sin esperar la confirmación mediante pruebas analíticas. Este enfoque es esencial para prevenir la progresión hacia lesiones neurológicas irreversibles. Las determinaciones plasmáticas pueden resultar útiles en el seguimiento nutricional o para monitorizar la respuesta terapéutica, pero carecen de valor confirmatorio.[76]

En el diagnóstico diferencial, las pruebas de laboratorio son relevantes para excluir otras causas de encefalopatía metabólica o tóxica, como hipoglucemia, hiponatremia, insuficiencia hepática, uremia, encefalopatía hipóxica o intoxicaciones por alcoholes, monóxido de carbono o fármacos sedantes. Por ello, se recomienda realizar un perfil

bioquímico básico que incluya glucosa, electrolitos, pruebas hepáticas y renales, niveles de amonio y, cuando sea necesario, cribado toxicológico dirigido al contexto clínico.[37]

1.2.6 Tratamiento: pautas, cofactores y prevención

La base terapéutica es la administración de tiamina parenteral a dosis altas, preferentemente por vía intravenosa (IV), debido a la saturación del transporte intestinal y a su vida media corta. La tiamina debe administrarse antes o de forma simultánea a cualquier aporte de carbohidratos, con el fin de evitar la precipitación o el agravamiento de la EW.[77,78]

En cuanto a las recomendaciones de dosificación, las guías europeas de la EFNS[34] y de la *European Academy of Neurology* (EAN) sugieren administrar 200 mg IV cada 8 horas hasta observar mejoría clínica. Por su parte, los documentos del *Royal College of Physicians y del National Health Service* (NHS)[79] del Reino Unido proponen un esquema más intensivo: 500 mg IV cada 8 horas durante 2–3 días, seguido de 250–500 mg diarios por vía IV o vía intramuscular (IM) durante 3–5 días, antes de la transición a la vía oral. Este esquema se ha adoptado ampliamente en el Reino Unido en un contexto de limitada evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados que definan la dosis óptima, y coincide con la disponibilidad de presentaciones comerciales de 500 mg en dicho país.[79]

En la práctica clínica, ambos regímenes se consideran seguros y eficaces; se recomienda aplicar el protocolo local y ajustar la duración y la dosis según la respuesta individual. Un esquema intermedio, de 200–500 mg IV cada 8 horas durante 2–5 días, con reevaluación diaria, representa una opción razonable. La vía IM constituye una alternativa válida cuando no es posible el acceso venoso, aunque su uso no debe retrasar el inicio del tratamiento.[80-82]

Tras completar la fase parenteral, se aconseja mantener suplementación oral con tiamina, habitualmente 100 mg 2–3 veces al día durante un período mínimo de 4–6 semanas. La duración puede prolongarse en presencia de factores de riesgo persistentes, como malnutrición, consumo activo de alcohol o trastornos de absorción intestinal. En tales casos, el seguimiento clínico y analítico debe guiar la continuidad del tratamiento. No se recomienda utilizar monoterapia oral en la fase aguda, dado que la biodisponibilidad intestinal es variable y puede resultar insuficiente para revertir el déficit tisular; la vía oral

debe reservarse para la fase de mantenimiento, una vez estabilizado el cuadro clínico y garantizada una adecuada absorción digestiva.[83,84]

La corrección de cofactores metabólicos es esencial. La hipomagnesemia, al interferir con la actividad de las enzimas tiamina-dependientes, puede hacer refractaria la respuesta clínica y debe corregirse de forma proactiva, junto con fosfato y potasio, especialmente en contextos de realimentación.[83-86] Además, se requiere un soporte nutricional estructurado, con introducción progresiva de calorías y vigilancia estrecha de electrolitos.

Un aspecto crucial en el manejo agudo es la administración de tiamina antes o de forma simultánea al aporte de carbohidratos. El suministro de glucosa en pacientes con déficit subclínico puede precipitar o agravar la EW, al incrementar la demanda metabólica de tiamina en los procesos de descarboxilación del piruvato y del α-cetoglutarato. Por este motivo, las principales guías clínicas recomiendan no administrar soluciones glucosadas ni iniciar nutrición parenteral sin haber administrado previamente tiamina parenteral a dosis adecuadas. Este principio debe aplicarse tanto en pacientes con sospecha de EW como en aquellos con desnutrición y riesgo elevado de déficit vitamínico.[34,79]

Además de la tiamina, es frecuente la coexistencia de otros déficits vitamínicos en pacientes con malnutrición o consumo crónico de alcohol, especialmente de folato, cobalamina (B_{12}), piridoxina (B_6) y niacina (B_3). Su reposición debe integrarse en el plan nutricional global, ajustando las dosis a los requerimientos clínicos y evitando la sobrecarga de soluciones multivitamínicas durante las fases iniciales de realimentación.[87,88]

El control de precipitantes y comorbilidades, como vómitos persistentes, infecciones, cirugía gastrointestinal reciente, neoplasias o trastorno por uso de alcohol, constituye una parte fundamental del manejo integral y reduce el riesgo de recaídas. En el contexto de abstinencia alcohólica, la suplementación con tiamina debe iniciarse de forma sistemática en los servicios de urgencias y mantenerse durante toda la hospitalización.[14]

Desde el punto de vista preventivo, las principales guías y consensos recomiendan la suplementación profiláctica de tiamina en pacientes con alto riesgo de déficit o de síndrome de realimentación. Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)[89] y diversos protocolos del Reino Unido aconsejan tiamina oral o parenteral en personas con consumo perjudicial o dependencia de alcohol y malnutrición,

especialmente cuando requieren atención hospitalaria o presentan enfermedad intercurrente.

Por su parte, las recomendaciones de la *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition* (BAPEN)[90] y de la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN)[91] sobre el síndrome de realimentación priorizan la administración de tiamina en pacientes con desnutrición grave, ayuno prolongado o estados de inanición crónica independientemente de su causa, lo que incluye a muchos enfermos críticos y oncológicos.[92]

Además, distintas revisiones y recomendaciones específicas han identificado como grupos de alto riesgo de EW a los pacientes sometidos a cirugía bariátrica (sobre todo si presentan vómitos o ingesta reducida), las gestantes con hiperémesis gravídica, los enfermos críticos con estados hipermetabólicos y desnutrición, las personas con neoplasias avanzadas e ingesta insuficiente y los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis con malnutrición o encefalopatía no explicada, en los que se aconseja mantener un umbral bajo para la suplementación profiláctica de tiamina.[93-98]

En tales escenarios, se aconseja administrar tiamina profiláctica a dosis de 100–200 mg diarios por vía IV o IM, con escalado hasta 200 mg IV cada 8 horas en pacientes de riesgo muy elevado o con signos iniciales de déficit. La tiamina es un fármaco muy seguro; las reacciones de hipersensibilidad son infrecuentes y se minimizan con la administración en infusión lenta de 30–60 minutos, idealmente bajo monitorización.[90,91]

1.2.7 Mortalidad y pronóstico

La evolución clínica de la EW es heterogénea y depende de la precocidad diagnóstica, la rapidez en el inicio del tratamiento con tiamina y las comorbilidades subyacentes.[99] En series hospitalarias contemporáneas, la mortalidad global oscila entre 3 % y 20 %, aunque con variabilidad según el perfil etiológico y la población analizada.[27,36]

A diferencia de las series clásicas, los estudios recientes indican que la mortalidad es mayor en los casos no relacionados con consumo excesivo de alcohol, atribuida al mayor grado de fragilidad, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades médicas graves, como neoplasias, sepsis o enfermedad crítica. La posible menor sospecha inicial en estas formas podría asimismo influir en su evolución clínica. En contraste, los pacientes con

EW asociada al alcohol suelen ser más jóvenes y presentar menor carga de morbilidad, lo que se traduce en mejor supervivencia inicial, pese a una mayor frecuencia de déficits nutricionales. En este grupo, los fallecimientos suelen deberse a complicaciones hepáticas, cardiovasculares o infecciosas a medio plazo, más que al episodio neurológico agudo.[27,32,37]

La recuperación neurológica es con frecuencia parcial. Los síntomas oculares suelen resolverse en pocos días, mientras que la ataxia y las alteraciones cognitivas requieren semanas o meses y pueden no normalizarse por completo. Un pronóstico desfavorable se asocia a edad avanzada, malnutrición previa, daño cerebral difuso y déficits concomitantes de otras vitaminas del complejo B (B_6, B_{12}, folato).[101-103]

Además de la mortalidad intrahospitalaria, diversos estudios poblacionales han mostrado que la EW se asocia a un exceso de mortalidad a medio plazo, en gran medida determinado por la enfermedad de base y por las complicaciones sistémicas vinculadas al déficit de tiamina.[104]

1.3 Áreas de incertidumbre que motivan este trabajo de investigación

La evidencia disponible sobre la EW presenta aún limitaciones sustanciales que dificultan su reconocimiento clínico y su abordaje terapéutico. Persisten estimaciones desactualizadas de incidencia y prevalencia, un infradiagnóstico ampliamente documentado y una escasez de datos poblacionales comparables en el ámbito nacional.[14,105]

Las formas no relacionadas con el consumo excesivo de alcohol permanecen insuficientemente caracterizadas en cuanto a su presentación clínica, hallazgos radiológicos y evolución, dado que la mayor parte de la evidencia procede de casos clínicos aislados o series pequeñas. Esta limitación contribuye a un retraso en la sospecha diagnóstica y a un inicio tardío del tratamiento.[37,66]

La heterogeneidad de los criterios diagnósticos, junto con la variabilidad en el uso e interpretación de la RM, añade complejidad al diagnóstico y puede demorar la administración precoz de tiamina. Además, faltan datos nacionales actualizados sobre la carga asistencial y económica de la enfermedad, incluyendo duración de la estancia

hospitalaria, costes, destino al alta y predictores clínicos de gravedad aplicables en la práctica asistencial.[36,66]

1.4 Fuente de datos: Conjunto Mínimo Básico de Datos

El CMBD surge de iniciativas internacionales destinadas a estandarizar la información al alta hospitalaria. A partir de la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[106] en 1969 y del *Uniform Hospital Discharge Data Set* en Estados Unidos (1974),[107] España implementó progresivamente la recogida sistemática de un núcleo común de variables en los informes de alta. Tras varios prototipos, en 1992 se consolidó el CMBD al Alta Hospitalaria como sistema de referencia para todo el Sistema Nacional de Salud (SNS).[108] En la actualidad, su versión modernizada, Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD),[109] coordinada por el Ministerio de Sanidad en colaboración con las comunidades autónomas, constituye la principal base de datos clínica y administrativa de altas hospitalarias en España.

El CMBD integra, para cada episodio, un conjunto estandarizado de variables administrativas (identificación pseudonimizada, edad, sexo, área de residencia, fechas y tipo de ingreso y alta, servicio responsable, procedencia y destino al alta) y clínicas (diagnóstico principal y secundarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos). La codificación se realiza con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª Revisión, modificación española (CIE-10),[110] vigente desde 2016, lo que garantiza homogeneidad terminológica en todo el periodo analizado. El registro admite hasta veinte diagnósticos y procedimientos por episodio, lo que permite capturar la complejidad clínica y realizar análisis específicos por categorías o técnicas, como RM, TC, punción lumbar (PL) o electroencefalograma (EEG).

La cobertura del CMBD supera el 95 % de las altas a escala nacional e incluye, además de los hospitales públicos, los centros privados que reportan actividad. Los datos se someten a controles de calidad y consistencia, con validación de rangos, revisión de coherencia temporal y lógica entre variables clínicas y administrativas, así como depuración de códigos incompatibles. En caso de detectarse posibles inconsistencias, estas se gestionan conforme a los procedimientos establecidos por el Ministerio de Sanidad, organismo responsable de la supervisión y mantenimiento del CMBD. El identificador pseudonimizado permite detectar reingresos y eliminar duplicados dentro del periodo de estudio, garantizando la confidencialidad de los pacientes. El acceso a los

microdatos se tramita mediante solicitud formal al Ministerio de Sanidad, y los archivos se entregan anonimizados, en cumplimiento de la legislación de protección de datos y de los principios éticos de la investigación biomédica (véase Anexo IV: documentación remitida para la solicitud de datos).

Para investigación en resultados y economía de la salud, el RAE-CMBD incorpora sistemas de clasificación basados en Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), actualmente actualizados a la versión APR-DRG (*All Patient Refined Diagnosis Related Groups*). Este sistema permite ajustar la casuística hospitalaria según gravedad, complejidad y consumo de recursos. Para cada episodio se incluyen indicadores de gravedad clínica (*Severity of Illness*, SOI) y riesgo de mortalidad (*Risk of Mortality*, ROM), ambos en cuatro niveles (leve, moderado, mayor, extremo), derivados de algoritmos que combinan diagnóstico principal, comorbilidades, edad y procedimientos. Estos componentes han sido esenciales en dos de los artículos del compendio para comparar perfiles clínicos entre subgrupos, cuantificar la carga asistencial y explorar predictores de mortalidad.

En el marco de esta tesis, el CMBD ha permitido: (i) cuantificar la carga hospitalaria de la EW en España (2016–2022/2023) con un marco de codificación homogéneo; (ii) comparar perfiles clínicos y riesgo de mortalidad entre casos con y sin consumo excesivo de alcohol; y (iii) estimar el impacto asistencial y económico mediante los indicadores SOI, ROM y costes ajustados. Este uso complementa la evidencia derivada de la revisión sistemática y refuerza la validez externa de los hallazgos del compendio.

2 OBJETIVOS

Objetivo general. Evaluar de forma integral la epidemiología, los factores de riesgo, el perfil clínico-radiológico y los desenlaces de la EW, con especial atención a las diferencias entre casos con y sin consumo excesivo de alcohol, combinando la síntesis de la literatura y la evidencia poblacional del Sistema Nacional de Salud.

Objetivos específicos.

(i) Sintetizar la evidencia disponible sobre prevalencia, características clínicas y hallazgos radiológicos de la EW, comparando sistemáticamente casos relacionados y no relacionados con consumo excesivo de alcohol.

(ii) Estimar en España la carga hospitalaria de la EW, la incidencia anual, la variabilidad geográfica y la tendencia temporal, así como identificar sus características clínicas y asistenciales, incluida la carga económica.

(iii) Comparar, en un marco poblacional reciente, perfiles clínicos, factores precipitantes y riesgo de mortalidad hospitalaria según antecedente de consumo excesivo de alcohol.

(iv) Explorar predictores independientes de mortalidad y complejidad clínica para orientar la práctica clínica y la planificación sanitaria.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Artículo original. "*Alcohol-Related and Non-Alcohol-Related Wernicke Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Features*" (Anexo I).

3.1.1 Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis a partir de una pregunta estructurada según el modelo PICO. El proceso de identificación, selección, evaluación y síntesis de los estudios se reportó siguiendo las directrices PRISMA.[111]

El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible sobre la epidemiología, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y radiológicas, la mortalidad y el pronóstico de la EW, comparando los casos asociados y no asociados al consumo excesivo de alcohol. Se incluyeron estudios clínicos u observacionales en población adulta (mayor de 18 años) con diagnóstico confirmado de EW que aportaran información sobre incidencia o prevalencia, factores de riesgo, características clínicas o radiológicas, mortalidad o evolución.

Para garantizar la representatividad, se exigió un tamaño muestral mínimo de 15 pacientes. Se excluyeron estudios centrados en otras enfermedades neurológicas, aquellos limitados a subgrupos muy específicos, como receptores de trasplante hepático o pacientes sometidos a cirugía bariátrica y los que no distinguían claramente la EW de otros trastornos relacionados con el alcohol.

3.1.2 Estrategias de búsqueda bibliográfica

Se efectuó una búsqueda exhaustiva en PubMed, Scopus y Web of Science hasta el 1 de abril de 2025, sin restricciones temporales ni geográficas. Se emplearon términos MeSH y palabras clave ("*Wernicke Encephalopathy*", "*Wernicke's encephalopathy*") combinados con términos epidemiológicos ("*prevalence*", "*incidence*", "*risk*", "*factors*", "*mortality*", "*age distribution*", "*sex distribution*") mediante operadores booleanos AND/OR. Se revisaron manualmente las referencias bibliográficas y se utilizó el software Rayyan (www.rayyan.com)[112] para la gestión de citas y eliminación de duplicados. La selección de estudios se realizó por pares de revisores independientes; las discrepancias se resolvieron por consenso con un tercer evaluador.

3.1.3 Extracción y estandarización de datos

Se realizó la extracción de datos en una plantilla estandarizada: autor, país y año, diseño, periodo de estudio, tamaño muestral, edad media y desviación estándar (DE), distribución por sexo, factores de riesgo y comorbilidades, incidencia (casos/100000 personas-año), métodos diagnósticos, hallazgos radiológicos, estancia media hospitalaria (y DE) y mortalidad o pronóstico.

En los estudios con RM, los hallazgos se clasificaron como lesiones típicas (cuerpos mamilares, tálamo periventricular, núcleos hipotalámicos, región periacueductal–periventricular, mesencéfalo y fórnix) y atípicas (cerebelo y vermis, ganglios basales, sustancia blanca periventricular, corteza, médula oblongada/dorsal, protuberancia dorsal, núcleos VI–VII–VIII–XII, hipocampo), siguiendo criterios anatómicos predefinidos y unificados por un radiólogo experto para garantizar la consistencia terminológica. Cuando un estudio informaba varios eventos por paciente (por ejemplo, más de un hallazgo radiológico o varios factores de riesgo) pero no especificaba cuántos pacientes presentaban cada uno de esos eventos, los datos se analizaron como frecuencias de eventos. En estos casos, los resultados se agruparon según el tipo de evento descrito y se expresaron como proporciones relativas del total de eventos registrados, y no como proporciones de pacientes afectados.

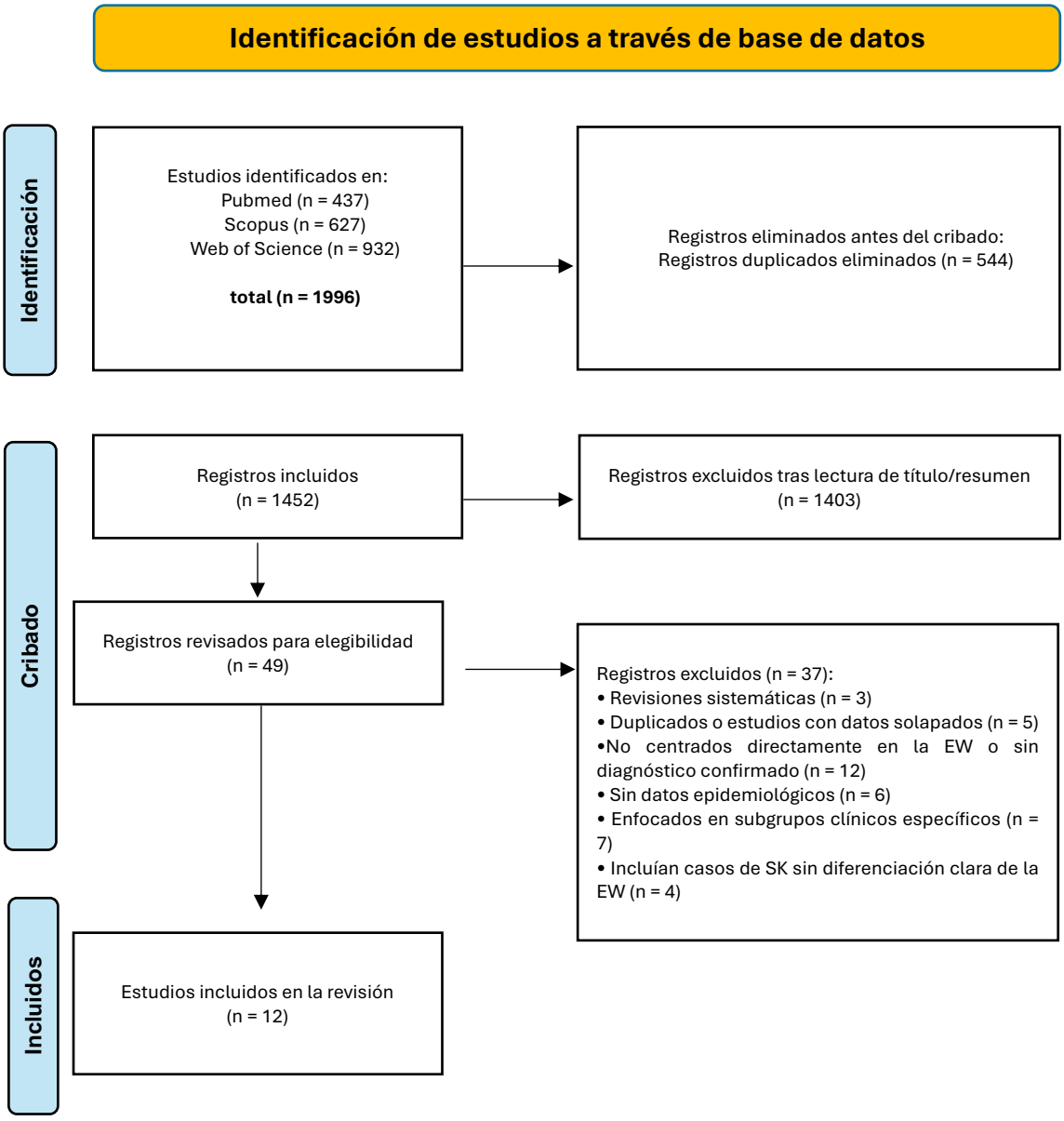
3.1.4 Selección de los estudios

Se identificaron 1996 referencias; tras eliminar 544 duplicados, se cribaron títulos y resúmenes, se evaluaron a texto completo 49 artículos y se incluyeron 12 que cumplieron los criterios de elegibilidad (Figura 1).[21,36,68,105,113-120] Las principales razones de exclusión a texto completo fueron: revisiones sistemáticas (n = 3), solapamiento con otros trabajos (n = 5) tras contrastar fuentes primarias, estudios no centrados en EW o sin diagnóstico confirmado (n = 12), ausencia de datos epidemiológicos (n = 6), subgrupos específicos (n = 7) y series de SK sin fase EW definida (n = 4). En un estudio con dos cohortes diferenciadas, se procedió a la subdivisión analítica para su tratamiento separado.[118]

La calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluaron con la herramienta *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT, versión actualizada),[121] adecuada para diseños cuantitativos, cualitativos y mixtos. La evaluación consideró: (i) claridad de la pregunta,

(ii) pertinencia del diseño, (iii) adecuación de muestreo y tamaño muestral, (iv) medición de variables y calidad de la información clínica/diagnóstica, (v) manejo de factores de confusión y (vi) apropiación del análisis estadístico. La puntuación global obtenida por cada estudio se presenta en el Anexo I (Tabla 1).

Figura 1. Diagrama PRISMA del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática.



3.1.5 Análisis estadístico

Los análisis descriptivos y metaanalíticos se realizaron utilizando el programa JBI SUMARI (*Joanna Briggs Institute System for the Unified Management, Assessment and*

Review of Information).[122] Para variables continuas (edad, estancia hospitalaria) se calcularon medias ponderadas según el tamaño muestral. Cuando solo se disponía de media y rango, la DE se estimó dividiendo el rango entre cuatro; si se informaba mediana y rango intercuartílico (RIC), se dividió entre 1,35. Los estudios sin medida de dispersión no se incluyeron en el cálculo de varianzas.

Las variables categóricas (prevalencias, tríada clásica, hallazgos radiológicos, mortalidad) se agruparon mediante modelos de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird) con transformación doble de Freeman–Tukey para estabilizar las varianzas. La heterogeneidad se valoró con el estadístico I^2, considerándose alta cuando superaba el 75 %. Se aplicó corrección de continuidad de 0,5 en celdas con ausencia total de eventos. Las comparaciones entre grupos con y sin consumo excesivo de alcohol se realizaron mediante metaanálisis de proporciones y medias con modelos de efectos aleatorios, expresando las estimaciones como diferencias absolutas o razones de proporciones con intervalos de confianza (IC) del 95 %. Se efectuaron análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con mayor riesgo de sesgo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

3.2 Estudios observacionales basados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos

3.2.1 Diseño y fuente de información

Como parte del presente proyecto, y en continuidad con la revisión sistemática previa, se realizaron dos estudios observacionales retrospectivos basados en los registros del CMBD, dependiente del Ministerio de Sanidad.

Dentro de este marco metodológico se desarrollaron dos análisis complementarios:

- "*Increasing Hospitalizations for Wernicke Encephalopathy in Spain: A Nationwide Population-Based Study"* tuvo como objetivo describir la epidemiología hospitalaria, las comorbilidades, la carga asistencial y económica y la mortalidad de la EW en España durante el periodo 2016–2022 (segundo artículo, Anexo II).
- "*Clinical Features and Mortality in Wernicke Encephalopathy: The Role of Alcohol Use*" amplió el periodo hasta 2023 y se centró en comparar las características clínicas y los desenlaces hospitalarios entre los casos asociados al

consumo excesivo de alcohol y los no asociados, realizando además un subanálisis específico de reingreso (tercer artículo, Anexo III).

3.2.2 Población de estudio y criterios de inclusión/exclusión

En el segundo artículo, el análisis se basó en episodios de ingreso hospitalario. Se incluyeron todos los ingresos registrados entre enero de 2016 y diciembre de 2022 cuyo diagnóstico principal correspondiera a EW. Cada ingreso se consideró un episodio independiente, ya que el objetivo era cuantificar la carga global de hospitalizaciones atribuibles a la enfermedad. Se excluyeron los registros con información incompleta en variables esenciales (edad, sexo, destino al alta o comunidad autónoma) o con inconsistencias de codificación.

En el tercer artículo, el diseño se amplió para identificar casos únicos de pacientes y sus reingresos. Se solicitó el número de codificación anónima de paciente, lo que permitió vincular los ingresos correspondientes al mismo individuo durante el periodo 2016–2023. Se consideró como caso índice el primer episodio registrado de cada paciente con diagnóstico principal de EW, y los ingresos posteriores se contabilizaron como reingresos.

Esta estructura posibilitó realizar un subestudio específico centrado en la frecuencia y causas de reingreso, la mortalidad acumulada y las diferencias evolutivas entre los pacientes con EW relacionada con el alcohol y aquellos sin dicha asociación. En ambos estudios se aplicaron los procedimientos de validación y depuración de datos del CMBD, verificando la coherencia interna de los campos diagnósticos, procedimentales y demográficos antes de su análisis estadístico.

3.2.3 Variables analizadas

Las variables incluidas en los análisis se agruparon en cuatro bloques principales, diferenciando aquellas comunes a ambos estudios de las específicas del análisis comparativo.

a) Variables comunes en ambos estudios (segundo y tercer artículo):

Se consideraron variables sociodemográficas y administrativas, incluyendo edad (años completos), sexo, nacionalidad (nacido en España o extranjero), tipo de ingreso (urgente o programado), servicio responsable (Medicina Interna, Neurología, Gastroenterología o Psiquiatría) y comunidad autónoma de hospitalización. Se incorporaron indicadores SOI

y ROM del sistema APR-DRG. Además, se registraron la duración de la estancia hospitalaria, el destino al alta (domicilio, traslado, centro sociosanitario, alta voluntaria o fallecimiento) y los costes hospitalarios por episodio, expresados en euros ajustados según el año de alta. Los costes se derivaron de los pesos relativos del sistema APR-DRG, lo que permitió comparar de forma estandarizada la carga asistencial entre periodos y servicios. Las tasas de incidencia y mortalidad se calcularon utilizando las estimaciones poblacionales anuales del INE.[123]

b) Variables adicionales analizadas en el tercer artículo:

En este segundo análisis se añadieron variables clínicas y procedimientos diagnósticos con el fin de caracterizar el perfil clínico de la EW según el antecedente de consumo excesivo de alcohol. Se registraron comorbilidades generales (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, insuficiencia renal, diabetes mellitus, dislipemia) y comorbilidades específicamente relacionadas con el alcohol, como hepatopatía alcohólica, cirrosis, pancreatitis crónica, cardiomiopatía, polineuropatía, encefalopatía y miopatía, identificadas mediante sus correspondientes códigos CIE-10 (véase Anexo III; Tabla S1).

Asimismo, se evaluaron factores precipitantes descritos en la literatura, incluyendo malnutrición, cirugía gastrointestinal, enfermedades digestivas crónicas, cáncer, hiperémesis gravídica, ayuno prolongado/deshidratación, vómitos persistentes, infecciones sistémicas, trastornos psiquiátricos, diálisis, alteraciones tiroideas y soporte nutricional parenteral. Para cada paciente se contabilizó el número total de factores presentes. Los procedimientos diagnósticos se identificaron mediante códigos específicos de RM, TC, PL y EEG.

3.2.4 Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables continuas como medias con DE o, cuando no seguían una distribución normal, como medianas y RIC. La normalidad se evaluó mediante inspección gráfica y pruebas de Kolmogorov–Smirnov. Las comparaciones entre grupos se realizaron con las pruebas χ^2 cuadrado o exacta de Fisher para variables cualitativas, y con las pruebas *t* de Student o análisis de la varianza (ANOVA) para variables cuantitativas de distribución normal. En caso de distribuciones no normales se aplicaron pruebas no paramétricas (*U*

de Mann–Whitney o Kruskal–Wallis). Los intervalos de confianza (IC) al 95 % para proporciones se estimaron mediante el método de Wilson.

Las tasas de incidencia de EW se calcularon por cada 100000 habitantes y las tasas de mortalidad hospitalaria por cada 1000000 habitantes, utilizando las estimaciones de población anual del INE.[123] Las tendencias temporales en incidencia y mortalidad se analizaron mediante modelos de regresión de Poisson, considerando el año como variable independiente y la población como término de compensación (*offset)*, y se expresaron como razones de tasa de incidencia (IRR) con sus IC del 95 %.

Los factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria se evaluaron mediante un enfoque secuencial de regresión logística. En una primera fase, se realizaron análisis univariantes que incluyeron variables sociodemográficas, clínicas, comorbilidades generales, comorbilidades relacionadas con el alcohol y los indicadores de gravedad clínica SOI y ROM. Todas las variables con $p < 0{,}20$, junto con la edad y el sexo, se consideraron candidatas para los modelos multivariantes.

En los análisis multivariantes del segundo artículo, se construyeron modelos específicos que combinaron comorbilidades clínicas y el índice ROM, seleccionando este último en lugar de SOI debido a la elevada colinealidad entre ambos indicadores.

En el tercer artículo, con el fin de garantizar la estabilidad de las estimaciones, solo se incluyeron en los modelos multivariantes las comorbilidades relacionadas con el consumo excesivo de alcohol que presentaron más de tres fallecimientos en la cohorte, excluyendo aquellas con tres o menos eventos debido a que generaban intervalos de confianza no estimables o falta de convergencia. La edad y el sexo, inicialmente considerados como posibles variables de confusión, se excluyeron de los modelos finales al no mostrar asociación independiente con la mortalidad ni mejorar el ajuste.

El rendimiento de todos los modelos se evaluó mediante –2 log-verosimilitud, el coeficiente de determinación de Nagelkerke (R^2), el Criterio de Información de Akaike (AIC), la prueba de Hosmer–Lemeshow para la calibración y el área bajo la curva ROC (AUC) para la discriminación. En el análisis comparativo del tercer artículo se realizaron adicionalmente modelos estratificados por consumo de alcohol. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, considerando significativo un valor de $p < 0{,}05$. Los

análisis se efectuaron con SPSS® v.28.0.1.1 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.) y STATA® v.17 (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.).

3.2.5 Aspectos éticos

Los estudios incluidos en la presente tesis doctoral se han desarrollado de conformidad con la normativa legal vigente y de acuerdo con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki. El primer artículo correspondiente a la revisión sistemática y metaanálisis de la literatura se basó exclusivamente en el análisis de estudios previamente publicados, sin acceso a datos individuales de pacientes, por lo que no requirió la aprobación de un comité de ética de investigación ni la obtención de consentimiento informado adicional.

Los otros dos artículos consistieron en estudios observacionales retrospectivos basados en el análisis del CMBD, facilitado por el Ministerio de Sanidad. Dichos análisis se realizaron sobre bases de datos anonimizadas y agregadas, sin acceso a información identificativa de los pacientes, garantizando en todo momento la confidencialidad y el cumplimiento de la legislación española y europea en materia de protección de datos de carácter personal.

El acceso y uso de los datos del CMBD con fines de investigación fueron autorizados por la autoridad competente, y los estudios no implicaron intervenciones diagnósticas o terapéuticas adicionales ni modificaciones en la práctica clínica habitual. Dada la naturaleza retrospectiva, observacional y anonimizada de los datos, no fue necesario obtener consentimiento informado individual de los pacientes incluidos. En todos los casos, el desarrollo de los estudios se ajustó a los principios de buena práctica científica y ética en investigación clínica.

3.2.6 Declaración de conflictos de interés

El doctorando y los directores de la presente tesis doctoral declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con los contenidos de este trabajo.

3.2.7 Financiación

La presente tesis doctoral se ha desarrollado en parte gracias al apoyo de la Sociedad Española de Medicina Interna, a través del Grupo de Trabajo de Alcohol y Otras Drogas, y del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) mediante los proyectos PI20/00743 y

RD24/0003/0017, concedidos a Miguel Marcos Martín, cofinanciados por la Unión Europea.

Las entidades financiadoras no han participado en el diseño del estudio, en la recogida, análisis o interpretación de los datos, en la redacción de los manuscritos o en la decisión de presentar o publicar los resultados.

3.2.8 Declaración sobre el uso de herramientas de inteligencia artificial

Durante la elaboración de la presente tesis doctoral se han utilizado herramientas de apoyo basadas en inteligencia artificial generativa con fines de revisión lingüística, mejora de la claridad expositiva y apoyo en la organización estructural del texto. Dichas herramientas no han intervenido de manera sustancial en el diseño del estudio, en el análisis estadístico, en la interpretación de los resultados ni en la elaboración de conclusiones científicas, cuya responsabilidad corresponde íntegramente al doctorando. El uso de cualquiera de estas herramientas se ha realizado bajo supervisión crítica del doctorando y sus directores de tesis, garantizando la veracidad, originalidad e integridad académica del contenido.

4 RESULTADOS

4.1 Artículo I. Revisión sistemática y metaanálisis

4.1.1 Selección y características de los estudios

En total, se incluyeron 12 estudios en la revisión sistemática y metaanálisis (Tabla 1). La mayoría correspondió a diseños observacionales retrospectivos (n = 11), basados en registros clínicos o series hospitalarias, mientras que un único estudio fue prospectivo, centrado en diagnósticos post mortem. El periodo medio de duración del estudio fue de 9,4 años (rango: 3–19).

Dos investigaciones se enfocaron exclusivamente en pacientes con consumo excesivo de alcohol, otras dos analizaron casos sin dicho antecedente, y los ocho restantes incluyeron ambos grupos etiológicos. El tamaño muestral varió entre 15 y 4393 pacientes. En cuanto a la procedencia, cuatro estudios se desarrollaron en Europa, tres en Asia, uno en Australia, uno en Estados Unidos y uno en Sudamérica, además de dos estudios multicéntricos internacionales. En conjunto, los doce trabajos analizaron un total de 5510 pacientes diagnosticados de EW.

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

Estudio (País, año)	Tipo	Periodo	Muestra (N)	Tipo de pacientes	Criterios de inclusión	Evaluación MMAT (escala 0–5)
Shah et al.[120] **(India, 2017)**	Estudio retrospectivo	jun 2011 – dic 2015	50	No-ALC	1. Pacientes con diagnóstico de EW en Neurología de un hospital terciario del Valle de Cachemira (India). 2. Diagnóstico según criterios de Caine modificados y las guías EFNS 2010 (≥ 2 de 4 signos principales). 3. Mejoría clínica tras tiamina, apoyada por hallazgos en RM. 4. Exclusión de nistagmo aislado o consumo crónico de alcohol.	★★★☆☆ (Calidad moderada)
Antunez et al.[68] **(España, 1998)**	Estudio retrospectivo	ene 1996 – dic 1998	15	ALC	1. Sospecha de EW aguda en Hospital Clínic (España). 2. Diagnóstico según criterios clásicos, confirmado por actividad de transquetolasa tiamina-dependiente disminuida y respuesta a tiamina. 3. Exclusión si no se realizó RM en las primeras 48 h del ingreso.	★★★★☆ (Alta calidad)
Chamorro et al.[36] **(España, 2017)**	Estudio retrospectivo	ene 2000 – dic 2012	468	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Casos de EW identificados retrospectivamente en un registro multicéntrico español con historia clínica estandarizada. 2. Diagnóstico basado en códigos de alta hospitalaria (CIE-9 y CIE-10) y ≥ 2 criterios de Caine modificados.	★★★★★ (Alta calidad)
Ha et al.[119] **(Corea, 2012)**	Estudio retrospectivo	abr 2004 – nov 2010	24	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Pacientes con diagnóstico de EW en el Hospital Universitario de Ulsan (Corea del Sur). 2. Diagnóstico según criterios de Caine modificados.	★★★★☆ (Alta calidad)
Harper et al.[105] **(Australia, 1983)**	Estudio prospectivo	ene 1973 – dic 1981	131	ALC	1. Casos de EW identificados post mortem mediante autopsia en > 20 años en el Royal Perth Hospital (Australia). 2. Diagnóstico según hallazgos neuropatológicos y revisión de historias clínicas. 3. Exclusión de casos sin acceso a historia clínica para correlación anátomo-clínica.	★★★☆☆ (Calidad moderada)
Kitaguchi et al.[118a] **(Japón/EE.UU., 2023)**	Estudio retrospectivo	abr 2003 – oct 2020	19	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Pacientes hospitalizados con diagnóstico de EW confirmado por consenso entre Radiología y Neurología. 2. Exclusión de pacientes sin RM disponible durante la fase sintomática. 3. Clasificación en dos subgrupos: a) recuperación neurológica ≤ 4 semanas b) síntomas persistentes > 4 semanas, progresión a SK o fallecimiento.	★★★☆☆ (Calidad moderada)
Kitaguchi et al.[118b] **(Japón/EE.UU., 2023)**	Estudio retrospectivo	abr 2003 – oct 2020	15	Mixto (ALC y no-ALC)		
Lana et al.[117] **(Brasil, 1990)**	Estudio retrospectivo	ene 1978 – dic 1990	36	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Pacientes con diagnóstico de EW por autopsia en un hospital brasileño (confirmación neuropatológica). 2. Inclusión de consumo excesivo de alcohol u otras etiologías; coma durante la hospitalización o al ingreso.	★★★☆☆ (Calidad moderada)

Rasiah et al.[116] **(Suiza, 2024)**	Estudio retrospectivo	ene 2012 – dic 2020	4393	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Pacientes hospitalizados ≥ 18 años con diagnóstico de EW identificado por CIE-10-GM: código E51.2. 2. Inclusión de hospitales generales o especializados (excluidas clínicas de rehabilitación y urgencias no trasladadas).	★★★★★ (Alta calidad)
Silva et al.[115] **(Portugal, 2022)**	Estudio retrospectivo	ene 2008 – dic 2020	41	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Pacientes con diagnóstico de EW en el Hospital de Braga (Portugal). 2. Valoración por Neurología durante la hospitalización y ≥ 2 criterios de Caine modificados.	★★★☆☆ (Calidad moderada)
Victor et al.[114] **(EE.UU., 1971)**	Estudio retrospectivo	ene 1950 – dic 1961	245	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Pacientes con diagnóstico de EW en hospitales de EE. UU. (Boston City, Massachusetts General, Cleveland Metropolitan). 2. Diagnóstico clínico por signos neurológicos característicos o confirmación post mortem de lesiones típicas de EW.	★★★☆☆ (Calidad moderada)
Yin et al.[113] **(China, 2019)**	Estudio retrospectivo	mar 2013 – mar 2018	17	No-ALC	1. Pacientes con EW no alcohólica en el Hospital Yijishan (Anhui, China). 2. Exclusión de EW relacionada con alcohol.	★★★★☆ (Alta calidad)
Zuccoli et al.[21] **(Italia, Argentina, España, 2009)**	Estudio retrospectivo	ene 1999 – dic 2008	56	Mixto (ALC y no-ALC)	1. Pacientes con EW identificados en múltiples centros mediante bases de datos neurológicas y neurorradiológicas. 2. Diagnóstico confirmado por mejoría clínica dentro del primer mes tras tratamiento con tiamina.	★★★★☆ (Alta calidad)

ALC: encefalopatía de Wernicke relacionada con el consumo excesivo de alcohol; no ALC: encefalopatía de Wernicke no relacionada con el consumo excesivo de alcohol; CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; RM: resonancia magnética; SK: síndrome de Korsakoff; MMAT: *Mixed Methods Appraisal Tool* (herramienta de evaluación metodológica).

4.1.2 Características demográficas y epidemiológicas

En el análisis combinado, el 65,4 % de los pacientes fueron varones, con una edad media global de 60,7 años (IC 95 %: 50,0–71,7). Entre los pacientes con consumo excesivo de alcohol, la proporción de varones alcanzó el 78,7 % (IC 95 %: 70,8–85,7), mientras que en los casos sin consumo excesivo fue del 52,6 % (IC 95 %: 47,5–57,6). La edad media también difirió significativamente entre ambos grupos: 55,2 años (IC 95 %: 54,9–55,6; DE = 11,2) en los pacientes con consumo excesivo y 63,5 años (IC 95 %: 61,9–65,0; DE = 16,3) en aquellos sin este antecedente.

Solo un estudio aportó datos poblacionales de incidencia, estimando una tasa de 5,4 casos por 100000 personas-año en la población con consumo excesivo y de 0,4 por 100000 personas-año en quienes no lo presentaban. La estancia hospitalaria media ponderada fue de 3,9 días (DE = 5,33), aunque con amplia variabilidad entre estudios, que osciló desde menos de 3 días hasta más de 20 días en series con complicaciones neurológicas graves o casos de curso prolongado.

4.1.3 Manifestaciones clínicas y comorbilidades

En el conjunto de estudios revisados, la tríada clásica de EW estuvo presente en el 32,7 % de los pacientes (IC 95 %: 19,2–47,7 %) (véase Anexo I; Tabla 2 y Figura 2). Según la etiología, la tríada clásica fue más frecuente en los casos asociados al consumo excesivo de alcohol (38,3 %; IC 95 %: 16,2–63,4 %; n = 4) que en los no relacionados con dicho consumo (27,1 %; IC 95 %: 7,2–52,3 %; n = 4). En el análisis de síntomas individuales, las alteraciones del estado mental fueron las más comunes (68,7 %; IC 95 %: 55,3–80,7 %; n = 9), seguidas de la ataxia (51,4 %; IC 95 %: 32,6–70,0 %; n = 9) y de las anomalías oculares (48,5 %; IC 95 %: 33,7–63,4 %; n = 9). El nistagmo se describió en tres estudios, con una prevalencia combinada del 70,9 % (IC 95 %: 44,0–92,0 %), mientras que las crisis epilépticas se documentaron en el 9,2 % (IC 95 %: 5,5–13,7 %; n = 3) y el coma en el 1,7 % (IC 95 %: 0,0–5,8 %; n = 3). El estupor, evaluado en tres series, apareció en el 7,2 % de los casos (IC 95 %: 1,6–15,8 %).

Respecto a las comorbilidades, la polineuropatía fue la más prevalente (36,8 %; IC 95 %: 12,2–65,5 %; n = 5), seguida de esteatosis hepática (22,1 %; IC 95 %: 4,1–48,7 %; n = 3), hipertensión arterial (16,1 %; IC 95 %: 6,1–29,4 %; n = 5) y cirrosis hepática (13,2 %;

IC 95 %: 4,3–25,7 %; n = 5). La diabetes mellitus, evaluada en dos estudios, se presentó entre el 8,7 % y el 11,5 % de los pacientes (véase Anexo I; Figura S2).

4.1.4 Hallazgos radiológicos

Ocho estudios (n = 705) aportaron información sobre RM, de los cuales 449 pacientes (63,7 %) disponían de datos radiológicos interpretables. Entre ellos, se identificaron lesiones típicas en 368 pacientes (82,0 %) y lesiones atípicas en 201 (44,8 %) (Tabla 2).

Las lesiones típicas se localizaron con mayor frecuencia en la región periacueductal (144; 31,1 %), seguida del tálamo (85; 18,9 %) y los cuerpos mamilares (79; 17,6 %). También se describieron lesiones en el tectum mesencefálico (41; 9,1 %).

Entre las lesiones atípicas, las áreas más afectadas fueron el cerebelo (68; 15,1 %), la sustancia blanca periventricular (26; 5,8 %), la corteza cerebral (20; 4,5 %) y el mesencéfalo (21; 4,7 %). Además, se notificaron casos aislados con afectación del vermis cerebeloso, la médula oblongada, el puente dorsal, diversos núcleos de nervios craneales y el hipocampo, aunque en proporciones menores.

Tabla 2. Distribución de las lesiones típicas y atípicas identificadas por resonancia magnética.

