

HIPOMAGNESEMIA Y ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

JULIO CÉSAR ROTONDARO¹, IGNACIO SAGUIER PADILLA², MAGALÍ GUTIÉRREZ¹, GONZALO ECHAVARRÍA¹,
MARÍA MARTA ESNAOLA², GUSTAVO BADARIOTTI¹

¹Unidad de Cuidados Especiales, ²Servicio de Neurología, Sistema Nervioso Central en IQVIA,
Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Julio César Rotondaro, Unidad de Cuidados Especiales, Sanatorio Mater Dei, San Martín de Tours 2952, 1425
Buenos Aires, Argentina

E-mail: rotondaro.julio@lanari.uba.ar

Recibido: 21-VII-2025

Aceptado: 20-X-2025

Resumen

Se describe el caso de un varón de 74 años con antecedente de consumo problemático de alcohol, laxantes e inhibidores de la bomba de protones que comenzó con cambios agudos en el comportamiento, temblores, trastorno en la marcha, nistagmo y crisis tónico clónicas asociado a fiebre. Se realizó punción lumbar en la que no se detectaron alteraciones físico químicas, no se obtuvieron aislamientos en cultivos y el panel de reacción en cadena de polimerasa para patógenos comunes fue negativo. En el laboratorio se evidenció hipomagnesemia grave, hipokalemia, hipocalcemia y alcalosis metabólica.

Se interpretaron los síntomas neuropsiquiátricos y la crisis convulsiva sintomática aguda secundaria a las alteraciones hidroeléctricas, principalmente a la hipomagnesemia. Por no poder descartar la encefalopatía de Wernicke como causa concurrente, se administró tiamina conjuntamente a la reposición agresiva de iones, con la posterior reversión del cuadro.

Son infrecuentes las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con hipomagnesemia y a menudo son infra diagnosticadas o subestimadas. Aunque está descrita la asociación entre encefalopatía de Wernicke y la hipomagnesemia, no hay evidencia fuerte sobre la interacción de ambos procesos y sus consecuencias, se conoce que la no corrección del magnesio perpetúa o

torna refractaria la encefalopatía de Wernicke a la administración de tiamina.

Palabras clave: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokalemia, convulsiones, encefalopatía de Wernicke, cuidados intensivos

Abstract

Hypomagnesemia and Wernicke's encephalopathy

A 74-year-old male with a history of problematic alcohol use, laxative and proton pump inhibitor consumption, presented with acute behavioral changes, tremors, gait disturbance, nystagmus, and tonic-clonic seizures associated with fever. A lumbar puncture was performed, showing no physicochemical abnormalities, no growth in cultures, and a negative polymerase chain reaction panel for common pathogens. Laboratory tests revealed severe hypomagnesemia, hypokalemia, hypocalcemia, and metabolic alkalosis.

Neuropsychiatric symptoms and the acute symptomatic seizure were interpreted as secondary to electrolyte disturbances, mainly hypomagnesemia. Since Wernicke's encephalopathy could not be ruled out as a concurrent cause. Thiamine was administered along

with aggressive electrolyte replacement, leading to reversal of the clinical picture.

Neuropsychiatric manifestations in patients with hypomagnesemia are uncommon and often underdiagnosed or underestimated. Although an association between Wernicke's encephalopathy and hypomagnesemia has been described, there is no strong evidence regarding the interaction of both processes and their consequences. It is known that failure to correct magnesium perpetuates or makes Wernicke's encephalopathy refractory to thiamine administration.

Key words: hypomagnesemia, hypocalcemia, hypokalemia, seizures, Wernicke's encephalopathy, critical care

El magnesio es el cuarto ion en cuantía en el humano y el segundo más abundante intracelular, tiene un papel crucial en más de 300 reacciones enzimáticas, participa en la generación de energía y en las funciones neuromuscular, cardiovascular y neuronal debido a que mantiene la integridad del potencial de membrana^{1,2}. La hipomagnesemia es una causa de hipokalemia e hipocalcemia, y además puede generar déficit funcional de tiamina, siendo transcendental revertir la hipomagnesemia para restablecer a las otras alteraciones¹⁻⁶. A pesar de esto, a menudo las alteraciones en la concentración de magnesio se subestiman¹.

La encefalopatía de Wernicke (EW) es un trastorno infradiagnosticado, en autopsias, la prevalencia es de 0.8 a 2.8% en adultos⁷. La sensibilidad diagnóstica para la triada clásica de presentación; nistagmo y oftalmoplejía, ataxia y trastorno neuropsiquiátrico, es de solo 16%⁷. Existen otros signos de EW, como los radiológicos mediante la resonancia magnética, la medición de tiamina y de la actividad de transcetolasa eritrocitaria⁷. Estas últimas con baja sensibilidad y/o especificidad, por lo que el diagnóstico es esencialmente clínico basado en los criterios de Caine y col.^{7,8}.

