

**ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LOS CUERPOS MAMILARES
EN EL SÍNDROME DE KORSAKOFF: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Trabajo Final de Grado
Grado en Medicina**

**Autor: Christian Rodríguez González
Tutor: Francisco Eliseo Olucha Bordonau**

**Curso 2021/22
Castellón de la Plana**

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Alteraciones morfológicas de los cuerpos mamilares en el Síndrome de Korsakoff: una revisión sistemática.

ALUMNO/A: Christian Rodríguez González

DNI: 53753237-Y

PROFESOR/A TUTOR/A: Francisco Eliseo Olucha Bordonau

Fdo (Tutor/a):

Índice

Resumen	4
Abstract	4
Extended summary	5
Abreviaturas	7
Introducción	8
La deficiencia de tiamina	8
Encefalopatía de Wernicke	9
Síndrome de Korsakoff	10
La memoria	11
Taxonomía de la memoria	12
La memoria explícita e implícita	13
Bases neuroanatómicas de la memoria y sus circuitos	14
Circuito de Papez	15
El hipocampo	16
Núcleo anterior del tálamo	18
Cuerpos mamilares y sus circuitos	18
Hipótesis	20
Objetivos	20
Métodos	20
Búsqueda inicial	20
Búsqueda sistemática	21
Criterios de elegibilidad de estudios	21
Evaluación riesgo de sesgos	22
Resultados	22
Discusión	39
Conclusiones	42
Bibliografía	43
Anexos	49

Resumen

Planteamiento. La encefalopatía de Wernicke es un trastorno cerebral producido por el abuso crónico del alcohol y el déficit de tiamina consecuente, caracterizado por oftalmopatías, ataxia y confusión mental que, en caso de no tratarse a tiempo, se cronifica afectando principalmente a la memoria y derivando en una amnesia anterógrada, estableciéndose de esta manera el diagnóstico de Síndrome de Korsakoff. Metodología. Revisión sistemática de artículos que analizan las alteraciones morfológicas evidenciadas mediante imágenes radiológicas en pacientes con Síndrome de Korsakoff. Resultados. Los estudios que comparan pacientes sanos con alcohólicos muestran alteraciones en las estructuras que rodean al 3er ventrículo. Entre las estructuras anatómicas afectadas en esta patología destacan los cuerpos mamilares, una agrupación de neuronas que constituye un elemento fundamental para el sistema límbico y el circuito de Papez. Discusión-Conclusiones. La visualización de alteraciones morfológicas en pruebas de imagen realizadas a pacientes alcohólicos con sospecha de Síndrome de Wernicke-Korsakoff podría suponer un gran avance en el diagnóstico precoz, tratamiento y, por ende, evolución y supervivencia de la enfermedad.

Palabras clave: alcohol, cuerpos mamilares, déficit de tiamina, encefalopatía de Wernicke, memoria, síndrome de Korsakoff.

Abstract

Introduction. Wernicke's encephalopathy is a brain disorder caused by chronic alcohol abuse and the consequent thiamine deficiency, characterized by ophthalmopathy, ataxia and mental confusion that, if it's not treated in time, it becomes chronic, mainly affecting memory and leading to anterograde amnesia, thus establishing the diagnosis of Korsakoff Syndrome. Methods. Systematic review of articles that analyze the morphological alterations evidenced by radiological images in patients with Korsakoff Syndrome. Results. Studies comparing healthy patients with alcoholics show alterations in the structures surrounding the 3rd ventricle. Among the anatomical structures affected in this pathology, the mammillary bodies stand out, which are a group of neurons that constitutes a fundamental element for the limbic system and the Papez circuit. Discussion-Conclusion. The visualization of morphological alterations in imaging tests performed on alcoholic patients with suspected Wernicke-Korsakoff Syndrome could represent a great advance in the early diagnosis, treatment, evolution and survival of this disease.

Keywords: alcohol, mammillary bodies, thiamine deficiency, Wernicke's encephalopathy, memory, Korsakoff's syndrome.

Extended summary

Justification/Background. Nowadays it is estimated that approximately 2% of the world's population suffers from Wernicke's encephalopathy, even though less than 15% of those who present it are diagnosed because only 20% of them manifest the triad of clinical characteristics that represent this disease, composed by ophthalmoplegia, ataxia and altered mental status. Sometimes they talk about four signs because dietary deprivation is added to those previously mentioned, since thiamine deficiency, either due to an insufficient diet or due to malabsorption resulting from chronic alcohol abuse (this one happens in the most of cases) it's usually a common finding in patients suffering from this pathology. In fact, the prevalence is six times higher in alcoholics and the presence of half of the mentioned signs would improve the detection and management of patients before they develop Korsakoff's Syndrome, where by letting the disease progress without replacing the vitamin B1 levels, memory would already be impaired resulting in an anterograde amnesia. At this point, treatment would lose efficacy because reversal of symptoms is poor and the full recovery would be unlikely.

Thanks to the study of the HM case (a patient who, as a result of removing the hippocampal region of his brain to remedy his epilepsy, developed anterograde amnesia), it was possible to establish a taxonomy of memory involving different nerve centers, among which the Papez circuit stands out. It is constituted by the hippocampus, the fornix, the mammillary bodies, the cingulate gyrus and the parahippocampal gyrus, until reaching the hippocampus again, establishing a system that allows memory to be consolidated and stored, so that the injury of any of these structures will give as a result of learning difficulties and inability to store recent memories, preserving long-term memory. Although it's true that the mammillary bodies have the ability to adapt to environmental and physiological changes, they can also be affected by neurotoxicity and thiamine deficiency caused by chronic alcohol consumption, thus leading to impaired processing of short-term memory.

Objectives. The main objective of this systematic review is to establish the importance of the mammillary bodies morphological alterations in patients affected by Korsakoff Syndrome in order to determine if they can be considered as pathognomonic signs of this disease and thus be used in its diagnosis and evolution. In addition, it's also interesting to know if the findings of the imaging tests are really due to chronic alcohol consumption,

as well as to inquire about the changes seen in other brain structures involved with memory when we compare between healthy subjects, alcoholics and patients already diagnosed of Korsakoff syndrome.

Methods. This systematic review has been carried out under the guidelines of the PRISMA declaration, so the advanced search in the ScienceDirect and PubMed databases obtained articles using keywords such as "memory", "alcohol" and "wernicke". encephalopathy", and a combination of terms such as "korsakoff syndrome" and "mammillary bodies", choosing those that fit with the inclusion and exclusion criteria established to obtain empirical case-control studies that used imaging tests on a human sample.