Estudio (País, año)	Imagen (N, %)
Shah et al.[120] **(India, 2017)**	**RM** (20, 40 %) • **Normal** (4, 20 %). • **Lesiones típicas:** tálamo (11, 55 %), región periacueductal (9, 45 %), tectum (3, 15 %). • **Lesiones atípicas:** cerebelo (2, 10 %), ganglios basales (2, 10 %), sustancia blanca periventricular (2, 10 %).
Antunez et al.[68] **(España, 1998)**	**RM (**15, 100 %) • **Lesiones típicas:** cuerpos mamilares (6, 40 %), tálamo (7, 46,7 %), región periacueductal (6, 40 %). • **Lesiones atípicas:** corteza cerebral (14, 93,3 %), cerebelo (15, 100 %), vermis (15, 100 %). • **Otros:** atrofia córtico-subcortical (14, 93,3 %).
Chamorro et al.[36] **(España, 2017)**	**RM** (252, 53,8 %) • **Normal (**35, 13,9 %) • **Lesiones típicas:** cuerpos mamilares (32, 12,7 %), tálamo (35, 13,9 %), región periacueductal (64, 25,4 %), hipotálamo (4, 1,6 %). • **Lesiones atípicas:** mesencéfalo (20, 7,9 %), cerebelo (42, 16,7 %), sustancia blanca periventricular (3, 1,2 %). • **Otros:** atrofia córtico-subcortical (173, 68,7 %).
Ha et al.[119] **(Corea, 2012)**	**RM (**23, 95,8 %) • **Normal (**1, 4,3 %) • **Lesiones típicas:** región periacueductal (21, 91,3 %), tálamo (19, 82,6 %), tectum (17, 73,9 %), cuerpos mamilares (12, 52,2 %), sustancia gris periventricular del cuarto ventrículo (6, 26,1 %). • **Lesiones atípicas:** cerebelo (3, 13 %), médula dorsal (18, 78,3 %), corteza cerebral (5, 21,7 %), bulbo raquídeo (5, 21,7 %), sustancia blanca periventricular (20, 87 %), ganglios basales (1, 4,3 %).
Harper et al.[105] **(Australia, 1983)**	N/A
Kitaguchi et al.[118a] **(Japón/EE.UU., 2023)**	**RM** (34, 100 %)* • **Lesiones típicas:** cuerpos mamilares (5, 14,7 %), tectum (1, 2,9 %), hipotálamo (1, 2,9 %). • **Lesiones atípicas:** bulbo raquídeo (3, 8,8 %), NNC (1, 2,9 %).
Kitaguchi et al.[118b] **(Japón/EE.UU., 2023)**	
Lana et al.[117] **(Brasil, 1990)**	N/A

Rasiah et al.[116] **(Suiza, 2024)**	N/A
Silva et al.[115] **(Portugal, 2022)**	**RM** (36, 87,8 %) • **Lesiones típicas:** cuerpos mamilares (9, 25 %), tálamo (7, 19,4 %), región periacueductal (7, 19,4 %), hipotálamo (4, 11,1 %). • **Lesiones atípicas:** bulbo raquídeo (3, 8,3 %), cerebelo (2, 5,6 %), ganglios basales (1, 2,8 %), sustancia blanca periventricular (1, 2,8 %).
Victor et al.[114] **(EE.UU., 1971)**	N/A
Yin et al.[113] **(China, 2019)**	**RM** (13, 76,5 %) • **Lesiones típicas:** tálamo (6, 46,2 %), región periacueductal (4, 30,8 %). • **Lesiones atípicas:** hipocampo (1, 7,7 %), protuberancia dorsal (2, 15,4 %), mesencéfalo (1, 7,7 %), bulbo raquídeo (1, 7,7 %).
Zuccoli et al.[21] **(Italia, Argentina, España, 2009)**	**RM (**56, 100 %) • **Lesiones típicas:** región periacueductal (33, 58,9 %), cuerpos mamilares (25, 44,6 %), tectum (20, 35,7 %), sustancia gris periventricular del cuarto ventrículo (4, 7,1 %). • **Lesiones atípicas:** NNC (10, 17,9 %), cerebelo (4, 7,1 %), vermis (2, 3,6 %), corteza cerebral (1, 1,8 %).

*Los datos de afectación anatómica en la RM se presentan como resultados globales para el total de la población del estudio (n = 34) y no se diferencian entre los grupos definidos.
N/A: no disponible; RM: resonancia magnética; NNC: núcleos de nervios craneales (VI: abducens; VII: facial; VIII: vestibulococlear; XII: hipogloso).

4.1.5 Pronóstico y mortalidad

La mortalidad global agrupada fue del 5,1 % (IC 95 %: 2,3–8,8 %). Tres investigaciones aportaron datos estratificados según el consumo de alcohol, mostrando una tendencia a mayor mortalidad en los casos sin consumo excesivo. En las series con antecedente de consumo excesivo de alcohol, la mortalidad osciló entre 3,2 % y 5,1 %, mientras que en las cohortes sin dicho antecedente alcanzó hasta 8,8 %, aunque un estudio no registró ningún fallecimiento.

En cuanto a la evolución clínica, la recuperación completa se estimó en el 56,8 % de los pacientes (IC 95 %: 32,2–79,8 %; n = 5), mientras que la recuperación parcial se observó en el 37,1 % (IC 95 %: 19,6–56,3 %; n = 5). La ausencia de mejoría clínica fue poco frecuente, con porcentajes del 8,7 % y 9,8 % en los dos estudios que reportaron este desenlace. Por etiología, la recuperación completa osciló entre el 22,6 % y el 52,3 % en los pacientes con consumo excesivo y entre el 17,6 % y el 82,4 % en los pacientes sin dicho antecedente. La recuperación parcial mostró una amplia variabilidad (46,7–62,2 % y 17,6–73,5 %, respectivamente). La progresión a SK se notificó en tres estudios, con frecuencias comprendidas entre 2 % y 12,7 %, dependiendo del tipo de población: 1 caso (2,0 %) y 2 casos (11,8 %) en cohortes sin consumo excesivo y 31 casos (12,7 %) en series predominantemente asociadas al consumo excesivo.

4.2 Artículo II. Estudio epidemiológico nacional de la encefalopatía de Wernicke (2016-2022)

4.2.1 Características epidemiológicas

Durante el periodo 2016–2022 se registraron en España 2477 ingresos hospitalarios con diagnóstico principal de EW en el CMBD. De ellos, 1864 correspondieron a varones (75,2 %) con una edad media global de 58,2 años (DE = 11,0).

La tasa anual cruda de hospitalización por 100000 habitantes aumentó un 128,9 % a lo largo del periodo, pasando de 0,45 en 2016 (n = 211) a 1,03 en 2022 (n = 495). El modelo de regresión de Poisson con término de compensación poblacional evidenció un incremento anual medio del 16 % (IRR por año = 1,16; IC 95 %: 1,14–1,18; $p < 0,001$). En población adulta (mayor de 18 años), las tasas pasaron de 0,56 en 2016 a 1,27 en 2022 (Tabla 3).

Las tasas de hospitalización mostraron asimismo una variabilidad territorial marcada entre comunidades autónomas, con valores más elevados en Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia, y más bajos en La Rioja, Extremadura y Cantabria. Los resultados detallados por comunidad se presentan en la Tabla S1 y Figuras S1–S7 del Anexo II.

Tabla 3. Frecuencia y tasa anual cruda de ingresos por encefalopatía de Wernicke en España (2016–2022).

Año	N (2477)	Porcentaje (%)	IC 95 %	Tasa anual cruda[1]	Tasa anual cruda en adultos (> 18 años) [2]
2016	211	8,5	7,5 – 9,7	0,45	0,56
2017	234	9,4	8,4 – 10,7	0,50	0,62
2018	325	13,1	11,8 – 14,5	0,69	0,85
2019	327	13,2	11,9 – 14,6	0,69	0,85
2020	398	16,1	14,6 – 17,6	0,84	1,03
2021	487	19,7	18,1 – 21,2	1,02	1,25
2022	495	20,0	18,4 – 21,6	1,03	1,27

[1]Tasa cruda por 100000 habitantes, basada en la población media del año (1 de julio del año correspondiente), según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), disponible en: https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=10256.
[2]Tasa cruda por 100000 habitantes, basada en la población media anual excluyendo menores de 18 años, según datos del INE, disponible en: https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=10256.

En el análisis estratificado por sexo, los varones mostraron edades medias ligeramente superiores a las de las mujeres en la mayoría de los años del estudio. En los primeros, la edad media permaneció estable (59,3 años en 2016; 59,1 años en 2022), mientras que en las mujeres aumentó de 54,4 a 56,5 años. Las diferencias por sexo fueron estadísticamente significativas en 2016, 2018, 2021 y 2022 ($p < 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Edad media de los ingresos por encefalopatía de Wernicke por año y sexo (2016–2022).

Año	N	Total (2477)		Varones (1864)		Mujeres (613)		Valor *p*[1]
		Media (DE)	IC 95 %	Media (DE)	IC 95 %	Media (DE)	IC 95 %	
2016	211	57,8 (11,4)	56,2 – 59,3	59,3 (11,0)	57,5 – 61,0	54,4 (11,7)	51,5 – 57,3	0,0043
2017	234	58,3 (11,1)	56,9 – 59,7	58,7 (10,5)	57,1 – 60,3	57,2 (12,6)	54,0 – 60,4	0,4035
2018	325	58,4 (11,3)	57,2 – 59,6	59,2 (10,7)	57,8 – 60,6	56,1 (12,7)	53,3 – 58,9	0,0483
2019	327	58,1 (10,7)	57,0 – 59,3	58,2 (10,7)	56,9 – 59,5	57,8 (11,0)	55,0 – 60,6	0,7536
2020	398	58,2 (10,5)	57,1 – 59,2	58,6 (10,2)	57,4 – 59,7	56,8 (11,5)	54,4 – 59,2	0,1499
2021	487	57,9 (11,0)	56,9 – 58,9	58,9 (10,4)	57,8 – 60,0	54,8 (12,1)	52,6 – 57,0	0,0012
2022	495	58,5 (10,2)	57,5 – 59,4	59,1 (9,5)	58,2 – 60,1	56,5 (11,9)	54,4 – 58,6	0,0242

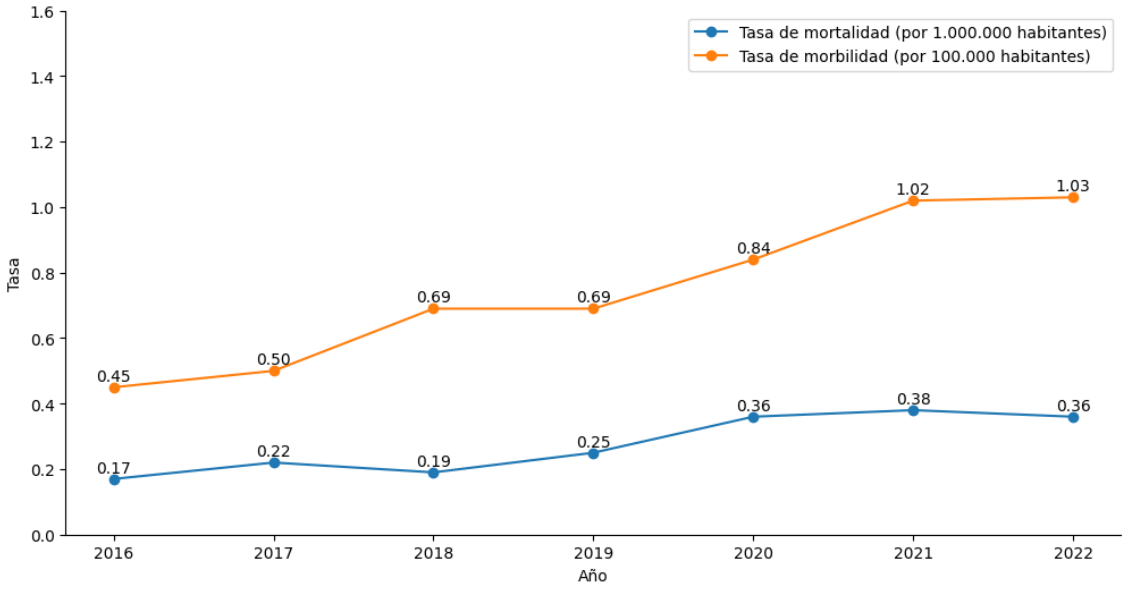
[1] Se utilizó la prueba *t* para comparar la edad media entre sexos. En 2018, 2021 y 2022 se aplicó la prueba *t* de Welch (varianzas desiguales).

4.2.2 Evolución temporal de incidencia y mortalidad

La Figura 2 representa la evolución de las tasas anuales crudas de incidencia (por 100000 habitantes) y de mortalidad poblacional (por millón de habitantes) por EW en España entre 2016 y 2022. La incidencia cruda aumentó de 0,45 casos por 100000 habitantes en 2016 a 1,03 en 2022, confirmando la tendencia ascendente identificada mediante el modelo de Poisson.

La tasa poblacional de mortalidad también mostró un incremento significativo en el periodo analizado, con un IRR = 1,15 por año (IC 95 %: 1,04–1,28; p = 0,008), manteniéndose no obstante en valores absolutos bajos, entre 0,17 y 0,38 muertes por millón de habitantes.

Figura 2. Tendencias de incidencia cruda (por 100000) y mortalidad cruda (por 1000000) por encefalopatía de Wernicke en España (2016–2022).



4.2.3 Resultados clínicos y de carga hospitalaria

El alta a domicilio fue el desenlace más frecuente, con 1868 ingresos (75,4 %), aunque esta proporción descendió de forma sostenida a lo largo del periodo (de 83,9 % en 2016 a 74,1 % en 2022). En paralelo, los traslados a centros sociosanitarios aumentaron significativamente, pasando de 6 casos (2,8 %) a 55 (11,1 %). La mortalidad intrahospitalaria se mantuvo estable, con 91 fallecimientos (3,7 %) durante el periodo analizado. Los traslados a otros hospitales y las altas voluntarias fueron infrecuentes y no mostraron variaciones relevantes (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los tipos de alta hospitalaria en los ingresos con diagnóstico principal de encefalopatía de Wernicke (2016–2022).

Tipo de alta	2016 (n = 211)		2017 (n = 234)		2018 (n = 325)		2019 (n = 327)		2020 (n = 398)		2021 (n = 487)		2022 (n = 495)	
	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %
Alta a domicilio	177 (83,9)	78,2 – 88,5	186 (79,5)	73,7 – 84,4	238 (73,2)	68,0 – 77,9	239 (73,1)	67,9 – 77,8	291 (73,1)	68,4 – 77,4	370 (76,0)	71,9 – 79,7	367 (74,1)	70,0 – 77,9
Traslado a centro sociosanitario / residencia	6 (2,8)	1,0 – 6,0	14 (6,0)	3,9 – 10,8	35 (10,8)	7,6 – 14,6	37 (11,3)	8,0 – 15,2	46 (11,6)	8,5 – 15,1	40 (8,2)	5,9 – 11,0	55 (11,1)	8,4 – 14,2
Traslado a otro hospital	16 (7,6)	4,4 – 12,0	14 (6,0)	3,9 –10,8	25 (7,7)	5,0 – 11,1	17 (5,2)	3,0 – 8,1	24 (6,0)	3,9 – 8,8	30 (6,2)	4,1 – 8,6	29 (5,9)	3,9 – 8,3
Fallecimiento	8 (3,8)	1,6 – 7,3	10 (4,3)	2,0 – 7,7	9 (2,8)	1,2 – 5,1	12 (3,7)	1,9 – 6,3	17 (4,3)	2,5 – 6,7	18 (3,7)	2,2 – 5,7	17 (3,4)	2,0 – 5,4
Otros	1 (0,5)	0,0 – 2,6	3 (1,3)	0,2 – 3,7	6 (1,9)	0,6 – 3,9	10 (3,1)	1,4 – 5,5	14 (3,5)	1,9 – 5,8	20 (4,1)	2,5 – 6,2	16 (3,2)	1,8 – 5,1
Alta voluntaria	3 (1,4)	0,3 – 4,0	6 (2,6)	0,9 – 5,4	10 (3,1)	1,4 – 5,5	10 (3,1)	1,4 – 5,5	5 (1,3)	0,4 – 2,9	8 (1,6)	0,7 – 3,2	9 (1,8)	0,8 – 3,4
Sin información			1 (0,4)	0,0 – 2,3	2 (0,6)	0,0 – 2,2	2 (0,6)	0,6 – 3,9	1 (0,2)	0,0 – 1,3	1 (0,2)	0,0 – 1,1	2 (0,4)	0,0 – 1,4

La estancia hospitalaria media fue de 19,0 días (DE = 36,5), con una notable variabilidad interanual. No se observaron diferencias globales por sexo, aunque en 2017 y 2019 las mujeres presentaron estancias significativamente más prolongadas ($p < 0,005$) (véase Anexo II; Tabla S4). El coste medio por episodio fue de 5362 euros (IC 95 %: 5150–5574), sin diferencias significativas por sexo ni tendencia temporal consistente. El coste total estimado de la EW en el periodo alcanzó 13,08 millones de euros (véase Anexo II; Tabla S10-11).

Los indicadores APR–DRG mostraron una distribución heterogénea. En el SOI, la categoría moderada fue la más frecuente (1183; 47,8 %), seguida de grave (658; 26,6 %) y extrema (159; 6,4 %). En cuanto al ROM, predominó el riesgo bajo (1295; 52,3 %), seguido de moderado (756; 30,5 %), alto (317; 12,8 %) y extremo (109; 4,4 %). En el análisis temporal, se observó una reducción significativa de los casos con riesgo bajo (de 63,0 % en 2016 a 50,9 % en 2022; $p = 0,005$) y un incremento paralelo de los casos con riesgo alto (de 10,4 % a 15,2 %; $p = 0,004$). El riesgo extremo también mostró un aumento discreto (de 3,3 % a 5,1 %), aunque sin alcanzar significación estadística (véase Anexo II; Tabla S6-9).

4.2.4 Factores asociados a la mortalidad hospitalaria

Se analizaron los factores clínicos y de severidad asociados con la mortalidad intrahospitalaria mediante modelos de regresión logística univariante y multivariante. El análisis inicial incluyó variables sociodemográficas y las diez comorbilidades principales registradas en la base de datos (enfermedad hepática alcohólica, diabetes mellitus, fibrilación auricular, obesidad, insuficiencia cardiaca, malnutrición, cirugía gastrointestinal, cáncer, infección activa al ingreso y trastorno psiquiátrico), junto con los indicadores de gravedad SOI y ROM (véase Anexo II; Tabla S12).

En el análisis univariante, la malnutrición se observó en 537 pacientes (22,5 %) entre los supervivientes y en 30 (33,0 %) entre los no supervivientes ($p = 0,020$); la presencia de cáncer, en 206 (8,6 %) y 15 (16,5 %), respectivamente ($p = 0,010$); y la infección activa al ingreso, en 111 (4,7 %) y 20 (22,0 %) ($p < 0,001$). La mortalidad aumentó de forma progresiva con las categorías superiores de los índices SOI y ROM ($p < 0,001$ para ambos), alcanzando los valores más elevados en los grupos clasificados como de

gravedad extrema (SOI: 37,4 % frente a 5,2 %) y de riesgo extremo de mortalidad (ROM: 33,0 % frente a 3,3 %).

Dado el alto grado de correlación entre ambos indicadores (r = 0,715; ρ = 0,681; p < 0,001), solo el índice ROM se incorporó a los modelos multivariantes para evitar colinealidad. Se desarrollaron tres modelos de regresión logística: el Modelo 1, que incluyó únicamente las comorbilidades clínicas; el Modelo 2, que añadió el índice ROM a dichas comorbilidades; y el Modelo 3, que consideró exclusivamente el ROM (Tabla 6).

En el Modelo 1, la malnutrición (OR = 1,64; IC 95 %: 1,04–2,58), el cáncer (OR = 2,11; IC 95 %: 1,18–3,79) y la infección activa al ingreso (OR = 5,79; IC 95 %: 3,39–9,89) se asociaron de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria. Tras incorporar el ROM en el Modelo 2, la capacidad explicativa del modelo aumentó de manera notable (R^2 de Nagelkerke = 0,216 frente a 0,062 en el Modelo 1; AUC = 0,826 frente a 0,641).

Tomando como referencia la categoría de riesgo bajo, las OR ajustadas fueron 3,45 (IC 95 %: 1,6–7,4; p = 0,001) para el riesgo moderado, 11,76 (IC 95 %: 5,6–24,8; p < 0,001) para el riesgo alto, y 38,76 (IC 95 %: 17,6–85,5; p < 0,001) para el riesgo extremo. En este modelo, la infección activa al ingreso mantuvo una asociación casi significativa (p = 0,056), mientras que la malnutrición y el cáncer perdieron relevancia estadística. El Modelo 3, que incluyó únicamente el índice ROM, mostró un rendimiento similar (AUC = 0,823) y una adecuada calibración (prueba de Hosmer–Lemeshow, p = 1,000).

Tabla 6. Modelos de regresión logística multivariable para predecir la mortalidad hospitalaria.

Variables	Modelo 1: comorbilidades clínicas	Modelo 2: comorbilidades y ROM	Modelo 3: solo ROM
Malnutrición	1,64 (1,04–2,58); $p = 0,034$	1,05 (0,65–1,69); $p = 0,846$	—
Cáncer	2,11 (1,18–3,79); $p = 0,012$	1,57 (0,86–2,90); $p = 0,145$	—
Infección	5,79 (3,39–9,89); $p < 0,001$	1,80 (0,98–3,30); $p = 0,056$	—
ROM moderado	—	3,45 (1,61–7,40); $p = 0,001$	3,67 (1,72–7,84); $p < 0,001$
ROM mayor	—	11,76 (5,58–24,79); $p < 0,001$	13,43 (6,49–27,79); $p < 0,001$
ROM extremo	—	38,76 (17,58–85,48); $p < 0,001$	48,80 (23,03–103,39); $p < 0,001$
–2 log-verosimilitud	738,4	630,8	635,9
R^2 Nagelkerke	0,062	0,216	0,209
Hosmer–Lemeshow χ^2 (p)	1,21 ($p = 0,547$)	5,08 ($p = 0,407$)	0,00 ($p = 1,000$)
AIC	746,4	644,8	643,9
AUC	0,641	0,826	0,823

Los datos se expresan como odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95 % (IC). El Modelo 1 incluye comorbilidades clínicas; el Modelo 2 añade el índice de riesgo de mortalidad (*Risk of Mortality*, ROM) del sistema APR–DRG; y el Modelo 3 incluye únicamente el ROM. El ajuste se evaluó mediante la prueba de Hosmer–Lemeshow y la discriminación mediante el área bajo la curva ROC (AUC). La multicolinealidad se analizó con el factor de inflación de la varianza (VIF), sin detectarse colinealidad relevante (todos los VIF < 1,2 en los Modelos 1 y 2).
AIC = criterio de información de Akaike.

4.3 Artículo III. Estudio comparativo nacional de la encefalopatía de Wernicke según el antecedente de consumo excesivo de alcohol

4.3.1 Población, tendencias y diferencias geográficas

Entre 2016 y 2023 se registraron 2704 casos con diagnóstico principal de EW. De ellos, 2275 (84,1 %) correspondieron a pacientes con antecedente de consumo excesivo de alcohol, mientras que 429 (15,9 %) se clasificaron como pacientes sin dicho antecedente. La edad media fue mayor en este último grupo (62,3 años; DE = 14,6) que en el grupo con consumo excesivo (58,0 años; DE = 9,9; $p < 0,001$). El predominio masculino se observó en ambos grupos, aunque resultó más marcado entre los pacientes con consumo excesivo (1777 varones; 78,1 %) que entre aquellos sin consumo (256 varones; 59,7 %; $p < 0,001$) (Tabla 7).

Tabla 7. Características demográficas, clínicas y hospitalarias de los pacientes con encefalopatía de Wernicke, estratificadas según el antecedente de consumo excesivo de alcohol.

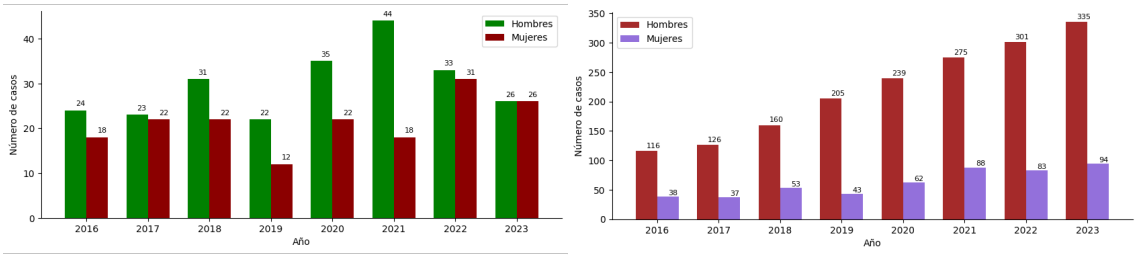
Variable		EW con consumo excesivo (n = 2275)		EW sin consumo excesivo (n = 429)		
		N (%)	IC 95 %	N (%)	IC 95 %	Valor *p*
Edad, media		58,0 (9,9)	57,6 – 58,4	62,3 (14,6)	60,0 – 63,7	< 0,001
Sexo masculino		1777 (78,1)	76,4 – 79,8	256 (59,7)	55,0 – 64,2	< 0,001
Estancia media, días		19,4 (36,6)	17,9 – 20,9	21,5 (40,5)	17,7 – 25,3	0,280
Ingreso urgente		1479 (65,0)	63,0 – 66,9	275 (64,1)	59,5 – 68,5	0,718
Nacidos en España		1616 (71,0)	69,1 – 72,9	323 (75,3)	71,0 – 79,1	0,072
Servicio hospitalario	Medicina interna	1358 (59,7)	57,7 – 61,7	178 (41,5)	36,9 – 46,2	< 0,001
	Neurología	683 (30,0)	28,2 – 31,9	180 (42,0)	37,4 – 46,7	< 0,001
	Gastroenterología	56 (2,5)	1,9 – 3,2	4 (0,9)	0,4 – 2,4	0,049
	Psiquiatría	33 (1,5)	1,0 – 2,0	10 (2,3)	1,3 – 4,2	0,181
Pruebas diagnósticas	RM	828 (36,4)	34,4 – 38,4	161 (40,1)	33,1 – 42,2	0,146
	TC	932 (41,0)	39,0 – 43,0	177 (37,5)	36,7 – 46,0	0,183
	Punción lumbar	280 (12,3)	11,0 – 13,7	85 (19,8)	16,3 – 23,8	< 0,001
	EEG	195 (8,6)	7,5 – 9,8	54 (12,6)	9,8 – 16,1	0,008
SOI	Leve	428 (18,8)	17,3 – 20,5	86 (20,0)	16,5 – 24,1	0,550
	Moderado	1100 (48,4)	46,3 – 50,4	197 (45,9)	41,3 – 50,7	0,355
	Mayor	606 (26,6)	24,9 – 28,5	106 (24,7)	20,9 – 29,0	0,405
	Extremo	141 (6,2)	5,3 – 7,3	40 (9,3)	6,9 – 12,4	0,017
ROM	Bajo	1201 (52,8)	50,7 – 54,8	201 (46,9)	42,2 – 51,6	0,024
	Moderado	692 (30,4)	28,6 – 32,3	135 (31,4)	27,3 – 36,0	0,665

Alto	285 (12,5)	11,2 – 14,0	64 (14,9)	11,9 – 18,6	0,175
Extremo	97 (4,3)	3,5 – 5,2	29 (6,8)	4,7 – 9,5	0,024
Fallecimiento hospitalario	76 (3,3)	2,7 – 4,2	27 (6,3)	4,4 – 9,0	0,003
Alta a domicilio	1725 (75,8)	74,0 – 77,5	319 (74,4)	70,0 – 78,3	0,517
Alta voluntaria	36 (1,6)	1,1 – 2,2	5 (1,2)	0,5 – 2,8	0,517
Traslado a un centro sociosanitario	240 (10,5)	9,4 – 11,9	37 (8,6)	6,3 – 11,7	0,228
Traslado a otro hospital	134 (5,9)	5,0 – 7,0	29 (6,8)	4,7 – 9,6	0,487
Desconocido	2 (0,1)	0,1 – 0,4	1 (0,2)	0,1 – 1,2	0,407
Otros destinos	62 (2,7)	2,1 – 3,5	11 (2,6)	1,5 – 4,6	0,850

EW con consumo excesivo = encefalopatía de Wernicke asociada a consumo excesivo de alcohol; EW sin consumo excesivo = encefalopatía de Wernicke sin antecedente de consumo excesivo de alcohol; DE = desviación estándar; IC = intervalo de confianza; SOI = gravedad de la enfermedad (*severity of illness*); ROM = riesgo de mortalidad (*risk of mortality*); RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada; EEG = electroencefalograma.
Las variables se presentan como media (DE) y como frecuencias absolutas (porcentajes).

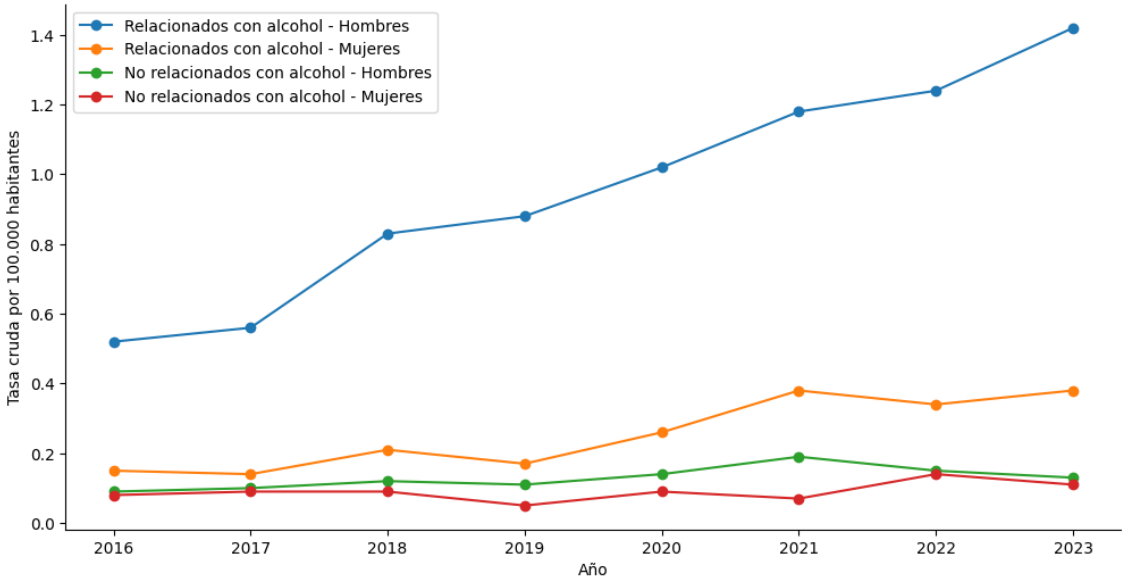
El número anual de hospitalizaciones aumentó de forma sostenida, pasando de 196 casos en 2016 a 488 en 2023. Este incremento fue especialmente notable en el grupo con consumo excesivo (de 154 a 429), mientras que el grupo sin consumo mostró un ascenso más moderado (de 42 a 59) (Figura 3).

Figura 3. Tendencia anual del número de hospitalizaciones por encefalopatía de Wernicke en España (2016–2023), estratificada según el antecedente de consumo excesivo de alcohol.



Las tasas crudas por 100000 habitantes reflejaron un patrón similar: en el grupo con consumo excesivo aumentaron de 0,33 (2016) a 0,89 (2023), mientras que en el grupo sin consumo se mantuvieron estables (0,09–0,14). Según el sexo, los varones con consumo excesivo superaron 1,00 por 100000 habitantes a partir de 2020 (hasta 1,42 en 2023), en valores claramente superiores a los observados en mujeres (0,16–0,38). En el grupo sin consumo excesivo, las tasas fueron bajas y similares entre sexos, sin superar 0,20 en ningún año (Figura 4).

Figura 4. Tasas anuales crudas por 100000 habitantes (2016–2023), por sexo y diferenciando casos con y sin consumo excesivo de alcohol.



4.3.2 Características clínicas, uso de pruebas y servicio responsable

La mayoría de los ingresos fueron urgentes, con proporciones similares en ambos grupos: 1479 (65,0 %) en el grupo con consumo excesivo y 275 (64,1 %) en el grupo sin consumo. La estancia media fue de 19,4 días (DE = 36,6) en el primer grupo y 21,5 días (DE = 40,5) en el segundo (Tabla 7).

En cuanto al servicio responsable, en los pacientes con consumo excesivo predominó Medicina Interna (1358; 59,7 %), seguida de Neurología (683; 30,0 %). En los pacientes sin consumo excesivo la distribución fue diferente, con mayor frecuencia de ingresos a cargo de Neurología (180; 42,0 %) que de Medicina Interna (178; 41,5 %).

Respecto a las pruebas diagnósticas, la RM se realizó en 828 (36,4 %) del grupo con consumo excesivo y en 161 (37,5 %) del grupo sin consumo; la TC, en 932 (41,0 %) y 177 (41,3 %), respectivamente. La PL fue más frecuente en el grupo sin consumo (85; 19,8 %) que en el grupo con consumo (280; 12,3 %; $p < 0{,}001$), patrón que también se observó con el EEG (54; 12,6 % frente a 196; 8,6 %; $p = 0{,}008$).

4.3.3 Factores precipitantes y comorbilidades

En el grupo con consumo excesivo, además de la propia ingesta como factor principal, se identificaron con frecuencia malnutrición (532; 23,4 %), trastornos psiquiátricos (195;

8,6 %), cáncer (178; 7,8 %) e infección activa (117; 5,1 %). También se registraron vómitos prolongados (108; 4,7 %), ayuno o inanición (66; 2,9 %) y cirugía gastrointestinal (54; 2,4 %). Otras causas menos frecuentes fueron enfermedad digestiva (11; 0,5 %), alteraciones tiroideas (10; 0,4 %) y diálisis (3; 0,1 %); no se documentaron episodios vinculados a nutrición parenteral ni a hiperémesis gravídica. En este grupo, 1001 (44,0 %) no presentaron otros factores precipitantes además del consumo de alcohol; 206 presentaron dos factores, 22 presentaron tres y 4 presentaron cuatro factores concurrentes (véase Anexo III; Tabla 3).

En el grupo sin consumo excesivo, los factores más comunes fueron malnutrición (120; 28,0 %), cáncer (60; 14,0 %), infección (62; 14,6 %) y trastornos psiquiátricos (46; 10,7 %), seguidos de cirugía gastrointestinal (44; 10,2 %), vómitos persistentes (18; 4,2 %), ayuno/restricción prolongada (18; 4,2 %), enfermedad gastrointestinal (11; 2,6 %) y diálisis (7; 1,6 %). En este subgrupo, 150 (35,0 %) no presentaron factores adicionales; 61 presentaron dos, 19 tres y 4 cuatro precipitantes simultáneos (véase Anexo III; Tabla 4).

En relación con las neoplasias, se identificaron 211 (9,3 %) casos en el grupo con consumo y 72 (16,8 %) en el grupo sin consumo. En el primero destacaron tumores de cavidad oral, colon, mama y próstata; en el segundo, tumores digestivos y ginecológicos, en concordancia con mecanismos de malabsorción y desnutrición descritos en la literatura. Los detalles completos se presentan en Tabla S7 del Anexo III.

4.3.4 Gravedad clínica (APR-DRG) y resultados hospitalarios

Los indicadores APR-DRG mostraron un perfil más desfavorable en los pacientes sin consumo excesivo. El SOI extremo se observó en 40 (9,3 %) de este grupo, frente a 141 (6,2 %) en el grupo con consumo (p = 0,017). Las categorías leve, moderada y grave presentaron proporciones similares entre grupos, con predominio de moderada (1100; 48,4 % en el grupo con consumo y 197; 45,9 % en el grupo sin consumo). El ROM presentó una distribución comparable, aunque las categorías de riesgo alto y extremo fueron más frecuentes en los pacientes sin consumo (64; 14,9 % y 29; 6,8 %, respectivamente) que en los pacientes con consumo (285; 12,5 % y 97; 4,3 %; p = 0,024). La mortalidad intrahospitalaria global fue de 103 (3,8 %), con mayor frecuencia en el grupo sin consumo (27; 6,3 %) que en el grupo con consumo (76; 3,3 %; p = 0,003). La mayoría de los pacientes fueron dados de alta a su domicilio, tanto en el grupo con

consumo (1725; 75,8 %) como en el grupo sin consumo (319; 74,4 %); las transferencias a centros sociosanitarios se registraron en 240 (10,5 %) y 37 (8,6 %), respectivamente.

4.3.5 Reingresos

Se identificaron 141 (5,2 %) pacientes con al menos un reingreso por EW entre 2016–2023. La mayoría presentó dos ingresos (114; 80,9 %), seguidos de tres (22; 15,6 %) y cuatro (5; 3,5 %). Los reingresos fueron más frecuentes en el grupo con consumo excesivo de alcohol (121; 85,8 %). En este subgrupo se registraron 6 fallecimientos (5,0 %); no se notificaron muertes entre los pacientes sin dicho antecedente. Desde el punto de vista sociodemográfico, los varones predominaron entre los reingresados con consumo excesivo de alcohol (98; 81,0 %), mientras que en el grupo sin dicho antecedente el predominio correspondió a mujeres (8 varones; 40,0 %) (véase Anexo III; Tabla S8-9).

Entre los factores predisponentes de reingreso, en el grupo con consumo destacaron la malnutrición (45; 37,2 %) y los antecedentes psiquiátricos (13; 10,7 %). En el grupo sin consumo fueron más frecuentes cirugía gastrointestinal, infección y antecedentes psiquiátricos (4 casos cada uno; 20,0 %). Distribución completa en Tabla S10 del Anexo III.

4.3.6 Factores asociados con la mortalidad hospitalaria según el consumo excesivo de alcohol

Se evaluó la asociación entre el consumo excesivo de alcohol, las comorbilidades específicamente relacionadas con el alcohol (hepatopatía alcohólica, pancreatitis crónica alcohólica, cardiomiopatía alcohólica, polineuropatía alcohólica, encefalopatía alcohólica y miopatía alcohólica) y la mortalidad intrahospitalaria mediante modelos de regresión logística. La edad y el sexo, aunque incluidos en la fase exploratoria, no mostraron asociación independiente con el desenlace y no mejoraron el ajuste de los modelos, por lo que fueron excluidos de las especificaciones finales. Entre las comorbilidades relacionadas con el alcohol, únicamente la hepatopatía y la polineuropatía alcohólicas presentaron un número suficiente de fallecimientos para garantizar estimaciones estables; el resto de las complicaciones se excluyeron al generar intervalos de confianza no estimables o falta de convergencia en los modelos.

Se desarrollaron cuatro modelos principales (Tabla 8). En todos los modelos que incluyeron el índice ROM, la categoría de referencia fue ROM Bajo. En el Modelo A,

que incluyó el consumo de alcohol y el índice ROM, este último mostró una asociación progresiva con la mortalidad hospitalaria. Tomando como referencia la categoría de riesgo bajo, las OR ajustadas fueron 3,67 (IC 95 %: 1,72–7,83) para ROM moderado, 13,22 (IC 95 %: 6,39–27,37) para ROM mayor y 47,81 (IC 95 %: 22,54–101,40) para ROM extremo ($p < 0,001$ en todos los casos). El consumo de alcohol no se asoció de forma significativa con la mortalidad (OR = 0,73; IC 95 %: 0,44–1,24; $p = 0,247$). El modelo mostró un buen ajuste (Hosmer–Lemeshow $p = 0,829$), un R^2 de Nagelkerke de 0,211 y un AUC de 0,818.

En el Modelo B, que incluyó las comorbilidades relacionadas con el alcohol junto con el ROM, ninguna de las dos complicaciones mostró asociación independiente con la mortalidad: hepatopatía alcohólica (OR = 0,63; IC 95 %: 0,31–1,26; $p = 0,188$) y polineuropatía alcohólica (OR = 0,37; IC 95 %: 0,13–1,05; $p = 0,061$). Las categorías superiores del ROM mantuvieron una fuerte asociación con el desenlace, con OR de 3,83 (IC 95 %: 1,79–8,19) para ROM moderado, 14,01 (IC 95 %: 6,75–29,05) para ROM mayor y 51,49 (IC 95 %: 24,18–109,65) para ROM extremo ($p < 0,001$). El modelo presentó un R^2 de 0,219, un AUC de 0,829 y un buen ajuste (Hosmer–Lemeshow $p = 0,665$).

En ausencia de ROM, el Modelo C, que incluyó únicamente el consumo de alcohol, mostró una asociación marginal entre alcohol y menor mortalidad (OR = 0,61; IC 95 %: 0,37–1,00; $p = 0,048$), con un poder explicativo muy limitado ($R^2 = 0,005$ y AUC = 0,540). El Modelo D, que incluyó hepatopatía y polineuropatía alcohólicas sin ROM, mostró que ninguna de ambas comorbilidades se asoció con la mortalidad hospitalaria: hepatopatía alcohólica (OR = 0,92; IC 95 %: 0,47–1,80; $p = 0,807$) y polineuropatía alcohólica (OR = 0,37; IC 95 %: 0,14–1,02; $p = 0,054$). El rendimiento global del modelo fue bajo ($R^2 = 0,008$; AUC = 0,534).

Para analizar si el comportamiento del ROM difería según el consumo de alcohol, se desarrollaron dos modelos estratificados (Tabla 9). En los pacientes con consumo excesivo de alcohol (Modelo E), el ROM mostró nuevamente una asociación progresiva con la mortalidad: OR = 4,54 (IC 95 %: 1,89–10,93) para ROM moderado, OR = 14,88 (IC 95 %: 6,28–35,25) para ROM mayor y OR = 55,20 (IC 95 %: 22,71–134,18) para ROM extremo ($p < 0,001$). El modelo presentó un R^2 de 0,205 y un AUC de 0,815.

En los pacientes sin consumo de alcohol (Modelo F), las categorías mayor y extrema del ROM también mostraron asociación significativa con la mortalidad (OR = 6,05; IC 95 %: 1,71–21,39; $p = 0,005$ y OR = 25,92; IC 95 %: 7,42–90,61; $p < 0,001$, respectivamente).

El R^2 fue 0,190 y el AUC 0,771. En ambos modelos, la prueba de Hosmer–Lemeshow indicó una adecuada calibración.

Tabla 8. Modelos multivariantes de mortalidad según consumo de alcohol y complicaciones relacionadas.

Variable	Modelo A Consumo de alcohol (+ROM)	Modelo B Complicaciones relacionadas con el alcohol (+ROM)	Modelo C Consumo de alcohol (sin ROM)	Modelo D Complicaciones relacionadas con el alcohol (sin ROM)
ROM – Moderado	3,67 (1,72–7,83); $p < 0,001$	3,83 (1,79–8,19); $p < 0,001$	—	—
ROM – Mayor	13,22 (6,39–27,37); $p < 0,001$	14,01 (6,75–29,05); $p < 0,001$	—	—
ROM – Extremo	47,81 (22,54–101,40); $p < 0,001$	51,49 (24,18–109,65); $p < 0,001$	—	—
Consumo de Alcohol	0,73 (0,44–1,24); $p = 0,247$	—	0,61 (0,37–1,00); $p = 0,048$	—
Hepatopatía alcohólica	—	0,63 (0,31–1,26); $p = 0,188$	—	0,92 (0,47–1,80); $p = 0,807$
Polineuropatía alcohólica	—	0,37 (0,13–1,05); $p = 0,061$	—	0,37 (0,14–1,02); $p = 0,054$
–2 log-verosimilitud	634,6	628,8	776,3	774,8
R^2 de Nagelkerke	0,211	0,219	0,005	0,008
Hosmer–Lemeshow χ^2 (p)	0,885 ($p = 0,829$)	1,58 ($p = 0,665$)	NA	0,058 ($p = 0,810$)
AIC	644,6	640,8	780,3	778,8
AUC	0,818	0,829	0,540	0,534

Los datos se expresan como odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). En los modelos que incluyen el ROM, la categoría de referencia corresponde a ROM–Bajo. El ajuste de los modelos se evaluó mediante la prueba de Hosmer–Lemeshow y la discriminación mediante el área bajo la curva ROC (AUC).
AIC = criterio de información de Akaike; AUC = área bajo la curva ROC.

Tabla 9. Rendimiento del índice de riesgo de mortalidad del sistema de Grupos Relacionados por el Diagnóstico (APR–DRG) en pacientes con y sin consumo excesivo de alcohol.

Variable	Modelo E Pacientes con consumo de alcohol	Modelo F Pacientes sin consumo de alcohol
ROM – Moderado	4,54 (1,89–10,93); $p < 0,001$	2,29 (0,63–8,28); $p = 0,206$
ROM – Mayor	14,88 (6,28–35,25); $p < 0,001$	6,05 (1,71–21,39); $p = 0,005$
ROM – Extremo	55,20 (22,71–134,18); $p < 0,001$	25,92 (7,42–90,61); $p < 0,001$
–2 log-verosimilitud	494,4	169,9
R^2 de Nagelkerke	0,205	0,190
Hosmer–Lemeshow χ^2 (p)	0,000 ($p = 1,000$)	0,000 ($p = 1,000$)
AIC	502,4	177,9
AUC	0,815	0,771

Los datos se expresan como odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). En los modelos que incluyen el ROM, la categoría de referencia corresponde a ROM–Bajo. El ajuste de los modelos se evaluó mediante la prueba de Hosmer–Lemeshow y la discriminación mediante el área bajo la curva ROC (AUC).
AIC = criterio de información de Akaike; AUC = área bajo la curva ROC.

5 DISCUSIÓN

El presente compendio constituye una de las aproximaciones más amplias y sistemáticas realizadas hasta la fecha sobre la EW. A través de una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura internacional, junto con dos estudios observacionales basados en el CMBD, se ofrece una visión integral de la enfermedad, desde su caracterización epidemiológica y clínica hasta los factores pronósticos y la carga asistencial. Los análisis poblacionales desarrollados en esta tesis representan los estudios de mayor tamaño muestral publicados en España y se sitúan entre los de mayor magnitud disponibles a nivel internacional sobre esta entidad.