A continuación detallamos el caso de un paciente con antecedente de consumo problemático de alcohol, pérdida de peso que ingresó con cambios en el estado mental, nistagmo, trastornos en la marcha y convulsiones. Se diagnosticó hipomagnesemia grave y EW concurrente que mejoró con el tratamiento de reposición de iones y tiamina.

Caso clínico

Varón de 74 años con diagnóstico previo de hipertensión arterial, constipación y consumo problemático de alcohol. Refirió tomar laxantes e inhibidores de la bomba de protones. Inició, cinco días previos a la consulta, con marcha tambaleante o inestable, ampliación de base de sustentación, temblor de intención en los cuatro miembros, bradipsiquia y bradilalia. Agregó alteraciones del comportamiento caracterizadas como ensimismamiento y conductas aberrantes. La noche previa al ingreso presentó 2 episodios de convulsiones tónico clónicas y fiebre, por lo que fue evaluado por médico de emergencias y trasladado a nuestro centro. Al ingreso la presión arterial era de 140/80 mmHg, frecuencia respiratoria de 20, temperatura de 36°C, saturación de oxígeno de 98% (0.21). Se encontraba vigil, reactivo y orientado parcialmente, inatento, con respuesta parcial a órdenes simples. Pupilas isocóricas y reactivas. Nistagmo horizontal inducible, agotable, con fase rápida a derecha. Se detectó hiperreflexia y reflejo vivo a nivel rotuliano bilateral y bicipital. No se detectaron signos de clonus, Babinski, Hoffman, Chvostek y Trousseau. En el electrocardiograma no se detectaron alteraciones. El laboratorio se describe en la Tabla 1. Se realizó punción lumbar con físico químico dentro de los parámetros normales, panel PCR *multiplex* para meningitis/encefalitis resultó negativo para 14 gérmenes típicos y cultivos que resultaron negativos.

Evolucionó con dos crisis comiciales caracterizadas con mirada fija superior externa izquierda y disrupción con el medio, que cedieron luego de la administración de 2 mg de lorazepam endovenoso, separadas de 10 minutos. No hubo recuperación de la conciencia y ante nuevo evento comicial de similar característica se interpretó como estatus epiléptico, por lo que se administró levetiracetam en dosis de carga, propofol y se inició ventilación mecánica con posterior cesación de la actividad motora. Al mismo tiempo se comenzó con la reposición de iones, tiamina y lorazepam reglado. Se logró rápidamente la corrección hidroelectrolítica (Tabla 1). Veinticuatro horas más tarde, se realizó resonancia magnética cerebral que informó lesiones crónicas compatibles con microangiopatía vascular. A las 48 horas de intubación se disminuyó la sedación, dado adecuado contenido y nivel de conciencia, se procedió a la extubación orotraqueal sin cambio de interfase. Con el paciente lúcido y asintomático se realizó electroencefalograma en el cual se detectaron descargas paroxísticas focales (Fig. 1) por lo que se aumentó la dosis de levetiracetam. En los controles posteriores de electroencefalograma no hubo evidencia de actividad. Se

Tabla 1 | Laboratorio de ingreso y a las 24 horas

	14/05/2025	15/05/2025	Valor normal
HTO (%)	37	-	41-53
Hb (gr/dL)	13	-	13.5-17.5
GB (x 10 ⁹ /L)	15.5	-	4.5-10.5
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	289	-	150-450
VSG (mm/h)	10	-	hasta 10
PCR (mg/L)	4.6	-	hasta 8
Albúmina (g/dL)	3.5	-	3.5-4.5
GOT (UI/L)	47	-	hasta 35
GPT (UI/L)	16	-	hasta 35
Lactato (mmol/L)	1.5	-	
Na (mEq/L)	131	132	135-145
K (mEq/L)	2.8	3.3	3.5-5.5
Cl (mEq/L)	91	99	95-108
Mg (mg/dL)	<0.6	1.4	1.7
Ca iónico (mg%)	3.7	4.4	4.2-5.2
Ca (mg/dL)	8	-	8.5-10.4
pH	7.45	-	7.40 (+/- 0.02)
HCO ₃ (mmol/L)	26	-	24 (+/- 2)
Vit B12 (pg/mL)	414	-	243-894
TSH (Uu/mL)	0.42	-	0.5-4.70
T4 (ng/mL)	1.44	-	0.5-1.7
Ácido fólico (ng/mL)	6.2	-	3.5-17
CPK (UI/mL)	465	-	0-185

HTO: hematocrito; Hb: hemoglobina; GB: glóbulos blancos; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; GOT (AST): aspartato aminotransferasa; GPT (ALT): alanina aminotransferasa; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; Mg: magnesio; Ca: calcemia total; Ca iónico: calcio ionizado; HCO₃: bicarbonato; Vit B12: vitamina B12; TSH: hormona estimulante de tiroides; T4: tiroxina libre; CPK: creatinfosfoquinasa

externó y está en seguimiento con servicio de neurología y clínica médica.