Results. The common finding in all the studies reviewed after subjecting people to an MRI was the size reduction of the mammillary bodies both in individuals with chronic alcohol abuse and in those who were already diagnosed with Korsakoff Syndrome when comparing their imaging tests with those done on healthy subjects. In addition, alterations were also obtained in other structures involved in memory processing, such as the hippocampus, the thalamus, the hippocampal gyrus and the corpus callosum, in which a decrease in volume was also seen. That happened in the cerebellum in the same way, while the third ventricle increased. In some cases, these findings didn't differ between groups of alcoholics, while in others the morphological alteration found was greater in patients with Korsakoff Syndrome. In one of the studies, differences were also seen in the cerebral blood flow pattern of patients with Korsakoff Syndrome compared with the healthy group, but it didn't happen with the chronic alcoholics group, while in another article they observed that the metabolism increased in the white matter of the frontal lobe in subjects with Korsakoff syndrome, while it was decreased in retrosplenium, frontal cortex, and anterior cingulate cortex, but not in the thalamus or medial temporal regions.

Discussion. The studies on which this systematic review was carried out, being cases and controls, are more frequently subject to selection, memory and interviewer biases, so they were subjected to a thorough evaluation to determine the quality of these studies following the New Castle-Ottawa Scale (NOS) and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), but carried out by a single examiner. In addition, the sample size could also limit the reliability of the results, as well as the lack of homogeneity in the anatomical structures investigated related to memory processing, with the mammillary bodies being the only one in common in all the studies. It is also worth noting the discrepancy between whether the findings obtained vary when comparing the

results obtained by imaging tests performed between individuals with chronic alcohol abuse history and patients already diagnosed with Korsakoff's Syndrome, since in some cases there is no differences between the morphological alterations of both groups and in others those of the Korsakoff Syndrome group are more accentuated and affected than in the rest of them.

Conclusions. Morphological alterations found in the mammillary bodies in the form of decreased volume are due to the chronic effect of alcohol, but they are not a pathognomonic sign of Korsakoff syndrome.

Abreviaturas

EN: Neurotoxicidad del etanol
RMN: Resonancia magnética nuclear
SK: Síndrome de Korsakoff
SNC: Sistema nervioso central
TAC: Tomografía axial computarizada
TD: Déficit de tiamina
WE: Encefalopatía de Wernicke
WKS: Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Introducción

La encefalopatía de Wernicke (WE) es una complicación inducida por el déficit de tiamina y fundamentalmente debida al abuso crónico del alcohol (Moya et al., 2022) que se caracteriza por una tríada clínica de anomalías oculomotoras, disfunción cerebelosa y alteración del estado mental. La psicosis o síndrome de Korsakoff (SK) es una afección crónica resultante principalmente del retraso en el tratamiento de la WE. Cuando ambos procesos aparecen asociados se habla del Síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS) (Rane et al., 2022).

Los pacientes con WKS tienen una disfunción cognitiva y motora obvia por la que requieren una gran dependencia para realizar actividades de la vida diaria acompañada de un aplanamiento afectivo. El déficit neuropsicológico más evidente es la alteración de la memoria en forma de amnesia, que resulta incapacitante presentándose con alteraciones que en el campo de la afectividad y las funciones ejecutivas (Morgenstern & Bates, 2015).

La deficiencia de tiamina

La vitamina B1 o tiamina es fundamental para la preservación de la vaina de mielina, la síntesis de neurotransmisores y las reservas de energía celular (Jhala & Hazell, 2011). El déficit de tiamina (TD) constituye una de las causas más frecuentes de amnesia severa ya que es necesaria para el metabolismo de la glucosa, contribuyendo a la oxigenación cerebral. Por tanto, la reducción abrupta de tiamina puede producir una lesión que se hace más evidente en áreas como el hipotálamo, el tálamo y los cuerpos mamilares y, como consecuencia de ello, se produce un trastorno severo de la capacidad de aprendizaje y retención de memoria a largo plazo (Chandrakumar et al., 2018).

Esta deficiencia vitamínica puede observarse en pacientes malnutridos, en personas que padecen enfermedades gástricas malabsortivas o que presenten vómitos frecuentes, así como en individuos que abusan del alcohol, pues este dificulta la absorción de tiamina (Latt & Dore, 2014) a nivel del tracto gastrointestinal, perjudica su almacenamiento en el hígado (Arts et al., 2017a) y puede reducir la fosforilación de la tiamina al pirofosfato de tiamina, su forma biológicamente activa (ThomsonBSC et al., 1987). Por tanto, se puede señalar al alcoholismo crónico como inductor de deficiencia de tiamina y, por ende, causante principal del WKS (Krill & Harper, 2012).

Como las regiones cerebrales fuera de las tradicionalmente asociadas con el TD se ven afectadas tanto en el alcoholismo sin complicaciones como en el SK, el alcoholismo, solo o en combinación con deficiencias nutricionales, tiene un papel importante en los mecanismos causantes de anomalías cerebrales (Blansjaar et al., 1992).

El daño histopatológico debido a la neurotoxicidad del etanol (EN) se produce fundamentalmente a nivel de la corteza frontal superior. En contraste, el TD daña principalmente los núcleos talámicos anteriores (cuya lesión es crítica para el trastorno de la memoria en el SK), los núcleos talámicos dorsomediales, los cuerpos mamilares, el cerebro anterior basal, los núcleos del rafe dorsal y mediano, que están en contacto con el tercer y cuarto ventrículo, y el vermis cerebeloso (Arts et al., 2017a).

Encefalopatía de Wernicke

La encefalopatía de Wernicke es un síndrome neuropsiquiátrico agudo potencialmente reversible (Zahr et al., 2011) caracterizado por trastornos en la motilidad ocular (nistagmo y oftalmoplejía), disfunción cerebelosa (disartria, ataxia troncal, incoordinación de la marcha y pérdida de equilibrio) y por cambios en el estado mental (apatía, alteración de la conciencia, incapacidad para concentrarse, confusión, agitación, alucinaciones y trastornos del comportamiento) que se asocian con el TD (Porto et al., 2015).

El diagnóstico clínico de WE en pacientes con alcoholismo requiere la presencia de dos de los siguientes cuatro signos: deficiencias dietéticas, signos oculares, disfunción cerebelosa y un estado mental alterado o un deterioro de la memoria (Galvin et al., 2010; Sechi & Serra, 2007). Sin embargo, solo el 20% presentan la tríada completa de características clínicas (oftalmopatía, confusión y ataxia), exhibiendo únicamente deterioro cognitivo un tercio de los pacientes con WE (Harper et al., 1986).