5.1 Aspectos epidemiológicos y sociodemográficos

La EW continúa siendo una entidad infradiagnosticada, con marcada heterogeneidad epidemiológica a escala global. La revisión sistemática realizada mostró una edad media global de 60,7 años (IC 95 %: 50,0–71,7) y una predominancia masculina (65,4 %), en consonancia con la literatura clásica que vincula la EW al consumo excesivo de alcohol y a una mayor incidencia en varones de mediana edad.[124] Sin embargo, los estudios poblacionales basados en el CMBD evidencian un perfil más heterogéneo y dinámico, que matiza esta visión tradicional y que sugiere la presencia de sesgos de inclusión en los estudios observacionales recogidos en la revisión sistemática.[33,36,87]

Entre 2016 y 2022 se registraron 2477 ingresos hospitalarios con diagnóstico principal de EW en España, cifra que aumentó hasta 2704 al extender el análisis hasta 2023. A lo largo del periodo se observó un incremento sostenido de las tasas poblacionales, que prácticamente duplicaron la incidencia cruda inicial. Esta evolución temporal coincide con la tendencia creciente identificada mediante regresión, lo que refuerza la impresión de que el aumento responde tanto a un incremento real de casos como a mejoras en el reconocimiento clínico y en la codificación diagnóstica, un fenómeno previamente descrito en otros registros nacionales.[36,101,125]

El predominio masculino se mantiene en todos los estudios, especialmente en los casos vinculados al consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, en los pacientes sin dicho consumo la proporción de varones fue menor (52,6 % en el Artículo I y 59,7 % en el Artículo III), lo que apunta hacia una distribución por sexo más equilibrada en este subgrupo. Esta transición coincide con informes que describen un perfil emergente en las

formas no asociadas al consumo excesivo de alcohol, donde las mujeres pueden presentar una mayor vulnerabilidad nutricional o metabólica en escenarios de comorbilidad compleja.[32,37,116]

Las diferencias por edad siguen una pauta similar. Los pacientes sin consumo excesivo de alcohol mostraron edades significativamente más avanzadas que aquellos con consumo excesivo, una tendencia que se mantiene en ambos sexos y permanece estable a lo largo del periodo de estudio. Este patrón concuerda con el hecho de que, en ausencia de consumo excesivo de alcohol, la EW suele aparecer en personas con mayor fragilidad clínica, a menudo afectadas por enfermedades crónicas, neoplasias, infecciones graves o desnutrición. Por el contrario, los casos con antecedente de consumo excesivo de alcohol continúan concentrándose en varones de mediana edad con uso prolongado de alcohol. Hallazgos similares se han descrito en series europeas e internacionales, que muestran una mayor comorbilidad y una edad más avanzada en los episodios no vinculados al alcohol.[32,36,113,126]

Las diferencias territoriales observadas dentro de España nos enfrentan a un panorama complejo y difícil de explicar. Las tasas más elevadas en Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia, frente a las cifras más bajas registradas en La Rioja, Extremadura y Cantabria, difícilmente responden solo a variaciones reales de incidencia. Es probable que reflejen diferencias en el acceso a recursos diagnósticos, en la formación de los profesionales, en las prácticas de codificación y en los patrones regionales de consumo de alcohol y comorbilidad. Este mosaico territorial pone de manifiesto la necesidad de avanzar hacia criterios diagnósticos homogéneos y sistemas de vigilancia epidemiológica que aseguren una identificación más consistente de los casos.[127,128]

Finalmente, los análisis del CMBD muestran un crecimiento progresivo del número de pacientes nacidos fuera de España, especialmente en los últimos años del periodo evaluado. La proporción de hospitalizaciones por EW en población extranjera pasó del 23,9 % en 2017 al 31,0 % en 2021, mientras que la población inmigrante residente en España aumentó únicamente del 9,8 % al 11,5 %.[123] Esta discrepancia sugiere que el incremento de casos no puede explicarse únicamente por la evolución demográfica y apunta a factores como una mayor vulnerabilidad nutricional o socioeconómica y la existencia de barreras en el acceso a la prevención y al diagnóstico precoz.[23,129]

5.2 Características clínicas y hallazgos radiológicos

La presentación clínica de la EW continúa siendo muy variable, lo que contribuye de forma decisiva a su infradiagnóstico. La revisión sistemática mostró que la tríada clásica estuvo presente solo en el 32,7 % de los casos, cifra que concuerda con series neuropatológicas y clínicas previas que la sitúan entre el 10 y el 44 %.[36,130] Este hallazgo confirma que la ausencia de la tríada no excluye el diagnóstico, especialmente en escenarios no asociados al consumo excesivo de alcohol, donde la sintomatología puede ser más sutil o quedar enmascarada por otras alteraciones metabólicas o infecciosas.

Al analizar los síntomas de forma individual, las alteraciones del estado mental fueron el hallazgo más frecuente, seguidas de la ataxia y de las alteraciones oculares. Esta distribución reproduce la secuencia descrita en series históricas, en las que la confusión, la apatía y el deterioro de la atención suelen ser los signos iniciales más reconocibles.[36,54,114]

Entre las comorbilidades descritas, la polineuropatía fue la más frecuente (36,8 %), seguida de la esteatosis hepática (22,1 %), la hipertensión arterial (16,1 %) y la cirrosis (13,2 %). Aunque el patrón exacto difiere del observado en el Artículo III, ambos trabajos coinciden en mostrar una elevada carga de comorbilidad médica relevante, con presencia destacada de enfermedad hepática, complicaciones neurológicas, cáncer e infecciones activas en los pacientes hospitalizados. Esta constelación de comorbilidades, junto con la frecuente desnutrición crónica, sugiere que la EW suele manifestarse en un contexto de enfermedad multisistémica avanzada, más que como una entidad aislada.[14,131-133]

La revisión sistemática permitió también una caracterización precisa de los hallazgos radiológicos. En los estudios que incluyeron RM, las lesiones típicas predominaron y se localizaron principalmente en el área periacueductal, los tálamos y los cuerpos mamilares, mientras que las lesiones atípicas, que afectaban al cerebelo, la sustancia blanca periventricular o la corteza, se identificaron en una proporción significativa de pacientes. Este patrón heterogéneo destaca la variabilidad de las presentaciones radiológicas y el papel de las secuencias T2/FLAIR para detectar alteraciones sutiles. Sigue existiendo debate sobre si el trastorno por consumo de alcohol o la ausencia del mismo condicionan una mayor frecuencia relativa de lesiones típicas o atípicas, aunque la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos limita la posibilidad de establecer conclusiones definitivas en este sentido.[32,68,70,119,134,135]

A pesar de su clara utilidad diagnóstica, con una sensibilidad superior al 50 % y especificidad próxima al 90 % para lesiones bilaterales y simétricas en estructuras periventriculares, la RM se utilizó solo en torno al 36–40 % de los pacientes hospitalizados por EW entre 2016 y 2023 según los datos del CMBD. Esta baja utilización probablemente refleja una combinación de sospecha clínica insuficiente y acceso desigual a la prueba entre centros, lo que puede favorecer la dependencia de criterios clínicos inespecíficos y contribuir a retrasos tanto en el diagnóstico como en la administración precoz de tiamina, especialmente en pacientes sin antecedente de trastorno por consumo de alcohol.[39,136,137]

El uso de TC fue similar en frecuencia, pese a su rendimiento diagnóstico limitado, reservado fundamentalmente a fases avanzadas o a la detección de complicaciones hemorrágicas o edematosas. Por su parte, la PL y el EEG se realizaron con mayor frecuencia en los pacientes sin consumo excesivo de alcohol, presumiblemente en el contexto del diagnóstico diferencial con infecciones del sistema nervioso central o encefalopatías metabólicas.[14,138]

5.3 Factores predisponentes y comorbilidades

La etiopatogenia de la EW es multifactorial y, aunque el déficit de tiamina constituye el denominador común, los mecanismos que conducen a esta carencia varían ampliamente según el contexto clínico. Tradicionalmente, el consumo excesivo de alcohol se ha considerado la causa predominante, pero los datos de esta tesis confirman que la EW no asociada al consumo excesivo de alcohol representa una proporción relevante y creciente de casos, con un perfil clínico más heterogéneo y una mayor carga de comorbilidad sistémica.[32,36,139]

En la revisión sistemática, aproximadamente un tercio de los pacientes no presentaba consumo excesivo de alcohol. En este subgrupo, los principales factores predisponentes fueron la malnutrición, las infecciones sistémicas, los trastornos psiquiátricos, los vómitos persistentes y las neoplasias, un patrón que coincide con lo observado en el estudio CMBD 2016–2023, donde predominaron igualmente los contextos médicos y quirúrgicos complejos asociados a déficit nutricional. Ambos trabajos muestran que la EW no asociada al consumo excesivo de alcohol suele aparecer en pacientes con enfermedades graves, como infecciones, cáncer, desnutrición crónica o situaciones de alta demanda metabólica, en los que el equilibrio de tiamina se altera rápidamente por el

incremento del catabolismo, la disminución de la ingesta y la escasa reposición durante el ingreso.[36,132,133,140-143]

En el grupo con consumo excesivo de alcohol, el análisis del tercer artículo permitió identificar además un conjunto de comorbilidades crónicas estrechamente relacionadas con el consumo prolongado, como hepatopatía avanzada, polineuropatía, miopatía, cardiopatía o pancreatitis crónica, que no actúan como factores precipitantes por sí mismas, pero sí condicionan una fragilidad que favorece la depleción sostenida de tiamina. A estos elementos se sumaron los mismos factores predisponentes evaluados en el grupo sin consumo excesivo, presentes también en una proporción relevante de pacientes con consumo de alcohol, lo que señala que muchos episodios de EW en este contexto no dependen únicamente de la ingesta alcohólica, sino de la concurrencia de otras causas de desnutrición o procesos catabólicos.[125,144]

Un hallazgo relevante del estudio CMBD fue la elevada frecuencia de factores combinados en ambos grupos. De esta forma, casi la mitad de los pacientes presentaba más de un factor predisponente simultáneo, con hasta cuatro factores en algunos casos. Este fenómeno refuerza la hipótesis de la "vulnerabilidad acumulativa", según la cual la EW suele surgir no como consecuencia de un único desencadenante, sino de la convergencia de varios procesos que reducen las reservas de tiamina, comprometen su absorción o incrementan su consumo en situaciones de estrés metabólico agudo.[145,146]

5.4 Carga asistencial y costes asociados

El análisis de los estudios basados en el CMBD pone de manifiesto la elevada carga asistencial que representa la EW en el sistema hospitalario español. Aunque la incidencia absoluta continúa siendo baja en comparación con otras encefalopatías metabólicas, la tendencia ascendente observada entre 2016 y 2023, con un incremento relativo del 117 % en los casos asociados al consumo excesivo de alcohol y del 40,5 % en los no asociados, sugiere un aumento real de la carga sanitaria, en un contexto de elevada complejidad clínica y utilización de los recursos.[36]

Desde una perspectiva económica, la EW representa una carga considerable. El coste medio por ingreso fue de 5362 euros, una cifra comparable al coste medio por alta hospitalaria en España durante 2022 (5445 euros, según datos del CMBD del Ministerio de Sanidad).[147] En términos acumulados, el coste durante el periodo 2016–2022 superó

los 13 millones de euros. Esta estimación no incluye los gastos derivados de la atención posthospitalaria ni los costes indirectos asociados a pérdida funcional o dependencia, por lo que el impacto económico real de la enfermedad es previsiblemente mayor.[148,149]

5.5 Evolución clínica, mortalidad y factores pronósticos

La morbilidad hospitalaria se refleja principalmente en la variable SOI del sistema APR–DRG. En el análisis de 2016–2022, la mayoría de los episodios se situaron en los niveles de gravedad moderado o mayor, con un incremento progresivo de la categoría gravedad extrema a lo largo del periodo. Al incorporar los datos de 2023, la estratificación según antecedente de consumo excesivo de alcohol mostró que las formas de gravedad extrema fueron proporcionalmente más frecuentes en los pacientes sin dicho antecedente, lo que apunta a perfiles clínicos diferenciados entre ambas etiologías y a una mayor fragilidad basal en los casos no relacionados con el alcohol.[150]

La estancia hospitalaria media fue de aproximadamente 19 días en el conjunto de casos, alcanzando los 21,5 días en los pacientes sin consumo excesivo de alcohol. Estas cifras superan claramente las descritas en otros países europeos, donde la duración del ingreso suele ser sensiblemente menor.[116] La moderada proporción de pacientes trasladados a centros sociosanitarios o de larga estancia (cerca del 10 %) sugiere que una parte de los episodios cursa con deterioro funcional o cognitivo significativo tras la fase aguda, aunque los datos administrativos de los que disponemos no permiten caracterizar la evolución clínica más allá del periodo de hospitalización.

En cuanto a los reingresos, se observó una tasa global baja, aunque concentrada mayoritariamente en pacientes con consumo excesivo de alcohol, lo que es coherente con la persistencia del riesgo metabólico y nutricional en este grupo y con las recaídas en el consumo. Por el contrario, los pacientes sin consumo excesivo presentaron menos recurrencias, pero una mayor mortalidad intrahospitalaria, lo que sugiere un mayor riesgo durante la fase aguda, probablemente relacionado con una mayor carga de comorbilidad y mayor complejidad clínica en este subgrupo.[134,151]

Más allá de estos indicadores evolutivos, la mortalidad mostró valores clínicamente relevantes tanto en la revisión sistemática como en el análisis poblacional. En el primer artículo, la mortalidad global fue del 5,1 %, mientras que en el análisis del CMBD (2016–2023) la mortalidad intrahospitalaria fue del 3,8 %, con un riesgo significativamente

mayor en los pacientes sin consumo excesivo de alcohol (6,3 % frente a 3,3 %; $p = 0{,}003$). Estas cifras se sitúan dentro del intervalo descrito en la literatura reciente y subrayan que, pese a la disponibilidad de tratamiento eficaz, la EW continúa asociándose a una proporción relevante de desenlaces fatales.[116,152]

Como han sugerido otras series internacionales, la mortalidad más elevada en los casos no relacionados con el alcohol no parece explicarse por la etiología en sí, sino por el contexto clínico en el que aparece la EW.[34] En el segundo artículo (Anexo II), los modelos ajustados únicamente por comorbilidades permitieron identificar tres factores, malnutrición, cáncer e infección activa al ingreso, como predictores independientes de mortalidad. Para situar estos resultados en un marco más amplio, se evaluó posteriormente el impacto del índice de gravedad ROM, una medida sintética derivada de algoritmos administrativos que integra múltiples dimensiones de inestabilidad clínica. Al incorporarlo en los modelos, las asociaciones con estas comorbilidades dejaron de ser significativas, desplazándose el peso explicativo hacia la gravedad global del episodio estimada mediante este indicador. Este hallazgo sugiere que el riesgo de muerte en la EW depende del grado de compromiso sistémico más que de la presencia de diagnósticos individuales, pero debe recordarse que el ROM es un indicador calculado a posteriori y, por tanto, carece de aplicabilidad directa en la toma de decisiones clínicas. Desde una perspectiva práctica, la identificación precoz y el manejo de comorbilidades tratables, especialmente infección, cáncer y malnutrición, continúan siendo los elementos más relevantes para prevenir el fallecimiento, además del tratamiento con tiamina.[45,73,151,152]

El artículo recogido en el Anexo III permitió analizar si el consumo excesivo de alcohol o las complicaciones crónicas asociadas ejercían un efecto independiente sobre la mortalidad. Ninguna de estas variables mostró asociación significativa tras el ajuste por ROM. En el Modelo C del análisis multivariable (Tabla 8), que no incorporaba el ROM, el consumo de alcohol apareció asociado a menor mortalidad, coincidente con los resultados del análisis univariante mencionados anteriormente. Este aparente menor riesgo asociado al consumo de alcohol se explica porque los pacientes con consumo de alcohol son más jóvenes y presentan una menor carga de comorbilidad, lo que condiciona un riesgo basal reducido comparado con los casos sin consumo de alcohol. Esta asociación estadística no implica por tanto un efecto “protector” del alcohol en sentido clínico.[153] La desaparición de este efecto al reintroducir el ROM confirma que la

asociación negativa entre alcohol y mortalidad se debe a su comportamiento como variable de confusión si no se introduce ROM para ajustar por gravedad.[154]

Una vez ajustados los modelos por ROM, la magnitud de su efecto fue sólida y consistente en todos los análisis, incluidos los estratificados por consumo de alcohol. La mortalidad aumentó de forma progresiva y marcada desde las categorías moderadas hasta las extremas, con OR progresivamente mayores y valores de discriminación elevados. El ROM se comportó, por tanto, como el predictor más robusto e independiente de mortalidad en toda la cohorte, independientemente del antecedente de consumo excesivo de alcohol.[153,155]

Desde el punto de vista fisiopatológico y clínico, este patrón es coherente con la aparición y curso de la EW. Además de la propia enfermedad, el contexto sistémico en el que aparece (infección grave, fallo multiorgánico, shock, desnutrición severa o descompensación metabólica) determina en buena medida la evolución del paciente, sin perjuicio del efecto que puede tener sobre la propia enfermedad. A ello se añade la relevancia del retraso diagnóstico y terapéutico. La baja utilización de la RM, junto con la frecuente ausencia de la tríada clásica, puede conducir a intervenciones tardías, especialmente en los pacientes sin antecedente de consumo excesivo de alcohol, donde el diagnóstico inicial suele ser menos intuitivo.[72,156,157]

5.6 Consideraciones metodológicas y fortalezas del estudio

El presente trabajo presenta diversas fortalezas metodológicas que refuerzan la solidez de sus hallazgos y la validez externa de las conclusiones. En primer lugar, la integración de tres aproximaciones complementarias, una revisión sistemática y metaanálisis, junto con dos estudios observacionales basados en el CMBD, proporciona una visión integral de la EW, desde la evidencia publicada hasta la práctica clínica real. Esta complementariedad metodológica permite abordar la enfermedad desde distintas perspectivas, combinando análisis de síntesis cuantitativa con datos poblacionales nacionales, lo que añade consistencia al conjunto de resultados.

Entre las principales fortalezas destaca el carácter poblacional y exhaustivo de las fuentes utilizadas. El CMBD cubre más del 95 % de los ingresos hospitalarios en España, tanto en hospitales públicos como privados, lo que garantiza una elevada representatividad y minimiza el sesgo de selección. La exclusión de reingresos en el último artículo

presentado y el uso de sistemas estandarizados de clasificación clínica y de riesgo (APR–DRG) permitieron obtener indicadores comparables de gravedad, mortalidad y complejidad asistencial. En el ámbito de la revisión sistemática, el uso del marco PICO para la formulación de la pregunta, junto con la elaboración y el reporte conforme a las directrices PRISMA, así como la evaluación de la calidad metodológica mediante la herramienta MMAT, aportan transparencia y reproducibilidad al proceso.

No obstante, es necesario reconocer varias limitaciones inherentes al diseño y a las fuentes de información empleadas. En primer lugar, el CMBD es una base de datos administrativo-clínica, sin información detallada sobre la presentación neurológica, el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento con tiamina o las dosis empleadas, aspectos cruciales para valorar la evolución funcional y el riesgo de secuelas. Además, la precisión diagnóstica depende de la correcta codificación hospitalaria y es probable la existencia de infrarregistro, especialmente en los casos leves, atípicos o en pacientes fallecidos precozmente en los que no se llega a sospechar la EW. Asimismo, el análisis se centró en episodios con EW como diagnóstico principal, lo que, si bien maximiza la especificidad de los casos, puede infraestimar el número total de pacientes con EW en contextos de comorbilidad compleja donde la EW se codifica como diagnóstico secundario.

Otra limitación relevante es la ausencia de seguimiento tras el alta, que impide estimar de forma directa la frecuencia de secuelas cognitivas, la progresión a SK o las tasas de recurrencia a medio y largo plazo. Asimismo, el diseño retrospectivo de los estudios observacionales no permite establecer relaciones causales y conlleva la posibilidad de factores de confusión residuales, pese al empleo de modelos multivariables ajustados.

En cuanto a la revisión sistemática, la heterogeneidad metodológica entre estudios, tanto en los criterios diagnósticos empleados para definir la EW como en la categorización de los pacientes con y sin consumo excesivo de alcohol, limitó la comparabilidad de algunos resultados y la potencia de determinados análisis de subgrupos. El número de estudios con información detallada sobre hallazgos de RM o sobre desenlaces funcionales fue reducido, lo que impidió explorar con mayor profundidad las diferencias radiológicas y cognitivas según el consumo excesivo de alcohol.

A pesar de estas limitaciones, el gran tamaño muestral, la representatividad nacional de los datos, el uso de sistemas de clasificación estandarizados y la combinación de métodos de síntesis y análisis poblacional permiten afirmar que los resultados de esta tesis ofrecen una aproximación sólida, actualizada y clínicamente relevante a la epidemiología, las características clínicas y los factores pronósticos de la EW en el contexto hospitalario español.

5.7 Implicaciones y proyección futura

Los tres estudios que componen esta tesis doctoral ofrecen una visión amplia, coherente y complementaria de la EW, combinando la evidencia sintetizada de la literatura con análisis poblacionales basados en datos nacionales. En conjunto, los resultados delinean una realidad clínica y epidemiológica en evolución: la EW ya no puede considerarse exclusivamente una complicación de la ingesta crónica de alcohol, sino una entidad neurometabólica multifactorial que afecta a perfiles de pacientes cada vez más diversos y que se manifiesta en contextos clínicos heterogéneos.

Desde el punto de vista clínico, los hallazgos obligan a ampliar el marco tradicional de sospecha. El predominio de las alteraciones del estado mental y la escasa frecuencia de la tríada clásica, el peso de la malnutrición y de las infecciones graves en los episodios no vinculados al consumo de alcohol, así como la presencia de lesiones atípicas en la RM, ponen de manifiesto que el paradigma centrado en el paciente varón de mediana edad con consumo excesivo de alcohol y síntomas típicos resulta insuficiente. La EW debe considerarse ante cualquier paciente con deterioro neurológico agudo o subagudo que presente factores de riesgo de déficit de tiamina, independientemente de la existencia de consumo de alcohol.

En el ámbito de la salud pública, el incremento sostenido de casos, la creciente proporción de población inmigrante afectada y la elevada carga económica asociada respaldan la necesidad de estrategias de prevención primaria dirigidas a grupos de riesgo. La suplementación sistemática de tiamina en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y desnutrición, en candidatos a cirugía bariátrica, en personas con neoplasias avanzadas, estados hipermetabólicos en UCI, hemodiálisis, vómitos persistentes o dependencia de nutrición parenteral podría contribuir a reducir la incidencia de la enfermedad y sus secuelas. Asimismo, debe valorarse la implementación de protocolos específicos en los

servicios de Urgencias, Medicina Interna, Neurología y Cuidados Intensivos por su bajo coste y alto impacto potencial.

Los resultados de esta tesis señalan además varias líneas prioritarias dirigidas a las lagunas de conocimiento existentes. En primer lugar, es precisa la validación de algoritmos diagnósticos que integren criterios clínicos ampliados, factores de riesgo y hallazgos radiológicos, con especial atención al uso sistemático de la RM. En segundo lugar, se requieren estudios prospectivos que evalúen la eficacia comparativa de diferentes pautas de dosificación y duración de la tiamina parenteral sobre los desenlaces neurológicos y cognitivos, dado que la evidencia disponible continúa siendo limitada y heterogénea. Por último, el desarrollo de registros multicéntricos que complementen la información administrativa del CMBD con datos clínicos detallados permitiría caracterizar mejor la evolución temporal, la respuesta al tratamiento y el pronóstico funcional a medio y largo plazo.

Finalmente, la EW constituye un ejemplo paradigmático de enfermedad prevenible cuyo curso clínico está estrechamente condicionado por la gravedad basal y el contexto sistémico en el que aparece. La integración de los hallazgos de esta tesis en guías clínicas y programas de formación continuada podría contribuir a mejorar el reconocimiento precoz, optimizar la estrategia terapéutica y reducir tanto la mortalidad como la discapacidad asociada a la enfermedad.

6 CONCLVSiONES

- La revisión sistemática mostró que la edad media de los pacientes con EW fue de 60,7 años, con un 65,4 % de varones.
- Los casos no relacionados con el consumo excesivo de alcohol presentaron mayor edad media (63,5 frente a 55,2 años) y una distribución por sexo más equilibrada (52,6 % frente a 78,7 % de varones). La tríada clásica estuvo presente únicamente en un tercio de los pacientes.
- El número de hospitalizaciones por EW en España presenta un incremento sostenido entre 2016 y 2023.
- La etiología de la EW en nuestro país es heterogénea y no se limita al consumo excesivo de alcohol: aproximadamente uno de cada seis casos no estuvo asociado a este factor.
- La EW en España conlleva una carga asistencial significativa, con una estancia media aproximada de 19 días y un impacto económico acumulado superior a 13 millones de euros en el periodo analizado.
- La mortalidad hospitalaria fue del 3,8 %, siendo significativamente mayor en los casos no relacionados con el consumo excesivo de alcohol (6,3 %) que en aquellos asociados a este factor (3,3 %). En el análisis multivariable, el consumo excesivo de alcohol no mostró una asociación independiente con la mortalidad hospitalaria. La malnutrición, el cáncer y la infección activa sí se asociaron de forma independiente con la mortalidad, siendo el índice ROM el principal determinante independiente.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Kaźmierczak-Barańska J, Halczuk K, Karwowski BT. Thiamine (Vitamin B1)-An essential health regulator. Nutrients. 2025;17(13):2206. doi:10.3390/nu17132206.
2. Hershkowitz E, Markel A. [Thiamine—"the road experience" of the vitamin as a manifestation of deficiency in a world of abundance]. Harefuah. 2015;154(10):661-674, 674. Hebrew. PMID:26742231.
3. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. Cell Mol Neurobiol. 2008;28(7):923-931. doi:10.1007/s10571-008-9297-7.
4. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. Biosci Rep. 2023;43(10):BSR20230374. doi:10.1042/BSR20230374.
5. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. Ann N Y Acad Sci. 2018;1430(1):3-43. doi:10.1111/nyas.13919.
6. Bettendorff L, Lakaye B, Kohn G, Wins P. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role. Metab Brain Dis. 2014;29(4):1069-82. doi:10.1007/s11011-014-9509-4.
7. Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. Alcohol Alcohol. 2009;44(2):141-147. doi:10.1093/alcalc/agn120.
8. Miller KL, Trifan G, Testai FD. Neurology of nutritional deficiencies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(12):101. doi:10.1007/s11910-019-1011-2.
9. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. Biochem J. 2011;437(3):357-72. doi:10.1042/BJ20110326.
10. Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Targeting and trafficking of the human thiamine transporter-2 in epithelial cells. J Biol Chem. 2006;281(8):5233-45. doi:10.1074/jbc.M512765200.
11. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S, et al. Thiamine deficiency and delirium. Innov Clin Neurosci. 2013;10(4):26-32.
12. Strand TA, Strandler HS. Thiamin (vitamin B1): a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. Food Nutr Res. 2023;67. doi:10.29219/fnr.v67.10290.
13. Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. Metab Brain Dis. 2009;24(1):189-96. doi:10.1007/s11011-008-9129-y.
14. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6(5):442-455. doi:10.1016/S1474-4422(07)70104-7.
15. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. Biochemistry. 2014;53(5):821-35. doi:10.1021/bi401618y.

16. Bettendorff L. Thiamine in excitable tissues: reflections on a non-cofactor role. Metab Brain Dis. 1994;9(3):183-209. doi:10.1007/BF01991194.
17. Ke ZJ, DeGiorgio LA, Volpe BT, Gibson GE. Reversal of thiamine deficiency-induced neurodegeneration. J Neuropathol Exp Neurol. 2003;62(2):195-207. doi:10.1093/jnen/62.2.195.
18. Sharma A, Bist R, Bubber P. Thiamine deficiency induces oxidative stress in brain mitochondria of Mus musculus. J Physiol Biochem. 2013;69(3):539-546. doi:10.1007/s13105-013-0242-y.
19. Karuppagounder SS, Xu H, Shi Q, Chen LH, Pedrini S, Pechman D, et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. Neurobiol Aging. 2009;30(10):1587-1600. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013.
20. Pincus JH, Wells K. Regional distribution of thiamine-dependent enzymes in normal and thiamine-deficient brain. Exp Neurol. 1972;37(3):495-501. doi:10.1016/0014-4886(72)90092-1.
21. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(2):501-8. doi:10.2214/AJR.07.3959.
22. Pereira AG, Cunha LN de P, Paiva SAR, Azevedo PS, Zornoff LAM, Polegato BF, et al. An overview of beriberi. Med Princ Pract. 2026;35(1):18-24. doi:10.1159/000547719.
23. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. Ann N Y Acad Sci. 2021;1498(1):9-28. doi:10.1111/nyas.14536.
24. Bourassa MW, Bergeron G, Brown KH. A fresh look at thiamine deficiency-new analyses by the global thiamine alliance. Ann N Y Acad Sci. 2021;1498(1):5-8. doi:10.1111/nyas.14594.
25. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, et al. Role of thiamin in health and disease. Nutr Clin Pract. 2019;34(4):558–564. doi:10.1002/ncp.10266.
26. Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 ene–. [Actualizado 26 jun 2023; citado 16 feb 2026]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430729/
27. Puertas-Miranda D, Díaz-Avila EG, Llamas-Alonso C, Novo-Veleiro I, Chamorro AJ, Marcos M. Alcohol-Related and Non-Alcohol-Related Wernicke Encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical features. Neuroepidemiology. 2025 Sep 5. Publicación electrónica adelantada. doi:10.1159/000547806.
28. Fama R, Pitel AL, Sullivan EV. Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. Neuropsychol Rev. 2012;22(2):93-104. doi:10.1007/s11065-012-9207-0
29. Thomson AD, Cook CCH, 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 fur Aerzte und Studirende” (1881) with a commentary. Alcohol Alcohol. 2008;43(2):174-9. doi:10.1093/alcalc/agm144.
30. Korsakow SS. Ueber eine besondere Form psychischer Störung, combinirt mit multipler Neuritis. Arch Psychiatr Nervenkr. 1890;21:669-704.
31. Cantu-Weinstein A, Branning R, Alamir M, Weleff J, Do M, Nero N, et al. Diagnosis and treatment of Wernicke's encephalopathy: A systematic literature review. Gen Hosp Psychiatry. 2024;87:48-59. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2024.01.005.
32. Mateos-Díaz AM, Marcos M, Chamorro AJ. Síndrome de Wernicke-Korsakoff y otras patologías asociadas al déficit de tiamina. Med Clin (Barc). 2022;158(9):431-436. doi: 10.1016/j.medcli.2021.11.015.
33. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Wernicke encephalopathy—clinical pearls. Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1065-1072. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.018.
34. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17(12):1408-1418. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
35. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. J Neurol Sci. 1982;56(2-3):233-248. doi:10.1016/0022-510X(82)90145-9.
36. Chamorro AJ, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC, et al. Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. Mayo Clin Proc. 2017;92(6):899-907. doi:10.1016/j.mayocp.2017.02.019.
37. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam M, Postma A. Wernicke-Korsakoff syndrome despite no alcohol abuse: A summary of systematic reports. J Neurol Sci. 2021;426:117482. doi:10.1016/j.jns.2021.117482.
38. 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. 2015;17(3):14r01738. doi:10.4088/PCC.14r01738.
39. 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. 2020;38(9):809-820. doi:10.1007/s11604-020-00989-3.
40. Sequeira Lopes da Silva JT, Almaraz Velarde R, Olgado Ferrero F, Robles Marcos M, Pérez Civantos D, Ramírez Moreno JM, et al. Wernicke's encephalopathy induced by total parenteral nutrition. Nutr Hosp. 2010;25(6):1034-1036.

41. Zhu Z, He B, Jiang X, Bi X, Li C, Chu Y, et al. Wernicke's encephalopathy due to total parenteral nutrition after jejunotomy: A case report. Ann Med Surg (Lond). 2025;87(7):4585-4590. doi:10.1097/MS9.0000000000003386.
42. Karimi Behnagh A, Eghbali M, Abdolmaleki F, Abbasi M, Mottaghi A. Pre- and post-surgical prevalence of thiamine deficiency in patients undergoing bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2024;34(2):653-665. doi:10.1007/s11695-023-06896-6.
43. Yu AT, Gross A, Park K, Harvey EJ. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: A literature review. Obes Surg. 2023;33(11):3621-3627. doi:10.1007/s11695-023-06840-8.
44. Chen CC, Chang PC, Chang TW, Chuang HY. Wernicke encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass presenting with altered mental status: A video case report. Obes Surg. 2024;34(6):2271-2273. doi:10.1007/s11695-024-07216-2.
45. Isenberg-Grzeda E, Rahane S, DeRosa AP, Ellis J, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff syndrome in patients with cancer: A systematic review. Lancet Oncol. 2016;17(4):e142-e148. doi:10.1016/S1470-2045(16)00037-1.
46. Tabarki B, Al-Hashem A, Ortigoza-Escobar JD, Alsharhan H, Alfadhel M. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2013 Nov 21 [actualizado 9 ene 2025; citado 16 feb 2026]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169615/
47. Tabarki B, Thabet F, Alfadhel M. SLC25A19-related thiamine metabolism dysfunction. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2003 Sep 4 [actualizado 30 mar 2023; citado 16 feb 2026]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1365/
48. Ferreira CR, Whitehead MT, Leon E. Biotin-thiamine responsive basal ganglia disease: Identification of a pyruvate peak on brain spectroscopy, novel mutation in SLC19A3, and calculation of prevalence based on allele frequencies from aggregated next-generation sequencing data. Am J Med Genet A. 2017;173(6):1502-1513. doi:10.1002/ajmg.a.38189.
49. Ihara M, Ito T, Yanagihara C, Nishimura Y. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: Report of two cases and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 1999;101(2):118-121. doi:10.1016/S0303-8467(99)00014-1.
50. Habas E, Farfar K, Errayes N, Rayani A, Elzouki AN. Wernicke encephalopathy: An updated narrative review. Saudi J Med Med Sci. 2023;11(3):193-200. doi:10.4103/sjmms.sjmms_416_22.
51. Oliveira MVB, Bernabé DG, Irikura S, Irikura RB, Fontanelli AM, Gonçalves MVM. Wernicke encephalopathy in COVID-19 patients: Report of three cases. Front Neurol. 2021;12:629273. doi:10.3389/fneur.2021.629273.

52. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. J Crit Care. 2010;25(4):576-581. doi:10.1016/j.jcrc.2010.03.003.
53. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: Clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol Alcohol. 2009;44(2):148-154. doi:10.1093/alcalc/agn118.
54. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 1989.
55. Kattah JC, Saber Tehrani A, du Lac S, Newman-Toker DE, Zee DS. Conversion of upbeat to downbeat nystagmus in Wernicke encephalopathy. Neurology. 2018;91(17):790-796. doi:10.1212/WNL.0000000000006385.
56. Porfido D, Guerriero S, Giancipoli G, Vetrugno M, Lefons V, Dicuonzo F. Bilateral sixth nerve palsy as a manifestation of Wernicke's encephalopathy in a patient with refractory vomiting. Eye Brain. 2010;2:95-98.
57. Ghez C. Vestibular paresis: A clinical feature of Wernicke's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1969;32(2):134-139. doi:10.1136/jnnp.32.2.134.
58. Goor C, Endtz LJ, Muller Kobold MJ. Electro-nystagmography for the diagnosis of vestibular dysfunction in the Wernicke-Korsakow syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 1975;78(2):112-117. doi:10.1016/S0303-8467(75)80018-7.
59. Victor M, Adams RD, Mancall EL. A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. Arch Neurol. 1959;1(6):579-588. doi:10.1001/archneur.1959.03840060001001.
60. Wood B, Currie J, Breen K. Wernicke's encephalopathy in a metropolitan hospital. A prospective study of incidence, characteristics and outcome. Med J Aust. 1986;144(1):12-16. doi:10.5694/j.1326-5377.1986.tb113623.x.
61. Kattah JC, Dhanani SS, Pula JH, Mantokoudis G, Saber Tehrani AS, Newman-Toker DE. Vestibular signs of thiamine deficiency during the early phase of suspected Wernicke encephalopathy. Neurol Clin Pract. 2013;3(6):460-468. doi:10.1212/01.CPJ.0000435749.32868.91.
62. Söylemez C, Emre U, Yalin OÖ, Tekeşin A. Wernicke's encephalopathy accompanying acute axonal polyneuropathy: A case report. Noro Psikiyatr Ars. 2018;56(2):157-161. doi:10.5152/npa.2017.19186.
63. Ahmad S, Ikram S, Dunn BK. Fatal Wernicke's encephalopathy with cardiovascular involvement in a young psychiatric patient. Am J Med Sci. 2022;363(3):273-278. doi:10.1016/j.amjms.2021.10.015.
64. Oriot D, Wood C, Gottesman R, Huault G. Severe lactic acidosis related to acute thiamine deficiency. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1991;15(1):105–109. doi:10.1177/0148607191015001105.
65. 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):341-345. doi:10.1136/jnnp.49.4.341.

66. 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. doi:10.1136/jnnp.62.1.51.
67. Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, Zanella FE. Wernicke encephalopathy: MR findings and clinical presentation. Eur Radiol. 2003;13(5):1001-1009. doi:10.1007/s00330-002-1624-7.
68. 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(4):1131-1137. doi:10.2214/ajr.171.4.9763009.
69. Murata T, Fujito T, Kimura H, Omori M, Itoh H, Wada Y. Serial MRI and (1)H-MRS of Wernicke's encephalopathy: Report of a case with remarkable cerebellar lesions on MRI. Psychiatry Res. 2001;108(1):49-55. doi:10.1016/S0925-4927(01)00304-3.
70. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: A review. Biomed Res Int. 2014;2014:503596. doi:10.1155/2014/503596.
71. Fei GQ, Zhong C, Jin L, Wang J, Zhang Y, Zheng X, et al. Clinical characteristics and MR imaging features of nonalcoholic Wernicke encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(1):164-169. doi:10.3174/ajnr.A0827.
72. Li S, Xing C. Wernicke encephalopathy: A mini review of the clinical spectrum, atypical manifestations, and diagnostic challenges. Front Neurol. 2025;16:1566366. doi:10.3389/fneur.2025.1566366.
73. 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(1):171-176. doi:10.3174/ajnr.A1280.
74. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol. 2009;44(2):155-165. doi:10.1093/alcalc/agn103.
75. He S, Xu YY, Chen S, Chen XL, Zhang JW. Isolated enhancement effect is the only MRI finding for Wernicke's encephalopathy. Neurol India. 2021;69(5):1402-1404. doi:10.4103/0028-3886.329531.
76. Boulanger AS, Paquette I, Létourneau G, Richard-Devantoy S. [Wernicke encephalopathy: Guiding thiamine prescription]. Encephale. 2017;43(3):259-267. doi:10.1016/j.encep.2016.04.011.
77. 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(6):715-721. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.02.007.

78. Tao X, Qiao R, Liu C, Guo L, Li J, Kang Y, et al. Wernicke encephalopathy induced by glucose infusion: A case report and literature review. Heliyon. 2024;10(8):e29419. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e29419.
79. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA, Royal College of Physicians, London. 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):513-521. doi:10.1093/alcalc/37.6.513.
80. Nakamura ZM, Tatreau JR, Rosenstein DL, Park EM. Clinical characteristics and outcomes associated with high-dose intravenous thiamine administration in patients with encephalopathy. Psychosomatics. 2018;59(4):379-387. doi:10.1016/j.psym.2018.01.004.
81. Flannery AH, Adkins DA, Cook AM. Unpeeling the evidence for the banana bag: Evidence-based recommendations for the management of alcohol-associated vitamin and electrolyte deficiencies in the ICU. Crit Care Med. 2016;44(8):1545-1552. doi:10.1097/CCM.0000000000001659.
82. Marik PE. Thiamine: An essential component of the metabolic resuscitation protocol. Crit Care Med. 2018;46(11):1869-1870. doi:10.1097/CCM.0000000000003336.
83. Alim U, Bates D, Langevin A, Werry D, Dersch-Mills D, Herman RJ, et al. Thiamine prescribing practices for adult patients admitted to an internal medicine service. Can J Hosp Pharm. 2017;70(3):179-187. doi:10.4212/cjhp.v70i3.1657.
84. Nishimoto A, Usery J, Winton JC, Twilla J. High-dose parenteral thiamine in treatment of Wernicke's encephalopathy: Case series and review of the literature. In Vivo. 2017;31(1):121-124. doi:10.21873/invivo.11034.
85. Ott M, Werneke U. Wernicke's encephalopathy - from basic science to clinical practice. Part 1: Understanding the role of thiamine. Ther Adv Psychopharmacol. 2020;10:2045125320978106. doi:10.1177/2045125320978106.
86. Smith H, McCoy M, Varughese K, Reinert JP. Thiamine dosing for the treatment of alcohol-induced Wernicke's encephalopathy: A review of the literature. J Pharm Technol. 2021;37(2):107-113. doi:10.1177/8755122520962859.
87. Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health. 2003;27(3):220-231.
88. Uździcki AW, Zych A, Świerad BA, Wawrzynowicz-Syczewska M. The role of vitamin and microelement supplementation in the treatment of ethanol-induced liver disease. Prz Gastroenterol. 2022;17(4):253-256. doi:10.5114/pg.2022.121820.
89. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications. NICE clinical guideline CG100. [Internet]. London: NICE; 2010 [actualizado 2019;

citado 16 feb 2026]. Diponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65576/

90. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). Guidance on thiamine replacement in patients at risk of refeeding syndrome [Internet]. Redditch: BAPEN; 2024 [citado 16 feb 2026]. Disponible en: https://www.bapen.org.uk/wp-content/uploads/2024/05/guidance-on-thiamine-replacement-in-refeeding-syndrome.pdf
91. Da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Wolfe Citty S, et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. Nutr Clin Pract. 2020;35(2):178-195. doi:10.1002/ncp.10474.
92. Turner P, Mistry P, Quayle J, McKinlay A, Stroud M, Thompson N, et al. BAPEN position statement on electrolyte and vitamin replacement in adult patients with severe malnutrition, including people with eating disorders and other related conditions who are undergoing refeeding [Internet]. Redditch: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition; 2024 [citado 16 feb 2026]. Disponible en: https://www.bapen.org.uk
93. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery. Obes Surg. 2018;28(7):2060-2068. doi:10.1007/s11695-018-3262-4.
94. Oudman E, Wijnia JW, Severs D, Oey MJ, van Dam M, van Dorp M, et al. Wernicke's encephalopathy in acute and chronic kidney disease: A systematic review. J Ren Nutr. 2024;34(2):105-114. doi:10.1053/j.jrn.2023.10.003.
95. Abouelbaqua K, Rebahi H, Louhab N, Kissani N, El Adib AR. Wernicke encephalopathy related to hyperemesis gravidarum: A retrospective study of 12 cases. Case Rep Crit Care. 2025;2025:7607058. doi:10.1155/crcc/7607058.
96. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898-2913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005.
97. Szablewska AW, Czerwińska-Osipiak A, Krawczyk A, Piekarski R. Wernicke encephalopathy in pregnancy associated with hyperemesis gravidarum: A case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2025;25(1):720. doi:10.1186/s12884-025-07830-7.
98. Bensaid A, Boukroute M, Bekkaoui S, Berrichi H, Elrhalete A, Mimouni H, et al. Management of Wernicke's encephalopathy in a pregnant woman at 27 weeks gestation complicated by pre-eclampsia: A case report. Radiol Case Rep. 2025;20(3):1658-1661. doi:10.1016/j.radcr.2024.12.018.
99. Puertas-Miranda D, Ortiz-Pinto MA, Cordero-Pérez FJ, Arribas-Pérez L, Martinez-Rodríguez P, Chamorro AJ, et al. Increasing hospitalizations for Wernicke encephalopathy in Spain: A nationwide population-based study. J Clin Med. 2026;15(4):1549. doi:10.3390/jcm15041549.
100. Chiossi 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):255-268. doi:10.1097/01.ogx.0000206336.08794.65.

101. Novo-Veleiro I, Mateos-Díaz AM, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga R, Fernández-Solá J, et al. Treatment variability and its relationships to outcomes among patients with Wernicke's encephalopathy: A multicenter retrospective study. Drug Alcohol Depend. 2023;252:110961. doi:10.1016/j.drugalcdep.2023.110961.
102. Oudman E, Oey MJ, Batjes D, van Dam M, van Dorp M, Postma A, et al. Wernicke-Korsakoff syndrome diagnostics and rehabilitation in the post-acute phase. Addict Neurosci. 2022;4:100043. doi:10.1016/j.addicn.2022.100043.
103. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: A systematic review. Ann Surg. 2008;248(5):714-720. doi:10.1097/SLA.0b013e3181884308.
104. Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D, Rivas I, Tor J, Marcos M, et al. Long-term mortality of patients with an alcohol-related Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol. 2017;52(4):466-471. doi:10.1093/alcalc/agx013.
105. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia--a neuropathological study of 131 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983;46(7):593-598. doi:10.1136/jnnp.46.7.593.
106. World Health Organization. International conference on hospital discharge records. Geneva: WHO; 1973.
107. National Center for Health Statistics. Uniform Hospital Discharge Data Set (UHDDS). Hyattsville (MD): US Department of Health, Education, and Welfare; 1974.
108. Ministerio de Sanidad y Consumo. Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria (CMBD). Manual de procedimiento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1992.
109. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [citado 16 ene 2026]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es
110. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems: 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1992.
111. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
112. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.
113. Yin H, Xu Q, Cao Y, Qi Y, Yu T, Lu W. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study of 17 cases. J Int Med Res. 2019;47(10):4886-4894. doi:10.1177/0300060519870951.

114. 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. New York: F.A. Davis; 1971.
115. Silva AR, Almeida-Xavier S, Lopes M, Soares-Fernandes JP, Sousa F, Varanda S. Is there a time window for MRI in Wernicke encephalopathy - a decade of experience from a tertiary hospital. Neurol Sci. 2023;44(2):703-708. doi:10.1007/s10072-022-06477-y.
116. Rasiah R, Gregoriano C, Mueller B, Kutz A, Schuetz P. Hospital outcomes in medical patients with alcohol-related and non-alcohol-related Wernicke encephalopathy. Mayo Clin Proc. 2024;99(5):740-753. doi:10.1016/j.mayocp.2023.07.021.
117. Lana-Peixoto MA, Dos Santos EC, Pittella JE. Coma and death in unrecognized Wernicke's encephalopathy. An autopsy study. Arq Neuropsiquiatr. 1992;50(3):329-333. doi:10.1590/S0004-282X1992000300012.
118. Kitaguchi T, Ota Y, Liao E, Moritani T, Shah G, Yamada K, et al. The role of MRI in the prognosis of Wernicke's encephalopathy. J Neuroimaging. 2023;33(6):917-925. doi:10.1111/jon.13143.
119. Ha ND, Weon YC, Jang JC, Kang BS, Choi SH. Spectrum of MR imaging findings in Wernicke encephalopathy: Are atypical areas of involvement only present in nonalcoholic patients? AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(7):1398-1402. doi:10.3174/ajnr.A2979.
120. Shah IA, Asimi RP, Kawoos Y, Wani M, Saleem T, Baba WN. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study from a tertiary care center in northern India. J Neurosci Rural Pract. 2017;8(3):401-406. doi:10.4103/jnrp.jnrp_14_17.
121. Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. Educ Inf. 2018;34(4):285-291. doi:10.3233/EFI-180221.
122. Joanna Briggs Institute. JBI SUMARI [Internet]. Adelaide: The University of Adelaide; 2024 [citado 16 feb 2026]. Disponible en: https://sumari.jbi.global.
123. Instituto Nacional de Estadística (INE). Población por año, sexo y grupo de edad. Resultados nacionales [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; [citado 16 feb 2026]. Disponible en: https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31304.
124. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw JJ. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Metab Brain Dis. 1995;10(1):17-24. doi:10.1007/BF01991779.
125. Novo-Veleiro I, Herrera-Flores J, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga R, Fernández-Solá J, et al. Alcoholic liver disease among patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. Drug Alcohol Depend. 2022;230:109186. doi:10.1016/j.drugalcdep.2021.109186.

126. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. Ann Clin Biochem. 2021;58(1):38-46. doi:10.1177/0004563220939604.
127. Donat M, Sordo L, Belza MJ, Hoyos J, Regidor E, Barrio G. Evolución de la mortalidad atribuible al alcohol en España según edad, sexo, causa de muerte y tipo de bebedor (2001-2017). Adicciones. 2023;35(2):165-176. doi:10.20882/adicciones.1586.
128. Redondo-González O, Tenías JM, Arias Á, Lucendo AJ. Validity and reliability of administrative coded data for the identification of hospital-acquired infections: An updated systematic review with meta-analysis and meta-regression analysis. Health Serv Res. 2018;53(3):1919-1956. doi:10.1111/1475-6773.12691.
129. Gonzalez-Quintela A, Fernandez-Conde S, Alves MT, Campos J, Lopez-Raton M, Puerta R, et al. Temporal and spatial patterns in the rate of alcohol withdrawal syndrome in a defined community. Alcohol. 2011;45(2):105-111. doi:10.1016/j.alcohol.2010.08.001.
130. Liu YL, Xiao WM, Liang MQ, Wu ZQ, Wang YZ, Qu JF, et al. Clinical characteristics and magnetic resonance imaging findings in nine patients with nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:2433-2441. doi:10.2147/NDT.S217237.
131. Patterson E, Kurian M, Sann N, Dan A, Lovato C, Hinojosa M, et al. ASMBS literature review & clinical guidelines on prevention, diagnosis, and treatment of Wernicke's encephalopathy and Wernicke-Korsakoff syndrome. Surg Obes Relat Dis. 2025;21(7):707-718. doi:10.1016/j.soard.2025.03.009.
132. Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R, Santelli L, Laroni A, Caregaro L. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: Not an unusual complication. Nutrition. 2009;25(2):142-146. doi:10.1016/j.nut.2008.08.003.
133. Ros Forteza FJ. Wernicke encephalopathy in elderly related to severe malnutrition. In: Imran M, Imran A, editors. Malnutrition [Internet]. London: IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.89997.
134. Arendt CT, Uckermark C, Kovacheva L, Lieschke F, Golbach R, Thanarajah SE, et al. Wernicke encephalopathy: typical and atypical findings in alcoholics and non-alcoholics and correlation with clinical symptoms. Clin Neuroradiol. 2024;34(4):881–897. doi:10.1007/s00062-024-01434-y.
135. Liou KC, Kuo SF, Chen LA. Wernicke encephalopathy with atypical magnetic resonance imaging. Am J Emerg Med. 2012;30(9):2086.e1-2086.e3. doi:10.1016/j.ajem.2011.12.013.
136. Kim TE, Lee EJ, Young JB, Shin DJ, Kim JH. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35(2):85-96. doi:10.1053/j.sult.2013.09.004.
137. Infante MT, Fancellu R, Murialdo A, Barletta L, Castellan L, Serrati C. Challenges in diagnosis and treatment of Wernicke encephalopathy: Report of 2 cases. Nutr Clin Pract. 2016;31(2):186-190. doi:10.1177/0884533615621753.



138. Gascón-Bayarri J, Campdelacreu J, García-Carreira MC, Estela J, Martínez-Yélamos S, Palasí A, et al. [Wernicke's encephalopathy in non-alcoholic patients: A series of 8 cases]. Neurologia. 2011;26(9):540-547. doi:10.1016/j.nrl.2011.03.001.
139. Chamorro Fernández AJ, Marcos Martín M, Laso Guzmán FJ. Encefalopatía de Wernicke en el paciente alcohólico. Rev Clin Esp. 2011;211(9):458-463. doi:10.1016/j.rce.2011.04.001.
140. Nikolakaros G, Ilonen T, Kurki T, Paju J, Papageorgiou SG, Vataja R. Non-alcoholic Korsakoff syndrome in psychiatric patients with a history of undiagnosed Wernicke's encephalopathy. J Neurol Sci. 2016;370:296-302. doi:10.1016/j.jns.2016.09.025.
141. Zorrilla-Núñez LF, Tamez-Pedroza L, Durán-Moreno P, Muñoz-Maldonado GE. Presentation of Wernicke encephalopathy in patient secondary to one anastomosis gastric bypass. Case report and literature review. Cir Cir. 2024;92(1):124-127. doi:10.24875/CIRU.21000706.
142. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam M, Postma A. Wernicke's encephalopathy in Crohn's disease and ulcerative colitis. Nutrition. 2021;86:111182. doi:10.1016/j.nut.2021.111182.
143. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;236:84-93. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.03.006.
144. Wijnia JW. A clinician's view of Wernicke-Korsakoff syndrome. J Clin Med. 2022;11(22):6755. doi:10.3390/jcm11226755.
145. Cobilinschi C, Andrei CA, Grinţescu IM, Mirea L. Metabolic failure due to thiamine deficiency during critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2024;27(2):155-162. doi:10.1097/MCO.0000000000001017.
146. Wallis WE, Willoughby E, Baker P. Coma in the Wernicke-Korsakoff syndrome. Lancet. 1978;2(8086):400-401. doi:10.1016/S0140-6736(78)91867-6.
147. Ministerio de Sanidad. Nota metodológica sobre costes hospitalarios. Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2022 [citado 20 oct 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/2022_nota_metodologica_costes.pdf.
148. Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S. Patrones de utilización de recursos sanitarios y costes en pacientes con trastornos neurológicos en atención primaria. Rev Neurol. 2007;45(11):641-646.
149. Wilson ECF, Stanley G, Mirza Z. The long-term cost to the UK NHS and social services of different durations of IV thiamine (vitamin B1) for chronic alcohol misusers with symptoms of Wernicke's encephalopathy presenting at the emergency department. Appl Health Econ Health Policy. 2016;14(2):205-215. doi:10.1007/s40258-015-0214-1.

150. Ogershok PR, Rahman A, Nestor S, Brick J. Wernicke encephalopathy in nonalcoholic patients. Am J Med Sci. 2002;323(2):107-111. doi:10.1097/00000441-200202000-00010.
151. Mifsud F, Messager D, Jannot AS, Védie B, Aissaoui Balanant N, Poghosyan T, et al. Clinical diagnosis, outcomes and treatment of thiamine deficiency in a tertiary hospital. Clin Nutr. 2022;41(1):33-39. doi:10.1016/j.clnu.2021.10.021.
152. Palm A, Vataja R, Talaslahti T, Ginters M, Kautiainen H, Elonheimo H, et al. Incidence and mortality of alcohol-related dementia and Wernicke-Korsakoff syndrome: a nationwide register study. Int J Geriatr Psychiatry. 2022;37(8):e5775. doi:10.1002/gps.5775.
153. Hernán MA, Robins JM. Causal inference: what if. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2020.
154. McNamee R. Confounding and confounders. Occup Environ Med. 2003;60(3):227-234. doi:10.1136/oem.60.3.227.
155. Greenland S, Mansournia MA, Altman DG. Sparse data bias: a problem hiding in plain sight. BMJ. 2016;352:i1981. doi:10.1136/bmj.i1981.
156. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. Intern Med J. 2014;44(9):911-915. doi:10.1111/imj.12522.
157. Wijnia JW, Oudman E, Bresser EL, Gerridzen IJ, van de Wiel A, Beuman C, et al. Need for early diagnosis of mental and mobility changes in Wernicke encephalopathy. Cogn Behav Neurol. 2014;27(4):215-221. doi:10.1097/WNN.0000000000000041.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I: artículo I

Neuroepidemiology

Methods in Neuroepidemiology

Neuroepidemiology
DOI: 10.1159/000547806

Received: June 25, 2025
Accepted: July 31, 2025
Published online: September 5, 2025

Alcohol-Related and Non-Alcohol-Related Wernicke Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Features

David Puertas-Miranda[a, b, c] Erik-Gabriel Díaz-Avila[c]
Claudia Llamas-Alonso[c, d] Ignacio Novo-Veleiro[e]
Antonio-Javier Chamorro[a, b, c] Miguel Marcos[a, b, c]

[a]Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain; [b]Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; [c]Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain; [d]Department of Radiology, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain; [e]Department of Home Hospitalization and Palliative Care, Health Area of Santiago de Compostela and Barbanza, Santiago de Compostela, Spain

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Keywords
Wernicke encephalopathy · Epidemiology · Malnutrition · Infections · Psychiatric disorders

Abstract

Introduction: The aim of this study was to characterize the epidemiology, risk factors, and clinical presentation of Wernicke encephalopathy (WE) and analyze differences between cases with and without excessive alcohol consumption. ***Methods:*** A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science up to April 1, 2025. The included studies provided data on prevalence, risk factors, clinical and radiological findings, mortality, and prognosis in patients with WE. Pooled proportions and weighted means were calculated using random-effect models with Freeman-Tukey transformation. Heterogeneity was assessed using the I^2 statistic. Subgroup comparisons were performed based on the presence or absence of excessive alcohol consumption. ***Results:*** A total of 12 studies comprising 5,510 patients were analyzed. Overall, 65.4% (95% CI: 56.0–74.2) were male, with a weighted mean age of 60.7 years. Among cases related to excessive alcohol consumption, 78.7% were male (mean age 55.2); in cases not related to such consumption, 52.6% were male (mean age 63.5). The classic triad was present in 32.7% of cases (95% CI: 19.2–47.7). Among patients evaluated by magnetic resonance imaging, typical lesions were identified in 82.0%, and atypical lesions were identified in 44.8%. Overall mortality was 5.1% (95% CI: 2.3–8.8%) and higher in non-alcohol-related cases (8.8%). Alcohol consumption was the main risk factor (90.7%); among non-alcohol-related cases, the most frequent clinical settings were malnutrition (30.2%), infections (25.1%), and psychiatric disorders (15.4%). ***Conclusion:*** WE is a multifactorial syndrome that extends beyond alcohol misuse, with wide clinical and pathophysiological variability. These findings underscore the importance of early recognition and prompt thiamine replacement, particularly in non-alcohol-related cases.

© 2025 S. Karger AG, Basel

Antonio-Javier Chamorro and Miguel Marcos contributed equally to this work.

karger@karger.com
www.karger.com/ned

© 2025 S. Karger AG, Basel

Correspondence to:
Miguel Marcos, mmarcos@usal.es

Introduction

Wernicke encephalopathy (WE) is a disease whose diagnostic complexity has historically been underestimated, despite its prevalence and relevance in medical practice [1]. First described in 1881 by Carl Wernicke, it is caused by thiamine (vitamin B1) deficiency and is characterized by the classic triad of mental status changes, ophthalmoplegia, and ataxia [2]. Without treatment, it may progress to death or severe cognitive impairment, including Korsakoff syndrome (KS), a chronic complication defined by irreversible memory disturbances and cognitive deficits [3, 4].

Clinical studies indicate that the estimated prevalence of WE in the general population ranges from 0.04% to 0.13%. However, postmortem studies suggest that the actual prevalence may be as high as 2.8%, indicating a significant under-diagnosis, especially in populations with excessive alcohol consumption, where prevalence rates range from 12.5% to 35% [4, 5]. In addition to excessive alcohol intake, there are numerous risk factors for WE, reflecting the diversity of clinical contexts in which it may appear – among them malnutrition, gastrointestinal diseases, bariatric surgeries, neoplasms, and hypermetabolic states [6].

Likewise, the epidemiological profile of WE seems to vary according to its underlying cause. In patients without excessive alcohol consumption, various studies show a higher prevalence among women; whereas in those with excessive alcohol consumption, it is more frequent in men, consistent with differences in the prevalence of high-risk alcohol intake [7–10].

The diagnosis of WE remains a challenge in clinical practice. Although the classic triad is very specific, it is observed in only 16.5% of cases, complicating early identification and treatment [11, 12]. To improve diagnostic accuracy, the modified Caine criteria have been consolidated as a key tool based on the presence of at least two of the following criteria: dietary deficiencies, oculomotor abnormalities, cerebellar dysfunction, or alterations in mental status or memory [13]. In recent years, magnetic resonance imaging (MRI) has emerged as a valuable diagnostic aid, with an estimated specificity of around 93%. However, its sensitivity – approximately 53% – limits its ability to rule out the disease when radiological findings are absent [9, 14–16].

Recent advances suggest that current prevalence and incidence estimates may be outdated, while significant under-diagnosis persists, particularly in populations with limited access to medical care. Moreover, much of the available evidence, often with small sample sizes, has focused on alcohol-related WE, creating a knowledge gap regarding the characteristics and risk factors in other etiologies.

In this context, this study aimed to conduct a systematic review of the prevalence, epidemiology, and clinical characteristics of WE. Prevalence rates will be analyzed across various populations, and associated risk factors will be evaluated, both in patients with excessive alcohol consumption and in those with other predisposing conditions. Thus, this study seeks to provide a broader view of WE diagnosis in order to promote the development of effective strategies for early detection, especially in vulnerable populations.

Materials and Methods

Inclusion Criteria

Clinical and observational studies providing information on the prevalence, incidence, and risk factors of WE, as well as radiological and clinical findings, were included. Studies were selected if they had a minimum sample size of 15 patients to reduce selection bias and improve sample representativeness. The studies had to be in English, limited to human populations, and include cases with a defined diagnosis of WE. Studies that did not explicitly distinguish between patients with WE and other alcohol-related disorders were excluded, as were studies with patients under the age of 18.

Literature Search

A comprehensive search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science scientific databases up to April 1, 2025. MeSH terms and specific keywords were used, including "Wernicke Encephalopathy" AND "Wernicke's encephalopathy," combined with other terms related to epidemiological aspects; "prevalence," "incidence," "risk," "factors," "mortality," "age distribution," and "sex distribution" – linked with the "OR" operator. No geographical or temporal restrictions were applied. In addition, the references of identified articles were reviewed to find potentially relevant studies and the Elicit software [17] was used to identify additional sources.

This review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Figure 1 shows the PRISMA flowchart [18].

Data Extraction

Two reviewers (D.P.M. and E.G. D.A.) independently performed the literature search and data extraction. They first screened titles and abstracts according to the

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

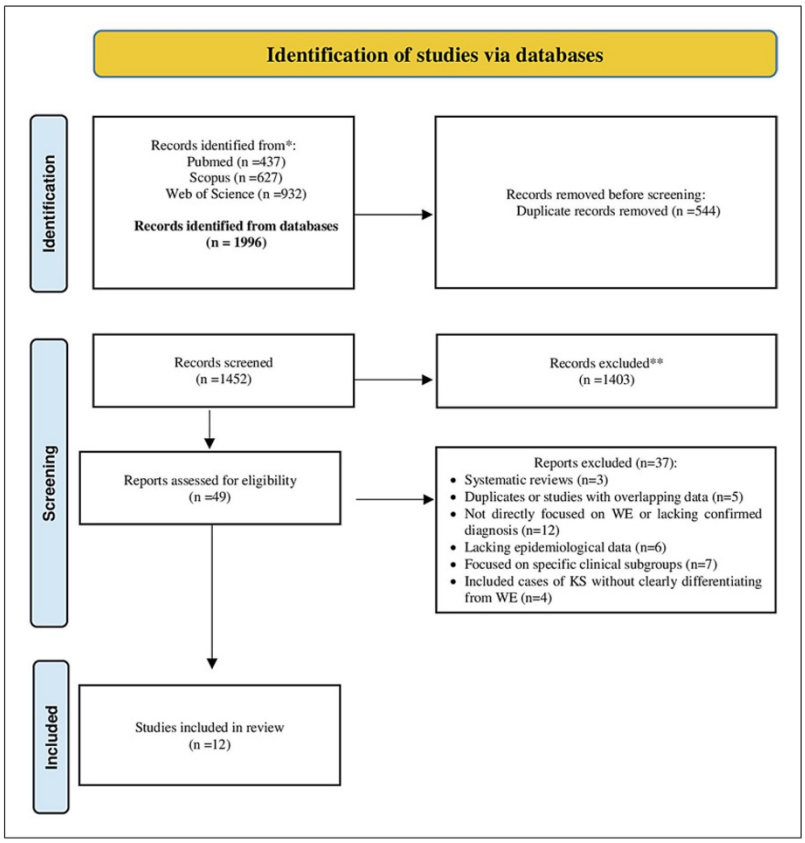


Fig. 1. Flowchart of the study selection process for the systematic review.

inclusion criteria; any discrepancies were resolved by consensus or consultation with a third reviewer (M.M.). The Rayyan software [19] was used to manage, filter, and remove duplicates.

Data extracted from each study included: author, country and year of publication, design, study period, sample size, mean age and standard deviation (SD), sex distribution, risk factors, comorbidities, incidence (expressed as cases per 100,000 person-years), diagnostic methods (clinical criteria, validated scales, and imaging techniques), radiological findings, mean hospital length of stay and SD, mortality, and prognosis.

In studies that reported MRI data, findings were classified as typical or atypical lesions according to anatomical criteria previously defined in the specialized literature. Lesions located in the mammillary bodies, periventricular regions of the thalamus, hypothalamic nuclei, periaqueductal-periventricular region, midbrain, and fornix were considered typical, whereas involvement of the cerebellum, basal ganglia, periventricular white matter, cerebral cortex, cerebellar vermis, medulla oblongata or dorsal medulla, dorsal pons, cranial nerve nuclei (VI, VII, VIII, XII), and hippocampus was classified as atypical [8, 20, 21]. Given the heterogeneity in

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317560/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

design and definition of terms, nomenclature was unified and standardized to ensure analytical consistency by a radiologist with expertise in neuro-anatomical imaging (CLA).

Quality Assessment

The quality of the included studies was assessed by two reviewers (D.P.M. and E.G.D.A.) using the updated Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT), a validated scale for evaluating study quality [22]. Disagreements were resolved by consensus between the reviewers.

Study Selection

Figure 1 (PRISMA flow diagram) details the selection process. After the initial search, 1,996 references were identified, of which 545 duplicates were removed. Of the remaining articles, 1,405 were excluded after title and abstract screening. Forty-seven full texts were selected, of which 12 [7, 12, 15, 23–31] met the inclusion criteria and were included in the review (Fig. 1). Reasons for excluding the other 37 articles included systematic reviews (n = 3), duplicates or significant overlaps with other works (n = 5) excluded after directly reviewing the primary studies included to avoid duplication, studies not directly focused on WE or involving populations without a confirmed WE diagnosis (n = 12), lack of epidemiological data (n = 6), subgroup analyses of WE – such as after liver transplantation or bariatric surgery (n = 7) – or studies with patients diagnosed with KS (n = 4).

All included studies, along with their main characteristics and inclusion criteria, were described in Table 1. The study by Kitaguchi et al. [25], which analyzed two distinct study cohorts with different characteristics, was subdivided into two groups (Kitaguchi et al. [25][a] and Kitaguchi et al. [25][b]), to allow for a more accurate analysis.

Statistical Methods

Descriptive and meta-analytical analyses were performed using JBI SUMARI software [32]. For continuous variables (age or hospital length of stay), weighted means were calculated using sample sizes as weights. When studies provided the mean and range, the SD was estimated by dividing the range by 4, assuming an approximately normal distribution [33]. If the median and interquartile range were reported, the SD was obtained by dividing the interquartile range by 1.35, maintaining the same assumption. Studies that only reported a central tendency measurement without measures of dispersion (SD or range) could not be included in this calculation due to the impossibility of estimating variance. In studies with subgroups, the information was combined to obtain overall weighted means and combined SDs.

For categorical data (prevalence or proportions of events), the DerSimonian-Laird random-effects model was applied whenever at least three studies were available. The pooled proportions were stabilized through Freeman-Tukey double arcsine transformation, and heterogeneity was assessed using the I^2 statistic, with >75% considered indicative of high heterogeneity. As recommended by the JBI SUMARI Knowledge Base, a continuity correction of 0.5 was added to each cell with a zero event when using the inverse variance or Mantel-Haenszel statistical methods [32].

In situations where the studies reported multiple events per patient (e.g., radiological findings or risk factors) without detailing how many specific patients presented each event, relative frequencies were described based on the total number of events reported, grouping the data by their nature (typical or atypical lesions, different risk factors). Thus, those proportions represent the percentage of described events rather than the percentage of patients affected.

To compare subgroups (e.g., patients with excessive alcohol consumption vs. patients without excessive alcohol consumption), meta-analyses of proportions and means were also performed using the random-effects model. All estimates were presented with 95% confidence intervals (CIs), which incorporate between-study heterogeneity into the pooled calculations.

Results

Study Types

A total of 12 studies were included (Tables 1 and 2). Of these, 11 were retrospective (based on medical records and hospital registries), and 1 was prospective (Harper et al. [12]), focusing on postmortem diagnoses. One of the retrospective studies (Victor et al. [29]) also included a proportion of patients with postmortem diagnoses. The average duration of the study period was 9.4 years (range: 3–19 years).

Two studies evaluated only WE associated with excessive alcohol consumption, two focused exclusively on cases without that history, and the remaining six included both groups. Sample sizes ranged from 15 patients (Antunez et al. [15]) to 4,393 patients (Rasiah et al. [27]). Four studies were conducted in Europe, three in Asia, one in Australia, one in the USA, and one in South America; the remaining two were multicenter studies

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317560/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Table 1. Main characteristics and inclusion criteria of the analyzed studies

Study (country, year)	Type	Period	Sample, *n*	Patient type	Inclusion criteria	MMAT evaluation (scale: 0–5)
Shah et al. [23] (India, 2017)	Retrospective study	Jun 2011–Dec 2015	50	Non-ALC	1. Patients diagnosed with WE at the neurology department of a tertiary hospital in the Kashmir Valley, India 2. Diagnosis based on modified Caine criteria and EFNS 2010 guidelines (≥2 of 4 main signs) 3. Clinical improvement after thiamine administration, supported by MRI findings 4. Exclusion of patients with isolated nystagmus or chronic alcohol use	★★★☆☆ (moderate quality)
Antunez et al. [15] (Spain, 1998)	Retrospective study	Jan 1996–Dec 1998	15	ALC	1. Patients with suspected acute WE at Hospital Clínic, Spain 2. Diagnosis based on classical criteria and confirmed by low thiamine-dependent transketolase levels, and response to thiamine treatment 3. Exclusion of patients without MRI performed within the first 2 days of admission	★★★★☆ (high quality)
Chamorro et al. [7] (Spain, 2017)	Retrospective study	Jan 2000–Dec 2012	468	Mixed (ALC and non-ALC)	1. Patients diagnosed with WE, retrospectively identified in a multicenter Spanish registry using standardized medical records 2. Diagnosis based on hospital discharge codes (ICD-9 and ICD-10) and ≥2 modified Caine criteria	★★★★★ (high quality)
Ha et al. [24] (Korea, 2012)	Retrospective study	Apr 2004–Nov 2010	24	Mixed (ALC and non-ALC)	1. Patients diagnosed with WE at Ulsan University Hospital, South Korea 2. Diagnosis based on modified Caine criteria	★★★★☆ (high quality)
Harper et al. [12] (Australia, 1983)	Prospective study	Jan 1973–Dec 1981	131	ALC	1. WE cases identified postmortem through autopsies in patients over 20 years old at the Royal Perth Hospital, Australia 2. Diagnosis based on neuropathological findings and review of clinical records 3. Exclusion of cases without access to clinical records for pathological correlation	★★★☆☆ (moderate quality)

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317561/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Table 1 (continued)

Study (country, year)	Type	Period	Sample, *n*	Patient type	Inclusion criteria	MMAT evaluation (scale: 0–5)
Kitaguchi et al. [25][a] (Japan/USA, 2023) Kitaguchi et al. [25][b] (Japan/USA, 2023)	Retrospective study Retrospective study	Apr 2003–Oct 2020 Apr 2003–Oct 2020	19 15	Mixed (ALC and non-ALC) Mixed (ALC and non-ALC)	1. Patients hospitalized with WE diagnosis confirmed by consensus between Radiology and Neurology Departments 2. Exclusion of patients without MRI available during symptomatic phase 3. Classification into two subgroups – Group a: Neurological recovery ≤4 weeks – Group b: Persistent symptoms >4 weeks, progression to KS or death	★★★☆☆ (moderate quality)
Lana-Peixoto et al. [26] (Brazil, 1990)	Retrospective study	Jan 1978–Dec 1990	36	Mixed (ALC and non-ALC)	1. Patients diagnosed with WE via autopsy in a Brazilian hospital, with neuropathological confirmation 2. Inclusion of patients with excessive alcohol consumption or alternative etiologies, and coma during hospitalization or at admission	★★★☆☆ (moderate quality)
Rasiah et al. [27] (Switzerland, 2024)	Retrospective study	Jan 2012–Dec 2020	4,393	Mixed (ALC and non-ALC)	1. Hospitalized patients aged over 18 years with WE diagnosis identified through ICD-10-GM E51.2 code 2. Inclusion of patients admitted to general or specialized hospitals (excluding rehabilitation clinics and non-transferred emergency cases)	★★★★★ (high quality)
Silva et al. [28] (Portugal, 2022)	Retrospective study	Jan 2008–Dec 2020	41	Mixed (ALC and non-ALC)	1. Patients diagnosed with WE at Hospital de Braga, Portugal 2. Neurology consultation during hospitalization and ≥2 modified Caine criteria	★★★☆☆ (moderate quality)
Victor et al. [29] (USA, 1971)	Retrospective study	Jan 1950–Dec 1961	245	Mixed (ALC and non-ALC)	1. Patients diagnosed with WE at hospitals in the USA (Boston City Hospital, Massachusetts General Hospital, Cleveland Metropolitan General Hospital) 2. Clinical diagnosis based on characteristic neurological or postmortem confirmation of WE lesions	★★★☆☆ (moderate quality)
Yin et al. [30] (China, 2019)	Retrospective study	Mar 2013–Mar 2018	17	Non-ALC	1. Patients diagnosed with nonalcoholic WE at Yijishan Hospital, Anhui, China 2. Exclusion of patients with alcohol-related WE.	★★★★☆ (high quality)

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Table 1 (continued)

Study (country, year)	Type	Period	Sample, *n*	Patient type	Inclusion criteria	MMAT evaluation (scale: 0–5)
Zuccoli et al. [31] (Italy, Argentina, Spain, 2009)	Retrospective study	Jan 1999–Dec 2008	56	Mixed (ALC and non-ALC)	1. Patients diagnosed with WE, identified from multiple centers using neurological and neuroradiological databases 2. Diagnosis confirmed by clinical improvement within the first month after thiamine treatment	★★★★☆ (high quality)

ALC, alcohol-related Wernicke encephalopathy; non-ALC, non-alcohol-related Wernicke encephalopathy; ICD, International Classification of Diseases; MRI, magnetic resonance imaging; KS, Korsakoff syndrome; MMAT, Mixed Methods Appraisal Tool.

across continents (Zuccoli et al. [31] collected data from Italy, Spain, and Argentina; Kitaguchi et al. [25] combined information from Japan and the USA).

Demographic and Epidemiological Characteristics

Overall, the 12 studies included 5,510 patients, with 65.4% (95% CI: 56.0–74.2) being men, and a global mean age of 60.7 years (95% CI: 50.0–71.7). Among those with excessive alcohol consumption, men accounted for 78.7% (95% CI: 70.8–85.7), compared to 52.6% (95% CI: 47.5–57.6) in those without this history. Mean age also varied by subgroup: 55.2 years (95% CI: 54.9–55.6; SD = 11.2 years) in patients with excessive alcohol use and 63.5 years (95% CI: 61.9–65.0; SD = 16.3 years) in those without it.

Rasiah et al. [27] was the only study to report incidence rates, at 5.4 cases per 100,000 person-years in patients with excessive alcohol consumption and 0.4 cases per 100,000 person-years in those without that history. The weighted mean hospital stay was 3.9 days (95% CI: 3.91–4.07; SD = 5.33 days), although there was notable variability among the studies. For example, Rasiah et al. [27] recorded a mean hospital stay of 2.8 days (SD = 2.9 days) for patients without excessive alcohol consumption and 2.9 days (SD = 3.2 days) for those with it, whereas Chamorro et al. [7] reported much higher Figures (23 days (SD = 19.3 days) and 13 days (SD = 13.3 days), respectively). Of note, Yin et al. [30] found a marked difference depending on clinical outcome: 12.2 days (SD = 10.3 days) in patients whose symptoms improved and 36.8 days (SD = 19.8 days) in those without improvement.

Clinical Presentation and Comorbidities

After pooling data (Fig. 2.), the classic WE triad was estimated to be present in 32.7% (IC 95%: 19.2%–47.7%) of cases. Four studies stratified this finding by alcohol use, allowing us to perform a subgroup meta-analysis: the triad was observed in 38.3% of patients with heavy alcohol consumption (95% CI 16.2–63.4) versus 27.1% of nonalcohol-related cases (95% CI 7.2–52.3).

By individual symptoms, mental status alterations were present in 68.7% of patients (95% CI: 55.3–80.7%), ataxia in 51.4% (95% CI: 32.6–70.0%), and ocular abnormalities in 48.5% (95% CI: 33.7–63.4%). In addition, the presence of nystagmus was reported in three studies and showed a prevalence of 70.9% (95% CI: 44.0%–92.0%), whereas seizures, also documented in three studies, occurred in 9.2% (95% CI: 5.5%–13.7%); coma was observed in 1.7% (95% CI: 0.0%–5.8%) and stupor in 7.2% (95% CI: 1.6%–15.8%) (online suppl. Fig. 1; for all online suppl. material, see https://doi.org/10.1159/000547806).

Regarding comorbidities (online suppl. Fig. 2.), polyneuropathy was identified as the most frequent condition, affecting 36.8% of patients (95% CI 12.2–65.5). Steatosis was present in 22.1% (95% CI 4.1–48.7), hypertension in 16.1% (95% CI 6.1–29.4), and cirrhosis in 13.2% (95% CI 4.3–25.7). Diabetes mellitus, evaluated in two studies, ranged from 8.7% to 11.5%. Smoking prevalence, reported in a single study, reached 62.4% [7].

Radiological Findings

Eight studies with 705 patients provided MRI data for 449 patients (63.7%). Typical lesions were identified in 368 (82.0%) of these patients, while 201 (44.8%) presented atypical lesions (online suppl. Table 1). As several studies did not detail lesion location, the following percentages refer only to patients with available data.

The most frequent typical lesions were located in the periaqueductal area (144, 31.1%), thalamus (85, 18.9%), mammillary bodies (79, 17.6%), and tectum

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317560/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Neuroepidemiology
DOI: 10.1159/000547806

Table 2. Clinical, radiological factors, and mortality of the analyzed studies

Study (country, year)	Mean age, years (SD)	Male sex, *N* (%)	Risk factors (*n*, %)	Symptoms (*n*, %)	Imaging (*n*, %)	Mortality, *N* (%)
Shah et al. [23] (India, 2017)	50.38 (14.3)	20 (40.0%)	• Vomiting (42, 84.0%) • GI surgery (4, 8.0%) • Anorexia (9, 18.0%) • Hyperemesis gravidarum (1, 2.0%)	Classic triad (5, 10.0%) • Altered mental state (30, 60.0%) • Ocular signs (11, 22.0%) • Ataxia (18, 36.0%) Other factors • Nystagmus (35, 70.0%) • Polyneuropathy (30, 60.0%) • Memory loss (15, 30.0%) • Stupor (7, 14.0%) • Seizures (4, 8.0%) • Coma (2, 4.0%)	MRI (20, 40.0%) • Normal (4, 20.0%) • Typical: thalamus (11, 55.0%), periaqueductal area (9, 45.0%), tectum (3, 15.0%) • Atypical: cerebellum (2, 10.0%), basal ganglia (2, 10.0%), periventricular white matter (2, 10.0%)	0 (0.0%)
Antunez et al. [15] (Spain, 1998)	49 (8.0)	14 (93.3%)	• Alcoholism (15, 100%)	Classic triad (9, 60.0%) • Altered mental state (10, 66.7%) • Ocular signs (11, 73.3%) • Ataxia (12, 80.0%) Other factors • Nystagmus (14, 93.3%) • Polyneuropathy (4, 26.7%)	MRI (15, 100%) • Typical: mammillary bodies (6, 40.0%), thalamus (7, 46.7%), periaqueductal area (6, 40.0%) • Atypical: cerebral cortex (14, 93.3%), cerebellum (15, 100%), vermis (15, 100%) • Other: corticosubcortical atrophy (14, 93.3%)	N/A
Chamorro et al. [7] (Spain, 2017)	54.8 (12.2)	386 (82.5%)	ALC • Alcoholism (434, 92.7%) Non-ALC • Malnutrition (16, 47.1%) • GI surgery (6, 17.6%) • GI disease (4, 11.8%) • Cancer (3, 8.8%) • Hyperemesis gravidarum (3, 8.8%) • Starvation/fasting (2, 5.9%) • Vomiting (2, 5.9%) • Psychiatric disease (2, 5.9%) • Dialysis (1, 2.9%) • Parenteral nutrition (1, 2.9%) • Infection (1, 2.9%) • Thyroid disease (1, 2.9%)	Classic triad (181, 38.7%) • Altered mental state (351, 75.0%) • Ocular signs (314, 67.1%) • Ataxia (391, 83.5%) Other factors • Memory loss (44, 9.4%) • Fever (23, 4.9%) • Seizures (39, 8.3%) • Dyskinesia (3, 0.6%) • Hypertonia (18, 3.8%) • Tremor (82, 17.5%)	MRI (252, 53.8%) • Normal: (35, 13.9%) • Typical: mammillary bodies (32, 12.7%), thalamus (35, 13.9%), periaqueductal area (64, 25.4%), hypothalamus (4, 1.6%) • Atypical: midbrain (20, 7.9%), cerebellum (42, 16.7%), periventricular white matter (3, 1.2%) • Other: corticosubcortical atrophy (173, 68.7%)	25 (5.3%)

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Table 2 (continued)

Study (country, year)	Mean age, years (SD)	Male sex, *N* (%)	Risk factors (*n*, %)	Symptoms (*n*, %)	Imaging (*n*, %)	Mortality, *N* (%)
Ha et al. [24] (Korea, 2012)	54 (median)	15 (62.5%)	ALC • Alcoholism (11, 100%) Non-ALC • Malnutrition (10, 76.9%) • Anorexia (3, 23.1%)	Classic triad (4, 16.7%) • Altered mental state (11, 45.8%) • Ocular signs (17, 70.8%) • Ataxia (9, 37.5%) Other factors • Somnolence (7, 29.2%) • Stupor (1, 4.2%) • Coma (1, 4.2%)	MRI (23, 95.8%) • Normal: (1, 4.3%) • Typical: periaqueductal area (21, 91.3%), thalamus (19, 82.6%), tectum (17, 73.9%), mammillary bodies (12, 52.2%), periventricular gray matter of the fourth ventricle (6, 26.1%) • Atypical: cerebellum (3, 13.0%), dorsal medulla (18, 78.3%), cerebral cortex (5, 21.7%), medulla oblongata (5, 21.7%), periventricular white matter (20, 87.0%), basal ganglia (1, 4.3%)	N/A
Harper et al. [12] (Australia, 1983)	59.1 (3.1)	98 (74.8%)	• Alcoholism (118, 90.1%) • Malnutrition (1, 0.76%)	Other factors • Polyneuropathy (14, 10.9%)	N/A	N/A
Kitaguchi et al. [25][a] (Japan/USA, 2023)	57 (14.0)	9 (47.4%)	• Alcoholism (13, 68.4%) • Malnutrition (2, 10.5%) • GI surgery (4, 21.1%) • Cancer (1, 5.3%)	Classic triad (N/A) • Altered mental state (12, 63.2%) • Ocular signs (9, 47.4%) • Ataxia (13, 68.4%)	MRI (34, 100%)* • Typical: mammillary bodies (5, 14.7%), tectum (1, 2.9%), hypothalamus (1, 2.9%) • Atypical: medulla oblongata (3, 8.8%), CNN (1, 2.9%)	0 (0.0%)
Kitaguchi et al. [25][b] (Japan/USA, 2023)	55 (16.8)	11 (73.3%)	• Alcoholism (6, 40.0%) • Malnutrition (6, 40.0%) • GI surgery (2, 13.3%) • Cancer (2, 13.3%)	Classic triad (N/A) • Altered mental state (10, 66.7%) • Ocular signs (9, 60.0%) • Ataxia (3, 20.0%)		4 (26.7%)
Lana-Peixoto et al. [26] (Brazil, 1990)	N/A	N/A	• Alcoholism (7, 19.4%) • Malnutrition (3, 8.3%) • Hyperemesis gravidarum (1, 2.8%) • Cancer (1, 2.8%)	N/A	N/A	N/A

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Table 2 (continued)

Study (country, year)	Mean age, years (SD)	Male sex, *N* (%)	Risk factors (*n*, %)	Symptoms (*n*, %)	Imaging (*n*, %)	Mortality, *N* (%)
Rasiah et al. [27] (Switzerland, 2024)	61.38 (1.5)	3,112 (70.8%)	• Alcoholism (4,098, 93.3%) • Malnutrition (1,208, 27.5%) • Parenteral nutrition (73, 1.7%) • Eating disorder (24, 0.5%) • GI disease (385, 8.8%) • GI surgery (108, 2.5%) • Psychiatric disease (929, 21.1%) • Drug abuse (excluding alcohol) (912, 20.8%) • Solid tumors (257, 5.9%) • Gastrointestinal tumors (78, 1.8%) • Hematological malignancy (18, 0.4%) • Infection (1,171, 26.7%) • GI infection (243, 5.5%) • Solid organ transplant (3, 0.1%) • Bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation (105, 2.4%)	N/A	N/A	• ALC: 131 (3.2%) • Non-ALC: 25 (8.5%)
Silva et al. [28] (Portugal, 2022)	55 (13.3)	27 (65.9%)	• Alcoholism (31, 75.6%) • Malnutrition (14, 34.1%) • GI disease (9, 22.0%) • Starvation/fasting (5, 12.2%) • GI surgery (9, 22.0%) • Psychiatric disease (5, 12.2%) • Refeeding syndrome (2, 4.9%) • Cancer (1, 2.4%)	Classic triad (16, 39.0%) • Altered mental state (24, 58.5%) • Ocular signs (20, 48.8%) • Ataxia (36, 84.8%) Other factors • Nystagmus (20, 48.8%) • Polyneuropathy (6, 19.3%) • Amnesia (12, 29.3%) • Somnolence (10, 24.4%) • Confabulation (14, 19.7%) • Seizures (7, 7.6%) • Fever (3, 7.3%)	MRI (36, 87.8%) • Typical: mammillary bodies (9, 25.0%), thalamus (7, 19.4%), periaqueductal area (7, 19.4%), hypothalamus (4, 11.1%) • Atypical: medulla oblongata (3, 8.3%), cerebellum (2, 5.6%), basal ganglia (1, 2.8%), periventricular white matter (1, 2.8%)	2 (4.9%)

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317560/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Table 2 (continued)

Study (country, year)	Mean age, years (SD)	Male sex, *N* (%)	Risk factors (*n*, %)	Symptoms (*n*, %)	Imaging (*n*, %)	Mortality, *N* (%)
Victor et al. [29] (USA, 1971)	50.0 (12.5)	154 (62.5%)	ALC • Alcoholism (239, 97.6%) Non-ALC • Cancer (1, 16.7%) • GI disease (1, 16.7%)	Classic triad (N/A) • Altered mental state (108, 44.1%) • Ocular signs (65, 26.5%) • Ataxia (84, 34.3%) Other factors • Polyneuropathy (189, 77.1%) • Stupor (9, 3.7%) • Coma (2, 0.8%)	N/A	26 (12.0%) **
Yin et al. [30] (China, 2019)	52.2 (3.5)	8 (47.1%)	• Malnutrition (17, 100%) • GI surgery (5, 29.4%) • GI disease (1, 5.9%) • Vomiting (4, 23.5%) • Cancer (3, 17.6%) • Psychiatric diseases (1, 5.9%)	Classic triad (N/A) • Altered mental state (17, 100%) • Ocular signs (5, 29.4%) • Ataxia (1, 5.9%)	MRI (13, 76.5%) • Typical: thalamus (6, 46.2%), periaqueductal area (4, 30.1%) • Atypical: hippocampus (1, 7.7%), dorsal pons (2, 15.4%), midbrain (1, 7.7%), medulla oblongata (1, 7.7%)	N/A
Zuccoli et al. [31] (Italy, Argentina, Spain, 2009)	50.3 (17.0)	27 (48.2%)	ALC • Alcoholism (24, 42.9%) Non-ALC • GI surgery (14, 43.8%) • Vomiting (6, 18.8%) • Hyperemesis gravidarum (4, 12.5%) • Anorexia (1, 1.9%) • Starvation/fasting (5, 15.6%) • Malnutrition (1, 1.9%)	Classic triad (24, 42.9%) • Altered mental state (50, 89.3%) • Ocular signs (44, 78.6%) • Ataxia (30, 53.6%)	MRI (56, 100%) • Typical: periaqueductal area (33, 58.9%), mammillary bodies (25, 44.6%), tectum (20, 35.7%), periventricular gray matter of the fourth ventricle (4, 7.1%) • Atypical: CNN (10, 17.9%), cerebellum (4, 7.1%), vermis (2, 3.6%), cerebral cortex (1, 1.8%)	N/A

ALC, alcohol-related Wernicke encephalopathy; non-ALC, non-alcohol-related Wernicke encephalopathy; GI, gastrointestinal; N/A, not available; AUD, alcohol use disorder; MRI, magnetic resonance imaging; CNN, cranial nerve nuclei (VI, abducens; VII, facial; VIII, vestibulocochlear; XII, hypoglossal). *The data on anatomical involvement in MRI are presented as global results for the total study population (*n* = 34) and are not differentiated between the defined groups. **Excludes 67 late deaths (months–years later) and 29 postmortem diagnoses.

Neuroepidemiology
DOI: 10.1159/000547806

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

(41, 9.1%). Among the atypical lesions, the most commonly affected areas were the cerebellum (68, 15.1%), periventricular white matter (26, 5.8%), cerebral cortex (20, 4.5%), and midbrain (21, 4.7%). Lesions in the vermis, medulla oblongata, dorsal medulla, dorsal pons, cranial nerve nuclei, and hippocampus were also reported, although in lower proportions. Additional details on clinical manifestations, radiological findings, and mortality are presented in Table 2 and online supplementary Table 1.

Prognosis and Mortality

Pooled overall mortality was estimated at 5.1% (95% CI: 2.3%–8.8%; Fig. 2). Only three studies reported mortality stratified by alcohol consumption. Chamorro et al. [7] reported a mortality rate of 5.1% in patients with excessive alcohol use and 8.8% in those without this risk factor. Rasiah et al. [27] also observed a lower mortality rate (3.2% vs. 8.5%) in WE patients with excessive alcohol consumption compared with those without this risk factor. Meanwhile, Shah et al. [23], which included only patients with WE unrelated to alcohol use, recorded no deaths (0.0%).

Combining data from five studies, the proportion of patients achieving complete clinical recovery from WE was estimated to be 56.8% (95% CI: 32.2–79.8%), while partial recovery was 37.1% (95% CI: 19.6–56.3%). The percentage of patients without improvement was described in two studies (8.7% and 9.8%). Considering etiology, in patients with excessive alcohol consumption, the rate of complete recovery ranged from 22.6% to 52.3% (n = 2), whereas among those without excessive alcohol consumption, recovery rates ranged from 17.6% to 82.4% (n = 3). Partial recovery also showed a wide range in both the group with excessive alcohol use (46.7–62.2%; n = 2) and the group without such history (17.6–73.5%; n = 3). Progression to KS was reported in 3 studies: Shah et al. [23] and Yin et al. [30] reported 1 (2.0%) and 2 (11.8%) cases, respectively, in their cohorts of WE patients without excessive alcohol consumption, while Victor et al. [29] described 31 KS cases (12.7%) in a population with predominantly excessive alcohol consumption.

Presence of Risk Factors in Nonalcoholic Patients

Table 3 summarizes the risk factors for WE not linked to excessive alcohol use. Malnutrition was the most frequent (135, 30.2%), followed by infections (112, 25.1%), psychiatric disorders (69, 15.4%), vomiting (54, 12.1%), and cancer (50, 11.2%). Less common factors included gastrointestinal diseases (36, 8.1%), digestive surgery (36, 8.1%), anorexia (20, 4.5%), drugs (18, 4.0%), bone marrow or hematopoietic stem cell transplantation (15, 3.4%), parenteral nutrition (9, 2.0%), and hyperemesis gravidarum (8, 1.8%). There were also a small number of cases where risk factors were starvation or prolonged fasting (7, 1.6%), hematologic malignancies (5, 1.1%), solid organ transplantation (2, 0.4%), pancreatitis (2, 0.4%), parenteral dialysis (1, 0.2%), and thyroid disease (1, 0.2%). Online supplementary Tables 2 and 3 offer a more detailed breakdown of the data, including incidence, comparison between WE patients associated and not associated with excessive alcohol use, comorbidities, prognosis, and other complementary aspects.

Discussion

Our understanding of WE has evolved substantially since the classic studies that associated it almost exclusively with chronic alcoholism [6, 12]. The pioneering work of Victor et al. [29] established the foundation for its initial understanding, but subsequent research broadened the etiological spectrum to include not only excessive alcohol intake but also various forms of malnutrition, hyperemesis gravidarum, gastrointestinal surgical interventions, or any condition that affects thiamine absorption [34]. By including diverse cohorts, the present meta-analysis confirms the multifactorial nature of WE and highlights its broad variability in clinical presentation, sex distribution, age range, and radiological findings.

Traditionally, WE has been described more often in men with excessive alcohol consumption, with a male-to-female ratio of about 1.7:1 [6], consistent with our study findings in WE associated with ethanol intake (approximately 1.9:1). However, female patients were more frequent in the subgroup without excessive alcohol use, in line with the works by Oudman et al. [1] and Scalzo et al. [34], who reported a significantly higher proportion of women when WE was not linked to excessive alcohol consumption.