Se contó con el consentimiento informado del paciente y familiar para la publicación del caso.

Discusión

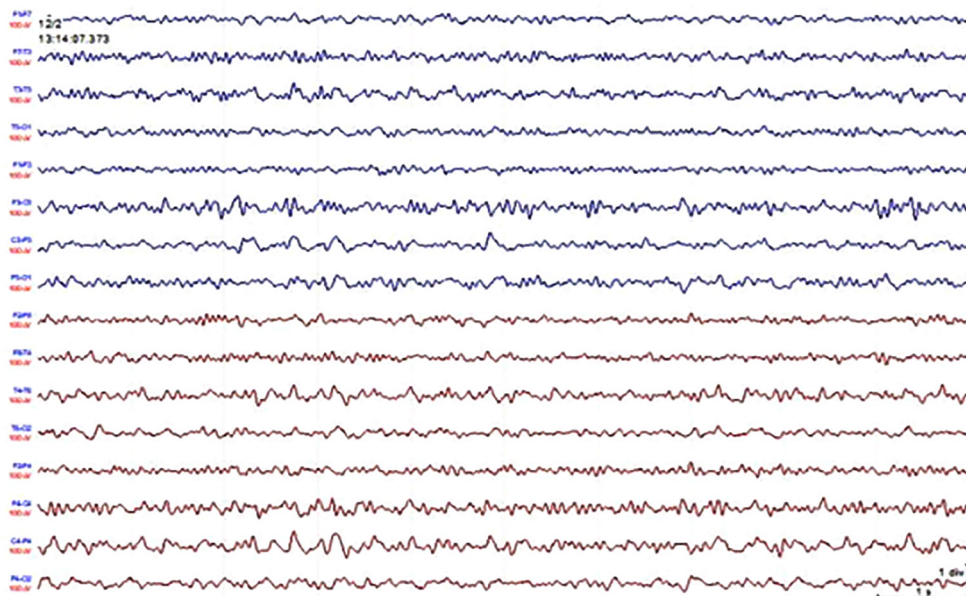
La hipomagnesemia en nuestro paciente fue probablemente de origen multifactorial. Es un hecho que pacientes con consumo de alcohol y uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) la desarrollen. Es la anomalía electrolítica más frecuente en el alcoholismo, con una incidencia de hasta 30%, es consecuencia de déficit nutricional, diarrea, vómitos y hasta de daño tubular directo en donde se reduce la absorción por vía activa y pasiva^{2,3,9,10}. Los IBP conducen a hipomagnesemia hasta en el 20% de los pacientes, fenómeno dependiente de dosis y tiempo, provocada por la alcalinización del pH impidiendo

la absorción¹⁻³. Se constató astenia e hiporexia de dos meses de evolución, con pérdida de peso no cuantificada. Este cuadro reduce la entrega intestinal de magnesio, fenómeno agravado por el uso concomitante de laxantes¹.

La depleción de magnesio genera y perpetúa la hipokalemia por pérdida renal. El bajo nivel del magnesio intracelular inhibe la bomba de Na, K, ATPasa y aumenta la apertura de los canales renales medulares de potasio (ROMK) en túbulo colector, favoreciendo la salida². La inhibición del cotransporte NaCl, aumenta la oferta distal de Na y desencadena la salida de K y H⁺ a nivel del túbulo colector⁶.

La hipocalcemia está vinculada a la hipomagnesemia, la deficiencia de este catión suprime la liberación de parathormona mediante aumento de la señalización del receptor sensible al calcio (CaSR) y su posterior bloqueo^{2,4,10}.

Figura 1 | Electroencefalograma en vigilia. Trazado desorganizado. Se observa ritmo en rango alfa a 10-11 Hz difuso que alterna con ritmo de base enlentecido en rango delta a 3 Hz. Se observa la presencia aislada de actividad paroxística con morfología de espigas en región posterior derecha



Los síntomas neuropsiquiátricos y la encefalopatía aguda no convulsiva están dentro del espectro de síntomas relacionado con el contenido de conciencia que se pueden desarrollar, se desconoce su fisiopatología, aunque hay ciertas hipótesis vinculada a la estimulación de neurotransmisores excitatorios como la serotonina y la acetilcolina, el bloqueo no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato y, posiblemente, la inhibición de la acción del aminoácido inhibidor ácido γ -aminobutírico. Estos últimos explican las crisis tónicas clónicas, sin olvidar el efecto aditivo de la hipocalcemia^{2,10,11}. Vinculado a los síntomas musculares que se desarrollaron, probablemente la hipomagnesemia y el efecto aditivo producido por las otras deficiencias iónicas, contribuyeron a la hiperexcitabilidad neuromuscular^{2,10,11}.