Se estima que la prevalencia de esta encefalopatía ronda el 2% de la población mundial y tiene una tasa de mortalidad que alcanza el 15 % en casos graves (Akhouri et al., 2021). Menos del 15% de los casos es diagnosticado, probablemente por no presentar los síntomas clásicos esperados. Su prevalencia es del 12,5%, seis veces mayor entre los bebedores crónicos de alcohol (Isenberg-Grzeda et al., 2012).

Actualmente, el WE es pasado por alto en un examen clínico de rutina en el 75-80% de los casos, incluso en hospitales docentes. Por el contrario, la presencia de solo dos de los cuatro signos puede mejorar significativamente la precisión diagnóstica de WE (Caine et al., 1997).

El diagnóstico clínico de WE debe tener en cuenta las diferentes presentaciones de signos clínicos entre individuos con y sin alcoholismo pues, aunque la prevalencia de WE es mayor en el primer grupo, WE debe ser sospechoso en todas las condiciones clínicas que podrían conducir al déficit de tiamina (Galvin et al., 2010).

Síndrome de Korsakoff

La psicosis o síndrome de Korsakoff es un trastorno crónico de la memoria que generalmente está precedido por la WE (Arts et al., 2017b). Después de un episodio agudo, el 80% de los pacientes con WE no diagnosticados ni tratados desarrollarán anomalías conductuales y trastornos neurológicos graves, caracterizados por amnesia anterógrada, que se catalogarán como SK (Butters, 1985; Zahr et al., 2011). Este síndrome debe diagnosticarse cuando los signos y síntomas de la WE estén presentes en un paciente con factores de riesgo de TD. El tratamiento con tiamina puede provocar una rápida recuperación clínica (Covell & Siddiqui, 2021) y así evitar déficits cognitivos y conductuales causantes de efectos de largo alcance (Arts et al., 2017b).

El SK constituye una de las formas en que se presenta la WE, estimándose que el 15 % de los pacientes alcohólicos llegan a esta enfermedad carencial (Casadevall-Codina et al., 2002). Esta patología afecta casi exclusivamente a personas que han abusado del alcohol. De los pacientes alcohólicos con WE, el 98 % desarrolla psicosis y más del 10 % presenta solamente la psicosis sin otra sintomatología carencial (Alcoholismo y Daño Cerebral: El Síndrome de Korsakoff | Psicología y Daño Cerebral, 2010).

Incluso una vez que se presenta al médico, a menudo se diagnostica mal, pasando por alto la WE en el 68 % de los pacientes alcohólicos (Sharp et al., 2016). El diagnóstico se realiza en base a la presentación clínica, siendo complicado un diagnóstico definitivo ya que la tríada clínica no está presente en el 90% de los pacientes (Vasan & Kumar, 2021). No hay una definición generalmente aceptada de SK ni tampoco criterios universalmente aprobados para el diagnóstico de SK (Gerridzen et al., 2017). El DSM-V clasifica el SK como un trastorno neurocognitivo mayor inducido por el alcohol, tipo confabulatorio amnésico (DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Arlington; American Psychiatric Association; 5 Ed.; 2013. 947 p. | Bivipsil, 2013). Esta clasificación es engañosa, ya que SK en sí mismo no es inducido por el alcohol. Además, esta clasificación no permite un diagnóstico o categorización del SK en pacientes no alcohólicos y oscurece la estrecha relación del SK con WE (Arts et al., 2017b). En la CIE-10 se clasifican tanto el SK alcohólico como el no alcohólico en diferentes grupos: el SK inducido por alcohol o no especificado y el SK inducido por otras sustancias psicoactivas (Lista Tabular 05 de Enfermedades CIE-10-MC, 2016).

Los individuos con SK tienen graves déficits de nuevas memorias, de la marcha y del equilibrio, a pesar de presentar inteligencia general, memoria a corto plazo y aprendizaje implícito visuoperceptivo normales (Fama et al., 2004). También pueden exhibir

disfunción neuroconductual prefrontal, expresada como déficits en pruebas de resolución de problemas, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, respuesta perseverativa y autorregulación (Oscar-Berman & Ellis, 1987).

Se estima que más del 80% de las personas con alcoholismo muestran déficits cognitivos en las funciones ejecutivas (Bates et al., 2002) así como en la memoria explícita, los procesos visuoespaciales y el control motor (Sullivan et al., 2010) aunque tales déficits son leves en comparación con los observados en pacientes con SK (Oscar-Berman & Marinković, 2007).

El deterioro de la memoria episódica es el resultado de los efectos adversos del alcohol en el circuito Papez. Tales efectos son exacerbados por el TD, mientras que el deterioro observado en la memoria de trabajo, que no es específico SK, puede reflejar los efectos del consumo crónico de alcohol en circuitos frontocerebelosos (Sullivan et al., 2003). La atrofia de los cuerpos mamilares es un sello distintivo del SK que produce amnesia retrógrada y anterógrada. En tales déficits están también involucrados el hipocampo y partes del tálamo (Beglinger et al., 2006).

El SK se asocia con lesiones en áreas cerebrales específicas que son vulnerables al TD, como los núcleos anteriores y mediodorsales del tálamo, el tracto mamilotalámico y los cuerpos mamilares, que al ser regiones importantes del circuito de memoria anterógrada explican por qué el deterioro de la memoria es la característica principal del SK (Porto et al., 2015).

En cuanto a la neuroimagen, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro a menudo no están indicadas para el diagnóstico del SK, aunque pueden estar justificadas para descartar otras causas de los síntomas del paciente. La RMN puede revelar hallazgos específicos del WKS, incluidos cambios en los cuerpos mamilares, tálamo, placa tectal y áreas periacueductales, pero la sensibilidad es solo del 53% (Covell & Siddiqui, 2021).

Los cambios neuropatológicos observados en WKS incluyen lesiones en regiones periventriculares alrededor del tercer y cuarto ventrículos, y atrofia de los cuerpos mamilares (Hurt, 1989). Por el contrario, los métodos patológicos clínicos tradicionales solo han sido capaces de demostrar una atrofia cerebral leve y un menor peso cerebral medio en casos de alcoholismo no complicado (Harper & Blumbergs, 1982).

La memoria

La memoria es una función cerebral compleja que permite codificar, almacenar y recuperar información a través de conexiones en diversos centros del sistema nervioso

central (SNC) (Camina & Güell, 2017; Solís & López-Hernández, 2009a) En los seres humanos, los recuerdos de las experiencias vitales contribuyen a representar la propia identidad y contribuyen a la interacción con el entorno (Camina & Güell, 2017).

La memoria puede verse alterada debido a lesiones, enfermedades, sustancias tóxicas o trastornos psicológicos que afecten a determinadas zonas neuroanatómicas, principalmente aquellas relacionadas con los síndromes amnésicos, como son el diencéfalo (núcleos dorsomediales y de la línea media del tálamo) y las estructuras mediales del lóbulo temporal (hipocampo, cuerpos mamilares y amígdala) (DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Arlington; American Psychiatric Association; 5 Ed.; 2013. 947 p. | Bivipsil, 2013).