Regarding age, initial studies placed non-alcohol-related WE as a problem of young adults (32–38 years) [1, 34, 35]. However, our results show a higher age on presentation both in the group with excessive alcohol consumption (mean age 55.2 years, SD = 11.2; 95% CI: 54.9–55.6) and in the group without such history (63.5 years, SD = 16.3; 95% CI: 61.9–65.0). This change may be attributed to the increasing clinical recognition of WE in older patients and with different clinical conditions, the rise in life expectancy, and a diversification of nonalcoholic risk factors [8, 10].

The classical triad is still considered the main indicator of suspicion by many clinicians, but our meta-analysis confirms that only one-third of patients present

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

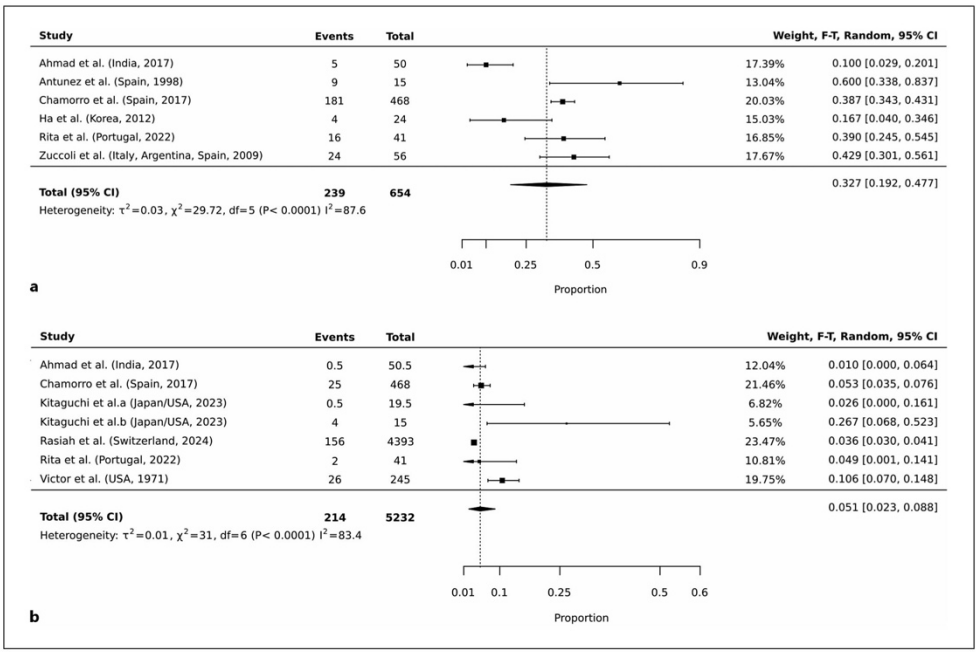


Fig. 2. Forest plots showing the pooled prevalence of selected clinical characteristics and outcomes in patients with Wernicke Encephalopathy. **a** Classic triad. **b** Overall mortality. Pooled proportions were calculated using a random-effects model (Freeman-Tukey double arcsine transformation). Horizontal lines represent 95% confidence intervals (CIs). Significant heterogeneity was observed in both analyses (I^2 > 75%).

the full triad, which helps clarify the variability reported in the literature (10.0%–44.4%) [7, 36]. Importantly, subgroup analysis revealed that the triad was less frequent in nonalcoholic cases, which highlights the risk of under-diagnosing in this group [7, 34], and a reduced likelihood of adequate thiamine treatment as we and others have suggested [11].

Historically, altered mental status has been cited as the most common manifestation, and our results support this, showing it in 68.7% of patients (95% CI: 55.3–80.7). Ataxia was the second most frequent feature (51.4%, 95% CI: 32.6–70.0), followed closely by ocular abnormalities (48.5%, 95% CI: 33.7–63.4). The modest differences in prevalence across series may reflect variations in diagnostic vigilance, more detailed neurological examinations, or the inclusion of older patients with multiple comorbidities [29, 37–39].

Regarding diagnostic tests, MRI is currently considered the best test for the diagnosis and characterization of WE, with T2/FLAIR sequences having increased sensitivity for detecting subtle lesions. Although "typical" lesions remain the most common, particularly in the thalamus, periaqueductal area, and mammillary bodies: (79, 17.6%), "atypical" findings in the cortex, cerebellum, periventricular white matter, and brainstem also occur [40]. In our analysis, around 65% of the patients in the studies that included MRI underwent the test, showing that 82% of the detected lesions were classified as typical. Some authors suggest that patients with WE associated with excessive alcohol consumption develop typical lesions more frequently, whereas those without alcohol use history show more "atypical" lesions involving the cortex and cerebellum. However, the available literature remains

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4317560/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

Table 3. Risk factors for WE in nonalcoholic patients

Risk factor category	*n* (%)
	N = 447
Malnutrition (includes eating disorders, anorexia, and poor intake)	135 (30.2%)
Infection (includes general and gastrointestinal infections)	112 (25.1%)
Gastrointestinal disease	36 (8.1%)
Gastrointestinal surgery	36 (8.1%)
Pancreatitis	2 (0.4%)
Vomiting	54 (12.1%)
Cancer	50 (11.2%)
Hematological malignancy	5 (1.1%)
Solid organ transplantation	2 (0.4%)
Bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation	15 (3.4%)
Psychiatric disease	69 (15.4%)
Anorexia	20 (4.5%)
Starvation/fasting	7 (1.6%)
Drug abuse (excluding alcohol)	18 (4.0%)
Parenteral nutrition	9 (2.0%)
Hyperemesis gravidarum	8 (1.8%)
Dialysis	1 (0.2%)
Thyroid disease	1 (0.2%)

*Percentages are calculated based on a total of 447 patients (Chamorro et al. [7], Shah et al. [23], Ha et al. [24], Rasiah et al. [27], Victor et al. [29], Yin et al. [30], and Zuccolini et al. [31]) diagnosed with nonalcoholic WE. The reviewed studies indicate that many patients had multiple risk factors, leading to percentages that do not add up to 100%. This overlap highlights the multifactorial nature of the condition, as reported in the original studies.

heterogeneous, with some studies describing similar patterns in both subgroups or even a predominance of typical lesions in nonalcoholic patients. None of the studies in our meta-analysis examined the radiological differences by etiology in detail; future research specifically addressing this question would therefore be valuable [15, 24, 41].

In terms of risk factors, malnutrition is confirmed as a key risk factor in WE pathogenesis, which is identified in 30.2% of non-alcohol-related WE cases. Conditions that limit thiamine absorption or increase its consumption (such as infections, gastrointestinal disorders and their surgical sequelae, as well as prolonged parenteral nutrition) may act synergistically with baseline nutritional deficiency. Likewise, conditions such as hyperemesis gravidarum, anorexia nervosa, and other psychiatric disorders may also be associated with WE, underscoring the importance of nutritional monitoring and adequate supplementation in these groups to prevent the development of this disease [42–44].

Regarding outcomes, our meta-analysis found an overall mortality rate of 5.1% (95% CI: 2.3%–8.8%. Of note, the only two studies that compared mortality between alcohol-related and non-related WE detected higher mortality rates in the subgroup without excessive alcohol consumption (up to 8.8%), possibly due to more severe underlying comorbidities or delays in diagnosis in scenarios where WE is not initially considered. Although our study cannot confirm that non-alcohol-related WE has higher mortality than alcohol-related WE, our findings underscore the importance of maintaining a high index of suspicion – particularly in patients without excessive alcohol consumption – to improve clinical outcomes and prevent severe neurological damage or death [45–47].

The main strengths of our work include the exhaustive bibliographic search with no geographical or temporal

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

restrictions, ensuring broad coverage of the existing literature. It is also relevant to compare between alcoholic versus nonalcoholic etiology to identify significant differences in epidemiological, clinical, and prognostic characteristics. This aspect has not been usually covered by previous studies and there is a need for more data on this topic to provide more precise estimators as well as to refine comparisons. In addition to this limitation, it was not possible to perform a detailed meta-analysis of radiological findings or risk factors in WE patients due to the lack of individual-level data in many studies. In addition, diagnostic criteria for classifying radiological lesions as typical or atypical, as well as approaches to defining risk factors, varied markedly among the studies. Most of the included works were retrospective, relying on hospital and clinical records, which increases the risk of selection bias and underreporting of relevant information. Although the overall sample analyzed was large, several individual studies had small sample sizes, potentially limiting the external validity of certain findings. Furthermore, high statistical heterogeneity was observed in some meta-analyses, reflecting variability among the studies and potentially affecting interpretation of the pooled results. The exclusion of articles not published in English may also have introduced a language bias. It is also important to highlight that there are many studies with potentially relevant epidemiological information regarding WE, but they are focused on specific etiologies, treatments, or radiological aspects and thus are not suitable to be included in this systematic review.

Despite these limitations, we believe that the results of this review make a significant contribution to understanding the epidemiology and clinical presentation of WE by demonstrating the relevance of other risk factors apart from ethanol, the variability in clinical presentations, and the need for high clinical suspicion, particularly in patients with poor nutritional status. These considerations, along with the methodological strengths described, reinforce the usefulness of the findings as a reference point for future research and for improving clinical practice in the management of this condition.

The findings of this meta-analysis confirm that WE cannot be considered a disorder limited to young men with excessive alcohol consumption presenting with the classic triad. Clinicians must be aware that the disease is observed in more diverse epidemiological contexts, affects heterogeneous populations and shows a broader symptomatic and radiological spectrum. This multifactorial nature involves both men and women, with females being more frequent among cases without excessive alcohol consumption as a risk factor.

Although the classic triad remains the benchmark for clinical suspicion, our pooled analysis shows that it is present in only one-third of cases. Improved clinical vigilance and routine MRI assessment have broadened the recognized phenotype, underscoring the need for early detection of thiamine deficiency to prevent death and irreversible neurological injury.

Statement of Ethics

Ethical approval was not required for this study, as it is a systematic review and meta-analysis based exclusively on previously published data. No individual data were collected or analyzed.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare. During the preparation of this work, the authors used Elicit in order to identify additional references. After using this tool, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Funding Sources

The study was partially funded by the Spanish Society of Internal Medicine (Working Group on Alcohol and Alcoholism) and by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through the projects PI20/00743 and RD24/0003/0017 to M.M., co-funded by the European Union. The funding sources had no role in the design of the study; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to submit the article for publication.

Author Contributions

E.G.D.A., I.N.V., and D.P. conducted the literature search and data extraction. Discrepancies were resolved by M.M. C.L. extracted and interpreted the radiological data due to the complexity of this component. A.-J.C. and D.P. independently assessed the methodological quality of the included studies; disagreements were resolved by M.M. A.-J.C. and M.M. supervised the entire process and critically reviewed the manuscript. D.P. drafted the first version of the manuscript. All authors revised the draft of the manuscript for critical important content and approved the submitted version.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary materials. Further details are available from the corresponding author upon reasonable request.

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

References

1 Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;236:84–93. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.006

2 Thomson AD, Cook CCH, 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 fur Aerzte and Studirende' (1881) with a commentary. Alcohol Alcohol. 2008;43(2):174–9. https://doi.org/10.1093/alcalc/agm144

3 Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. Alcohol Alcohol. 1998;33(4):317–36. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008400

4 Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: the diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. Ann Clin Biochem. 2021;58(1):38–46. https://doi.org/10.1177/0004563220939604

5 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. https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.341

6 Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6(5):442–55. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70104-7

7 Chamorro AJ, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC, et al. Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: a multicenter observational study. Mayo Clin Proc. 2017;92(6):899–907. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.019

8 Mateos-Díaz AM, Marcos M, Chamorro AJ. Wernicke-Korsakoff syndrome and other diseases associated with thiamine deficiency. Med Clin. 2022;158(9):431–6. https://doi.org/10.1016/j.medcle.2022.04.004

9 Chamorro Fernández AJ, Marcos Martín M, Laso Guzmán FJ. Wernicke encephalopathy in alcoholic patients. Rev Clin Esp. 2011;211(9):458–63.

10 Novo-Veleiro I, Herrera-Flores J, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga R, Fernández-Solá J, et al. Alcoholic liver disease among patients with Wernicke encephalopathy: a multicenter observational study. Drug Alcohol Depend. 2021;225:109186.

11 Novo-Veleiro I, Mateos-Díaz AM, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga R, Fernández-Solá J, et al. Treatment variability and its relationships to outcomes among patients with Wernicke's encephalopathy: a multicenter retrospective study. Drug Alcohol Depend. 2023;252:110961. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.110961

12 Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia: a neuropathological study of 131 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983;46(7):593–8. https://doi.org/10.1136/jnnp.46.7.593

13 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. https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.51

14 Kim TE, Lee EJ, Young JB, Shin DJ, Kim JH. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35(2):85–96. https://doi.org/10.1053/j.sult.2013.09.004

15 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(4):1131–7. https://doi.org/10.2214/ajr.171.4.9763009

16 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. 2020;38(9):809–20. https://doi.org/10.1007/s11604-020-00989-3

17 Elicit: The AI research assistant. Redwood City (CA): Ought; [cited 2025 Mar 15]. Available from: https://elicit.com

18 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

19 Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4

20 Liou KC, Kuo SF, Chen LA. Wernicke encephalopathy with atypical magnetic resonance imaging. Am J Emerg Med. 2012;30(9):2086.e1–2086.e20863. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.12.013

21 Wijnia JW, Oudman E, Bresser EL, Gerridzen IJ, van de Wiel A, Beuman C, et al. Need for early diagnosis of mental and mobility changes in Wernicke encephalopathy. Cogn Behav Neurol. 2014;27(4):215–21. https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000041

22 Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. Educ Inf. 2018;34(4):285–91.

23 Shah IA, Asimi RP, Kawoos Y, Wani M, Saleem T, Baba WN. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: a retrospective study from a tertiary care center in northern India. J Neurosci Rural Pract. 2017;8(3):401–6. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_14_17

24 Ha ND, Weon YC, Jang JC, Kang BS, Choi SH. Spectrum of MR imaging findings in Wernicke encephalopathy: are atypical areas of involvement only present in nonalcoholic patients? AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(7):1398–402. https://doi.org/10.3174/ajnr.A2979

25 Kitaguchi T, Ota Y, Liao E, Moritani T, Shah G, Yamada K, et al. The role of MRI in the prognosis of Wernicke's encephalopathy. J Neuroimaging. 2023;33(6):917–25. https://doi.org/10.1111/jon.13143

26 Lana-Peixoto MA, dos Santos EC, Pittella JEH. Coma and death in unrecognized Wernicke's encephalopathy: an autopsy study. Arq Neuropsiquiatr. 1992;50(3):329–33. https://doi.org/10.1590/s0004-282x1992000300012

27 Rasiah C, Glauser J, Graf M, et al. Hospital outcomes in medical patients with alcohol-related and non-alcohol-related Wernicke encephalopathy: a multicenter study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(3):483–90.

28 Silva AR, Almeida-Xavier S, Lopes M, Soares-Fernandes JP, Sousa F, Varanda S. Is there a time window for MRI in Wernicke encephalopathy—a decade of experience from a tertiary hospital. Neurol Sci. 2023;44(2):703–8. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06477-y

29 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.

30 Yin H, Xu Q, Cao Y, Qi Y, Yu T, Lu W. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: a retrospective study of 17 cases. J Int Med Res. 2019;47(10):4886–94. https://doi.org/10.1177/0300060519870951

31 Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(2):501–8. https://doi.org/10.2214/AJR.07.3959

32 Joanna Briggs Institute. JBI SUMARI [internet]. Adelaide: The University of Adelaide; c2024. [cited 2025 Mar 30]. Available from: https://sumari.jbi.global

33 Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol. 2005;5:13. https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13

34 Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose ML, Whelan G, Cook MJ. Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(12):1362–8. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309598

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

35 Victor M, Yakovlev PISS. Korsakoff's psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis: a translation of Korsakoff's original article with comments on the author and his contribution to clinical medicine. Neurology. 1955;5(6):394–406. https://doi.org/10.1212/wnl.5.6.394
36 Liu YL, Xiao WM, Liang MQ, Wu ZQ, Wang YZ, Qu JF, et al. Clinical characteristics and magnetic resonance imaging findings in nine patients with nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: a retrospective study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:2433–41. https://doi.org/10.2147/NDT.S217237
37 Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics: a neuropathological study with clinical correlations. J Neurol Sci. 1982;56(2–3):233–48. https://doi.org/10.1016/0022-510x(82)90145-9
38 Kattah JC, Tehrani AS, du Lac S, Newman-Toker DE, Zee DS. Conversion of upbeat to downbeat nystagmus in Wernicke encephalopathy. Neurology. 2018;91(17):790–6. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006385
39 Wallis WE, Willoughby E, Baker P. Coma in the Wernicke-korsakoff syndrome. Lancet. 1978;2(8086):400–1. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91867-6
40 Arendt CT, Uckermark C, Kovacheva L, Lieschke F, Golbach R, Edwin Thanarajah S, et al. Wernicke encephalopathy: typical and atypical findings in alcoholics and non-alcoholics and correlation with clinical symptoms. Clin Neuroradiol. 2024;34(4):881–97. https://doi.org/10.1007/s00062-024-01434-y
41 Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. BioMed Res Int. 2014;2014:503596. https://doi.org/10.1155/2014/503596
42 Ros FFJ. Wernicke encephalopathy in elderly related to severe malnutrition. In: Imran M, editor. Malnutrition. IntechOpen; 2019.
43 Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R, Santelli L, Laroni A, Caregaro L. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: not an unusual complication. Nutrition. 2009;25(2):142–6. https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.08.003
44 Patterson E, Kurian M, Sann N, Dan A, Lovato C, Hinojosa M, et al. ASMBS literature review & clinical guidelines on prevention, diagnosis, and treatment of Wernicke's encephalopathy and Wernicke-Korsakoff syndrome. Surg Obes Relat Dis. 2025;21(6):101573.
45 Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Wernicke encephalopathy: clinical pearls. Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1065–72. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.018
46 Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D, Rivas I, Tor J, Marcos M, et al. Long-term mortality of patients with an alcohol-related Wernicke–Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol. 2017;52(4):466–71. https://doi.org/10.1093/alcalc/agx013
47 Fonseca GSGB, Assunção IL, Pacheco LOPL, Freitas Júnior WU, Trindade PO, Sodré Neto Segundo A, et al. Pathophysiological, clinical and treatment repercussions of Wernicke's encephalopathy: a review. Res Soc Development. 2021;10(16):e580101623857.

Downloaded from http://karger.com/ned/article-pdf/doi/10.1159/000547806/4431756/000547806.pdf by Verlag S. KARGER AG, BASEL user on 28 October 2025

© Free Author Copy - for personal use only
ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.
Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required.
Please contact permission@karger.com

Supplementary Table S1. MRI Findings in Patients with WE: Typical and Atypical Lesions.

MRI (n=449, 63.7%)	
Typical lesions (n=368, 82.0%)	**Atypical lesions (n=201, 44.8%)**
• Thalamus: (85, 18.9%) • Periaqueductal area: (144, 31.1%) • Tectum: (41, 9.1%) • Mammillary bodies: (79, 17.6%) • Hypothalamus: (9, 2.0%) • Periventricular gray matter of the fourth ventricle: (10, 2.2%)	• Cerebellum: (68, 15.1%) • Basal ganglia: (4, 0.9%) • Periventricular white matter: (26, 5.8%) • Cerebral cortex: (20, 4.5%) • Midbrain: (21, 4.7%) • Vermis: (17, 3.8%) • Medulla oblongata: (12, 2.7%) • Dorsal medulla: (18, 4.0%) • Dorsal pons: (2, 0.4%) • CNN: (11, 2.4%) • Hippocampus: (1, 0.2%)

The total number of lesions identified in the 449 patients with available MRI studies is reported. Patients could present with multiple typical and atypical lesions simultaneously.
CNN: Cranial Nerve Nuclei (VI: abducens, VII: facial, VIII: vestibulocochlear, XII: hypoglossal).

Supplementary Table S2. Comparison of Alcohol-Related and Non-Alcohol-Related WE: Demographics, Risk Factors, Mortality, and Recovery.

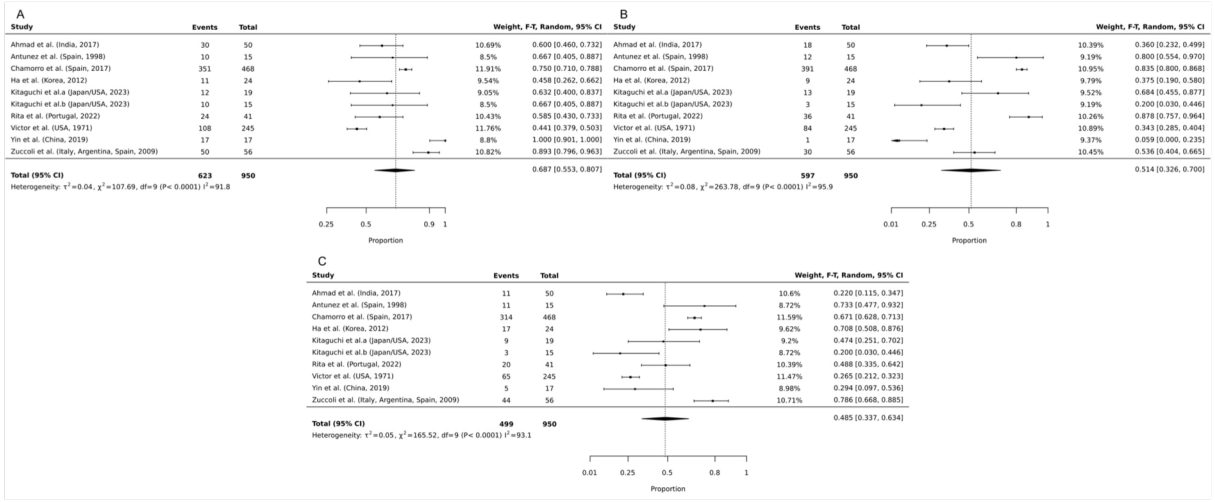
Study (country)	Number of patients		Age, years Mean (SD)		Sex (Male)		Risk Factors		Mortality		Recovery	
	ALC N (%)	Non ALC N (%)	ALC N (%)	Non ALC N (%)	ALC N (%)	Non ALC N (%)	ALC (n, %)	Non ALC (n, %)	ALC N (%)	Non ALC N (%)	ALC (n, %)	Non ALC (n, %)
Shah et al. [23] (India, 2017)	N/S	50 (100%)	N/S	50.9 (14.3)	N/S	20 (40.0%)	N/S	• Vomiting (42, 84.0%) • GI surgery (4, 8.0%) • Anorexia (9, 18.0%) • Hyperemesis gravidarum (1, 2.0%)	N/S	0 (0.0%)	N/S	• Complete (40, 80.0%) • Partial (9, 18.0%) • KS (1, 2.0%)
Antunez et al. [15] (Spain, 1998)	15 (100%)	N/S	49 (8)	N/S	14 (93.3%)	N/S	• Alcoholism (15, 100%)	N/S	N/A	N/S	• Complete (8, 53.3%) • Partial (7, 46.7%)	N/S
Chamorro et al. [7] (Spain, 2017)	434 (92.7%)	34 (7.3%)	55 (11.8)	50.7 (16.5)	372 (85.7%)	14 (41.2%)	• Alcoholism (434, 92.7%)	• Malnutrition (16, 47.1%) • GI surgery (6, 17.6%) • GI disease (4, 11.8%) • Cancer (3, 8.8%) • Hyperemesis gravidarum (3, 8.8%) • Starvation/fasting (2, 5.9%) • Vomiting (2, 5.9%) • Psychiatric disease (2, 5.9%) • Dialysis (1, 2.9%) • Parenteral nutrition (1, 2.9%) • Infection (1, 2.9%) • Thyroid disease (1, 2.9%)	22 (5.1%)	3 (8.8%)	• Complete (98, 22.6%) • Partial (270, 62.2%) • No recovery (39, 9.0%)	• Complete (6, 17.6%) • Partial (25, 73.5%) • No recovery (2, 5.9%)
Ha et al. [24] (Korea, 2012)	11 (45.8%)	13 (54.2%)	N/A	N/A	N/A	N/A	• Alcoholism (11, 100%)	• Malnutrition (10, 76.9%) • Anorexia (3, 23.1%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Harper et al. [12] (Australia, 1983)	131 (100%)	N/S	59.1 (13.1)	N/S	98 (74.8%)	N/S	• Alcoholism (118, 90.1%) • Malnutrition (1, 0.76%)	N/S	N/A	N/S	N/A	N/S
Kitaguchi et al. [25][a] (Japan/USA, 2023)	13 (68.4%)	6 (31.6%)	N/A	N/A	N/A	N/A	• Alcoholism (6, 40.0%) • Malnutrition (2, 10.5%) • GI surgery (4, 21.1%) • Cancer (1, 5.3%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Kitaguchi et al. [25][b] (Japan/USA, 2023)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lana et al. [26] (Brazil, 1990)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rasiah et al. [27] (Switzerland, 2024)	4098 (93.28%)	295 (6.72%)	61 (11.1)	68 (17.0)	2946 (71.9%)	166 (56.3%)	• Malnutrition (1117, 27.3%) • Parenteral nutrition (65, 1.6%) • Eating disorder (17, 0.4%) • GI disease (355, 8.7%) • GI surgery (101, 2.5%)	• Malnutrition (91, 30.8%) • Parenteral nutrition (8, 2.7%) • Eating disorder (7, 2.4%) • GI disease (30, 10.2%) • GI surgery (7, 2.4%) • Psychiatric disease (66, 22.4%)	131 (3.2%)	25 (8.5%)	N/A	N/A

Supplementary table S3. Incidence, Comorbidities, Hospital Stay, and Prognosis of the Analyzed Studies.

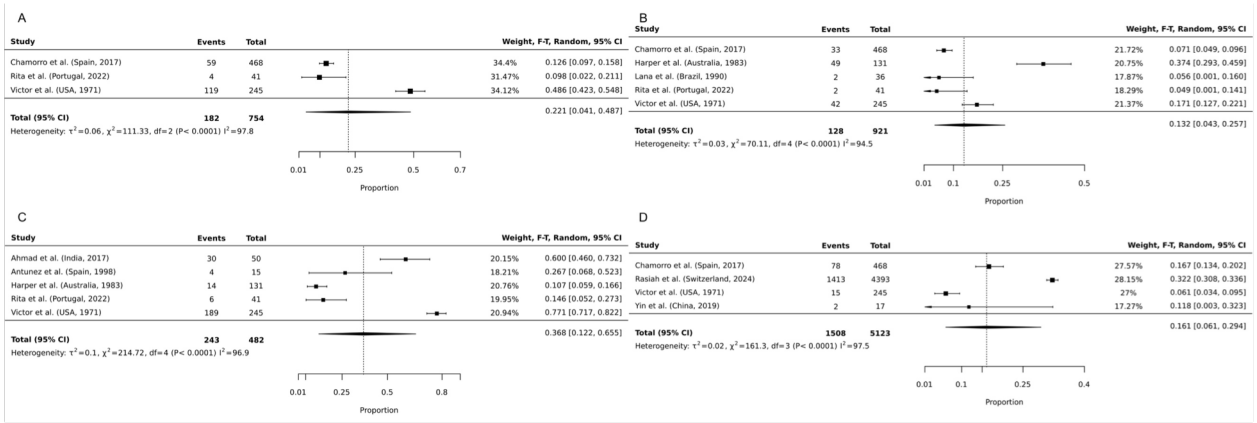
Study (Country, Year)	Incidence (per-100,000 person-years)	Comorbidities (n, %)	Hospital Stay, days Mean (SD)	Outcome (n, %)
Shah et al. [23] (India, 2017)	N/A	-Cardiology: • Heart failure (2, 4.0%)	8.9 (3.8)	• Complete (40, 80.0%) • Partial (9, 18.0%) • KS (1, 2.0%)
Antunez et al. [15] (Spain, 1998)	N/A	N/A	N/A	• Complete (8, 53.3%) • Partial (7, 46.7%)
Chamorro et al. [7] (Spain, 2017)	N/A	-Hepatic: • Cirrhosis (33, 7.6%) • Alcoholic hepatitis (10, 2.3%) • Steatosis (59, 13.6%) • Undefined liver disease (61, 14.1%) • Liver encephalopthy (19, 4.4%) -Withdrawal-related disorders: • Severe withdrawal (56, 12.9%) • Mild withdrawal (39, 9.0%) -Metabolic and cardiovascular: • Diabetes mellitus (40, 8.7%) • Hypertension (78, 16.7%) -Cardiology: • Atrial fibrillation (10, 2.1%) -Other Factors: • Smoker (291, 62.4%)	**ALC**: 13 (13.3) **Non-ALC**: 23 (19.3)	**ALC:** • Complete (98, 22.6%) • Partial (270, 62.2%) • No recovery (39, 9.0%) **Non-ALC:** • Complete (6, 17.6%) • Partial (25, 73.5%) • No recovery (2, 5.9%)
Ha et al. [24] (Korea, 2012)	N/A	N/A	N/A	N/A
Harper et al. [12] (Australia, 1983)	2.8% (necropsy-based incidence)	-Hepatic: • Alcoholic cardiomyopathy (52, 39.7%) • Cirrhosis (49, 37.4%) • Fatty liver (28, 21.4%) • Acute alcoholic hepatitis (2, 1.5%) -Neurology: • Epilepsy (14, 0.9%)	N/A	N/A
Kitaguchi et al. [25][a] (Japan/USA, 2023)	N/A	N/A	N/A	N/A
Kitaguchi et al. [25][b] (Japan/USA, 2023)	N/A	N/A	N/A	N/A
Lana et al. [26] (Brazil, 1990)	N/A	Hepatic: • Alcoholic hepatitis (4, 11.1%) • Cirrhosis (2, 5.6%) • Pancreatitis (4, 11.1%) -Respiratory: • Pulmonary tuberculosis (3, 8.3%)	N/A	N/A
Rasiah et al. [27] (Switzerland, 2024)	**ALC** 5.43 **Non-ALC**: 0.39	-Cardiology: • Atrial fibrillation (353, 8.0%)	**ALC**: 2.9 (3.2) **Non-ALC**: 2.8 (2.9)	N/A

		• Coronary artery disease (342, 7.8%) • Congestive heart failure (206, 4.7%) -Neurology: • Cerebrovascular disease (311, 7.1%) -Respiratory: • Chronic obstructive pulmonary disease (415, 9.4%) -Renal: • Chronic kidney disease (281, 6.4%) -Metabolic and cardiovascular: • Hypertension (1413, 32.2%) • Obesity (73, 1.7%) • Diabetes mellitus (507, 11.5%)		
Silva et al. [28] (Portugal, 2022)	N/A	**ALC:** -Hepatic: • Steatosis (4, 12.9%) • Alcoholic steatohepatitis (3, 9.7%) • Cirrhosis (2, 6.0%) • Chronic Liver Disease (13, 25.5%)	10 (11.1)	• Complete (21, 51.2%) • Partial (16, 39.0%) • No recovery (4, 9.8%)
Victor et al. [29] (USA, 1971)	N/A	-Hepatic: • Cirrhosis (42, 17.1%) • Steatosis (119, 48.6%) -Withdrawal-related disorders: • Severe withdrawal (69, 28.2%) -Metabolic and cardiovascular: • Hypertension (15, 6.1%) • Fever (29, 11.8%) -Cardiology: • Beriberi heart disease (2, 0.8%) -Other Factors: • Dupuytren's contractures (3, 1.2%) • Papillary atrophy of tongue (88, 35.9%)	N/A	• KS (31, 12.7%)
Yin et al. [30] (China, 2019)	N/A	-Metabolic and cardiovascular: • Hypertension (2, 11.8%) -Neurology: • Cerebrovascular disease (1, 5.9%) -Other Factors: • Pancreatitis (2, 11.8%) • Hypothyroidism (1, 5.9%)	• Symptom relief: 12.2 (10.3) • No symptom relief: 36.8 (19.8)	• Complete (14, 82.4%) • Partial (3, 17.6%) • KS (2, 11.8%)
Zuccoli et al. [31] (Italy, Argentina, Spain, 2009)	N/A	N/A	N/A	N/A

ALC: Alcohol-related Wernicke Encephalopathy; Non-ALC: Non-alcohol-related Wernicke Encephalopathy; N/A: Not Available; N/S: Not Specified; KS: Korsakoff Syndrome.



Supplementary Fig. 1. Forest plots showing the pooled prevalence of selected clinical features in patients with Wernicke Encephalopathy.
A: Altered mental status, B: Ataxia, C: Ocular signs. Pooled proportions were calculated using a random-effects model (Freeman–Tukey double arcsine transformation). Horizontal lines represent 95% confidence intervals (CI). Significant heterogeneity was observed in all analyses ($I^2 > 75\%$).



Supplementary Fig. 2. Forest plots showing the pooled prevalence of selected comorbidities in patients with Wernicke Encephalopathy.

A: Steatosis, B: Cirrhosis, C: Polyneuropathy, D: Arterial hypertension. Pooled proportions were calculated using a random-effects model (Freeman–Tukey double arcsine transformation). Horizontal lines represent 95% confidence intervals (CI). Significant heterogeneity was observed in all analyses ($I^2 > 75\%$).

8.2 Anexo II: artículo II

Journal of *Clinical Medicine*

MDPI

Article

Increasing Hospitalizations for Wernicke Encephalopathy in Spain: A Nationwide Population-Based Study

David Puertas-Miranda [1,2,3], M. A. Ortiz-Pinto [4], F. Josue Cordero-Pérez [2,3,5], Luis Arribas-Pérez [2,3,5], P. Martinez-Rodríguez [1,2,3], Antonio-J. Chamorro [1,2,3,†] and Miguel Marcos [1,2,3,*,†]

1 Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; davidpuertasmiranda@gmail.com (D.P.-M.); 1amartinezpablo@gmail.com (P.M.-R.); ajchamorro@usal.es (A.-J.C.)
2 Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), 37007 Salamanca, Spain; josue@usal.es (F.J.C.-P.); larribas@saludcastillayleon.es (L.A.-P.)
3 Department of Medicine, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain
4 Department of Internal Medicine, Complejo Asistencial de Ávila, 05071 Ávila, Spain; mairaalejadra@gmail.com
5 Department of Internal Medicine, Complejo Asistencial de Zamora, 49022 Zamora, Spain
* Correspondence: mmarcos@usal.es; Tel.: +34-923291437; Fax: +34-923294739
† These authors contributed equally to this study.

Abstract

Background/Objectives: Wernicke encephalopathy (WE) is an acute neurological syndrome caused by severe thiamine deficiency. Early detection is challenging due to the low sensitivity of the classic triad. **Methods:** This retrospective observational study used the Spanish Minimum Basic Data Set, including hospital admissions with a primary diagnosis of WE (2016–2022). Demographic, clinical, and economic variables were also analyzed. Severity of illness (SOI) and risk of mortality (ROM) were assessed using the All Patient Refined Diagnosis-Related Groups (APR–DRG) system. **Results:** A total of 2477 WE episodes were included (1864 men; mean age, 58.2 years; standard deviation [SD], 11.0). The hospital admission rate increased by an average of 16% per year (incidence rate ratio [IRR], 1.16; $p < 0.001$). The proportion of foreign-born patients increased significantly over the study period. Most patients were discharged home (1868; 75.4%), whereas transfers to residential care facilities increased over time. The mean hospital stay was 19.0 days (SD 36.5). In-hospital mortality was 3.7%. In multivariable analysis, malnutrition (odds ratio [OR] 1.64), cancer (OR 2.11), and active infection (OR 5.79) were independently associated with mortality. The incorporation of ROM into the mortality model markedly improved discrimination, and mortality increased progressively with higher ROM categories: moderate (OR 3.45), major (OR 11.76), and extreme (OR 38.76) (all $p < 0.001$). **Conclusions:** WE is an increasingly frequent cause of neurological hospitalization in Spain, associated with a substantial clinical and economic burden. In-hospital mortality is driven mainly by overall clinical complexity and comorbidity burden rather than by WE in isolation.

Keywords: Wernicke encephalopathy; epidemiology; hospital mortality; hospital discharge data; health care economics

Check for updates

Academic Editor: Umberto Aguglia

Received: 12 January 2026
Revised: 4 February 2026
Accepted: 9 February 2026
Published: 15 February 2026

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license.

1. Introduction

Wernicke encephalopathy (WE) is an acute neurological syndrome caused by severe thiamine (vitamin B1) deficiency [1,2]. If left untreated, it may progress to the chronic

stage of the Wernicke–Korsakoff spectrum, characterized by persistent amnesia and confabulation (Korsakoff's psychosis) [3,4]. First described by Carl Wernicke in 1881, the condition has been traditionally associated with a triad of confusion, ophthalmoplegia, and ataxia. However, this triad is observed in only a minority of patients, hindering early recognition [5–8]. Given the low sensitivity of this triad (10–38%) [9,10], Caine et al. [8] proposed four diagnostic criteria: dietary deficiency, oculomotor abnormalities, cerebellar dysfunction, and either altered mental state or mild memory impairment. The presence of at least two of these criteria yields nearly 100% sensitivity among patients with chronic alcohol use without hepatic encephalopathy [8]. Current European guidelines recommend applying these criteria in alcohol-related settings and other at-risk populations. Nonetheless, WE remains underdiagnosed due to its variable clinical presentation and the low level of suspicion outside alcohol-related contexts [11–14].

Traditionally, WE was considered almost exclusive to individuals with chronic excessive alcohol consumption, since ethanol interferes with thiamine absorption and metabolism [4,15]. It is now recognized across a wider range of conditions, including malnutrition, bariatric surgery, anorexia nervosa, malignancy, and prolonged hypermetabolic states, where timely vitamin B1 supplementation is essential to prevent irreversible complications [9,16,17]. Over the past decade, demographic changes, such as population aging and the increasing frequency of metabolic surgery, have modified risk profiles, creating new scenarios of subclinical thiamine deficiency in frail, multimorbid patients or those with prolonged intensive care stays. These changes highlight the need to assess epidemiologic patterns and develop preventive protocols adapted to current healthcare settings [18–22].

Available evidence on WE is mostly limited to hospital-based series or selected cohorts, which restricts their generalizability and precludes assessment of regional and temporal trends [23]. To date, only a limited number of nationwide studies have explored the epidemiology of WE in Europe, highlighting the scarcity of population-based data in this field [24,25]. Although we have previously examined the clinical and epidemiological profile of WE in Spain in a multicenter study [26–28], such studies were not designed to capture nationwide trends or to comprehensively assess healthcare utilization and outcomes over time. In this context, nationwide administrative databases, such as the Minimum Basic Data Set (MBDS) [29], provide a valuable opportunity to address these gaps by enabling large-scale analyses of temporal trends, geographic variation, and factors associated with clinical severity, in-hospital mortality, and healthcare costs. To our knowledge, this study represents the first national-level analysis of the epidemiological, clinical, and economic burden of WE in Spain. The aim of this study was to analyze temporal trends, geographic distribution, and factors associated with clinical severity, in-hospital mortality, and healthcare costs of WE in Spain, in order to inform strategies for prevention, early detection, and management.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Inclusion Criteria

This retrospective cohort study used nationwide population data from the MBDS, which records hospital admissions across Spain. The study period was from 2016 to 2022. We included all hospitalizations with a primary or secondary diagnosis of WE, coded as E51.2 according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) [30]. For the main analysis, only episodes with WE as the primary diagnosis were considered to ensure that the hospitalization was directly attributable to the disease. Admissions with missing information on key variables (age, sex, discharge outcome, or region of origin) were excluded to ensure data quality.

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

2.2. Data Sources and Variables

We obtained the data by submitting a formal request to the Ministry of Health, in compliance with the national and European Union data protection regulations. The MBDS includes anonymized information on more than 95% of all hospital admissions in Spain. Each record contains clinical, demographic, administrative, and economic variables, with up to 20 secondary diagnoses and procedures coded per admission using the ICD-10.

The dataset provided information on the length of hospital stay and discharge destination (home, community health center, transfer to another hospital, voluntary discharge, or death). We used the All Patient Refined Diagnosis-Related Groups (APR–DRG) system to assess the clinical complexity and in-hospital mortality risk. This classification, widely applied in the MBDS, integrates data on the main diagnosis, secondary diagnoses (comorbidities and complications), age, procedures performed, and other clinical and demographic variables. It generates two indicators: severity of illness (SOI) and risk of mortality (ROM). Both were categorized into four levels (minor, moderate, major, or extreme). The SOI reflects the overall clinical severity based on comorbidities (e.g., cirrhosis, renal failure, and sepsis) and complex interventions, such as major surgery or mechanical ventilation. ROM estimates the probability of in-hospital death using predictive models derived from large databases. Each admission is automatically classified into one of the four SOI and ROM levels, allowing standardized comparisons across patients with different diagnoses and procedures.

Administrative and economic data included the total hospitalization costs expressed in euros (EUR) and adjusted annually. Costs were derived from the MBDS cost-weighting system. Crude hospital admission and mortality rates of WE were calculated using annual population estimates from the Spanish National Institute of Statistics (INE, by its initials in Spanish) [31].

Additional variables included the patient's country of birth, categorized as Spanish-born or foreign-born, temporal distribution of admissions, crude rates by year and sex, and geographic distribution across Spanish regions. We also assessed the admission type by distinguishing between scheduled and emergency admissions.

The primary outcome was in-hospital mortality, selected as a clinically relevant and unambiguous endpoint that is reliably captured in administrative hospital databases. Secondary outcomes included length of hospital stay, discharge destination, type of admission (scheduled or emergency), and hospitalization costs. Temporal trends in hospital admission rates, mortality, SOI, ROM, and costs were also assessed.

2.3. Statistical Analysis

Categorical variables were described as absolute frequencies and percentages, and continuous variables as mean values with standard deviations or, when not normally distributed, as median values with interquartile ranges. Hospital admission rates of WE were calculated per 100,000 population, and mortality rates per 1,000,000 population, using official population estimates from the INE.

Qualitative variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test when the expected frequencies were <5. Temporal trends in hospital admission and mortality rates were assessed using Poisson regression models, with year as the independent variable and population size as the offset, estimating annual rate ratios (IRRs) with 95% confidence intervals (CIs).

Continuous variables were analyzed using Student's t-test for normally distributed data, and the Mann–Whitney or Kruskal–Wallis tests otherwise. Factors associated with in-hospital mortality were first explored in univariate analyses, including sociodemographic, clinical, and health care variables. Variables with $p < 0.20$ in the univariate analyses and

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

clinically relevant covariates were considered as candidates for multivariable models. In these multivariable logistic regression models, the ROM index was included as a categorical variable with four levels (minor, moderate, major, and extreme), using the lowest risk category as the reference group, in order to avoid imposing linear trend assumptions. We then fitted multivariable logistic regression models and compared them using likelihood ratio tests (for nested models), changes in the Akaike Information Criterion (AIC), the area under the ROC curve (AUC), and model parsimony.

Model performance was evaluated using the minus 2 Log Likelihood (−2LL), Nagelkerke's R^2, Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test, AIC, and AUC with 95% confidence intervals. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using Stata v.17 (StataCorp, College Station, TX, USA) and SPSS v.28.0.1.1 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3. Results

The Results are organized into four main sections addressing overall burden and temporal trends, regional and demographic patterns, clinical outcomes and hospital resource utilization, and factors associated with in-hospital mortality.

3.1. Overall Burden and Temporal Trends

Between 2016 and 2022, there were 2477 hospital admissions in Spain with WE as the main diagnosis in the MBDS database. Of these, 1864 (75.2%) were men, with an overall mean age of 58.2 years (SD 11.0).

During the study period, the crude hospital admission rate for WE increased by 128.9%, from 0.45 per 100,000 inhabitants (n = 211) in 2016 to 1.03 per 100,000 (n = 495) in 2022 (Table 1). Trend analysis showed an average annual increase of 16% in WE hospital admission rates (IRR per year = 1.16; 95% CI 1.14–1.18; $p < 0.001$).

Table 1. Frequency and crude annual hospital admission rates for Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022).

Year	N	Percentage (%)	95% CI	Annual Crude Rate [1]	Annual Crude Rate in Adults (>18 Years) [2]
2016	211	8.5	7.5–9.7	0.45	0.56
2017	234	9.4	8.4–10.7	0.50	0.62
2018	325	13.1	11.8–14.5	0.69	0.85
2019	327	13.2	11.9–14.6	0.69	0.85
2020	398	16.1	14.6–17.6	0.84	1.03
2021	487	19.7	18.1–21.2	1.02	1.25
2022	495	20.0	18.4–21.6	1.03	1.27

N = number of hospital admissions. [1] Crude rate per 100,000 inhabitants, based on the mid-year population (July 1st of the corresponding year), according to data from the Spanish National Institute of Statistics (INE). [2] Crude rate per 100,000 inhabitants, based on the mid-year population (July 1st of the corresponding year), excluding individuals under 18 years old, according to data from the INE.

In sex- and year-stratified analyses, men consistently showed a slightly higher mean age than that of women. The mean age remained stable among men (approximately 59 years), whereas a progressive increase was observed among women, from 54.4 years in 2016 to 56.5 years in 2022 (Table 2).

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

Table 2. Mean age of Wernicke encephalopathy admissions by year and sex in Spain (2016–2022).

Year	N	Total (n = 2477)		Male (n = 1864)		Female (n = 613)		*p*-Value
		Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI	
2016	211	57.8 (11.4)	56.2–59.3	59.3 (11.0)	57.5–61.0	54.4 (11.7)	51.5–57.3	0.0043
2017	234	58.3 (11.1)	56.9–59.7	58.7 (10.5)	57.1–60.3	57.2 (12.6)	54.0–60.4	0.4035
2018	325	58.4 (11.3)	57.2–59.6	59.2 (10.7)	57.8–60.6	56.1 (12.7)	53.3–58.9	0.0483
2019	327	58.1 (10.7)	57.0–59.3	58.2 (10.7)	56.9–59.5	57.8 (11.0)	55.0–60.6	0.7536
2020	398	58.2 (10.5)	57.1–59.2	58.6 (10.2)	57.4–59.7	56.8 (11.5)	54.4–59.2	0.1499
2021	487	57.9 (11.0)	56.9–58.9	58.9 (10.4)	57.8–60.0	54.8 (12.1)	52.6–57.0	0.0012
2022	495	58.5 (10.2)	57.5–59.4	59.1 (9.5)	58.2–60.1	56.5 (11.9)	54.4–58.6	0.0242

N = number of hospital admissions. Data are expressed as mean values with standard deviations (SDs) and 95% confidence intervals (CIs). An independent samples t-test was used to compare the mean age between sexes. For 2018, 2021, and 2022, Welch's t-test (assuming unequal variances) was applied.