Un diagnóstico diferencial, apoyado en la presencia de fiebre fue la encefalitis aguda¹². Esta hipótesis se descartó por los hallazgos bioquímicos y microbiológicos del líquido cefalorraquídeo que resultaron normales y negativos respectivamente¹². Creemos que el registro febril se enmarca en lo que se denomina fiebre postictal, que obedece a hiperactividad neurovegetativa,

inflamación neuronal transitoria, aumento del metabolismo cerebral y disfunción hipotálamo secundario a la descarga sincrónica.

Un diagnóstico concurrente, que no se puede descartar debido a la ausencia de prueba diagnóstica *gold standard*, es la EW⁷⁻⁹. El diagnóstico debe establecerse en forma clínica y operativa mediante los criterios de Caine⁷⁻⁹. Nuestro paciente cumplía más de dos de ellos: presentaba factores de riesgo como alcoholismo crónico y desnutrición, a lo que se suma la hipomagnesemia, condición que genera un déficit funcional de tiamina; además, exhibía alteraciones neuropsiquiátricas, nistagmo y ataxia⁷⁻⁹. A las 24 horas del ingreso se realizó resonancia magnética de encéfalo que no mostró los hallazgos radiológicos típicos^{6,7}. Los estudios radiológicos tienen una sensibilidad que ronda el 30-50%¹³. Además, se administró tiamina desde el ingreso, este lapso corto de tratamiento podría ser suficiente para que desaparezcan o no se desarrollen los signos radiológicos, disminuyendo aún más la sensibilidad del método¹³.

Abonando a esta hipótesis de EW como diagnóstico concurrente, cómo ya fue comentado, la hipomagnesemia establece un estado de déficit

funcional de tiamina, porque es cofactor para la activación de ésta^{6,14,15}. Fue descrita la refractariedad de la EW a pesar del tratamiento con tiamina en pacientes con hipomagnesemia^{6,14}. Al igual que ocurre con la hipokalemia y la hipocalcemia, es necesario corregir el magnesio para corregir el déficit de tiamina^{6,14,15}. En relación a esta asociación es importante la realización de estudios para establecer la incidencia de la hipomagnesemia en la EW y la existencia de relación causal^{6,14,15}.

Consideramos que el cuadro clínico del paciente se debió principalmente a alteraciones iónicas, aunque la encefalopatía de Wernicke

constituye un diagnóstico que no puede descartarse, dado que las pruebas radiológicas presentan una sensibilidad limitada. Esta dificultad se acentúa cuando la reposición de electrolitos y la administración intravenosa de tiamina se instauran de manera temprana y simultánea, lo que impide atribuir la mejoría clínica a un único factor. No obstante, dado que el beneficio del tratamiento con tiamina supera ampliamente a su toxicidad, su indicación precoz resultó fundamental para contribuir a la resolución¹¹.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Kothari M, Wanjari A, Shaikh SM, et al. A comprehensive review on understanding magnesium disorders: pathophysiology, clinical manifestations, and management strategies. *Cureus* 2024; 116: e68385
2. Touyz RM, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ. Magnesium disorders. *N Engl J Med* 2024; 390: 1998-2009.
3. Kröse JL, de Baaij JHF. Magnesium biology. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39: 1965-75.
4. Kingston ME, Al-Siba'i MB, Skooge WC. Clinical manifestations of hypomagnesemia. *Crit Care Med* 1986; 14: 950-4.
5. Traviesa DC. Magnesium deficiency: a possible cause of thiamine refractoriness in Wernicke-Korsakoff encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 959-62.
6. Baroncini D, Annovazzi P, Minonzio G, Franzetti I, Zaffaroni M. Hypomagnesaemia as a trigger of relapsing non-alcoholic Wernicke encephalopathy: a case report. *Neurol Sci* 2017; 38: 2069-71.
7. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-55.
8. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 51-60.
9. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: the diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem* 2021; 58: 38-46.
10. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 47-66.
11. Viegas AF, Lopes AFM, Almeida CC, Ennis G, Tavares JP. Hypomagnesaemia - one cause to remember. *Eur J Case Rep Intern Med* 2022; 9: 003637.
12. Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 379: 557-66.
13. 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: 703-8.
14. McLean J, Manchip S. Wernicke's encephalopathy induced by magnesium depletion. *Lancet* 1999; 353: 1768.
15. Flink EB. Role of magnesium depletion in Wernicke-Korsakoff syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298: 743-4.