La información del entorno entra en el sistema a través de los sistemas sensoriales y se almacena en los sistemas asociativos lo que permite que esta información sea accesible en el futuro (Camina & Güell, 2017). En los primates, la principal fuente sensorial de la memoria procede de estímulos sensoriales visuales y auditivos, fundamentalmente (Ocampo Barba, 2012).

Taxonomía de la memoria

El estudio del caso HM y las aportaciones subsiguientes en modelos animales y casos clínicos permitieron establecer una taxonomía de la memoria en la que participan distintos centros nerviosos. De ellos, la memoria declarativa, cuyo centro de trabajo se sitúa en el hipocampo, permite elaborar recuerdos sobre hechos y cosas que se pueden verbalizar (Solís & López-Hernández, 2009b). Se ha observado tanto en estudios humanos como en animales que llegan a compartir características de ambos tipos de memoria (Squire & Wixted, 2011).

Hay diversas dicotomías, como la mencionada respecto a la memoria declarativa y la no declarativa, pero existen muchas otras: procesos de memoria explícita e implícita, memoria de corto o largo plazo; retrospectiva o prospectiva; recuerdo voluntario o involuntario; aprendizaje intencional o incidental; así como diversos términos que hacen alusión a la memoria de corto plazo (de trabajo, activa) o a diversas variedades de memoria explícita de largo plazo (semántica, episódica, autobiográfica) (Sistemas de Memoria: Reseña Histórica, Clasificación y Conceptos Actuales. Primera Parte: Historia, Taxonomía de La Memoria, Sistemas de Memoria de Largo Plazo: La Memoria Semántica, 2009). Conceptualizar estos sistemas como aislados es un grave error dado que todos los sistemas de memoria trabajan en paralelo, ocasionalmente de forma

independiente, a veces cooperando e incluso también de forma competitiva (Roediger III, 2008).

La memoria prospectiva se encarga de recordar las actividades que se van a realizar en el futuro y requiere cierto esfuerzo atencional para ser efectiva (Baddeley & Wilson, 1988) mientras que la memoria retrospectiva permite recordar hechos del pasado (Graf & Uttl, 2001).

La memoria a corto plazo retiene información solo durante unos segundos, como por ejemplo la memoria de trabajo, que implica el procesamiento de dicha información para realizar una tarea en particular. La memoria a largo plazo incluye un tipo de almacenamiento de memoria que dura de horas a meses, incluso durante toda la vida (Robertson, 2002).

La memoria a largo plazo se puede separar en memoria declarativa o explícita y en memoria no declarativa, implícita o procedimental, (Squire & Zola-Morgan, 2015). La memoria explícita se refiere a la recuperación consciente de información o experiencias pasadas, mientras que la memoria implícita a la forma no intencional o inconsciente de recuperación. (Dew & Cabeza, 2011)

La memoria explícita e implícita

La memoria es una función compleja que requiere la participación de numerosas estructuras repartidas a lo largo de todo el cerebro. Existen diferentes circuitos neurológicos para la memoria implícita y para la explícita ((PDF) Behaviorism, Cognitivism and the Neuropsychology of Memory, 1993).

La memoria no declarativa se relaciona con información que es difícil de verbalizar. Hace referencia al aprendizaje de habilidades, hábitos, formas simples de condicionamiento, aprendizaje perceptual y emocional. Entre las estructuras encargadas de dicho tipo de memoria se encuentra el cerebelo, ganglios basales, núcleo estriado y sistema límbico, entre otros (Solís & López-Hernández, 2009a).

La memoria declarativa se encarga del aprendizaje y el recuerdo de información verbal, incluyendo las propias vivencias de la persona, de forma que la información almacenada es accesible y puede guiar de alguna manera el contexto. Entre las estructuras implicadas en su funcionamiento se encuentra el hipocampo, la amígdala y el giro fusiforme (Squire & Zola-Morgan, 2011).

Bases neuroanatómicas de la memoria y sus circuitos

Los sistemas de memoria dependen de circuitos interconectados cuyos núcleos centrales son el hipocampo y el giro parahipocampal, la amígdala, el núcleo estriado, el cerebelo y el neocórtex (Squire & Dede, 2015).

La memoria a corto plazo se localiza en el lóbulo parietal, concretamente en las circunvoluciones angular y supramarginal. El hemisferio derecho se encarga de la información visual y el izquierdo de la verbal (Antonio, 2005a). En cuanto a la memoria de trabajo, esta se refiere al sistema cerebral que proporciona almacenamiento y manipulación temporal de la información necesaria para tareas cognitivas complejas como la comprensión, el aprendizaje y el lenguaje. La memoria de trabajo ha evolucionado a partir de un sistema de memoria a corto plazo al descubrir que requiere del almacenamiento y procesamientos simultáneos de la información. Se puede dividir en tres subcomponentes: el ejecutivo central, que es un sistema de control de la atención; y dos sistemas esclavos, el visuoespacial y el fonológico (Baddeley, 1992). El buen funcionamiento de la memoria de trabajo depende de las áreas sensoriales primarias, del lóbulo prefrontal y de los núcleos dorso-mediano del tálamo y neostriado (Mihailoff et al., 2019).

La diferencia fundamental con la memoria a corto plazo es que mientras en ésta utilizamos un sólo sistema de memoria, la memoria de trabajo implica la activación de múltiples sitios encefálicos en los que se almacena temporalmente la información y a los que se va prestando atención según la necesidad (Bermúdez, 2008).

Las estructuras relacionadas con la memoria explícita se encuentran en el lóbulo temporal y sus conexiones, destacando la amígdala, el hipocampo y cortezas de tipo asociativo (Neuropsicología Humana - Bryan Kolb, Ian Q. Whishaw - Google Libros, 2003). La memoria declarativa se subdivide en memoria semántica y memoria episódica, de naturaleza autobiográfica (Las Funciones Psíquicas Superiores, La Corteza Cerebral y La Cultura. Reflexiones a Partir Del Pensamiento de A. R. Luria, 2014).

Por otro lado, el circuito de la memoria implícita incluye estructuras como el hipocampo, el neocórtex, el cerebelo, la amígdala y los ganglios basales, que intervienen en el aprendizaje de movimientos complejos, sobre todo de las habilidades adquiridas mediante la práctica (Bunsey & Elchenbaum, 1996) y cuyo acceso es inconsciente (Kandel, Eric R.; Schwartz, James H.; Jessell, 2001). Las conexiones de la amígdala con el resto del cerebro permiten asociar los recuerdos formados por los distintos sentidos y aportarles contenido emocional (Mishkin & Appenzeller, 1987).