Hospital admission rates showed marked regional variability across Spain, with higher values observed in Catalonia, the Valencian Community, and Galicia (Supplementary Table S1), as illustrated by the geographical distribution of crude morbidity rates shown in Figures S1–S7 for the period 2016–2022.

Of all admissions, 1756 patients (70.9%) were Spanish-born, and 721 (29.1%) were foreign-born. The proportion of foreign-born patients increased significantly over the study period, from 56 (23.9%) in 2017 to 151 (31.0%) in 2021 ($p < 0.001$) (Supplementary Table S2).

3.2. Clinical Outcomes and Hospital Length of Stay

Most patients were discharged home (1868; 75.4%). However, this proportion declined over the study period, from 177 (83.9%) in 2016 to 367 (74.1%) in 2022. In parallel, transfers to residential care facilities increased substantially, from 6 admissions (2.8%) in 2016 to 55 (11.1%) in 2022 (Table 3).

Hospital admission rates are expressed per 100,000 inhabitants, and mortality rates per 1,000,000 inhabitants.

Overall, the in-hospital mortality rate was 3.7% (n = 91) and remained relatively stable throughout the study period. In contrast, crude population mortality rates attributable to WE showed a significant upward trend, with an average relative annual increase of 15% (IRR per year = 1.15; 95% CI 1.04–1.28; $p = 0.008$). Despite this trend, the absolute number of deaths remained low, ranging from 8 to 18 deaths per year. Figure 1 illustrates the annual evolution of WE admission and crude population mortality rates during the study period.

Other discharge destinations included transfer to another hospital (155, 6.3%) and voluntary discharge (51, 2.1%), with no relevant temporal variation (Supplementary Table S3).

The mean hospital length of stay was 19.0 days (SD 36.5), with no significant overall differences between the sexes. However, marked interannual variability was observed. In 2017 and 2019, statistically significant sex-related differences were identified, with longer hospital stays among women, whose mean length of stay was 23.1 days (SD 24.1) compared with 16.8 days (SD 18.2) in men in 2017 ($p < 0.005$), and 18.7 days (SD 19.7) compared with 13.8 days (SD 13.5) in 2019 ($p < 0.005$). Detailed annual and sex-specific distributions of length of stay are provided in Supplementary Table S4.

The distribution of urgent and scheduled admissions during the study period is shown in Supplementary Table S5.

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

Table 3. Distribution of hospital discharge types among Wernicke encephalopathy admissions by discharge year in Spain (2016–2022).

Type of Discharge	2016 (n = 211)		2017 (n = 234)		2018 (n = 325)		2019 (n = 327)		2020 (n = 398)		2021 (n = 487)		2022 (n = 495)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Home	177 (83.9)	78.2–88.5	186 (79.5)	73.7–84.4	238 (73.2)	68.0–77.9	239 (73.1)	67.9–77.8	291 (73.1)	68.4–77.4	370 (76.0)	71.9–79.7	367 (74.1)	70.0–77.9
Transfer to a residential care facility	6 (2.8)	1.0–6.0	14 (6.0)	3.9–10.8	35 (10.8)	7.6–14.6	37 (11.3)	8.0–15.2	46 (11.6)	8.5–15.1	40 (8.2)	5.9–11.0	55 (11.1)	8.4–14.2
Transfer to another hospital	16 (7.6)	4.4–12.0	14 (6.0)	3.9 –10.8	25 (7.7)	5.0–11.1	17 (5.2)	3.0–8.1	24 (6.0)	3.9–8.8	30 (6.2)	4.1–8.6	29 (5.9)	3.9–8.3
Death	8 (3.8)	1.6–7.3	10 (4.3)	2.0–7.7	9 (2.8)	1.2–5.1	12 (3.7)	1.9–6.3	17 (4.3)	2.5–6.7	18 (3.7)	2.2–5.7	17 (3.4)	2.0–5.4
Other	1 (0.5)	0.0–2.6	3 (1.3)	0.2–3.7	6 (1.9)	0.6–3.9	10 (3.1)	1.4–5.5	14 (3.5)	1.9–5.8	20 (4.1)	2.5–6.2	16 (3.2)	1.8–5.1
Voluntary discharge	3 (1.4)	0.3–4.0	6 (2.6)	0.9–5.4	10 (3.1)	1.4–5.5	10 (3.1)	1.4–5.5	5 (1.3)	0.4–2.9	8 (1.6)	0.7–3.2	9 (1.8)	0.8–3.4
No information	–	–	1 (0.4)	0.0–2.3	2 (0.6)	0.0–2.2	2 (0.6)	0.6–3.9	1 (0.2)	0.0–1.3	1 (0.2)	0.0–1.1	2 (0.4)	0.0–1.4

N = number of hospital admissions.

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

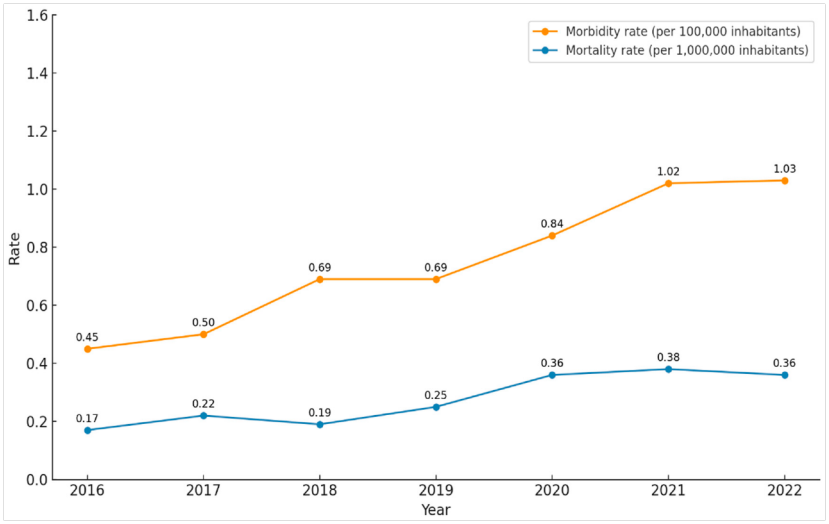


Figure 1. Trends in hospital admission rates and population mortality rates for Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022).

3.3. APR–DRG Classification System Variables and Cost per Episode

The APR–DRG SOI and ROM indicators showed a wide distribution of hospital admissions. For SOI, the most frequent category was moderate (1183, 47.8%), followed by major (658, 26.6%) and extreme (159, 6.4%); no significant sex differences were observed (Supplementary Table S6). Over time, the proportion of major admissions rose slightly (from 25.6% in 2016 to 27.5% in 2022), and the proportion of patients with extreme severity increased from 3.3% to 5.9%, although these changes were not statistically significant (Supplementary Table S7). For ROM, more than half of the patients were classified as having minor risk (1295; 52.3%), followed by moderate risk (756; 30.5%), major risk (317; 12.8%), and extreme risk (109; 4.4%). Men showed a slightly higher proportion of major risk (13.2% vs. 11.6% in women); however, this difference was not statistically significant (Supplementary Table S8). Temporal analysis revealed a significant decrease in minor risk admissions (from 63.0% in 2016 to 50.9% in 2022; $p = 0.005$) and an increase in major risk (from 10.4% to 15.2%; $p = 0.004$), and extreme risk also rose (from 3.3% in 2016 to 5.1% in 2022), although the difference was not statistically significant (Supplementary Table S9).

The mean cost per hospital admission for WE during the study period was EUR 5362 (95% CI 5150–5574), with no clinically relevant differences by sex. The estimated total hospitalization cost attributable to WE between 2016 and 2022 was EUR 13.08 million, with a progressive increase in annual expenditure parallel to the increase in the number of admissions (Supplementary Tables S10 and S11 and Supplementary Figure S8).

3.4. Factors Associated with Mortality

Clinical and severity-related factors associated with in-hospital mortality were analyzed using univariate and multivariable logistic regression analyses. The univariate analysis included age, sex, alcohol use, and the ten main comorbidities recorded in the database (alcoholic liver disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation, obesity, heart failure, malnutrition, gastrointestinal surgery, cancer, active infection on admission, and

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

psychiatric disorders), together with the APR–DRG severity indicators (SOI, and ROM; Supplementary Table S12).

Among the comorbidities evaluated, malnutrition, observed in 537 patients (22.5%) among survivors and 30 (33.0%) among non-survivors, was significantly associated with higher in-hospital mortality ($p = 0.020$). Similarly, cancer was present in 206 (8.6%) of survivors and 15 (16.5%) of non-survivors ($p = 0.010$), and active infection on admission was recorded in 111 (4.7%) of survivors and 20 (22.0%) of non-survivors ($p < 0.001$).

Mortality increased progressively with higher SOI and ROM categories ($p < 0.001$ for both), reaching the highest values in the groups classified as having extreme severity (SOI: 37.4% vs. 5.2% in the minor severity category) and extreme risk of mortality (ROM: 33.0% vs. 3.3% in the minor risk category). Given the strong correlation between the two indices (Pearson r = 0.715; Spearman ρ = 0.681; $p < 0.001$ for both tests), only the ROM index was included in the multivariable models to avoid collinearity (Supplementary Table S13).

In the multivariable analysis (Table 4), Model 1 included clinical comorbidities, Model 2 included the ROM index and comorbidities, and Model 3 included ROM alone. In Model 1, malnutrition (OR 1.64; 95% CI 1.04–2.58; $p = 0.034$), cancer (OR 2.11; 95% CI 1.18–3.79; $p = 0.012$), and active infection on admission (OR 5.79; 95% CI 3.39–9.89; $p < 0.001$) were independently associated with in-hospital mortality.

Table 4. Multivariable logistic regression models for predicting in-hospital mortality.

Variables	Model 1: Clinical Comorbidities	Model 2: Comorbidities and ROM	Model 3: ROM Only
Malnutrition	1.64 (1.04–2.58); $p = 0.034$	1.05 (0.65–1.69); $p = 0.846$	—
Cancer	2.11 (1.18–3.79); $p = 0.012$	1.57 (0.86–2.90); $p = 0.145$	—
Infection	5.79 (3.39–9.89); $p < 0.001$	1.80 (0.98–3.30); $p = 0.056$	—
ROM Moderate *	—	3.45 (1.61–7.40); $p = 0.001$	3.67 (1.72–7.84); $p < 0.001$
ROM Major *	—	11.76 (5.58–24.79); $p < 0.001$	13.43 (6.49–27.79); $p < 0.001$
ROM Extreme *	—	38.76 (17.58–85.48); $p < 0.001$	48.80 (23.03–103.39); $p < 0.001$
−2 Log Likelihood	738.43	630.75	635.91
Nagelkerke R^2	0.062	0.216	0.209
Hosmer–Lemeshow χ^2	1.21 ($p = 0.547$)	5.08 ($p = 0.407$)	0.00 ($p = 1.000$)
AIC	746.4	644.8	643.9
AUC	0.641	0.826	0.823

Data are expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Model 1 includes clinical comorbidities; Model 2 adds the APR–DRG Risk of Mortality (ROM) index; Model 3 includes ROM only. Model fit was assessed using the Hosmer–Lemeshow test, and discriminative ability was assessed using the area under the ROC curve (AUC). AIC = Akaike Information Criterion. Multicollinearity was evaluated using the Variance Inflation Factor (VIF); no relevant collinearity was detected (all VIF < 1.2 in Models 1 and 2). * Compared with ROM Minor as the reference category.

After including the ROM index (Model 2), the explanatory power of the model increased substantially (Nagelkerke $R^2 = 0.216$ vs. 0.062 in Model 1; AUC = 0.826 vs. 0.641, respectively). Using the minor ROM category as the reference, the adjusted odds of death rose progressively with higher ROM categories: moderate (OR 3.45; 95% CI 1.61–7.40; $p = 0.001$), major (OR 11.76; 95% CI 5.58–24.79; $p < 0.001$), and extreme (OR 38.76; 95% CI 17.58–85.48; $p < 0.001$). The overall effect of ROM on mortality was significant ($p < 0.001$), showing a consistent upward trend across risk categories. In this model, infection remained borderline significant (OR 1.80; 95% CI 0.98–3.30; $p = 0.056$), whereas cancer and malnutrition were not statistically significant. Model 3, which included only ROM, showed a similar discriminative performance (AUC = 0.823) and good calibration (Hosmer–Lemeshow test $p = 1.000$). No collinearity was detected among the independent variables (all VIF < 1.2). The ROC curves corresponding to the three models are shown in Supplementary Figures S9–S11.

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

4. Discussion

This study, based on one of the largest nationwide cohorts of Wernicke encephalopathy published to date, provides an updated perspective on its epidemiology in Spain and demonstrates a statistically significant increase in hospital admissions over time. Crude hospital admission rates doubled, with an average relative annual increase of approximately 16%. These findings confirm the growing clinical relevance of Wernicke encephalopathy in hospital settings [32–34].

This increase may reflect, at least in part, improved identification of WE in clinical practice, possibly related to greater awareness and the wider availability of neuroimaging techniques, such as magnetic resonance imaging. Nevertheless, a true increase in hospital admissions cannot be excluded, particularly in the context of persistent alcohol use disorders, nutritional deficiencies, and increasingly complex comorbidity profiles in aging populations [11,23,35].

The marked predominance of men observed in our cohort is consistent with previous national studies and with population-based registry data from other European countries, reinforcing the consistency of the epidemiological profile of WE across hospital settings in Europe [36–38]. The proportion of male patients in our series closely mirrors that reported in the only two studies based on nationwide hospital registries published to date: Palm et al. in Finland (2022) [24], in which men accounted for 73.2% of cases, and Rasiah et al. in Switzerland (2019) [25], with 70.8% male patients. Compared with previous national data [26], the relative proportion of women appears to have increased, suggesting a gradual shift away from the classical demographic profile of this disease [11].

A relevant finding was the progressive increase in hospital admissions among foreign-born patients, which rose from 23.9% of cases in 2017 to 31.0% in 2021. This increase clearly exceeded the proportional growth of the foreign-born population residing in Spain over the same period, which rose from 9.8% to 11.5%, according to official registries [31]. This discrepancy suggests that, beyond demographic changes, factors such as nutritional vulnerability, socioeconomic conditions, and barriers to early diagnosis may contribute to a higher risk of WE in these populations [5,26,39,40].

From a clinical perspective, most patients were discharged home; however, the proportion of transfers to community or long-term care facilities increased during the study period. This finding likely reflects greater clinical complexity and a growing burden of comorbidities among patients with WE, reinforcing the notion that this condition increasingly affects patients with more complex clinical profiles, departing from the classical phenotype historically described for this disease [27,41].

The economic burden associated with WE is considerable. The mean cost per admission was comparable to the national average for hospital discharges in Spain; however, the prolonged length of hospital stay translated into substantial cumulative expenditure, exceeding EUR 13 million over the study period. These results highlight the potential economic benefits of the early identification and prevention of thiamine deficiency in high-risk populations [42,43].

Analysis of the APR–DRG classification system variables confirmed the broad clinical spectrum of WE, with a relevant proportion of patients classified into higher SOI and ROM categories and a significant temporal shift toward higher ROM categories [26,44]. In-hospital mortality remained relatively stable, with a mean rate of 3.7%, which was lower than that reported in previous national cohorts. This reduction may reflect improvements in the early diagnosis and timely administration of thiamine [27,45].

In the multivariable analysis, malnutrition, cancer, and active infection were associated with an increased risk of in-hospital mortality. However, after adjusting for overall clinical complexity using the ROM index, this variable emerged as the main determinant of mortal-

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

ity, showing a strong and progressive association across increasing risk categories. These findings underscore that, beyond etiological treatment with thiamine, the clinical course of WE largely depends on early identification and management of coexisting conditions, whose correction may substantially influence in-hospital outcomes. Although the ROM index is derived from administrative data and has limited direct clinical applicability, its robust statistical performance supports its use as an adjustment variable and illustrates the cumulative prognostic impact of the comorbidity burden in population-based analyses, reinforcing its utility in this population-based context rather than for individual-level prognostic prediction [22,46–53].

5. Limitations

The main strength of this study lies in its large sample size and nationwide scope based on the Spanish MBDS, which provides near-universal coverage of hospital admissions. Nevertheless, several limitations should be acknowledged.

The reliance on ICD-10 diagnostic coding may lead to underestimation of cases, particularly in mild or atypical presentations of WE, as administrative databases tend to preferentially capture hospitalizations with more severe or classical manifestations. This limitation should be considered when interpreting the observed temporal trends, particularly in non-alcohol-related contexts, which have traditionally been less well recognized in administrative records. In this regard, restricting the main analysis to hospitalizations in which WE was recorded as the primary diagnosis, while ensuring that admissions were directly attributable to the disease, may have further contributed to an underestimation of the overall disease burden, particularly in patients admitted for comorbid conditions in whom WE was coded as a secondary diagnosis.

In addition, information on some comorbidities associated with malnutrition and neurological complications (e.g., HIV infection) may be incompletely captured in administrative hospital databases, limiting a more detailed assessment of their potential contribution in this cohort. Likewise, cost estimates derived from administrative hospital data primarily reflect direct inpatient costs and do not capture indirect costs or post-discharge healthcare utilization, which may result in an underestimation of the overall economic burden associated with WE.

Finally, the retrospective observational design of the study precludes causal inference. Despite these limitations, the consistency of our findings with those of previous population-based studies supports their validity.

6. Conclusions

In conclusion, this study demonstrates that WE continues to represent a relevant neurological challenge in the hospital setting, with increasing hospital admission rates, substantial healthcare resource utilization, and mortality primarily determined by overall clinical complexity and comorbidity burden. In addition to early thiamine administration, prompt identification and management of associated conditions, such as malnutrition, cancer, and infection, are essential to improve prognosis. From a preventive and clinical perspective, these findings highlight the importance of early identification of nutritional risk, maintaining a low threshold for empirical thiamine supplementation in well-recognized high-risk populations, and systematically considering Wernicke encephalopathy in the presence of acute neurological symptoms in these risk groups. Given the low cost and favorable safety profile of thiamine, such preventive and early intervention strategies may represent a cost-effective approach to reducing the clinical and economic burden of the disease. This study provides a solid framework to guide future research and healthcare

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

planning to prevent thiamine deficiency and optimize the management of patients at risk of WE.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm15041549/s1. Figure S1: Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2016; Figure S2: Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2017; Figure S3: Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2018; Figure S4: Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2019; Figure S5: Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2020; Figure S6: Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2021; Figure S7: Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2022; Figure S8: Distribution of hospital costs for Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022); Figure S9: ROC curve for Model 1 (clinical comorbidities); Figure S10: ROC curve for Model 2 (clinical comorbidities and risk of mortality); Figure S11: ROC curve for Model 3 (risk of mortality only); Table S1: Distribution of Wernicke encephalopathy admissions and crude rates by autonomous community in Spain (2016–2022); Table S2: Annual distribution of Wernicke encephalopathy admissions by nationality (Spanish vs. foreign-born), 2016–2022; Table S3: Overall distribution of hospital discharge types in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022); Table S4: Mean length of hospital stay for Wernicke encephalopathy by sex in Spain (2016–2022); Table S5: Distribution of urgent and scheduled admissions in Wernicke encephalopathy cases in Spain (2016–2022); Table S6: Distribution of clinical severity according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022); Table S7: Temporal distribution of clinical severity according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022); Table S8: Distribution of risk of in-hospital mortality according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022); Table S9: Temporal distribution of risk of in-hospital mortality according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022); Table S10: Distribution of healthcare costs associated with Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022); Table S11: Estimated total annual hospitalization costs for Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022); Table S12: Baseline clinical characteristics and comorbidities of hospitalized patients according to survival status (2016–2022); Table S13: Correlation between the Severity of Illness (SOI) and Risk of Mortality (ROM) indices.

Author Contributions: D.P.-M. conceived the study, collected the data, performed statistical analysis, prepared tables and figures, and drafted the manuscript. M.A.O.-P. performed the statistical analysis and contributed to the preparation of tables and figures. F.J.C.-P. contributed to data validation, database management, and assisted in reviewing the Supplementary Materials. L.A.-P. and P.M.-R. collaborated on the literature review, formatting, and critical proofreading of the manuscript. M.M. participated in the study design, contributed to the analysis and interpretation of the data, and critically reviewed and edited the manuscript. A.-J.C. participated in the study design and critical revision of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was partially funded by the Spanish Society of Internal Medicine (Working Group on Alcohol and Alcoholism) and the Carlos III Health Institute (ISCIII) through project RD24/0003/0017 awarded to M.M. and co-funded by the European Union. Funding sources had no role in the design of the study, data collection, analysis, or interpretation, manuscript writing, or decision to submit the manuscript for publication.

Institutional Review Board Statement: This study did not require approval from an ethics committee because it was based exclusively on anonymized data from the Spanish MBDS provided by the Spanish Ministry of Health for research purposes, in accordance with national legislation. No identifiable patient information was collected, and no clinical interventions were performed.

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

Informed Consent Statement: Concerning the informed consent statement, we would like to clarify that the study is based exclusively on anonymized administrative data obtained from the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS), provided by the Spanish Ministry of Health for research purposes. In accordance with national legislation, this type of study does not require informed consent from participants, as no identifiable personal data were accessed and no clinical interventions were performed.

Data Availability Statement: The data presented in this study are contained within the article and the Supplementary Materials.

Conflicts of Interest: The authors declare no relevant conflicts of interest related to this study.

References

1. Harper, C.; Fornes, P.; Duyckaerts, C.; Lecomte, D.; Hauw, J.J. An international perspective on the prevalence of the Wernicke–Korsakoff syndrome. *Metab. Brain Dis.* **1995**, *10*, 17–24. [CrossRef] [PubMed]
2. Galvin, R.; Bråthen, G.; Ivashynka, A.; Hillbom, M.; Tanasescu, R.; Leone, M.A. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur. J. Neurol.* **2010**, *17*, 1408–1418. [CrossRef]
3. Victor, M.; Adams, R.D.; Collins, G.H. *The Wernicke–Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders due to Alcoholism and Malnutrition*, 2nd ed.; F.A. Davis Company: Philadelphia, PA, USA, 1989.
4. Miller, K.L.; Trifan, G.; Testai, F.D. Neurology of nutritional deficiencies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2019**, *19*, 101. [CrossRef]
5. Sechi, G.; Serra, A. Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* **2007**, *6*, 442–455. [CrossRef]
6. Kopelman, M.D.; Thomson, A.D.; Guerrini, I.; Marshall, E.J. The Korsakoff syndrome: Clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol. Alcohol.* **2009**, *44*, 148–154. [CrossRef]
7. Infante, M.T.; Fancellu, R.; Murialdo, A.; Barletta, L.; Castellan, L.; Serrati, C. Challenges in diagnosis and treatment of Wernicke encephalopathy: Report of 2 cases. *Nutr. Clin. Pract.* **2016**, *31*, 186–190. [CrossRef]
8. Caine, D.; Halliday, G.M.; Kril, J.J.; Harper, C.G. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: Identification of Wernicke's encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1997**, *62*, 51–60. [CrossRef]
9. Sinha, S.; Kataria, A.; Kolla, B.P.; Thusius, N.; Loukianova, L.L. Wernicke encephalopathy—Clinical pearls. *Mayo Clin. Proc.* **2019**, *94*, 1065–1072. [CrossRef] [PubMed]
10. Zuccoli, G.; Gallucci, M.; Capellades, J.; Regnicolo, L.; Tumiati, B.; Giadás, T.C.; Bottari, W.; Mandrioli, J.; Bertolini, M. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2007**, *28*, 1328–1331. [CrossRef]
11. Puertas-Miranda, D.; Díaz-Ávila, E.G.; Llamas-Alonso, C.; Novo-Veleiro, I.; Chamorro, A.J.; Marcos, M. Alcohol-related and non-alcohol-related Wernicke encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical features. *Neuroepidemiology* **2025**, 1–23. [CrossRef] [PubMed]
12. Oudman, E.; Wijnia, J.W.; Oey, M.; van Dam, M.; Painter, R.C.; Postma, A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2019**, *236*, 84–93. [CrossRef] [PubMed]
13. Chandrakumar, A.; Bhardwaj, A.; 't Jong, G.W. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* **2019**, *30*, 153–162. [CrossRef]
14. Cantu-Weinstein, A.; Branning, R.; Alamir, M.; Weleff, J.; Do, M.; Nero, N.; Anand, A. Diagnosis and treatment of Wernicke's encephalopathy: A systematic literature review. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2024**, *87*, 48–59. [CrossRef]
15. Bond, N.W.; Homewood, J. Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis: To fortify or not to fortify? *Neurotoxicol. Teratol.* **1991**, *13*, 353–355. [CrossRef] [PubMed]
16. Ahmad, S.; Ikram, S.; Dunn, B.K. Fatal Wernicke's encephalopathy with cardiovascular involvement in a young psychiatric patient. *Am. J. Med. Sci.* **2022**, *363*, 273–278. [CrossRef]
17. Oudman, E.; Wijnia, J.W.; Oey, M.J.; van Dam, M.; Postma, A. Wernicke's encephalopathy in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nutrition* **2021**, *86*, 111182. [CrossRef]
18. Yu, A.T.; Gross, A.; Park, K.; Harvey, E.J. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: A literature review. *Obes. Surg.* **2023**, *33*, 3621–3627. [CrossRef] [PubMed]
19. Cobilinschi, C.; Andrei, C.A.; Grințescu, I.M.; Mirea, L. Metabolic failure due to thiamine deficiency during critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2024**, *27*, 155–162. [CrossRef]
20. Gomes, F.; Bergeron, G.; Bourassa, M.W.; Fischer, P.R. Thiamine deficiency unrelated to alcohol consumption in high-income countries: A literature review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2021**, *1498*, 46–56. [CrossRef]

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

21. Chen, C.C.; Chang, P.C.; Chang, T.W.; Chuang, H.Y. Wernicke encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass presenting with altered mental status: A video case report. *Obes. Surg.* **2024**, *34*, 2271–2273. [CrossRef]
22. Wijnia, J.W.; Oudman, E.; Bresser, E.L.; Gerridzen, I.J.; van de Wiel, A.; Beuman, C.; Mulder, C.L. Need for early diagnosis of mental and mobility changes in Wernicke encephalopathy. *Cogn. Behav. Neurol.* **2014**, *27*, 215–221. [CrossRef]
23. Isenberg-Grzeda, E.; Kutner, H.E.; Nicolson, S.E. Wernicke–Korsakoff syndrome: Under-recognized and under-treated. *Psychosomatics* **2012**, *53*, 507–516. [CrossRef] [PubMed]
24. Palm, A.; Vataja, R.; Talaslahti, T.; Ginters, M.; Kautiainen, H.; Elonheimo, H.; Suvisaari, J.; Lindberg, N.; Koponen, H. Incidence and mortality of alcohol-related dementia and Wernicke–Korsakoff syndrome: A nationwide register study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2022**, *37*, 1–8. [CrossRef]
25. Rasiah, R.; Gregoriano, C.; Mueller, B.; Kutz, A.; Schuetz, P. Hospital outcomes in medical patients with alcohol-related and non-alcohol-related Wernicke encephalopathy. *Mayo Clin. Proc.* **2024**, *99*, 740–753. [CrossRef]
26. Chamorro, A.J.; Rosón-Hernández, B.; Medina-García, J.A.; Muga-Bustamante, R.; Fernández-Solá, J.; Martín-González, M.-C.; Seco-Hernández, E.; Novo-Veleiro, I.; Suárez-Cuervo, C.; Mateos-Díaz, A.M.; et al. Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. *Mayo Clin. Proc.* **2017**, *92*, 899–907. [CrossRef]
27. Novo-Veleiro, I.; Mateos-Díaz, A.M.; Rosón-Hernández, B.; Medina-García, J.A.; Muga, R.; Fernández-Solá, J.; Martín-González, M.-C.; Seco-Hernández, E.; Suárez-Cuervo, C.; Monte-Secades, R.; et al. Treatment variability and its relationships to outcomes among patients with Wernicke's encephalopathy: A multicenter retrospective study. *Drug Alcohol. Depend.* **2023**, *252*, 110961. [CrossRef]
28. Novo-Veleiro, I.; Herrera-Flores, J.; Rosón-Hernández, B.; Medina-García, J.A.; Muga, R.; Fernández-Solá, J.; Martín-González, M.-C.; Seco-Hernández, E.; Suárez-Cuervo, C.; Mateos-Díaz, A.-M.; et al. Alcoholic liver disease among patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. *Drug Alcohol. Depend.* **2022**, *230*, 109186. [CrossRef]
29. Spanish Ministry of Health. Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Madrid: Government of Spain. Available online: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm (accessed on 28 October 2025).
30. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision (ICD-10)*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1992.
31. National Statistics Institute (INE). Population by Year, Sex and Age Group. National Results. Madrid: National Statistics Institute. Available online: https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31304 (accessed on 28 October 2025).
32. Wijnia, J.W. A clinician's view of Wernicke–Korsakoff syndrome. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 6755. [CrossRef]
33. Harper, C. Wernicke's encephalopathy: A more common disease than realised. A neuropathological study of 51 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1979**, *42*, 226–231. [CrossRef] [PubMed]
34. Kohnke, S.; Meek, C.L. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann. Clin. Biochem.* **2021**, *58*, 38–46. [CrossRef] [PubMed]
35. Gascón-Bayarri, J.; Campdelacreu, J.; García-Carreira, M.C.; Estela, J.; Martínez-Yélamos, S.; Palasí, A.; Delgado, T.; Reñé, R. Wernicke encephalopathy in non-alcoholic patients: A series of 8 cases. *Neurología* **2011**, *26*, 540–547. [CrossRef]
36. Elipe Miravet, M.; Cervigón Carrasco, V.; Fernández García, O.; Estruch, V.; Ballester Arnal, R. Excessive alcohol consumption: Are there gender differences? *Rev. INFAD Psicol.* **2021**, *1*, 109–118. [CrossRef]
37. Bríñez Horta, J.A. Gender differences in alcohol-related problems according to consumption level. *Adicciones* **2001**, *13*, 521–530. [CrossRef]
38. Victor, M.; Yakovlev, P.I.S.S. Korsakoff's psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis: A translation of Korsakoff's original article with comments on the author and his contribution to clinical medicine. *Neurology* **1955**, *5*, 394–406. [CrossRef]
39. Gonzalez-Quintela, A.; Fernandez-Conde, S.; Alves, M.-T.; Campos, J.; Lopez-Raton, M.; Puerta, R.; Monte, R.; Gude, F. Temporal and spatial patterns in the rate of alcohol withdrawal syndrome in a defined community. *Alcohol* **2011**, *45*, 105–111. [CrossRef]
40. Smith, T.J.; Johnson, C.R.; Koshy, R.; Hess, S.Y.; Qureshi, U.A.; Mynak, M.L.; Fischer, P.R. Thiamined eficiency disorders: A clinical perspective. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2021**, *1498*, 9–28. [CrossRef] [PubMed]
41. Scalzo, S.J.; Bowden, S.C.; Ambrose, M.L.; Whelan, G.; Cook, M.J. Wernicke–Korsakoff syndrome not related to alcohol use: A systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2015**, *86*, 1362–1368. [CrossRef]
42. Spanish Ministry of Health. *Methodological Note on Hospital Costs. Minimum Basic Data Set (MBDS)*; Government of Spain: Madrid, Spain, 2022. Available online: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/2022_nota_metodologica_costes.pdf (accessed on 20 October 2025).
43. Sicras-Mainar, A.; Velasco-Velasco, S. Resource utilization and costs in patients seeking care for neurological disorders in primary care. *Rev. Neurol.* **2007**, *45*, 641–646. [CrossRef] [PubMed]
44. Jophlin, L.; Liu, T.Y.; McClain, C.J. Nutritional deficiencies in alcohol use disorder/alcohol-associated liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2024**, *40*, 112–117. [CrossRef] [PubMed]
45. Mateos-Díaz, A.M.; Marcos, M.; Chamorro, A.J. Wernicke–Korsakoff syndrome and other diseases associated with thiamine deficiency. *Med. Clin.* **2022**, *158*, 431–436. [CrossRef]
46. McCormick, P.J.; Lin, H.M.; Deiner, S.G.; Levin, M.A. Validation of the All Patient Refined Diagnosis Related Group (APR-DRG) Risk of Mortality and Severity of Illness Modifiers as a measure of perioperative risk. *J. Med. Syst.* **2018**, *42*, 81. [CrossRef] [PubMed]

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

47. Elgwairi, E.; Yang, S.; Nugent, K. Association of the All-Patient Refined Diagnosis-Related Groups Severity of Illness and Risk of Mortality classification with outcomes. *South. Med. J.* **2021**, *114*, 668–674. [CrossRef]
48. Santos, J.V.; Viana, J.; Pinto, C.; Souza, J.; Lopes, F.; Freitas, A.; Lopes, S. All Patient Refined–Diagnosis Related Groups' (APR–DRGs) Severity of Illness and Risk of Mortality as predictors of in-hospital mortality. *J. Med. Syst.* **2022**, *46*, 37. [CrossRef]
49. Paro, M.R.; Ramanan, S.; McNeill, I.T.; Bulsara, K.R. Predictive validity of the All Patients Refined Diagnosis Related Group modifiers for costs and outcomes from intracranial hemorrhage. *J. Neurosurg.* **2023**, *139*, 1061–1069. [CrossRef]
50. Mifsud, F.; Messager, D.; Jannot, A.S.; Védie, B.; Balanant, N.A.; Poghosyan, T.; Flamarion, E.; Carette, C.; Lucas-Martini, L.; Czernichow, S.; et al. Clinical diagnosis, outcomes and treatment of thiamine deficiency in a tertiary hospital. *Clin. Nutr.* **2022**, *41*, 33–39. [CrossRef] [PubMed]
51. Latt, N.; Dore, G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern. Med. J.* **2014**, *44*, 911–915. [CrossRef]
52. Wallis, W.E.; Willoughby, E.; Baker, P. Coma in the Wernicke–Korsakoff syndrome. *Lancet* **1978**, *2*, 400–401. [CrossRef] [PubMed]
53. Donnino, M.W.; 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. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

https://doi.org/10.3390/jcm15041549

Supplementary material

Supplementary Table S1. Distribution of Wernicke encephalopathy admissions and crude rates by autonomous community in Spain (2016–2022).

Autonomous Community	Total[1]	2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
		N cases	Crude rate[2] (per 100,000)	N cases	Crude rate[2] (per 100,000)	N cases	Crude rate[2] (per 100,000)	N cases	Crude rate[2] (per 100,000)	N cases	Crude rate[2] (per 100,000)	N cases	Crude rate[2] (per 100,000)	N cases	Crude rate[2] (per 100,000)
Andalusia	320	41	0.49	39	0.46	40	0.48	35	0.41	56	0.66	59	0.69	50	0.59
Aragon	46	6	0.46	8	0.61	3	0.23	5	0.38	8	0.60	11	0.84	5	0.38
Principality of Asturias	28	3	0.29	3	0.29	6	0.59	3	0.29	7	0.69		0.00	5	0.50
Balearic Islands	62	1	0.09	12	1.04	10	0.85	14	1.17	8	0.66	4	0.33	13	1.05
Canary Islands	96	9	0.42	8	0.37	23	1.05	14	0.63	11	0.49	18	0.80	13	0.57
Cantabria	21	1	0.17	3	0.52	1	0.17	4	0.69	4	0.69	5	0.86	3	0.51
Castile and Leon	85	4	0.16	8	0.33	12	0.50	8	0.33	15	0.63	16	0.67	22	0.93
Castile-La Mancha	94	6	0.29	13	0.64	10	0.49	10	0.49	20	0.98	16	0.78	19	0.92
Catalonia	506	0	0.00	0	0.00	65	0.86	86	1.13	99	1.29	129	1.68	127	1.65
Valencian Community	313	37	0.75	41	0.83	37	0.75	31	0.62	44	0.87	51	1.01	72	1.41
Extremadura	40	3	0.28	3	0.28	3	0.28	7	0.66	11	1.04	8	0.76	5	0.48
Galicia	151	17	0.63	17	0.63	16	0.59	19	0.70	22	0.82	38	1.41	22	0.82
Madrid, Community of	459	59	0.92	59	0.91	67	1.02	55	0.82	56	0.83	82	1.22	81	1.19
Murcia, Region of	81	4	0.27	6	0.41	9	0.61	15	1.00	16	1.06	18	1.19	13	0.85
Navarra, Chartered Community of	17	1	0.16	0	0.00	3	0.46	1	0.15	1	0.15	4	0.61	7	1.06
Basque Country	106	15	0.69	8	0.37	12	0.55	12	0.55	13	0.59	21	0.96	25	1.15
Rioja, La	15	1	0.32	1	0.32	4	1.28	3	0.95	1	0.32	2	0.63	3	0.95
Ceuta	2	0	0.00	0	0.00	1	1.18	1	1.18	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Melilla	1	0	0.00	1	1.18	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

[1] Totals exclude 34 admissions corresponding to patients residing abroad.
[2] Crude rates per 100,000 inhabitants were calculated using mid-year population estimates from the Spanish National Institute of Statistics (INE, by its initials in Spanish).
For each autonomous community, annual values are presented as absolute numbers of admissions and corresponding crude rates. Years with no recorded admissions are shown as 0 cases and a crude rate of 0.00.

Supplementary Table S2. Annual distribution of Wernicke encephalopathy admissions by nationality (Spanish vs. foreign–born), 2016–2022.

Year	N	Spanish (n=1756)		Foreign-born (n=721)		p-value[1]
		N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	
2016	211	120 (56.9)	49.9 – 63.6	91 (43.1)	36.3 – 50.1	0.0470
2017	234	178 (76.1)	70.1 – 81.3	56 (23.9)	18.6 – 29.9	<0.001
2018	325	241 (74.2)	69.0 – 78.8	84 (25.9)	21.1 – 30.9	<0.001
2019	327	239 (73.1)	67.9 – 77.8	88 (26.9)	22.1 – 32.0	<0.001
2020	398	295 (74.1)	69.5 – 78.3	103 (25.9)	21.6 – 30.4	<0.001
2021	487	336 (69.0)	64.6 – 73.0	151 (31.0)	26.9 – 35.3	<0.001
2022	495	347 (70.1)	65.8 – 74.1	148 (29.9)	25.8 – 34.1	<0.001

Data are expressed as absolute numbers (n) and percentages (%), with 95% confidence intervals (CI). Percentages were calculated using the total number of admissions per year as the denominator.
[1] Two-sample test for equality of proportions.

Supplementary Table S3. Overall distribution of hospital discharge types in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022).

Type of discharge	N	Percentage (%)	95% CI
Home	1868	75.4	73.6 – 77.0
Transfer to a residential care facility	233	9.4	8.0 – 10.6
Transfer to another hospital	155	6.3	5.4 – 7.2
Death	91	3.7	2.9 – 4.4
Other	70	2.8	2.2 – 3.5
Voluntary discharge	51	2.1	1.5 – 2.6
Missing information	9	0.4	0.1 – 0.6

Data are expressed as absolute numbers (n) and percentages (%), with 95% confidence intervals (CI).

Supplementary Table S4. Mean length of hospital stay for Wernicke encephalopathy by sex in Spain (2016–2022).

Length of hospital stay, days	Total		Male		Female		p-value[1]
	Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI	
Total	19.0 (36.5)	17.5 – 20.4	18.6 (39.5)	16.8 – 20.4	20.0 (25.0)	18.0 – 22.0	0.425
2016	17.6 (19.9)	14.9 – 20.3	16.3 (16.2)	13.7 – 19.0	20.5 (26.6)	13.9 – 27.2	0.158
2017	18.5 (20.2)	15.9 – 21.1	16.8 (18.2)	14.0 – 19.5	23.1 (24.4)	16.9 – 29.3	0.033
2018	24.2 (69.5)	16.6 – 31.8	26.8 (79.9)	16.7 – 37.0	16.6 (18.2)	12.7 – 20.6	0.249
2019	14.7 (15.0)	13.1 – 16.3	13.8 (13.5)	12.1 – 15.4	18.7 (19.7)	13.7 – 23.6	0.019
2020	19.2 (27.6)	16.5 – 21.9	17.8 (23.0)	15.2 – 20.4	23.7 (39.0)	15.6 – 31.8	0.072
2021	17.9 (27.6)	15.4 – 20.4	17.7 (29.6)	14.6 – 20.7	18.5 (20.4)	14.9 – 22.2	0.765
2022	20.1 (39.9)	16.6 – 23.6	20.2 (44.5)	15.7 – 24.8	19.8 (21.7)	15.9 – 23.6	0.909

Data are expressed as mean values with standard deviations (SD) and 95% confidence intervals (CI).
[1] p-value derived from independent samples t-test comparing mean length of stay between sexes.

Supplementary Table S5. Distribution of urgent and scheduled admissions in Wernicke encephalopathy cases in Spain (2016–2022).

	Urgent (n=2345)		Scheduled (n=128)	
Year	**N (%)**	**95% CI**	**N (%)**	**95% CI**
2016	197 (93.4)	89.1 – 96.3	13 (6.2)	3.3 – 10.3
2017	215 (91.9)	87.6 – 95.0	19 (8.1)	4.9 – 12.3
2018	305 (93.9)	90.6 – 96.2	18 (5.5)	3.1 – 8.0
2019	318 (97.3)	94.8 – 98.7	8 (2.5)	1.0 – 4.7
2020	373 (93.7)	90.8 – 95.8	25 (6.3)	4.1 – 9.1
2021	468 (96.1)	93.9 – 97.6	19 (3.9)	2.3 – 6.0
2022	469 (94.7)	92.3 – 96.5	26 (5.2)	3.4 – 7.6

Data are expressed as absolute numbers (n) and percentages (%), with 95% confidence intervals (CI). Four records were excluded due to missing data (one in 2016, two in 2018, and one in 2019).

Supplementary Table S6. Distribution of clinical severity according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022).

Severity level	**Total**		**Male**		**Female**		**p-value[1]**
	N (%)	**95% CI**	**N (%)**	**95% CI**	**N (%)**	**95% CI**	
Minor	477 (19.3)	17.7 – 20.8	345 (18.5)	16.7 – 20.3	132 (21.5)	18.3 – 25.0	0.396
Moderate	1183 (47.8)	45.7 – 49.7	903 (48.4)	46.1 – 50.7	280 (45.7)	41.6 – 49.7	
Major	658 (26.6)	24.8 – 28.3	497 (26.7)	24.6 – 28.7	161 (26.3)	22.8 – 29.9	
Extreme	159 (6.4)	5.4 – 7.4	119 (6.4)	5.3 – 7.5	40 (6.5)	4.7 – 8.7	

[1]Chi-squared test comparing severity level and sex.

Supplementary Table S7. Temporal distribution of clinical severity according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022).

Severity of illness	**2016 N (%)**	**2017 N (%)**	**2018 N (%)**	**2019 N (%)**	**2020 N (%)**	**2021 N (%)**	**2022 N (%)**	**p-value[1]**
Minor	50 (23.7)	38 (16.2)	63 (19.4)	62 (19.0)	80 (20.1)	85 (17.5)	99 (20.0)	0.488
Moderate	100 (47.4)	122 (52.1)	162 (49.8)	176 (53.8)	176 (44.2)	216 (44.4)	231 (46.7)	0.069
Major	54 (25.6)	58 (24.8)	76 (23.4)	73 (22.3)	114 (28.6)	147 (30.2)	136 (27.5)	0.145
Extreme	7 (3.3)	16 (6.8)	24 (7.4)	16 (4.9)	28 (7.0)	39 (8.0)	29 (5.9)	0.255

[1] p-value from chi-square test across years. The linear-by-linear association (trend test) was also non-significant (p = 0.641 for minor, p = 0.064 for moderate, p = 0.053 for major, and p = 0.303 for extreme).

Supplementary Table S8. Distribution of risk of in-hospital mortality according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022).

Mortality risk	Total		Male		Female		p-value[1]
	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	
Low	1295 (52.3)	50.2 – 54.2	960 (51.5)	49.2 – 53.7	335 (54.7)	50.6 – 58.6	0.382
Moderate	756 (30.5)	28.7 – 32.3	571 (30.6)	28.5 – 32.7	185 (30.2)	26.5 – 33.9	
High	317 (12.8)	11.5 – 14.1	246 (13.2)	11.6 – 14.8	71 (11.6)	9.1 – 14.3	
Extreme	109 (4.4)	3.6 – 5.5	87 (4.7)	3.7 – 5.7	22 (3.6)	2.2 – 5.3	

[1] Chi-square test comparing mortality risk levels by sex.

Supplementary Table S9. Temporal distribution of risk of in-hospital mortality according to the All Patient Refined Diagnosis Related Groups classification in Wernicke encephalopathy admissions in Spain (2016–2022).

Risk of mortality	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	2019 N (%)	2020 N (%)	2021 N (%)	2022 N (%)	p-value[1]
Minor	133 (63.0)	123 (52.6)	172 (52.9)	175 (53.5)	205 (51.5)	235 (48.3)	252 (50.9)	0.034
Moderate	49 (23.2)	68 (29.1)	104 (32.0)	107 (32.7)	129 (32.4)	156 (32.0)	143 (28.9)	0.208
Major	22 (10.4)	28 (12.0)	32 (9.8)	31 (9.5)	53 (13.3)	76 (15.6)	75 (15.2)	0.044
Extreme	7 (3.3)	15 (6.4)	17 (5.2)	14 (4.3)	11 (2.8)	20 (4.1)	25 (5.1)	0.369

[1] Chi-square test across years. Linear-by-linear association (trend test) indicated a significant upward trend for minor (p = 0.005) and major (p = 0.004) categories, while no significant trends were observed for moderate (p = 0.293) or extreme (p = 0.800).

Supplementary Table S10. Distribution of healthcare costs associated with Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022).