La base de la memoria prospectiva, la cual forma parte de las funciones ejecutivas, se encuentra en el lóbulo frontal (Shallice, 1982) mientras que la de la memoria retrospectiva se halla en amígdala, corteza prefrontal medial, lóbulo temporal medial, hipocampo y tálamo (Matos & Albuquerque, 2021) si bien es cierto que ambas memorias están estrechamente relacionadas (Okuda et al., 2003).

Circuito de Papez

El circuito intrínseco neuronal conocido como el circuito Papez fue inicialmente propuesto como circuito emocional (Papez, 2006). Sin embargo, su papel en el procesamiento de la memoria ha sido de nuevo considerado tanto desde el punto de vista clínico como experimental (Aggleton & Brown, 1999) Se trata de un centro integrador situado en la cara medial de cada lóbulo temporal formado por una especie de circuito cerrado en el que participan el hipocampo, los cuerpos mamilares, los núcleos anteriores del tálamo, el girus cinguli, la corteza parahipocámpica y de nuevo el hipocampo. El hipocampo y los cuerpos mamilares están conectados mediante el fórnix y los cuerpos mamilares con los núcleos anteriores talámicos mediante el tracto mamilotalámico, tal y como puede observarse en la *(Figura 1)*.

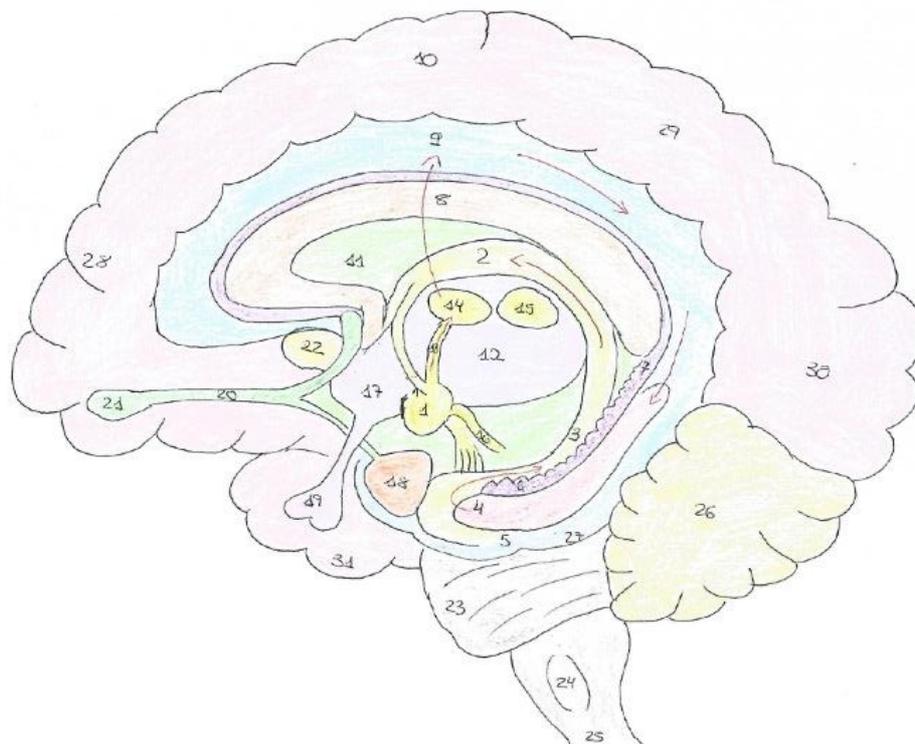


Figura 1. Circuito de Papez y estructuras anatómicas cerebrales participantes. 1) Cuerpo mamilar 2) Fórnix 3) Fimbria 4) Hipocampo 5) Giro parahipocampal 6) Giro dentado 7) Fascículo arqueado 8) Cuerpo calloso 9) Giro cingulado 10) Cerebro 11) Septum pellucidum 12) Tálamo 13) Tracto mamilotalámico 14) Núcleo anterior del tálamo 15) Núcleo dorsomedial del tálamo 16) Tracto mamilotegmental 17) Hipotálamo 18) Amígdala 19) Hipófisis 20) Tracto olfatorio 21) Bulbo olfatorio 22) Núcleo accumbens 23) Protuberancia 24) Bulbo raquídeo 25) Médula espinal 26) Cerebelo 27) Corteza entorrinal 28) Lóbulo frontal 29) Lóbulo parietal 30) Lóbulo occipital 31) Lóbulo temporal

Este circuito ayuda a la consolidación y el almacenamiento de memoria espacial y episódica (Vertes et al., 2001) por lo que las lesiones del circuito de Papez producen trastornos en la memoria a largo plazo e incapacitación para el aprendizaje, olvido progresivo y pérdida de los recuerdos más recientes (Antonio, 2005b) así como patologías donde la amnesia es una característica reconocida, como el Alzheimer (Braak & Braak, 1991), el Parkinson (Braak et al., 1994), la demencia (la Joie et al., 2013) y el síndrome de Korsakoff (Barbizet, 1963).

El hipocampo

El hipocampo es una estructura localizada alrededor del asta temporal del ventrículo lateral (Tatu & Vuillier, 2014). Es un centro asociativo integrador encargado del archivo y consolidación de los recuerdos explícitos, pero no es responsable del almacenamiento a largo plazo de la información. El hipocampo izquierdo se especializa en la codificación de material verbal, mientras que el derecho codifica el no verbal (16), pues existe una

disociación neuronal entre la memoria topográfica (mediada preferentemente por el lóbulo temporal medial derecho) y la memoria episódica (mediada por el izquierdo) (Spiers et al., 2001) de forma que una actividad mayor de codificación de la memoria verbal en el hipocampo izquierdo en comparación con el derecho predice el grado de disminución de la memoria verbal (Robertson, 2002). Al recibir informaciones de todas las regiones del cerebro es capaz de integrar los elementos en una sola experiencia (DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Arlington; American Psychiatric Association; 5 Ed.; 2013. 947 p. | Bivipsil, 2013).

El hipocampo es responsable del procesamiento de la memoria, el aprendizaje, la navegación espacial, las emociones y el comportamiento. Convierte la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo, resuelve la memoria espacial y recuerda experiencias pasadas asociadas a lugares (Solís & López-Hernández, 2009a). Mientras que los circuitos hipocámpicos son responsables de la memoria anterógrada (nuevos aprendizajes), las regiones temporales no mediales están más implicadas en la memoria retrógrada (recuerdos pasados) (DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Arlington; American Psychiatric Association; 5 Ed.; 2013. 947 p. | Bivipsil, 2013)

El hipocampo recibe importantes entradas de la corteza entorrinal a través de la trayectoria perforante hacia el giro dentado (Baddeley, 1992), del giro cingular (Mihailoff et al., 2019), de los núcleos septales a través del fórnix (Bermúdez, 2008) y del hipocampo contralateral a través de la comisura del hipocampo (Neuropsicología Humana - Bryan Kolb, Ian Q. Wishaw - Google Libros, 2003). Las fibras eferentes del hipocampo están conectadas al giro cingulado, núcleos septales, núcleos hipotalámicos, núcleo anterior del tálamo y cuerpos mamilares, entre otros, a través del fórnix (Solís & López-Hernández, 2009a), un haz de materia blanca que actúa como el principal tracto de salida del hipocampo, conectando los lóbulos temporales mediales con el hipotálamo (Kandel, Eric R.; Schwartz, James H.; Jessell, 2001) por lo que su afectación puede resultar en amnesia anterógrada (Mishkin & Appenzeller, 1987).

Los pacientes con lesiones del hipocampo pueden conservar recuerdos de eventos ocurridos años antes del inicio de su daño cerebral, pues los recuerdos se vuelven gradualmente independientes del hipocampo a medida que se consolidan en otras regiones cerebrales (presumiblemente en el neocórtex), dando como resultado una amnesia episódica (Baddeley, 1992) dado que, como el hipocampo se asocia a la recuperación de la memoria autobiográfica (experiencias personales pasadas) (Las

Funciones Psíquicas Superiores, La Corteza Cerebral y La Cultura. Reflexiones a Partir Del Pensamiento de A. R. Luria, 2014), esta será la función principalmente afectada cuando el hipocampo esté dañado(Bunsey & Elchenbaum, 1996).

El caso de H. M. evidenció que el lóbulo temporal no es el último lugar donde se quedan los recuerdos, pues estos son integrados y reorganizados en estructuras corticales y subcorticales, el lóbulo temporal y el hipocampo, respectivamente(Dávila, 2009). Así pues, la información nueva que ha de ser aprendida necesita áreas como el hipocampo y la amígdala para ser adecuadamente procesada, por lo que un daño en estas estructuras resultará en dificultades para la memoria a corto plazo, preservando sin embargo la memoria a largo plazo (Pandya, 2018).

Núcleo anterior del tálamo

El núcleo anterior del tálamo es un componente clave del sistema hipocampal para la memoria episódica que consta de 3 subnúcleos conectados con la corteza subicular, la corteza retrosplenial y los cuerpos mamilares. A través de sus conexiones con el cíngulo anterior y la corteza prefrontal orbitomedial contribuye a las interacciones hipocampo-prefrontales involucradas en funciones emocionales y ejecutivas (Shallice, 1982).

Los núcleos dorsolaterales del tálamo forman parte del circuito de Papez junto con otras estructuras situadas en la zona interna del lóbulo temporal, por lo que ambas áreas (temporales y diencefálicas) regulan el mismo tipo de procesamiento de la memoria, participando en la codificación y consolidación de la información y siendo responsables de la secuenciación temporal de los recuerdos (DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Arlington; American Psychiatric Association; 5 Ed.; 2013. 947 p. | Bivipsil, 2013)

La evidencia clínica y experimental indica que el daño del núcleo anterior del tálamo o sus entradas de los cuerpos mamilares son los principales responsables del déficit episódico de memoria observado en el WKS (Shallice, 1982).

Cuerpos mamilares y sus circuitos

Los cuerpos mamilares son un complejo en las porción caudal y ventral del hipotálamo, situados a cada lado de la línea media (Matos & Albuquerque, 2021) que constituyen uno de los núcleos primarios del Circuito de Papez. Los cuerpos mamilares también participan en los comportamientos emocionales y de recompensa (Aggleton & Brown, 1999).

Los cuerpos mamilares se conectan con el resto de estructuras cerebrales a través de 3 tractos: el fórnix que los conectan con el hipocampo y el septum, el tracto mamilotalámico

que conecta con los núcleos anteriores del tálamo y el mamilotegmental con el tronco cerebral. (Vertes et al., 2001).

Los cuerpos mamilares ayudan a facilitar la creación de reacciones conductuales apropiadas a través de conexiones recíprocas con el tegmento. El núcleo mamilar medial tiene proyecciones bidireccionales al área tegmental ventral, mientras que el núcleo mamilar lateral al núcleo tegmental dorsal. El tegmento ventral es rico en neuronas dopaminérgicas, por lo que funciona como un centro de recompensa (Tatu & Vuillier, 2014) Los cuerpos mamilares envían información sobre placer o aversión a través del núcleo talámico anterior a la corteza cingulada, que ayuda a la creación de percepción emocional. Las conexiones tegmentales dorsales al núcleo mamilar lateral procesan el movimiento dirigido por objetivos. (Spiers et al., 2001).

Las neuronas del núcleo tegmental dorsal responden específicamente a la velocidad del movimiento. También tienen conexiones directas con el núcleo tegmental ventral que ayudan a guiar el procesamiento en el circuito de recompensa (Richardson et al., 2004). Los cuerpos mamilares conectan este flujo de información con el cerebelo, contribuyendo a la orientación visuoespacial, el aprendizaje del movimiento y la memoria motora (Chauhan et al., 2021), por lo que la interrupción del flujo de información entre estas estructuras puede contribuir a deficiencias de navegación, lo que ocurre en procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (Knierim, 2015).

Los cuerpos mamilares no tienen interneuronas, por lo que el procesamiento de información ocurre a partir de neuronas que se proyectan desde otras regiones del cerebro, como las influencias recíprocas de dopamina y acetilcolina del tegmento. Dado que las conexiones tegmentales son bidireccionales, la actividad mamilar también influye en el tegmento y en conexiones con la amígdala, corteza prefrontal, hipocampo y núcleo accumbens. La activación de los circuitos de acetilcolina y dopamina pone en marcha los sistemas de norepinefrina y serotonina (di Ieva et al., 2015), que median en el almacenamiento de memoria dentro de la corteza y facilitar otras funciones límbicas (atención, aprendizaje, memoria, motor, decisión, planificación y emoción) (Lacaille & Schwartzkroin, 1988).

A lo largo de la vida, los cuerpos mamilares se adaptan a los cambios ambientales y fisiológicos, pero sus neuronas y conexiones son susceptibles a dañarse en función de factores como el alcoholismo crónico y la TD (Yu et al., 2021) así como por traumas, accidentes cerebrovasculares o tumores (Krill & Harper, 2012). Esta degeneración neuronal o de proyecciones de los cuerpos mamilares causa amnesia anterógrada de forma

independiente o acompañada de síntomas como comportamiento imprudente, motivación reducida o confabulación (Thomas et al., 2011).