Mean hospitalization cost (EUR)	Total		Male		Female		p-value[1]
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	
Total	5,362.0	5,130.4 – 5,593.6	5,326.1	5,070.2 – 5,581.9	5,134.5	4,779.1 – 5,490.0	0.443
2016	4,263.5	3,924.8 – 4,592.6	4,256.7	3,856.5 – 4,656.8	4,263.5	3,640.9 – 4,886.0	0.985
2017	5,019.7	4,257.4 – 5,782.1	5,073.2	4,098.8 – 6,047.6	4,871.4	3,846.3 – 5,896.5	0.818
2018	5,905.6	4,946.1 – 6,865.0	6,256.2	4,985.5 – 7,526.9	4,899.6	4,199.5 – 5,599.6	0.223
2019	5,010.0	4,317.7 – 5,702.4	4,957.2	4,246.7 – 5,667.7	5,231.4	3,168.5 – 7,294.2	0.759
2020	5,273.4	4,912.9 – 5,633.8	5,117.4	4,851.6 – 5,383.1	5,792.3	4,493.8 – 7,090.7	0.120
2021	5,590.8	5,223.2 – 5,958.4	5,627	5,177.1 – 6,076.8	5,481.3	4,890.9 – 6,071.8	0.737
2022	5,298.9	4,907.7 – 5,690.2	5,401.3	4,899.8 – 5,902.7	5,002.5	4,533.6 – 5,471.3	0.382

[1] p-value derived from independent samples t-test comparing mean hospitalization costs between sexes.

Supplementary Table S11. Estimated total annual hospitalization costs for Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022).

Year	Number of cases	Mean cost per admission (EUR)	Estimated total annual cost (EUR)
2016	211	4,263.5	899,628
2017	234	5,019.7	1,173,610
2018	325	5,905.6	1,919,320
2019	327	5,010.0	1,638,270
2020	398	5,273.4	2,099,800
2021	487	5,590.8	2,722,769
2022	495	5,298.9	2,623,456
Total	2,477	5,278.6	13,077,000

Annual costs were estimated by multiplying the number of admissions by the mean cost per admission derived from the Minimum Basic Data Set (MBDS).

Supplementary Table S12. Baseline clinical characteristics and comorbidities of hospitalized patients according to survival status (2016–2022).

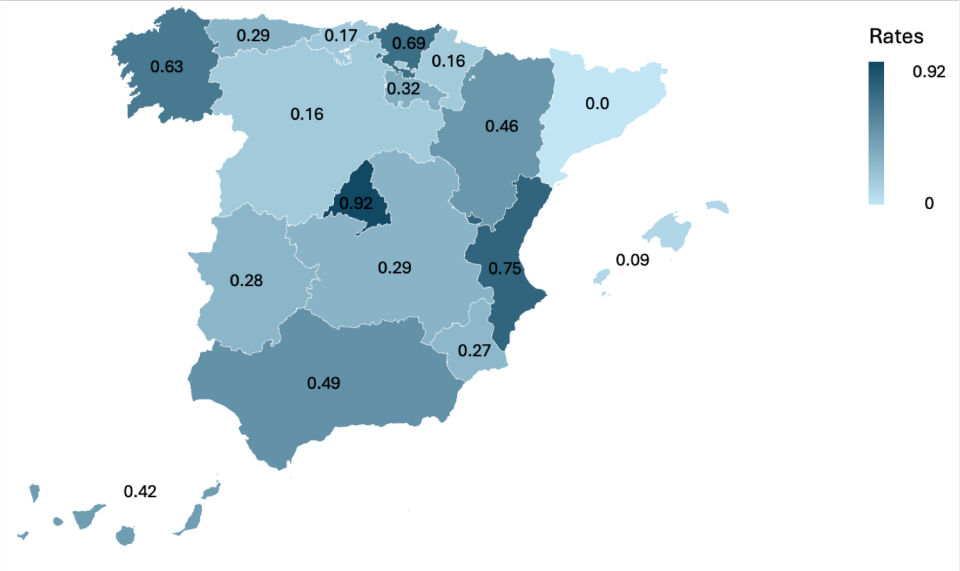
Variable		Survivor (n = 2386) N (%)	Non-survivors (n = 91) N (%)	OR (95% CI)	p-value
Sex (male)		1797 (75.3)	67 (73.6)	1.10 (0.68 – 1.76)	0.714
Age (years, mean, SD)		58.1 (10.9)	60.7 (9.6)	–	0.025
Alcoholic liver disease		293 (12.3)	10 (11.0)	0.88 (0.45 – 1.72)	0.712
Diabetes mellitus		353 (14.8)	15 (16.5)	1.14 (0.65 – 2.00)	0.657
Atrial fibrillation		109 (4.6)	4 (4.4)	0.96 (0.35 – 2.67)	0.938
Obesity		113 (4.7)	3 (3.3)	0.69 (0.21 – 2.20)	0.524
Heart failure		137 (5.7)	3 (3.3)	0.56 (0.18 – 1.79)	0.322
Malnutrition		537 (22.5)	30 (33.0)	1.69 (1.08 – 2.65)	0.020
Gastrointestinal surgery		89 (3.7)	1 (1.1)	2.87 (0.40 – 20.8)	0.188
Cancer		206 (8.6)	15 (16.5)	2.09 (1.18 – 3.70)	0.010
Infection		111 (4.7)	20 (22.0)	5.77 (3.39 – 9.82)	<0.001
Psychiatric disorder		199 (8.3)	5 (5.5)	0.64 (0.26 – 1.59)	0.332
Severity of Illness (SOI)	Minor	474 (19.9)	3 (3.3)	0.14 (0.04–0.44)	<0.001
	Moderate	1167 (48.9)	16 (17.6)	0.22 (0.13–0.39)	<0.001
	Major	620 (26.0)	38 (41.8)	2.04 (1.33–3.13)	<0.001
	Extreme	125 (5.2)	34 (37.4)	10.79 (6.90–17.11)	<0.001
Risk of Mortality (ROM)	Minor	1285 (53.9)	10 (11.0)	0.11 (0.06–0.21)	<0.001
	Moderate	735 (30.8)	21 (23.1)	0.67 (0.41–1.11)	0.116
	Major	287 (12.0)	30 (33.0)	3.60 (2.28–5.66)	<0.001
	Extreme	79 (3.3)	30 (33.0)	14.36 (8.79–23.47)	<0.001

Comparisons were performed using the chi-squared test or Student's t-test, as appropriate. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using univariate logistic regression.

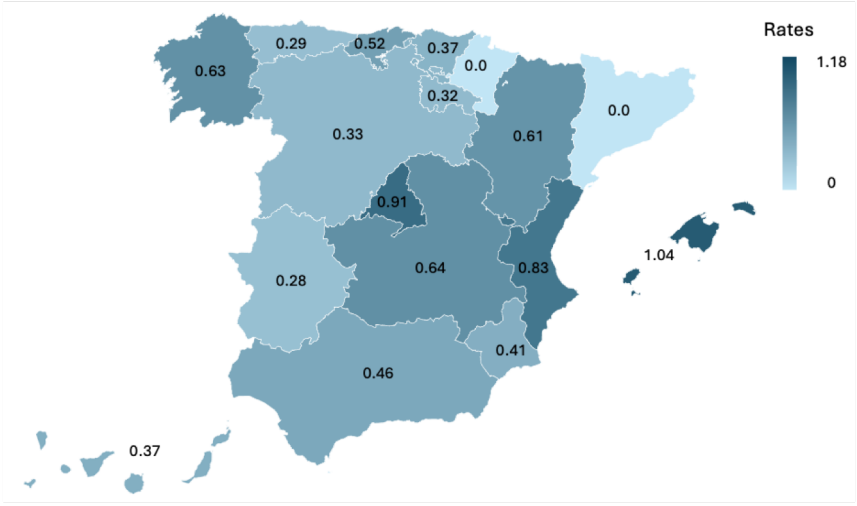
Supplementary Table S13. Correlation between the Severity of Illness (SOI) and Risk of Mortality (ROM) indices.

Type of correlation	Correlation coefficient (r / ρ)	p-value	N
Pearson's *r*	0.715	<0.001	2,477
Spearman's ρ	0.681	<0.001	2,477

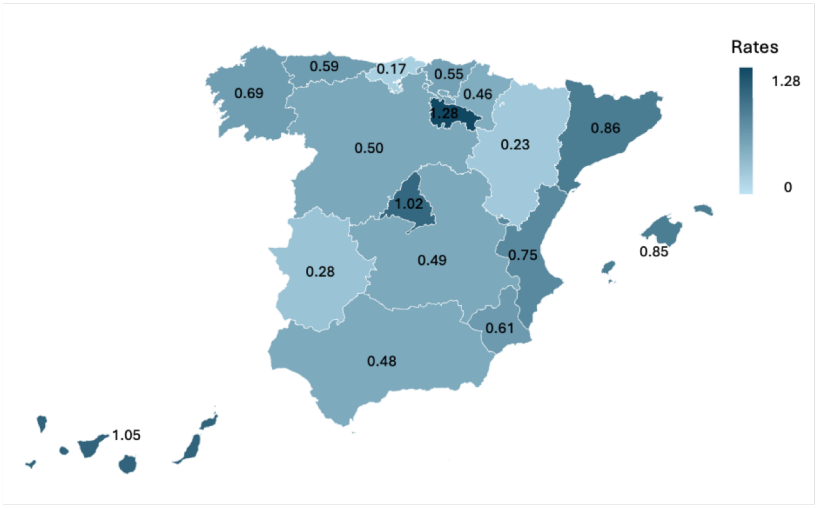
Pearson's r was used for parametric correlation, and Spearman's ρ for rank-based correlation. Both tests showed a strong positive association ($p < 0.001$).



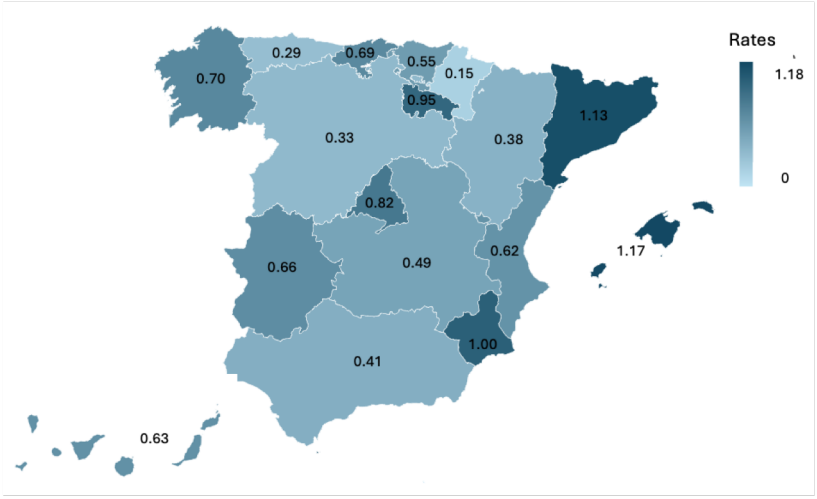
Supplementary Figure S1. Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2016.



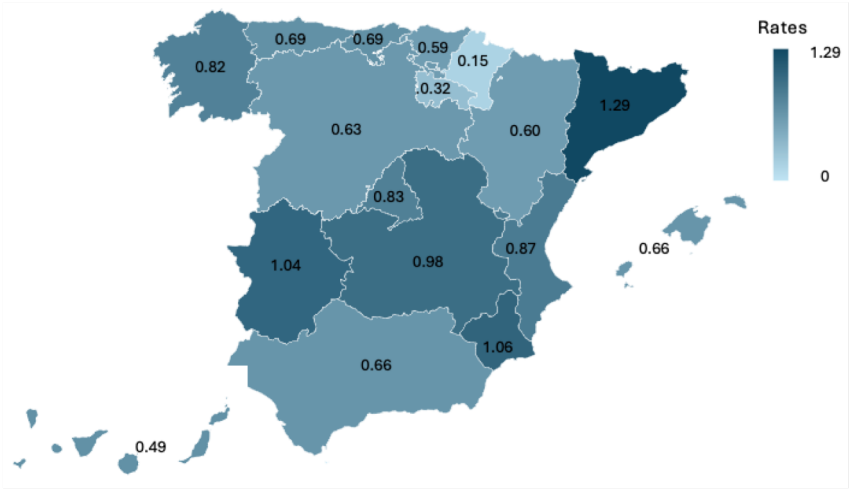
Supplementary Figure S2. Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2017.



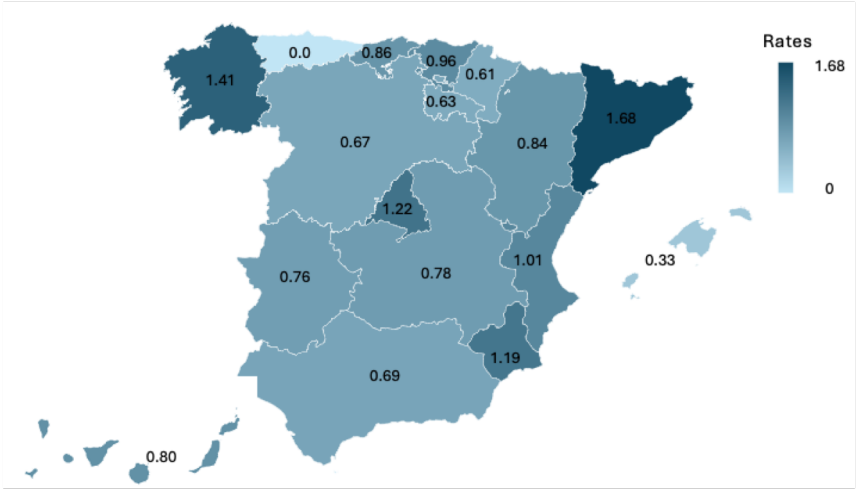
Supplementary Figure S3. Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2018.



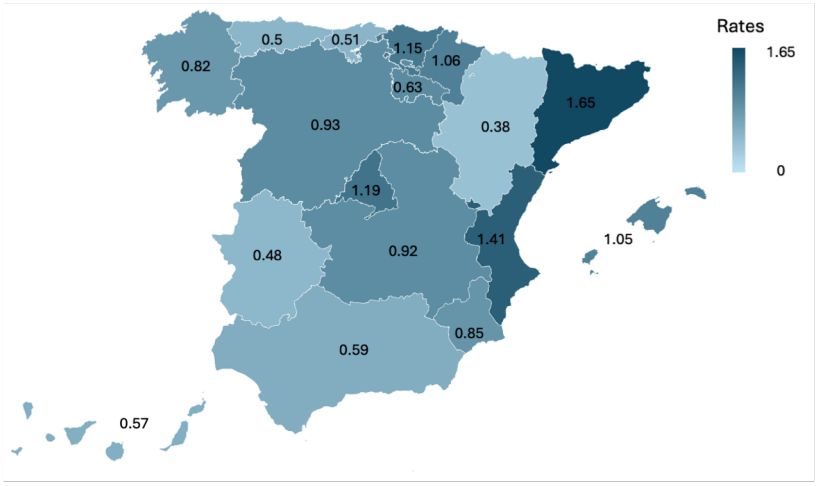
Supplementary Figure S4. Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2019.



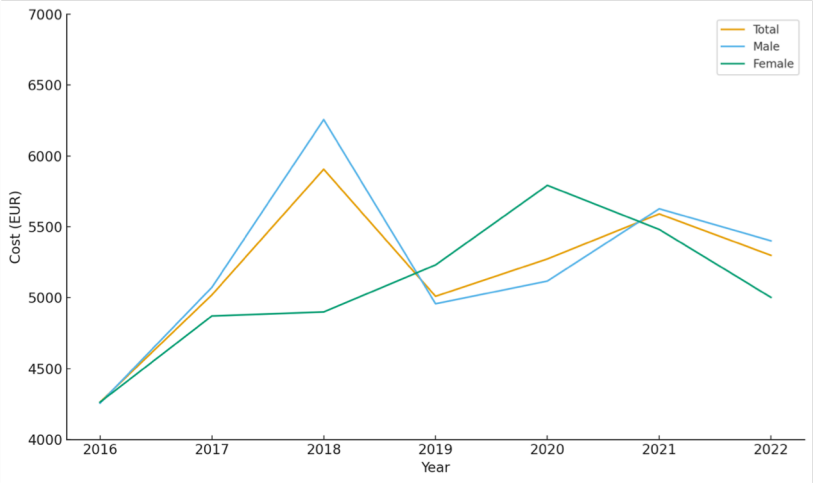
Supplementary Figure S5. Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2020.



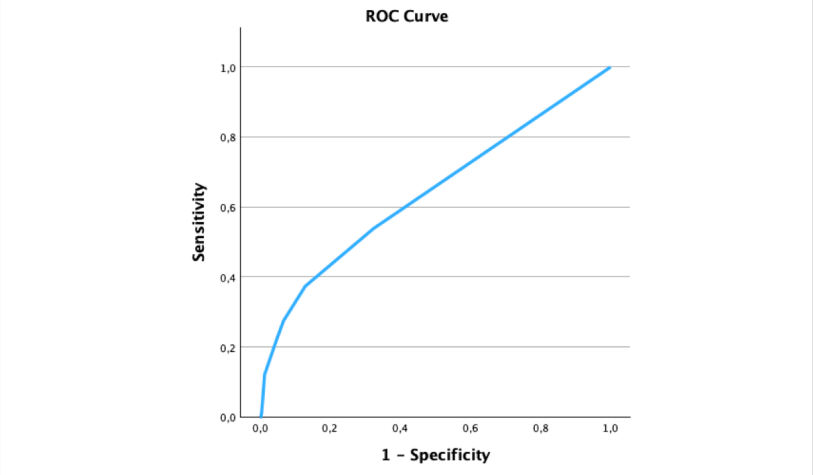
Supplementary Figure S6. Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2021.



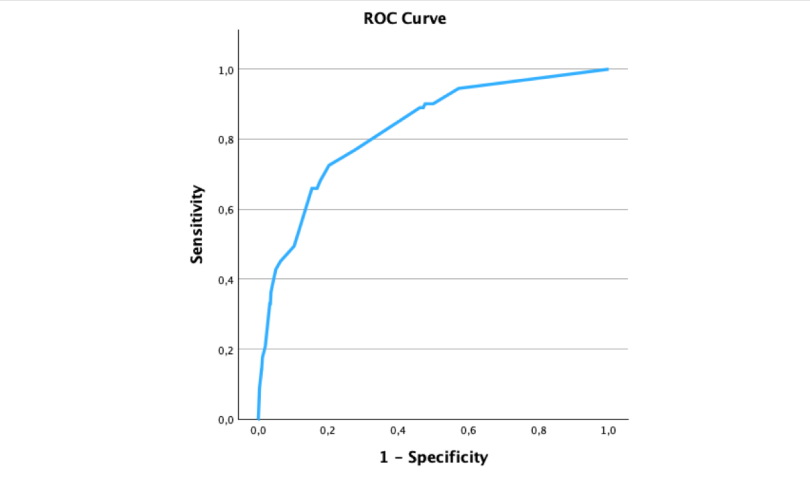
Supplementary Figure S7. Geographical distribution of the crude morbidity rate of Wernicke encephalopathy in Spain, 2022.



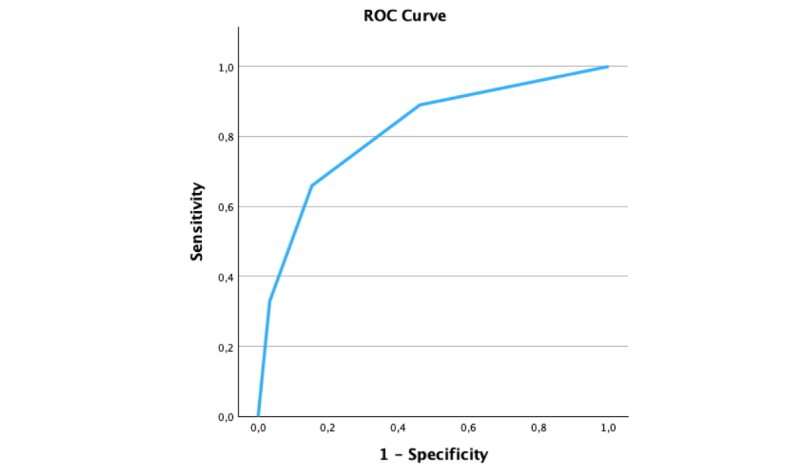
Supplementary Figure S8. Distribution of hospital costs for Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2022).



Supplementary Figure S9. ROC curve for Model 1 (clinical comorbidities).
Receiver operating characteristic (ROC) curve illustrating the discriminatory performance of Model 1, which includes the main clinical comorbidities significantly associated with in-hospital mortality, adjusted for age and sex.



Supplementary Figure S10. ROC curve for Model 2 (clinical comorbidities and Risk of Mortality).
ROC curve showing the discriminatory ability of Model 2, which combines clinical comorbidities with the APR–DRG Risk of Mortality (ROM) index to predict in-hospital mortality.



Supplementary Figure S11. ROC curve for Model 3 (Risk of Mortality only).
ROC curve depicting the predictive performance of Model 3, which includes only the APR–DRG Risk of Mortality (ROM) index as a predictor of in-hospital mortality.

8.3 Anexo III: artículo III

El siguiente manuscrito corresponde a un estudio original desarrollado en el marco de esta tesis doctoral. En el momento de depósito de la tesis, el manuscrito se encuentra en preparación y no ha sido aún publicado.

Título: Clinical Features and Mortality in Wernicke Encephalopathy: The Role of Alcohol Use

Authors:

David Puertas-Miranda[a,b,c], F. Josue Cordero-Pérez[c,d], Luis Arribas-Pérez[c,d], P. Martinez-Rodríguez[a,c],Antonio-J Chamorro[a,b,c]† and Miguel Marcos[abc]*,†

Affiliations:

[a] Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain
[b] Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), 37007 Salamanca, Spain.
[c] Department of Medicine, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain.
[d] Department of Internal Medicine, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, Spain.
* Corresponding author.
† These authors contributed equally to this study.

ORCID iDs

David Puertas-Miranda: 0000-0002-0502-3741

F. Josue Cordero-Pérez: 0009-0005-6670-0856

Luis Arribas-Pérez: 0009-0005-8833-3268

Pablo Martínez-Rodríguez: 0000-0002-9141-377X

Antonio Javier Chamorro-Fernández: 0000-0002-2345-2873

Miguel Marcos-Martín: 0000-0003-1269-4487

Corresponding author: Miguel Marcos, M.D., Ph.D.

Full Professor. Department of Medicine. University of Salamanca
Head of Unit. Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca.
Paseo San Vicente, 58-156, Salamanca 37007, Spain.
Telephone: 00-34-923291437. Fax: 00-34-923294739. e-mail: mmarcos@usal.es

Abstract

Introduction

Wernicke encephalopathy (WE) is a neurological emergency caused by thiamine deficiency that, without early treatment, may lead to irreversible brain damage. Although classically linked to excessive alcohol consumption, WE also occurs in other settings that impair nutrient intake or absorption. We aimed to compare alcohol-related and non–alcohol-related WE.

Material and methods

We conducted a retrospective study using the Spanish Minimum Basic Data Set (2016–2023). Hospitalizations with a primary diagnosis of WE (ICD-10 code E51.2) were included, excluding readmissions. Patients were classified based on excessive alcohol consumption. Clinical variables, precipitating factors, diagnostic tests, and mortality were analyzed using multivariable logistic regression.

Results

A total of 2,704 hospitalizations for WE were identified: 2,275 (84.1%) associated with excessive alcohol consumption and 429 (15.9%) without. Males predominated: 1,777 (78.1%) in the alcohol group and 256 (59.7%) in the non-alcohol group. Mean age was 58.0 years in the alcohol group and 62.3 years in the non-alcohol group ($p < 0.001$). Frequent precipitating factors in non-alcohol patients were malnutrition (120, 28.0%), infections (62, 14.6%), cancer (60, 14.0%), and gastrointestinal surgery (44, 10.2%). A total of 103 patients (3.8%) died during hospitalization: 76 (3.3%) in the alcohol group and 27 (6.3%) in the non-alcohol group ($p = 0.003$). In multivariable analysis including the APR-DRG risk of mortality (ROM), increasing ROM was strongly associated with in-hospital death (moderate ROM: OR 3.67; major ROM: OR 13.22; extreme ROM: OR 47.81; all $p < 0.001$), whereas excessive alcohol use was not independently associated with mortality (OR 0.73; $p = 0.247$).

Conclusion

WE presents diverse clinical profiles and higher mortality among patients without excessive alcohol use. Early recognition and thiamine supplementation are essential.

Keywords: Wernicke encephalopathy; epidemiology; excessive alcohol consumption; malnutrition; in-hospital mortality.

Introduction

Wernicke–Korsakoff syndrome is the best-recognized neurological disorder associated with thiamine deficiency, first described by Carl Wernicke in 1881 as an acute neurological condition characterized by petechial hemorrhages around the third and fourth ventricles and the aqueduct. It was later linked to the chronic amnesic syndrome described by Sergei Korsakoff in patients with long-term alcohol misuse.[1-7]

In the general population, the estimated prevalence of Wernicke encephalopathy (WE) ranges from 0.04% to 0.13%.[8] However, a systematic review by Galvin R. et al.[9] reported a prevalence of 0.4–2.8% in clinical autopsy series. Similarly, Torvik A. et al.[10], focusing exclusively on patients with chronic alcohol use, identified higher prevalence rates, ranging from 12.5% to 35%.

Clinically, WE is classically defined by the triad of confusion, ophthalmoplegia, and ataxia, although this is observed in only 16.5% of cases[11], which hinders early recognition.[12,13] Neuroimaging techniques, such as magnetic resonance imaging (MRI), may support the diagnosis, but the absence of characteristic findings does not exclude the disease.[14,15] Treatment relies on prompt thiamine administration, which should be initiated in all patients with suspected WE without waiting for confirmation. Delay in recognition and treatment may lead to serious clinical consequences, including irreversible neurological damage and, in severe cases, death.[16-18]

Traditionally, the disease has been mainly associated with men with chronic alcohol misuse.[19,20] Nevertheless, numerous non–alcohol-related cases have been reported in the context of severe malnutrition, prolonged fasting, persistent vomiting, or conditions compromising nutrient absorption, such as Crohn's disease, bariatric surgery, hyperemesis gravidarum, and other gastrointestinal disorders. Likewise, various neoplasms, both digestive and systemic, may contribute to thiamine deficiency through multiple metabolic or nutritional mechanisms. These non–alcohol-related cases have been more frequently reported in women, suggesting a possible increased susceptibility in this group.[21-25]

Despite its potential severity, population-based evidence on WE remains scarce. In Spain, the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS)[26] is the national hospital discharge registry that systematically collects clinical, administrative, and economic information from both public and private hospitals, covering more than 95% of discharges. Diagnoses and procedures are coded according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10),[27] with up to twenty secondary diagnoses and twenty procedures recorded per admission. This database enables disease characterization in real-world conditions and in large cohorts. Our objective was to characterize the clinical, sociodemographic, and outcome profile of patients hospitalized with WE in Spain (2016–2023), to analyze differences according to excessive alcohol consumption and to evaluate its impact on disease severity and healthcare resource utilization.

Material and methods

Study design

We conducted a retrospective observational study using data from the MBDS, managed by the Spanish Ministry of Health. All hospital admissions coded with a primary or secondary diagnosis of WE, identified by ICD-10 code E51.2, between 2016 and 2023 were included. To ensure that hospitalization was directly related to WE, the primary analysis was restricted to episodes with a principal diagnosis. Readmissions were excluded, identified through the recoded patient number available in the MBDS, considering only the first episode. Records with incomplete information or inconsistencies in key variables (age, sex, discharge status, and autonomous community) were also excluded.

Patients were classified into two groups according to the presence or absence of excessive alcohol consumption, identified using specific ICD-10 codes (**Supplementary Table S1**). Cases without any of these codes were considered to be non–alcohol-related. Clinical, sociodemographic, and hospital-related characteristics, as well as comorbidities and outcomes, were compared between groups.

Data sources and variables

Sociodemographic variables collected included age, sex (male or female), and nationality, distinguishing between individuals born in Spain or abroad. Administrative data recorded

included admission type (urgent or elective), length of stay (in days from admission to discharge), clinical service responsible (Internal Medicine, Neurology, Gastroenterology, or Psychiatry), and discharge disposition (home, transfer to another center, long-term care facility, voluntary discharge, death, or others).

Diagnostic procedures performed during hospitalization, such as MRI, computed tomography (CT), lumbar puncture (LP), or electroencephalogram (EEG), were identified using specific codes in the MBDS.

Chronic comorbidities associated with excessive alcohol consumption were recorded using predefined ICD-10 codes (**Supplementary Table S1**), including alcoholic liver disease, chronic pancreatitis, cardiomyopathy, polyneuropathy, encephalopathy, and myopathy. The selection of these comorbidities was based on their clinical relevance and frequency in the specialized literature on complications associated with WE.

Additionally, previously described precipitating and risk factors were evaluated in both alcohol-related and non–alcohol-related WE cases. These included dietary deficiencies or malnutrition, gastrointestinal surgery, chronic gastrointestinal diseases, cancer, hyperemesis gravidarum, prolonged fasting, dehydration, persistent vomiting, psychiatric disorders, dialysis, systemic infections, thyroid disorders, and parenteral nutritional support. The total number of factors present per patient was recorded, up to a maximum of four simultaneously. The presence of cancer was assessed, and tumor types were classified, with particular attention to those previously reported as potentially associated with the development of WE.

Clinical severity and in-hospital mortality risk were evaluated using the All Patient Refined Diagnosis Related Groups (APR-DRG) system, included in the MBDS. This system stratifies each hospitalization according to clinical complexity and prognosis. Severity of illness (SOI) was categorized into four levels (mild, moderate, major, and extreme), based on the principal diagnosis, comorbidities, age, and procedures performed. Similarly, risk of mortality (ROM) was classified into four categories (low, moderate, high, and extreme).

To assess factors associated with in-hospital mortality, multivariable logistic regression models were used to evaluate the association between excessive alcohol consumption, alcohol-related comorbidities, and in-hospital mortality. Age and sex were initially

considered as potential adjustment variables; however, they were excluded from the final models as they did not show an independent association with the outcome nor improve overall model fit.

Among alcohol-related comorbidities, only alcoholic liver disease and alcoholic polyneuropathy presented a sufficient number of events (more than three deaths) to allow valid estimates and were therefore included in the multivariable models. Given the high correlation between APR-DRG severity indicators, the models were adjusted using the risk of mortality (ROM) index, with the low-risk category used as the reference. Additionally, stratified models according to excessive alcohol consumption were developed to assess potential differences in the association between ROM and in-hospital mortality.

Statistical analysis

Categorical variables were described using absolute frequencies and percentages, while continuous variables were summarized as means and standard deviations (SD) for normally distributed data, or medians and interquartile ranges (IQR) otherwise. Comparisons between groups were performed using the Chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables, and Student's t-test or analysis of variance (ANOVA) for normally distributed continuous variables. Non-parametric tests (Mann–Whitney U test or Kruskal–Wallis test) were applied when normality assumptions were not met.

Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) for proportions were calculated using the Wilson method. Associations with in-hospital mortality were assessed using multivariable logistic regression models, and results are presented as odds ratios (OR) with corresponding 95% confidence intervals and p values.

Additionally, analyses stratified by sex and alcohol consumption were performed. Temporal trends from 2016 to 2023 were assessed by calculating annual crude rates per 100,000 inhabitants, based on mid-year population estimates provided by the Spanish National Institute of Statistics (INE).[28] All statistical analyses were conducted using SPSS® version 28.0.1.1 (IBM Corp.) and STATA® version 17 (StataCorp LLC). A two-sided p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic characteristics, clinical features, and temporal trends

Between 2016 and 2023, a total of 2,704 hospitalizations with a principal diagnosis of Wernicke encephalopathy (WE) were recorded in Spain. Of these, 2,275 cases (84.1%) were classified as alcohol-related WE and 429 (15.9%) as non–alcohol-related. Patients in the non–alcohol-related group were older (mean age 62.3 years; SD 14.6) than those in the alcohol-related group (58.0 years; SD 9.9; $p < 0.001$). Male sex predominated in both groups, although to a greater extent among alcohol-related cases (1,777 patients; 78.1%) compared with non–alcohol-related cases (256 patients; 59.7%; $p < 0.001$) (**Table 1**).

Table 1. Demographic, clinical and hospital-related characteristics of patients with Wernicke encephalopathy, stratified by alcohol consumption (2016–2023).

		Alcohol-related WE (n=2,275)		Non alcohol-related WE (n=429)		
		N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	P value
Age, mean		58.0 (9.9)	57.6–58.4	62.3 (14.6)	60.0–63.7	<0.001
Male, sex		1777 (78.1%)	76.4–79.8	256 (59.7%)	55.0–64.2	<0.001
Length of stay, days		19.4 (36.6)	17.9-20.9	21.5 (40.5)	17.7-25.3	0.280
Urgent admission		1479 (65.0%)	63.0–66.9	275 (64.1%)	59.5–68.5	0.718
Born in Spain		1616 (71.0%)	69.1–72.9	323 (75.3%)	71.0–79.1	0.072
Hospital department	Internal medicine	1358 (59.7%)	57.7–61.7	178 (41.5%)	36.9–46.2	<0.001
	Neurology	683 (30.0%)	28.2–31.9	180 (42.0%)	37.4–46.7	<0.001
	Gastroenterology	56 (2.5%)	1.9–3.2	4 (0.9%)	0.4–2.4	0.049
	Psychiatry	33 (1.5%)	1.0–2.0	10 (2.3%)	1.3–4.2	0.181
Imaging test	MRI	828 (36.4%)	34.4–38.4	161 (40.1%)	33.1–42.2	0.146
	CT scan	932 (41.0%)	39.0–43.0	177 (37.5%)	36.7–46.0	0.183
	Lumbar puncture	280 (12.3%)	11.0–13.7	85 (19.8%)	16.3–23.8	<0.001
	EEG	195 (8.6%)	7.5–9.8	54 (12.6%)	9.8–16.1	0.008
SOI	Mild	428 (18.8%)	17.3–20.5	86 (20.0%)	16.5–24.1	0.550
	Moderate	1100 (48.4%)	46.3–50.4	197 (45.9%)	41.3–50.7	0.355
	Major	606 (26.6%)	24.9–28.5	106 (24.7%)	20.9–29.0	0.405
	Extreme	141 (6.2%)	5.3–7.3	40 (9.3%)	6.9–12.4	0.017
ROM	Low	1201 (52.8%)	50.7–54.8	201 (46.9%)	42.2–51.6	0.024
	Moderate	692 (30.4%)	28.6–32.3	135 (31.4%)	27.3–36.0	0.665
	High	285 (12.5%)	11.2–14.0	64 (14.9%)	11.9–18.6	0.175
	Extreme	97 (4.3%)	3.5–5.2	29 (6.8%)	4.7–9.5	0.024
In-hospital death		76 (3.3%)	2.7–4.2	27 (6.3%)	4.4–9.0	0.003
Discharged home		1725 (75.8%)	74.0-77.5	319 (74.4%)	70.0–78.3	0.517
Voluntary discharge		36 (1.6%)	1.1–2.2	5 (1.2%)	0.5–2.8	0.517
Transfer to long-term care facility		240 (10.5%)	9.4–11.9	37 (8.6%)	6.3–11.7	0.228
Transfer to another hospital		134 (5.9%)	5.0–7.0	29 (6.8%)	4.7–9.6	0.487
Unknown		2 (0.1%)	0.1–0.4	1 (0.2%)	0.1–1.2	0.407
Other destinations		62 (2.7%)	2.1–3.5	11 (2.6%)	1.5–4.6	0.850

Alcohol-related WE = Wernicke encephalopathy associated with alcohol consumption; Non–alcohol-related WE = Wernicke encephalopathy not associated with alcohol consumption; CI = confidence interval; SOI = severity of illness; ROM = risk of mortality; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography; EEG = electroencephalogram.
Relative weight: hospital discharge weighting factor according to the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS).
Variables are presented as mean (standard deviation) or absolute frequency (percentage), as appropriate.

The annual number of WE hospitalizations increased steadily over the study period, from 196 cases in 2016 to 488 in 2023 (Figure S1). This increase was mainly driven by alcohol-related cases, which rose from 154 to 429 admissions, whereas non–alcohol-related cases increased more modestly, from 42 to 59 admissions. Accordingly, crude annual admission rates per 100,000 inhabitants increased in alcohol-related WE from 0.33 in 2016 to 0.89 in 2023, while remaining relatively stable in non–alcohol-related cases (0.09–0.14) (**Table 2, Figure 1**).

Table S2. Crude annual rates of alcohol-related and non–alcohol-related Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2023), per 100,000 inhabitants.

Year	Alcohol-related WE (N)	Rate[1]	95% CI	Non alcohol-related WE (N)	Rate[1]	95% CI
2016	154	0.33	0.28 – 0.39	42	0.09	0.06 – 0.12
2017	163	0.35	0.30 – 0.40	45	0.11	0.07 – 0.13
2018	243	0.52	0.46 – 0.59	53	0.11	0.08 – 0.15
2019	248	0.53	0.46 – 0.59	42	0.09	0.06 – 0.12
2020	301	0.64	0.56 – 0.71	57	0.12	0.09 – 0.15
2021	363	0.77	0.69 – 0.85	62	0.13	0.10 – 0.16
2022	374	0.79	0.71 – 0.87	69	0.14	0.11 – 0.18
2023	429	0.89	0.80 – 0.97	59	0.12	0.09 – 0.16

[1] Crude rate per 100,000 inhabitants, based on mid-year population estimates (July 1st of each year), according to data from the Spanish National Institute of Statistics (INE).

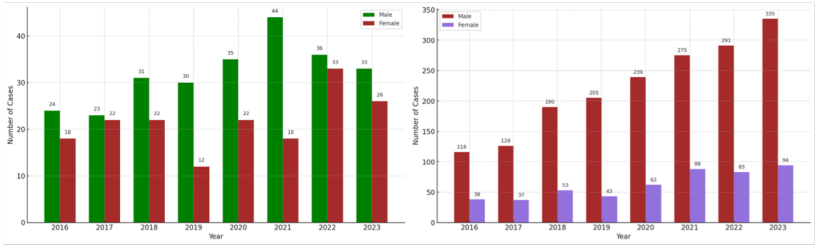


Figure 1. Annual trends in Wernicke encephalopathy cases in Spain (2016–2023), stratified by sex and alcohol-related status.
A) Non–alcohol-related cases. B) Alcohol-related cases.

In sex-stratified analyses, males with alcohol-related WE consistently showed higher admission rates than females, exceeding 1.00 per 100,000 inhabitants from 2020 onwards (maximum 1.42 in 2023). In contrast, admission rates in non–alcohol-related WE remained low and similar in both sexes throughout the study period, never exceeding 0.20 per 100,000 inhabitants (**Supplementary Table S2, Figure 2**).

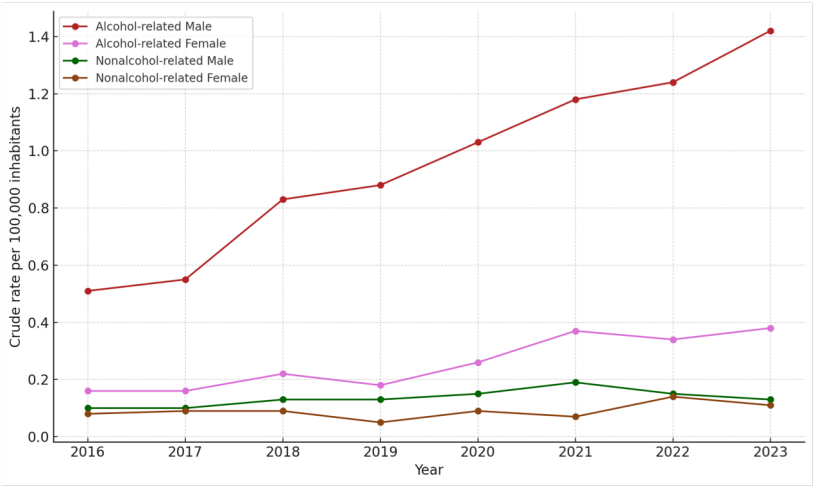


Figure 2. Crude annual rates of Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2023), by sex and alcohol-related status.
Rates are expressed per 100,000 inhabitants and calculated using mid-year population estimates (July 1st) by sex, based on data from the Spanish National Institute of Statistics (INE).

Mean age remained consistently higher in non–alcohol-related cases across both sexes. Among males, mean age was 58.6 years (SD 9.8) in alcohol-related cases and 64.5 years (SD 12.8) in non–alcohol-related cases, while among females it was 55.7 years (SD 10.2) and 59.2 years (SD 16.4), respectively ($p < 0.001$). No relevant temporal differences in age were observed after stratification by sex and alcohol-related status (**Supplementary Tables S3–S5**).

Most admissions were urgent in both groups, and mean length of hospital stay was comparable (19.4 vs. 21.5 days; $p = 0.280$). The proportion of patients born in Spain was slightly higher in the non–alcohol-related group, without reaching statistical significance.

The distribution of admitting departments differed between groups. Internal Medicine was the most frequent admitting service among alcohol-related cases (1,358 patients; 59.7%), whereas Neurology predominated in non–alcohol-related cases (180 patients; 42.0%).

Regarding diagnostic procedures, MRI was performed in 828 alcohol-related cases (36.4%) and 161 non–alcohol-related cases (40.1%), while CT was used in 932 (41.0%)

and 177 (37.5%) cases, respectively. In contrast, lumbar puncture and electroencephalography were more frequently performed in non–alcohol-related cases, with lumbar puncture in 85 patients (19.8%) versus 280 (12.3%) and electroencephalography in 54 patients (12.6%) versus 195 (8.6%) in alcohol-related cases (**Table 1**).

Comorbidities, precipitating factors, and cancer

Among alcohol-related WE cases, the most frequent alcohol-related comorbidities were alcoholic liver disease (383 cases; 16.8%) and alcoholic polyneuropathy (312; 13.7%). Other complications, including dilated cardiomyopathy (50; 2.2%), chronic pancreatitis (81; 3.6%), alcoholic encephalopathy (16; 0.7%), and alcoholic myopathy (13; 0.6%), were less common (**Supplementary Table S6**).

In addition to excessive alcohol consumption, several additional precipitating factors were identified among alcohol-related WE cases (**Table 3**). The most frequent were malnutrition (532; 23.4%), psychiatric disorders (195; 8.6%), cancer (178; 7.8%), and infections (117; 5.1%). Other factors, including vomiting, fasting or starvation, gastrointestinal surgery, gastrointestinal diseases, thyroid disorders, and dialysis, were infrequent. Overall, 1,001 patients (44.0%) had no additional documented precipitating factors beyond alcohol-related status, whereas 232 patients (10.2%) presented three or more concurrent factors.

Table 3. Additional precipitating factors in patients with alcohol-related Wernicke encephalopathy.

Risk factor	No. (%) of patients
Dietary deficiencies or malnutrition	532 (23.4)
Gastrointestinal surgical procedure	54 (2.4)
Gastrointestinal tract disease	11 (0.5)
Cancer	178 (7.8)
Hyperemesis gravidarum	0 (0.0)
Starvation, fasting, or dehydration	66 (2.9)
Vomiting	108 (4.7)
Psychiatric disorders	195 (8.6)
Dialysis	3 (0.1)
Parenteral nutrition	0 (0.0)
Infection	117 (5.1)
Thyroid diseases	10 (0.4)

* Note: A total of 206 patients had two risk factors, 22 had three, and 4 had four factors simultaneously.

Among non–alcohol-related WE cases, malnutrition (120; 28.0%), infections (62; 14.6%), cancer (60; 14.0%), and psychiatric disorders (46; 10.7%) were the most frequent precipitating factors (**Table 4**). A substantial proportion of patients presented multiple concurrent factors, while 150 patients (35.0%) had no additional documented precipitating factors.

Table 4. Precipitating factors in patients with non–alcohol-related Wernicke encephalopathy.

Risk factor	No. (%) of patients
Dietary deficiencies or malnutrition	120 (28.0)
Gastrointestinal surgical procedure	44 (10.2)
Gastrointestinal tract disease	11 (2.6)
Cancer	60 (14.0)
Hyperemesis gravidarum	0 (0.0)
Starvation, fasting, or dehydration	18 (4.2)
Vomiting	32 (7.5)
Psychiatric disorders	46 (10.7)
Dialysis	7 (1.6)
Parenteral nutrition	0 (0.0)
Infection	62 (14.6)
Thyroid diseases	1 (0.2)
Unknown	150 (35.0%)

*Note: A total of 61 patients had two risk factors, 19 had three, and 4 had four factors simultaneously.

Neoplasms were identified more frequently in non–alcohol-related WE (72; 16.8%) than in alcohol-related WE (211; 9.3%), with cancers of the oral cavity, colon, breast, and prostate being the most commonly recorded (**Supplementary Table S7**).

Clinical severity and hospital outcomes

Clinical severity assessed by the APR-DRG system differed between groups. While mild, moderate, and major SOI showed similar distributions, extreme SOI was more frequent among non–alcohol-related cases (40 patients; 9.3%) compared with alcohol-related cases (141 patients; 6.2%; $p = 0.017$).

A similar pattern was observed for ROM. High-risk cases were identified in 64 non–alcohol-related patients (14.9%) and 285 alcohol-related patients (12.5%), whereas extreme-risk cases accounted for 29 (6.8%) and 97 (4.3%), respectively ($p = 0.024$). Low and moderate ROM categories predominated in both groups (**Table 1**).

Most patients were discharged home, with similar proportions in alcohol-related (1,725; 75.8%) and non–alcohol-related cases (319; 74.4%). Transfers to long-term care facilities occurred in 240 alcohol-related patients (10.5%) and 37 non–alcohol-related patients (8.6%). Overall, in-hospital mortality was 3.8% (103 deaths), being significantly higher in non–alcohol-related cases (27; 6.3%) than in alcohol-related cases (76; 3.3%; p = 0.003).

Hospital readmissions for WE were uncommon and occurred in 121 alcohol-related patients (5.3%) and 20 non–alcohol-related patients (4.7%). Among readmitted patients, most experienced two hospitalizations (114; 80.9%), while fewer had three or more admissions. Mortality during readmissions was observed only in alcohol-related cases (6; 5.0%). Additional clinical characteristics and outcomes of readmitted patients are detailed in **Supplementary Tables S8–S10.**

Factors associated with in-hospital mortality

Four multivariable logistic regression models were developed to evaluate factors associated with in-hospital mortality (**Table 5**). In all models including the risk of mortality index (ROM), the low-risk category was used as the reference.

Table 5. Multivariable models for in-hospital mortality according to alcohol use and alcohol-related complications.