Hipótesis

La presencia de alteraciones morfológicas en los cuerpos mamilares en imágenes radiológicas está asociada al SK, por lo que su visualización puede constituir un elemento fundamental en el diagnóstico y seguimiento del WKS.

Objetivos

El principal objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la presencia de alteraciones morfológicas en los cuerpos mamilares en pacientes con Síndrome de Korsakoff (SK).

Como objetivos secundarios, se han establecido los siguientes:

- Determinar si los hallazgos encontrados son debidos al alcoholismo crónico y si estos son signos patognomónicos para el SK.
- Comprobar la presencia de variaciones anatómicas en estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento de la memoria.
- Valorar las alteraciones metabólicas halladas en sujetos sanos en comparación con las de alcohólicos crónicos con SK.
- Comparar los resultados obtenidos por pruebas de imagen entre sujetos sanos, personas alcohólicas y pacientes diagnosticados de SK.
- Considerar si la psicosis de Korsakoff manifiesta anomalías estructurales asociadas con la demencia o con el Síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS).

Métodos

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada en materia de neuroanatomía. Para su elaboración, se han seguido las directrices de la declaración PRISMA (Moher et al., 2009; Urrútia & Bonfill1, 2013) para la correcta ejecución de revisiones sistemáticas. A continuación, se detallará el proceso de realización de búsqueda bibliográfica en sus distintas fases (*Figura 2*).

Búsqueda inicial

Las primeras búsquedas se realizaron en diciembre de 2021 combinando los términos “korsakoff syndrome” y “mammillary bodies” en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y ClinicalTrials. Posteriormente, se amplió combinando el uso de los operadores booleanos AND y OR según conviniera de los términos “wernicke encephalopathy”, “memory”, “MR”, “FMRI”, “TAC”, “PET” y “alcohol”. Estas

búsquedas arrojaron una cantidad considerable de resultados que nos dieron una visión global de la amplitud de la temática. Dado que los resultados aportados por ClinicalTrials fueron escasos y no aportaron ningún estudio de interés, se decidió su eliminación de la búsqueda sistemática.

Búsqueda sistemática

La búsqueda sistemática se realizó nuevamente en diciembre de 2021 en PubMed y ScienceDirect. La combinación de términos que arrojó mejores resultados en ambos buscadores fue “korsakoff syndrome AND mammillary bodies”. En concreto, de la primera búsqueda avanzada se obtuvieron un total de 101 artículos, 77 de los cuales pertenecían a la base de datos PubMed, correspondiendo los 24 restantes a ScienceDirect. Después de eliminar 9 artículos duplicados, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, y sólo con la lectura del título, se consideraron adecuados 26 artículos. Se procedió a leer el resumen y, a partir de esta lectura, se descartaron 21 artículos, por tratarse de revisiones sistemáticas (9), centrarse en estudios de un solo caso (6), por no tratarse de estudios de caso-control (3), por ser reseñas de libros o enciclopedias (2) y por realizarse con muestras no humanas (1). Finalmente se consiguieron 5 artículos sobre los que realizar la revisión sistemática, publicados entre 1996 y 2012, todos ellos en lengua inglesa.

Criterios de elegibilidad de estudios

Como criterios de inclusión se establecieron los siguientes:

- Que se trate de estudios casos-control.
- Que se trate de estudios empíricos.
- Que la muestra de estudio sean personas.
- Que usen técnicas de neuroimagen para detectar regiones cerebrales.
- Que se centre en los cuerpos mamilares.
- Que trate sobre el síndrome de Korsakoff.

Como criterios de exclusión se establecieron los siguientes:

- Que se trate de estudios de caso único.
- Que la muestra de estudio sea animal.
- Que se trate de reseñas de libros o capítulos de enciclopedias.
- Que sean revisiones sistemáticas.
- Que no aborde la patología a estudio.
- Que no se centre en la zona anatómica de interés.

Evaluación riesgo de sesgos

Para evaluar el riesgo de sesgos de los artículos sobre los que se realizará la revisión sistemática, se han empleado la New Castle – Ottawa Scale (NOS) [[Anexo 1](#)] para estudios observacionales, concretamente de casos-control en la ([Tabla 1](#)) y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [[Anexo 2](#)] en la ([Tabla 2](#)).

Tabla 1. New Castle - Ottawa Scale (NOS)

Estudios	Selección (S)	S	S	S	Comparabilidad (C)	C	Exposición (E)	E	E	Score	Conclusión
	1	2	3	4	1	2	1	2	3		Riesgo de sesgos
Shear et al.	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Bajo riesgo
Visser et al.	*	*	*	*	*	*		*	*	8	Bajo riesgo
Jauhar et al.	*	*			*		*	*	*	6	Alto riesgo
Reed et al.	*	*		*	*	*	*	*	*	8	Bajo riesgo
Pitel et al.	*	*		*	*	*	*	*		7	Bajo riesgo

> 0 = 7 → indica bajo riesgo de sesgo
 < 7 → indica alto riesgo de sesgo

Tabla 2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Estudios	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.10	1.11	2.1	2.2	2.3	2.4
Shear et al.	Sí	Sí	Sí	Casos: 42 Controles: 33	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	++	Sí	Sí	Bajo riesgo sesgos
Visser et al.	Sí	Sí	Sí	Casos: 26 Controles: 13	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	++	Sí	Sí	Bajo riesgo sesgos
Jauhar et al.	Sí	NC	Sí	Casos: 4 Controles: 4	No	No	Sí	No	Sí	NC	No	0	Sí	Sí	Alto riesgo sesgos
Reed et al.	Sí	Sí	Sí	Casos: 12 Controles: 20	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	+	Sí	Sí	Bajo riesgo sesgos
Pitel et al.	Sí	Sí	Sí	Casos: 45 Controles: 25	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	++	Sí	Sí	Bajo riesgo sesgos

Resultados

El diagrama de flujo ([Figura 2](#)) que resume la metodología aplicada para la selección de los estudios de esta revisión sistemática.

Con los trabajos seleccionados se ha elaborado una tabla donde se resumen las características principales de cada estudio para, posteriormente, exponer los diferentes artículos y sus respectivos resultados que, finalmente, nos permitirán extraer las conclusiones de interés (*Tabla 3*).