Variable	Model A: Alcohol use (+ROM)	Model B: Alcohol-related complications (+ROM)	Model C: Alcohol use (without ROM)	Model D: Alcohol-related complications (without ROM)
ROM – Moderate	3.67 (1.72–7.83); p < 0.001	3.83 (1.79–8.19); p < 0.001	—	—
ROM – Major	13.22 (6.39–27.37); p < 0.001	14.01 (6.75–29.05); p < 0.001	—	—
ROM – Extreme	47.81 (22.54–101.40); p < 0.001	51.49 (24.18–109.65); p < 0.001	—	—
Alcohol use	0.73 (0.44–1.24); p = 0.247	—	0.61 (0.37–1.00); p = 0.048	—
Alcoholic liver disease	—	0.63 (0.31–1.26); p = 0.188	—	0.92 (0.47–1.80); p = 0.807
Alcoholic polyneuropathy	—	0.37 (0.13–1.05); p = 0.061	—	0.37 (0.14–1.02); p = 0.054
–2 Log Likelihood	634.63	628.82	776.34	774.78
Nagelkerke R^2	0.211	0.219	0.005	0.008
Hosmer–Lemeshow χ^2 (p)	0.885 (p = 0.829)	1.58 (p = 0.665)	NA	0.058 (p = 0.810)
AIC	644.6	640.8	780.3	778.8
AUC	0.818	0.829	0.540	0.534

Data are expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). In models including the risk of mortality (ROM), the reference category corresponds to low risk of mortality (ROM–Low). Model calibration was assessed using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test, and discrimination was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).
AIC = Akaike Information Criterion; AUC = area under the ROC curve.

In Model A, which included excessive alcohol consumption and ROM, the ROM index showed a strong and progressive association with in-hospital mortality. Compared with the low-risk category, adjusted odds ratios (OR) increased markedly across ROM categories: 3.67 (95% CI: 1.72–7.83) for moderate ROM, 13.22 (95% CI: 6.39–27.37) for major ROM, and 47.81 (95% CI: 22.54–101.40) for extreme ROM (all $p < 0.001$). Excessive alcohol consumption was not independently associated with mortality (OR = 0.73; 95% CI: 0.44–1.24; $p = 0.247$). The model showed good discrimination and calibration (AUC = 0.818; Hosmer–Lemeshow $p = 0.829$).

In Model B, which included alcohol-related comorbidities together with ROM, neither alcoholic liver disease nor alcoholic polyneuropathy showed an independent association with mortality. The ROM index remained the main determinant of the outcome, with adjusted ORs of 3.83 (95% CI: 1.79–8.19), 14.01 (95% CI: 6.75–29.05), and 51.49 (95%

CI: 24.18–109.65) for moderate, major, and extreme ROM categories, respectively (all $p < 0.001$). Model performance was comparable to Model A (AUC = 0.829).

When ROM was excluded from the models, excessive alcohol consumption showed a marginal association with lower mortality (Model C), and alcohol-related comorbidities were not associated with the outcome (Model D); however, both models showed very limited explanatory capacity (AUC ≤ 0.540; **Table 5**).

Finally, stratified analyses confirmed the consistency of the association between ROM and mortality across alcohol-related and non–alcohol-related cases (**Table 6**). In both strata, higher ROM categories were strongly associated with increased mortality, with the largest effect observed in the extreme-risk category. Both stratified models demonstrated adequate discrimination and calibration.

Table 6. Performance of the All Patient Refined Diagnosis Related Groups (APR–DRG) risk of mortality index in patients with and without excessive alcohol use.

Variable	Model E: Patients with excessive alcohol use (ROM)	Model F: Patients without excessive alcohol use (ROM)
ROM – Moderate	4.54 (1.89–10.93); $p < 0.001$	2.29 (0.63–8.28); $p = 0.206$
ROM – Major	14.88 (6.28–35.25); $p < 0.001$	6.05 (1.71–21.39); $p = 0.005$
ROM – Extreme	55.20 (22.71–134.18); $p < 0.001$	25.92 (7.42–90.61); $p < 0.001$
–2 Log Likelihood	494.38	169.90
R^2 de Nagelkerke	0.205	0.190
Hosmer–Lemeshow χ^2 (p)	0.000 (p = 1.000)	0.000 (p = 1.000)
AIC	502.4	177.9
AUC (95% CI)	0.815	0.771

Data are expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). In models including the risk of mortality (ROM), the reference category corresponds to low risk of mortality (ROM–Low). Model calibration was assessed using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test, and discrimination was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).
AIC = Akaike Information Criterion; AUC = area under the ROC curve; APR–DRG = All Patient Refined Diagnosis Related Groups.

Discussion

This study represents one of the largest population-based comparison of alcohol-related and non-alcohol related WE conducted to date, using nationwide clinical-administrative data. Through the Spanish MBDS (2016–2023), we provide a robust, updated epidemiological characterization based on an extensive and representative sample from the hospital setting.

Our results confirm that WE is not exclusive to excessive alcohol consumption.[29,30] Although excessive alcohol use remains the predominant etiological factor, a substantial proportion of patients did not have this antecedent, highlighting the need to maintain a high clinical suspicion in less typical contexts. Hospitalizations for WE steadily increased in both groups during the analyzed period, with a relative increase of 117% in alcohol-related cases and 40.5% in non-alcohol-related cases; this trend persisted after population adjustment, suggesting not only a potential real rise in cases but also improvements in disease recognition and coding practices. In any case, this upward trend reflects an increasing healthcare burden and underscores the need to consider WE within a broader etiological spectrum.[9]

A clear male predominance was observed throughout the cohort among patients with excessive alcohol use, consistent with the classic demographic profile reported in the literature (middle-aged men with chronic alcoholism and associated comorbidities).[31,32] In the non-alcohol group, although the proportion of men decreased, they remained the majority and were older than women. This finding contrasts with some recent studies describing a more balanced distribution or even higher female representation in non-alcoholic scenarios,[29,33] This discrepancy suggests that non-alcohol-related risk factors might not be as strongly influenced by sex as previously assumed, or alternatively, that coding and diagnostic biases favoring WE identification in males might persist.[13,21,34]

Regarding complementary diagnostic tests, the use of imaging techniques was relatively low. CT utilization did not reach 50% in either group, and MRI, despite being the most sensitive technique for detecting characteristic WE lesions even in early stages, was notably underutilized. This pattern is concerning, as MRI allows detection of typical lesions in diencephalic and mesencephalic regions, and should currently play a more prominent role in the diagnostic algorithm. Factors such as availability, clinical condition, or initial clinical suspicion may influence its indication, but the overall low utilization suggests that diagnosis continues to rely on nonspecific clinical criteria, and that standardized protocols for radiological assessments remain limited.[35-39]

A distinctive aspect of our study was the detailed analysis of non-alcohol-related cases. In this subgroup, we identified a wide variety of precipitating factors, notably malnutrition, cancer, severe infections, and gastrointestinal surgery. More than a quarter of these patients presented two or more concurrent factors, reflecting a progressive

clinical frailty capable of depleting thiamine reserves and consistent with the overall increase in comorbidities observed in the general population. This pattern aligns with previous smaller-scale cohorts, in which malnutrition and gastrointestinal procedures were frequently reported.[40,41] Notably, additional precipitating factors such as malnutrition, psychiatric disorders other than alcohol use disorder, cancer, and infections were also documented among patients with excessive alcohol consumption.[15,42] Collectively, these findings reinforce the concept that WE frequently arises from accumulated clinical vulnerability rather than a single precipitating event.[43]

Overall in-hospital mortality was 3.8%, comparable to recent clinical series.[34,44] Nevertheless, non-alcohol-related patients showed significantly higher mortality (6.3%) compared to the alcohol group (3.3%; p=0.003), which is concordant with previous studies indicating greater mortality risk in non-alcoholic presentations.[19,26,36]

In our multivariable analysis, the ROM emerged as the main determinant of in-hospital mortality, showing a progressive and consistent association across its risk categories, both in the overall cohort and in analyses stratified by alcohol consumption. In contrast, neither excessive alcohol use nor the main alcohol-related comorbidities showed an independent association with the outcome once the model was adjusted for overall clinical severity.

These findings suggest that in-hospital mortality in WE is primarily driven by overall clinical complexity and the patient's general condition at the time of admission, rather than by alcoholic etiology per se. In this context, early identification of patients at higher risk of death and optimization of comprehensive comorbidity management play a central role, complementing etiological treatment with thiamine.[45-49]

Key strengths of this study include the use of a standardized national database, large sample size, exclusion of readmissions to avoid duplication, and the ability to analyze clinical, diagnostic, and administrative variables stratified by alcohol consumption and sex. However, inherent limitations of clinical-administrative data must be acknowledged. The MBDS does not include detailed clinical information (e.g., specific neurological symptoms, timing and dosing of thiamine administration, therapeutic response) nor differentiate between confirmed and suspected diagnoses. Additionally, undercoding, particularly in severely ill or early deceased patients, may result in underestimation of WE incidence, and variability in coding across centers could introduce further biases.



Finally, lack of follow-up post-discharge prevents assessment of medium or long-term evolution and cognitive sequelae.

Conclusion

In conclusion, our results indicate that in-hospital mortality in WE is primarily determined by overall clinical severity and the patient's general condition at admission, rather than by alcoholic etiology per se. Although thiamine treatment is essential, these findings underscore the importance of a comprehensive clinical assessment, with early identification of high-risk patients and active management of associated comorbidities. The clinical heterogeneity observed and the low utilization of magnetic resonance imaging, despite its higher diagnostic sensitivity, highlight substantial variability in diagnostic practice and point to the need for greater standardization in the evaluation of these patients.

Ethical statement

This study did not require ethics committee approval as it exclusively utilized anonymized data from the MBDS provided by the Spanish Ministry of Health for research purposes. Data handling and analyses complied with current legislation regarding personal data protection (Organic Law 3/2018 and Regulation [EU] 2016/679), respecting ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Conflict of interests

The authors declare no relevant conflicts of interest related to this study.

Funding sources

This study was partially funded by the Spanish Society of Internal Medicine (Alcohol and Alcoholism Working Group) and Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through projects PI20/00743 and RD24/0003/0017 awarded to M.M., co-funded by the European Union. Funding sources had no involvement in study design, data collection, analysis, interpretation, manuscript writing, or publication decisions.

Author contributions

DPM conceived the study, collected the data, performed the statistical analyses, created the tables and figures, and drafted the manuscript. MM contributed to the study design, supervised the data analysis, interpreted the results, and critically revised the manuscript for important intellectual content. AJC participated in conceptualizing the study, contributed to the interpretation of findings, and critically reviewed the manuscript. FJCP, LAP, and PMR contributed to data interpretation, assisted in drafting and revising the manuscript, and provided substantial intellectual input to the final version. All authors approved the final version submitted and take responsibility for the integrity and accuracy of the work.

Data availability

All data used in this study are available within the manuscript and its supplementary material. Additional information may be requested from the corresponding author upon reasonable request.

References

1. Kaźmierczak-Barańska J, Halczuk K, Karwowski BT. Thiamine (Vitamin B1)-An essential health regulator. Nutrients. 2025;17(13):2206. doi:10.3390/nu17132206.
2. Chamorro Fernández AJ, Marcos Martín M, Laso Guzmán FJ. Wernicke encephalopathy in alcoholic patients. Rev Clin Esp. 2011;211(9):458-463. doi:10.1016/j.rce.2011.04.001.
3. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, et al. Role of thiamin in health and disease. Nutr Clin Pract. 2019;34(4):558–564. doi:10.1002/ncp.10266.
4. Thomson AD, Cook CCH, 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 fur Aerzte und Studirende" (1881) with a commentary. Alcohol Alcohol. 2008;43(2):174-9. doi:10.1093/alcalc/agm144.
5. Mateos-Díaz AM, Marcos M, Chamorro AJ Wernicke-Korsakoff syndrome and other pathologies associated with thiamine deficiency. Med Clin (Barc). 2022;158(9):431-436. doi:10.1016/j.medcli.2021.11.015.
6. Fama R, Pitel AL, Sullivan EV. Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. Neuropsychol Rev. 2012;22(2):93-104. doi:10.1007/s11065-012-9207-0
7. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: Clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol Alcohol. 2009;44(2):148-154. doi:10.1093/alcalc/agn118.

8. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Wernicke encephalopathy—clinical pearls. Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1065-1072. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.018.
9. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17(12):1408-1418. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
10. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. J Neurol Sci. 1982;56(2-3):233-248. doi:10.1016/0022-510X(82)90145-9.
11. 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. doi:10.1136/jnnp.62.1.51.
12. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. Ann Clin Biochem. 2021;58(1):38-46. doi:10.1177/0004563220939604.
13. 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):341-345. doi:10.1136/jnnp.49.4.341.
14. 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(4):1131-1137. doi:10.2214/ajr.171.4.9763009.
15. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. Intern Med J. 2014;44(9):911-915. doi:10.1111/imj.12522.
16. Novo-Veleiro I, Mateos-Díaz AM, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga R, Fernández-Solá J, et al. Treatment variability and its relationships to outcomes among patients with Wernicke's encephalopathy: A multicenter retrospective study. Drug Alcohol Depend. 2023;252:110961. doi:10.1016/j.drugalcdep.2023.110961.
17. Cantu-Weinstein A, Branning R, Alamir M, Weleff J, Do M, Nero N, et al. Diagnosis and treatment of Wernicke's encephalopathy: A systematic literature review. Gen Hosp Psychiatry. 2024;87:48-59. doi:10.1016/j.genhosppsych.2024.01.005.
18. Wallis WE, Willoughby E, Baker P. Coma in the Wernicke-Korsakoff syndrome. Lancet. 1978;2(8086):400-401. doi:10.1016/S0140-6736(78)91867-6.
19. 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.
20. Kim TE, Lee EJ, Young JB, Shin DJ, Kim JH. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35(2):85-96. doi:10.1053/j.sult.2013.09.004.
21. Chamorro AJ, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC, et al. Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with

Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. Mayo Clin Proc. 2017;92(6):899-907. doi:10.1016/j.mayocp.2017.02.019.

22. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6(5):442-455. doi:10.1016/S1474-4422(07)70104-7.
23. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam M, Postma A. Wernicke-Korsakoff syndrome despite no alcohol abuse: A summary of systematic reports. J Neurol Sci. 2021;426:117482. doi:10.1016/j.jns.2021.117482.
24. Shah IA, Asimi RP, Kawoos Y, Wani M, Saleem T, Baba WN. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study from a tertiary care center in northern India. J Neurosci Rural Pract. 2017;8(3):401-406. doi:10.4103/jnrp.jnrp_14_17.
25. Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R, Santelli L, Laroni A, Caregaro L. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: Not an unusual complication. Nutrition. 2009;25(2):142-146. doi:10.1016/j.nut.2008.08.003.
26. Ros Forteza FJ. Wernicke encephalopathy in elderly related to severe malnutrition. In: Imran M, Imran A, editors. Malnutrition [Internet]. London: IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.89997.
27. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems: 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1992.
28. National Statistics Institute (INE). Population by year, sex and age group. National results [Internet]. Madrid: National Statistics Institute; [cited 2025 Apr 14]. Available from: https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31304.
29. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;236:84-93. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.03.006.
30. Gui QP, Zhao WQ, Wang LN. Wernicke's encephalopathy in nonalcoholic patients: clinical and pathologic features of three cases and literature review. Neuropathology. 2006;26(3):231-235. doi:10.1111/j.1440-1789.2006.00665.x.
31. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 1989.
32. Bríñez Horta JA. Diferencias de género en problemas con el alcohol, según el nivel de consumo. Adicciones. 2001;13(4):439-455. doi:10.20882/adicciones.559.
33. Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose ML, Whelan G, Cook MJ. Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(12):1362-1368. doi:10.1136/jnnp-2014-309598.

34. Rasiah R, Gregoriano C, Mueller B, Kutz A, Schuetz P. Hospital outcomes in medical patients with alcohol-related and non-alcohol-related Wernicke encephalopathy. Mayo Clin Proc. 2024;99(5):740-753. doi:10.1016/j.mayocp.2023.07.021.
35. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: A review. Biomed Res Int. 2014;2014:503596. doi:10.1155/2014/503596.
36. Yin H, Xu Q, Cao Y, Qi Y, Yu T, Lu W. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study of 17 cases. J Int Med Res. 2019;47(10):4886-4894. doi:10.1177/0300060519870951.
37. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(2):501-8. doi:10.2214/AJR.07.3959.
38. Ha ND, Weon YC, Jang JC, Kang BS, Choi SH. Spectrum of MR imaging findings in Wernicke encephalopathy: Are atypical areas of involvement only present in nonalcoholic patients? AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(7):1398-1402. doi:10.3174/ajnr.A2979.
39. Kitaguchi T, Ota Y, Liao E, Moritani T, Shah G, Yamada K, et al. The role of MRI in the prognosis of Wernicke's encephalopathy. J Neuroimaging. 2023;33(6):917-925. doi:10.1111/jon.13143.
40. Zorrilla-Núñez LF, Tamez-Pedroza L, Durán-Moreno P, Muñoz-Maldonado GE. Presentation of Wernicke encephalopathy in patient secondary to one anastomosis gastric bypass. Case report and literature review. Cir Cir. 2024;92(1):124-127. doi:10.24875/CIRU.21000706.
41. Puertas-Miranda D, Ortiz-Pinto MA, Cordero-Pérez FJ, Arribas-Pérez L, Martinez-Rodríguez P, Chamorro AJ, et al. Increasing hospitalizations for Wernicke encephalopathy in Spain: A nationwide population-based study. J Clin Med. 2026;15(4):1549. doi:10.3390/jcm15041549.
42. Nikolakaros G, Ilonen T, Kurki T, Paju J, Papageorgiou SG, Vataja R. Non-alcoholic Korsakoff syndrome in psychiatric patients with a history of undiagnosed Wernicke's encephalopathy. J Neurol Sci. 2016;370:296-302. doi:10.1016/j.jns.2016.09.025.
43. Cobilinschi C, Andrei CA, Grinţescu IM, Mirea L. Metabolic failure due to thiamine deficiency during critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2024;27(2):155-162. doi:10.1097/MCO.0000000000001017.
44. Palm A, Vataja R, Talaslahti T, Ginters M, Kautiainen H, Elonheimo H, et al. Incidence and mortality of alcohol-related dementia and Wernicke-Korsakoff syndrome: a nationwide register study. Int J Geriatr Psychiatry. 2022;37(8):e5775. doi:10.1002/gps.5775.
45. Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D, Rivas I, Tor J, Marcos M, et al. Long-term mortality of patients with an alcohol-related Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol. 2017;52(4):466-471. doi:10.1093/alcalc/agx013.
46. Fonseca GSGB, Assunção IL, Pacheco LOLPL, Freitas Júnior WU, Trindade PO, Sodré Neto Segundo A, et al. Repercussões fisiopatológicas, clínicas e tratamento da encefalopatia de

Wernicke: uma revisão. Res Soc Dev. 2021;10(16):e580101623857. doi:10.33448/rsd-v10i16.23857.

47. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. Alcohol Alcohol. 1998;33(4):317-336. doi:10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008400.

48. Gascón-Bayarri J, Campdelacreu J, García-Carreira MC, Estela J, Martínez-Yélamos S, Palasí A, et al. [Wernicke's encephalopathy in non-alcoholic patients: A series of 8 cases]. Neurologia. 2011;26(9):540-547. doi:10.1016/j.nrl.2011.03.001.

49. Chen CC, Chang PC, Chang TW, Chuang HY. Wernicke encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass presenting with altered mental status: A video case report. Obes Surg. 2024;34(6):2271-2273. doi:10.1007/s11695-024-07216-2.

Supplementary material

Table S1. International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) codes used to identify alcohol-related conditions.

Diagnosis	ICD-10 code	N = 2,275 (%)
Mental and behavioural disorders due to use of alcohol	F10	2210 (97.1)
Alcoholic liver disease	K70-K77	695 (30.6%)
Alcoholic polyneuropathy	G62.1	252 (11.1%)
Degeneration of nervous system due to alcohol	G31.2	68 (3.0%)
Alcoholic myopathy	G72.1	11 (0.5%)
Alcohol-induced chronic pancreatitis	K86.0	37 (1.6%)
Alcohol-induced acute pancreatitis	K85.2	8 (0.4%)
Toxic effect of alcohol	T51-0X	8 (0.4%)
Alcoholic gastritis	K29.2	4 (0.2%)
Alcoholic cardiomyopathy	I42.6	14 (0.6%)
Alcohol-induced pseudo-cushing syndrome	E24.4	0 (0.0%)
Social problems related to alcohol use	Z71.4X	0 (0.0%)

Table S2. Crude annual rates of Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2023), by sex and alcohol-related status, with 95% confidence intervals.

Year	Alcohol-related WE						Non alcohol-related WE					
	Male (N)	Rate	95% CI	Female (N)	Rate	95% CI	Male (N)	Rate	95% CI	Female (N)	Rate	95% CI
2016	116	0.51	0.42–0.60	38	0.16	0.11–0.22	24	0.10	0.07–0.15	18	0.08	0.04–0.11
2017	126	0.55	0.45–0.65	37	0.16	0.11–0.21	23	0.10	0.06–0.14	22	0.09	0.06–0.14
2018	190	0.83	0.71–0.94	53	0.22	0.16–0.29	31	0.13	0.09–0.18	22	0.09	0.05–0.13
2019	205	0.88	0.76–1.01	43	0.18	0.13–0.23	30	0.13	0.09–0.18	12	0.05	0.03–0.08
2020	239	1.03	0.90–1.16	62	0.26	0.20–0.32	35	0.15	0.10–0.20	22	0.09	0.05–0.13
2021	275	1.18	1.05–1.32	88	0.37	0.29–0.44	44	0.19	0.13–0.25	18	0.07	0.04–0.11
2022	291	1.24	1.10–1.39	83	0.34	0.27–0.42	36	0.15	0.11–0.21	33	0.14	0.09–0.19
2023	335	1.42	1.27–1.57	94	0.38	0.30–0.46	33	0.13	0.09–0.19	26	0.11	0.07–0.15

[1] Crude rate per 100,000 inhabitants, based on mid-year population estimates (July 1st of each year), according to data from the Spanish National Institute of Statistics (INE).

Table S3. Comparison of mean age between sexes by year in patients with Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2023).

Year	Total N	Mean age (SD)	Male (N)	Mean age (SD)	Female (N)	Mean age (SD)	p-value
2016	196	58.2 (11.7)	140	59.6 (11.1)	56	54.5 (12.4)	**0.006**
2017	208	58.5 (11.3)	149	59.1 (10.7)	59	57.0 (12.6)	0.225
2018	296	58.9 (11.5)	221	59.7 (10.7)	75	56.5 (13.2)	**0.039**
2019	290	58.8 (10.7)	235	59.0 (10.6)	55	58.0 (11.2)	0.541
2020	358	58.7 (10.4)	274	59.0 (10.1)	84	57.7 (11.2)	0.309
2021	425	58.6 (11.1)	319	59.8 (10.4)	106	55.2 (12.5)	**<0.001**
2022	443	58.5 (10.4)	327	59.2 (9.8)	116	56.6 (11.9)	**0.019**
2023	488	58.8 (10.8)	368	59.3 (10.2)	120	57.4 (12.3)	0.097
Total	**2,704**	**58.6 (10.9)**	**2,033**	**59.3 (10.4)**	**671**	**56.6 (12.2)**	**<0.001**

Table S4. Mean age by sex and year in alcohol-related Wernicke encephalopathy cases in Spain (2016–2023).

Year	Total (N)	Mean age (SD)	Male (N)	Mean age (SD)	Female (N)	Mean age (SD)	p-value
2016	154	57.0 (10.6)	116	58.6 (10.7)	38	52.3 (8.9)	**<0.001**
2017	163	57.4 (10.4)	126	58.2 (10.6)	37	55.0 (9.3)	0.098
2018	243	58.3 (10.4)	190	59.3 (10.2)	53	54.8 (10.3)	**0.005**
2019	248	57.9 (9.8)	205	58.1 (10.1)	43	54.1 (8.1)	0.564
2020	301	57.7 (9.2)	239	57.9 (9.1)	62	56.9 (9.7)	0.439
2021	363	57.9 (10.1)	275	58.9 (9.6)	88	55.0 (11.0)	**0.002**
2022	374	58.1 (9.2)	291	58.5 (9.0)	83	56.8 (9.8)	0.126
2023	429	58.4 (10.3)	335	58.9 (9.9)	94	56.2 (11.5)	**0.024**
Total	**2,275**	**58.0 (9.9)**	**1,777**	**58.6 (9.8)**	**498**	**55.7 (10.2)**	**<0.001**

Table S5. Annual comparison of mean age by sex in patients with non–alcohol-related Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2023).

Year	Total N	Mean age (SD)	Male (N)	Mean age (SD)	Female (N)	Mean age (SD)	p-value
2016	42	62.3 (14.6)	24	64.6 (12.3)	18	59.2 (17.1)	0.235
2017	45	62.2 (13.7)	23	64.0 (10.4)	22	60.3 (16.5)	0.373
2018	53	61.2 (15.6)	31	61.7 (13.8)	22	60.6 (18.1)	0.811
2019	42	63.7 (14.3)	30	64.8 (12.3)	12	60.9 (18.8)	0.434
2020	57	64.1 (13.9)	35	66.7 (13.0)	22	60.0 (14.7)	0.079
2021	62	62.7 (15.5)	44	65.4 (13.3)	18	56.2 (18.7)	**0.033**
2022	69	60.7 (15.4)	36	64.9 (13.3)	33	56.1 (16.3)	**0.008**
2023	59	62.3 (14.6)	33	62.8 (12.9)	26	61.7 (14.5)	0.745
Total	**429**	**61.7 (14.6)**	**256**	**64.5 (12.8)**	**173**	**59.2 (16.4)**	**<0.001**

Table S6. Prevalence of alcohol-related comorbidities among patients with alcohol-related Wernicke encephalopathy (n = 2,275), stratified by sex.

	Total		Male		Female		p-value
	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	
Liver disease	383 (16.8)	15.4–18.4	299 (16.8)	15.2–18.6	84 (16.9)	13.8–20.4	0.159
Chronic pancreatitis	81 (3.6)	2.9–4.4	66 (3.7)	2.9–4.7	15 (3.0)	1.8–4.9	0.183
Dilated cardiomyopathy	50 (2.3)	1.7–2.9	49 (2.8)	2.1–3.6	1 (0.2)	0.1–1.1	**<0.001**
Polyneuropathy	312 (13.7)	12.4–15.2	249 (14.0)	12.5–15.7	63 (12.7)	10.0–15.9	**0.044**
Encephalopathy	16 (0.7)	0.4–1.1	11 (0.6)	0.4–1.1	5 (1.0)	0.4–2.3	0.550
Myopathy	13 (0.6)	0.4–1.0	9 (0.5)	0.3–1.0	4 (0.8)	0.3–2.0	0.618

Table S7. Distribution of main cancer types in patients with Wernicke encephalopathy, stratified by presence or absence of excessive alcohol use.

Cancer type	Alcohol-related WE (n=2,275)	Non alcohol-related WE (n=429)	P value
CNS	2 (0.1)	0 (0.0)	0.539
Parotid	1 (0.1)	0 (0.0)	0.664
Oral cavity	24 (1.1)	1 (0.2)	0.103
Thyroid	1 (0.1)	0 (0.0)	0.701
Breast	23 (1.0)	4 (0.9)	0.881
Lung	18 (0.8)	15 (3.0)	**<0.001**
Larynx	10 (0.4)	2 (0.5)	0.939
Pharynx	5 (0.2)	0 (0.0)	0.331
Esophagus	4 (0.2)	4 (0.9)	**0.008**
Stomach	7 (0.3)	7 (1.6)	**<0.001**
Small intestine	0 (0.0)	1 (0.2)	**0.021**
Colon	26 (1.1)	5 (1.2)	0.968
Rectum	6 (0.3)	2 (0.5)	0.479
Pancreas	1 (0.1)	1 (0.2)	0.186
Liver and bile ducts	14 (0.6)	2 (0.5)	0.712
Ampullary	0 (0.0)	1 (0.2)	**0.021**
Prostate	24 (1.1)	8 (1.9)	0.155
Kidney	8 (0.4)	2 (0.5)	0.720
Bladder	14 (0.6)	2 (0.5)	0.712
Uterus	0 (0.0)	2 (0.5)	**<0.001**
Ovary	3 (0.1)	0 (0.0)	0.452
Hematologic	3 (0.1)	8 (1.9)	**<0.001**
Skin	5 (0.2)	0 (0.0)	0.331
Melanoma	5 (0.2)	0 (0.0)	0.331
Bone	3 (0.1)	1 (0.2)	0.617
Unknown origin	4 (0.2)	4 (0.9)	**0.008**

CNS = central nervous system

Table S8. Number of hospitalizations among patients with readmissions due to Wernicke encephalopathy, stratified by alcohol-related status.

Readmission profile	Total (n = 141)	Alcohol-related WE (n = 121)	Non alcohol-related WE (n = 20)
	N (%)	N (%)	N (%)
2 hospitalizations	114 (80.9%)	98 (85.9%)	16 (14.0%)
3 hospitalizations	22 (15.6%)	18 (81.8%)	4 (18.2%)
4 hospitalizations	5 (3.5%)	5 (100.0%)	0 (0.0%)

Table S9. Clinical characteristics and hospital outcomes in patients with readmissions due to Wernicke encephalopathy, according to alcohol-related status.

	Alcohol–related WE (n = 121)	Non alcohol–related WE (n = 20)	P value
	N (%)	N (%)	
Age, years, mean	54.9 (9.1)	56.6 (17.2)	0.282
Length of stay, days, mean	16.9 (16.9)	13.0 (7.9)	0.208
Sex, male	98 (81.0%)	8 (40.0%)	0.232
Death	6 (5.0%)	0 (0.0%)	0.425
Voluntary discharge	20 (16.5%)	0 (0.0%)	0.124
Transfer to another center	18 (14.9%)	1 (5.0%)	0.522
APR-DRG weight, mean	0.83 (0.4)	0.85 (0.5)	0.432
Mean cost, €	88,564.7 (194,807.2)	157,578.6 (257,129.7)	0.120

Variables are presented as mean (standard deviation) or absolute frequency (percentage), as appropriate.

Table S10. Predisposing factors in re-admitted patients with Wernicke encephalopathy, stratified by alcohol-related status.

Predisposing factor	Alcohol–related WE (n = 121)	Non alcohol–related WE (n = 20)	P value
	N (%)	N (%)	
Malnutrition	45 (37.2%)	1 (5.0%)	**0.044**
Gastrointestinal surgical procedure	4 (3.3%)	4 (20.0%)	**<0.001**
Gastrointestinal disease	1 (0.8%)	1 (5.0%)	**0.045**
Cancer	10 (8.3%)	2 (10.0%)	0.351
Dehydration/undernutrition	10 (8.3%)	0 (0.0%)	0.296
Vomiting	9 (7.4%)	2 (10.0%)	0.285
Psychiatric history	13 (10.7%)	4 (20.0%)	**0.030**
Infection	8 (6.6%)	4 (20.0%)	**0.003**
Thyroid disorder	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0.749
Dialysis	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0.749

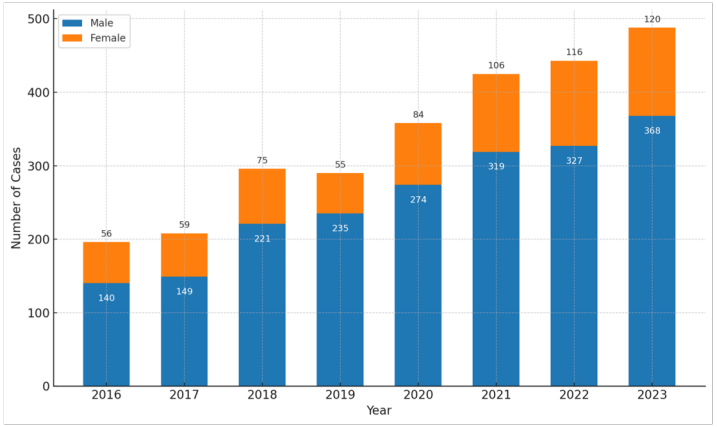


Figure S1. Annual number of Wernicke encephalopathy cases in Spain (2016–2023), stratified by sex.

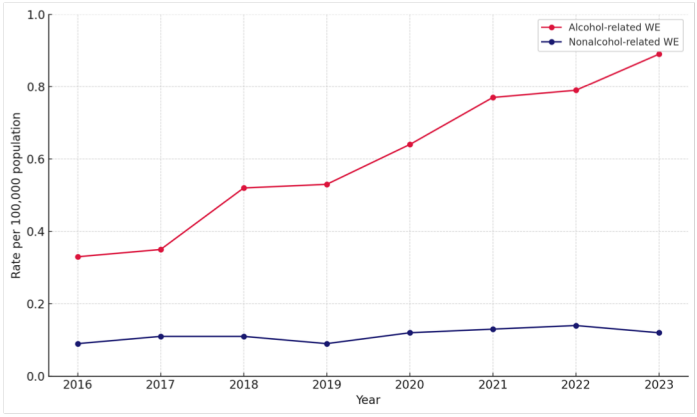


Figure S2. Annual crude rates of alcohol-related and non–alcohol-related Wernicke encephalopathy in Spain (2016–2023), per 100,000 inhabitants.

8.4 Anexo IV: documento de solicitud de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos del Ministerio de Sanidad



REGISTRO DE ACTIVIDAD DE ATENCIÓN SANITARIA

ESPECIALIZADA (RAE-CMBD)

SOLICITUD DE EXTRACCIÓN DE DATOS – COMPROMISO DE

CONFIDENCIALIDAD

Este documento consta de dos partes:

A. Solicitud de extracción

B. Compromiso de confidencialidad.

El documento completo deberá ser firmado y remitido al Área de Información y Estadísticas Asistenciales de la Subdirección General de Información Sanitaria por cualquiera de los medios siguientes:

- Por correo electrónico: **icmbd@sanidad.gob.es**
- Por correo postal: Subdirección General de Información Sanitaria, Área de Información y Estadísticas Asistenciales, Ministerio de Sanidad. Paseo del Prado 18-20; 28014 Madrid. España

Tras la recepción de la solicitud se remitirá un correo electrónico de confirmación informando de los plazos previsibles para su resolución. En el caso de que la información sea insuficiente para resolverla, se solicitará al peticionario que la complete, quedando el procedimiento interrumpido hasta que las deficiencias sean subsanadas.

En la solicitud se deberá consignar el periodo solicitado, las variables y los criterios de selección de los registros.

En ningún caso se podrán efectuar cesiones que supongan la exportación de la totalidad de la base de datos ni exportaciones parciales que permitan la generación de la misma mediante agregación. Tampoco se podrán extraer datos que permitan la identificación de personas físicas o unidades informantes.

En aplicación del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal - y desde mayo de 2018 del Reglamento Europeo de Protección de Datos-, le comunicamos que sus datos personales serán incorporados y tratados en el fichero automatizado "registro de solicitudes de información", con fines exclusivamente de seguimiento, gestión y divulgación de las actividades, productos y servicios del Sistema de Información del Sistema Nacional de Salud. En cualquier caso, podrá ejercer su derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación de sus datos, en los términos descritos en la ciada Ley, a través de los mismos circuitos establecidos para las solicitudes.

1

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD

A.1. 1) IDENTIFICACIÓN DEL PETICIONARIO

Apellidos, Nombre	Puertas Miranda, David	NIF: 71681531-F	
Institución/Organización	Sacyl		
Lugar de trabajo	Hospital Clínico Universitario de Salamanca		
Cargo que ocupa	Residente en Medicina Interna		
Dirección profesional de contacto	Pº de San Vicente, nº58	CP: 37007	Localidad: Salamanca
Teléfono de contacto	618.05.87.65	Otro teléfono:	
Correo electrónico de contacto	davidpuertasmiranda@gmail.com		

A.1. 2) IDENTIFICACIÓN DE COLABORADORES

Apellidos, Nombre	Marcos Martín, Miguel	NIF: 07983611N	
Institución/Organización	Sacyl/Universidad de Salamanca		
Lugar de trabajo	Hospital Universitario de Salamanca/Facultad de Medicna		
Cargo que ocupa	Jefe de Unidad de Medicina Interna/Catedrático de Medicina		
Dirección profesional de contacto	Paseo de San Vicente, Nº58	CP:	Localidad: Salamanca
Teléfono de contacto	620.94.21.09	Otro teléfono:	
Correo electrónico de contacto	mmarcos@usal.es		

Apellidos, Nombre	Chamorro, Antonio Javier	NIF: 28951268H	
Institución/Organización	Sacyl/Universidad de Salamanca		
Lugar de trabajo	Hospital Universitario de Salamanca		
Cargo que ocupa	Adjunto de Medicina Interna/Profesor titular en Medicina		
Dirección profesional de contacto	Paseo de San Vicente, Nº58	CP:	Localidad: Salamanca
Teléfono de contacto		Otro teléfono:	
Correo electrónico de contacto	ajchamorro@usal.es		

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD

A. 2) DATOS CMBD y RAE-CMBD SOLICITADOS – FINALIDAD Y OBJETIVOS DE LA SOLICITUD

Se especificarán los datos del RAE_CMBD solicitados (periodo, variables, criterios de búsqueda).

De manera resumida se indicará la finalidad, objetivos, elaboración y análisis a los que serán sometidos y cómo y cuándo se divulgarán los resultados obtenidos.

A.2.1. Datos CMBD/RAE-CMBD Solicitados.

Como anexo a este formulario se encuentra la relación de variables disponibles en ambas bases de datos.

Consignar el periodo y variables solicitadas.

NOTAS IMPORTANTES:

1.- Deberán especificarse los criterios clínicos de extracción de diagnósticos y/o procedimientos de acuerdo con la clasificación en vigor para el año solicitado (desde 1997 a 2015 inclusive códigos de Diagnósticos y Procedimientos en CIE9MC/ de 2016 en adelante códigos de diagnósticos y procedimientos en CIE10ES)

2.- LA RELACION DE CÓDIGOS CIE DEBERA ENVIARSE EN FORMATO EDITABLE bien en la propia solicitud (siempre que no sea una copia escaneada) o en fichero aparte mediante un listado de códigos separados por comas o en el caso de códigos sucesivos ENTRE A (código inicial) y B (código final).

Solicito la colaboración del Ministerio de Sanidad para obtener los datos del Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD) correspondientes al periodo entre 2016 y 2022. Mi investigación se enfoca en analizar los diagnósticos de hospitalización relacionados con la Encefalopatía de Wernicke (CIE-10ES: E51.2).

En el anexo adjunto (ANEXO II) se detallan las variables específicas que estoy solicitando. Busco acceder a los diagnósticos primarios y secundarios asociados a los episodios de hospitalización en los que se haya registrado la Encefalopatía de Wernicke, ya sea como diagnóstico primario o secundario. Asimismo, requiero información detallada sobre las variables especificadas en el anexo para cada episodio.

Adicionalmente, solicito la desagregación de las variables para cada episodio o diagnóstico principal y secundario. En particular, es fundamental obtener todos los diagnósticos y variables disponibles para cada episodio para realizar comparaciones exhaustivas.

En caso de que esto no sea posible y deba especificar las variables, pido codificar los episodios con Encefalopatía de Wernicke, ya sea como diagnóstico principal o secundario, en relación con aquellos que asocien trastornos relacionados con el abuso de alcohol (F10.1-F10.99) vs no. También solicito conocer las variables especificadas en ambos grupos por separado.

Además, si fuera posible, desearía obtener los episodios en los que los pacientes hayan requerido algún procedimiento quirúrgico durante el episodio con Encefalopatía de Wernicke como diagnóstico principal o secundario. Igualmente, en caso de ser viable, me interesaría conocer si se han realizado pruebas de imagen, como resonancias magnéticas o tomografías computarizadas, en episodios en los que el diagnóstico principal sea la Encefalopatía de Wernicke.

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD

A.2.2. Finalidad y objetivos: (no más de 100 palabras)

El propósito fundamental de esta solicitud es realizar un estudio exhaustivo sobre la Encefalopatía de Wernicke, abordando los siguientes aspectos:
1. Análisis temporal: Evaluar los casos de Encefalopatía de Wernicke a lo largo del tiempo, identificando tendencias y variaciones en la incidencia entre los años 2016 y 2022.
2. Factores de riesgo: Investigar posibles factores de riesgo en la población española.
3. Relación con otras enfermedades: Explorar cómo ha cambiado la relación de la Encefalopatía de Wernicke con otras condiciones no relacionadas con el alcohol en los últimos años. Este objetivo busca identificar nuevas asociaciones y comprender mejor la diversidad de factores que pueden influir en la manifestación clínica de la enfermedad.
Estos objetivos se alinean con la necesidad de obtener una comprensión completa de la evolución natural de la Encefalopatía de Wernicke y su relación dinámica con otras enfermedades. La información obtenida contribuirá significativamente a la mejora de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta condición neurológica.

A.2.3. Elaboración y análisis

Se solicita la inclusión de todos los casos de Encefalopatía de Wernicke identificados según la clasificación CIE-10ES: E51.2, en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad de España, para el periodo 2016-2022.

Análisis Descriptivo:
Datos demográficos (edad, sexo media y rangos)
Tiempo de hospitalización y tipo de hospitalización.
Diagnóstico principal o secundario
Procedencia del paciente y desenlace al alta (domicilio, traslado a otro hospital, centro sociosanitario).

Análisis Comparativo:
Se llevará a cabo un análisis comparativo de los casos de Encefalopatía de Wernicke, considerando diferentes tipos de diagnósticos. Este enfoque permitirá evaluar la evolución temporal de la enfermedad y su asociación con nuevas condiciones, más allá del consumo crónico de alcohol.

A.2.4. Difusión de resultados

Con la información proporcionada, se tiene la intención de realizar un artículo científico que contribuirá significativamente a la investigación en el campo de la Encefalopatía de Wernicke. Este artículo se plantea como parte integral de mi tesis doctoral, donde se abordarán aspectos epidemiológicos, clínicos y tendencias temporales de la Encefalopatía de Wernicke en España.
Además, se contempla la presentación de los hallazgos como comunicación en un congreso médico oportuno.
Todos los resultados obtenidos serán divulgados de manera transparente, cumpliendo rigurosamente con todas las normativas éticas y de privacidad establecidas. Se garantizará la confidencialidad de la información proporcionada por el Ministerio de Sanidad de España, asegurando la protección de la identidad de los pacientes y el respeto a la normativa vigente. La disponibilidad de los resultados para consulta y colaboración estará sujeta a estos principios éticos y de privacidad.

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD

B) COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

En relación con la solicitud de extracción de datos del RAE-CMBD efectuada a la Subdirección General de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, cuya finalidad, objetivos y alcance han sido especificados en la misma, me comprometo:

1.- A tratar toda la información bajo estrictas condiciones de confidencialidad.

2.- A no utilizar, y a no autorizar a cualquier persona física o jurídica para que use los datos cedidos que no sea exclusivamente para los fines del trabajo tal como están reflejados en la solicitud. Este compromiso será extensible a aquellos colaboradores designados por el peticionario, siendo responsabilidad de éste, el cumplimiento del mismo por parte de aquellos.

3.- A destruir el fichero o datos facilitados y todas las copias realizadas del mismo una vez transcurrido el plazo de tiempo para el que se precisan los datos.

4.- A publicar, en su caso, los resultados del estudio o trabajo para el que se piden los datos de forma que quede garantizada la protección de datos de carácter personal y que en ningún caso se puede identificar de manera directa o indirecta a las unidades estadísticas informantes individuales. El grado de desagregación de la información en cualquier producto de difusión que se obtenga a partir de los datos cedidos no debe permitir la identificación de unidades informantes concretas (Hospitales, Centros de Salud, o personas – según proceda en cada caso -).

5.- A enviar copia a la Subdirección General de Información Sanitaria de todos los informes de difusión pública que se produzcan a partir de los datos suministrados.

6.- A que en los productos de difusión obtenidos se haga referencia a la Subdirección General de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad como fuente de los datos y a hacer constar que el grado de exactitud o fiabilidad de la información derivada de la elaboración propia de los autores sea de la exclusiva responsabilidad de éstos.

7.- En cualquier caso, el tratamiento y difusión de la información atenderá a lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal – y desde mayo de 2018 del Reglamento Europeo de Protección de Datos -, en la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como la Ley 12/1987 de Función Estadística Pública.

FECHA:

FIRMA:

PUERTAS MIRANDA DAVID - 71681531F

Firmado digitalmente por PUERTAS MIRANDA DAVID - 71681531F
Fecha: 2024.01.30 17:15:41 +01'00'

PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Title page (page 1)
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Abstract (page 2)
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Introduction (page 3)
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Introduction (page 4)
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Methods – Inclusion Criteria (page 4)
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Methods – Literature Search (page 4)
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Methods – Literature Search (page 4)
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Methods – Study Selection (pages 5-6)
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Methods - Data extraction (page 4-5)
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Methods - Data extraction (page 4-5)
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Methods - Data extraction (page 4-5)
Study risk of bias	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed	Methods –

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
assessment		each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Quality Assessment (page 5)
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Methods – Statistical Methods (pages 6–7)
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Methods – Statistical Methods (pages 6–7)
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Methods – Statistical Methods (pages 6–7)
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Methods – Statistical Methods (pages 6–7)
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Methods – Statistical Methods (pages 6–7)
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Methods – Statistical Methods (pages 6–7)
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Methods – Statistical Methods (pages 6–7)
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Methods – Quality Assessment (page 5)
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	No formal assessment of certainty was performed.
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Results – Methods –

PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
			Study Selection (pages 5-6)
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Methods – Study Selection (pages 5-6)
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Results – Study Types (pages 7)
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Methods – Quality Assessment (page 5)
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Results (pages 7–10)
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Results – Study Types / Study Characteristics y Quality Assessment (Table 1) (págs 5–7)
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Results (pages 7–10) and Figures 2, 3, and 4
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Not performed due to limited data.
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not conducted.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Not assessed.
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	No formal assessment of certainty was performed.
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Discussion (pages 10–13)

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Discussion (pages 10–13)
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Discussion (pages 10–13)
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Discussion (pages 10–13)
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	This systematic review was not registered in any review registry.
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	This systematic review was not registered in any review registry.
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	This systematic review was not registered in any review registry.
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Funding source (page 13)
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Conflict of Interest Statement (page 13)
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Data Availability Statement (page 14)

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71