Figura 2.. Diagrama de flujo PRISMA en cuatro niveles (Moher et al., 2009; Urrútia & Bonfill1, 2013)

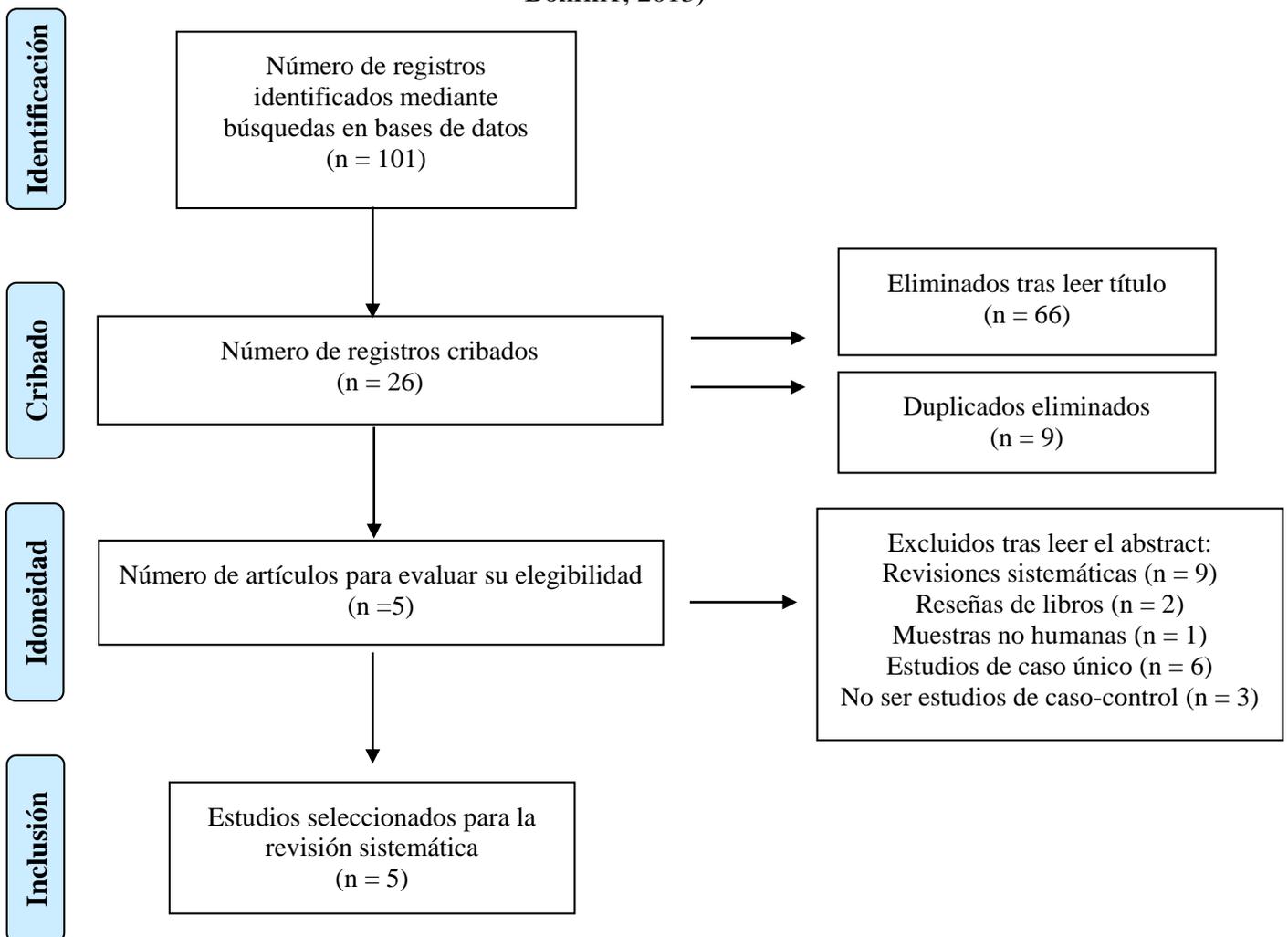


Tabla 3. Resumen de los artículos revisados

Autores	Objetivo	Muestra	Métodos	Resultados	Conclusiones
(Shear et al., 1996)	Examinar si la contracción en los cuerpos mamilares y el cerebelo está presente de forma consistente en alcohólicos crónicos amnésicos y si el grado de anomalía en ellos difiere entre los alcohólicos no amnésicos y los controles saludables.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 33 alcohólicos sin amnesia (AL). ▪ 9 alcohólicos con amnesia (SK) separados según tengan demencia (KS-DEM) o amnesia (KS-AMN). ▪ 20 controles sanos (CS). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Criterios Diagnósticos de Investigación (RDC) para seleccionar CS y AL ▪ Entrevista de detección psiquiátrica (SADS-L). ▪ AL y CS recibieron la Escala de Memoria Wechsler (WMS) original, SK el WMS-R y para KS-AMN y KS-DEM el test de U Mann-Whitney. ▪ RMN con escáner GE Signa 1.5 Tesla siguiendo protocolos para cortes coronales, axiales y sagitales. ▪ Análisis Kruskal-Wallis para comparar los 3 grupos según las calificaciones de los cuerpos mamilares, vermis y hemisferios cerebelosos. ▪ Pruebas no paramétricas (Mann-Whitney U y χ^2) para examinar las diferencias entre grupos. ▪ Coeficiente de correlación Spearman para examinar interrelaciones entre las tres regiones cerebrales. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En los cuerpos mamilares CS tuvo calificaciones más bajas que los grupos de AL y SK (mayor contracción). ▪ En los hemisferios cerebelosos y vermis cerebeloso SK y AL recibió calificaciones más anormales que el CS. ▪ No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes (AL y SK). ▪ No hubo diferencias significativas entre KS-DEM y KS-AMN. ▪ Cuatro pacientes SK, uno con KS-AMN y otro con KS-DEM recibieron calificaciones normales. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con SK muestran contracción de los cuerpos mamilares y del cerebelo. ▪ SK y AL muestran una mayor dismorfología que CS. ▪ Los cambios estructurales observados en AL no se pueden explicar solo en función del envejecimiento. ▪ Las alteraciones morfológicas pueden ser indicadores de SK, pero no signos patognomónicos. ▪ La pérdida de volumen visualizable en los cuerpos mamilares no es necesaria para desarrollar SK.
(Visser et al., 1999)	Investigar la relación entre la amnesia anterógrada y la atrofia de las estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento de la memoria en el síndrome de Korsakoff.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 sujetos con síndrome de Korsakoff (SK). ▪ 13 sujetos con alcoholismo crónico sin síndrome de Korsakoff (AL). ▪ 13 sujetos de control (CS). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo Rey (RAVLT) para evaluar la amnesia anterógrada. ▪ Escala Wechsler para medir inteligencia y con el Groninger intelligence test (GIT) en pacientes y controles, respectivamente. ▪ RMN volumétrica 3D y un escaneo de recuperación de inversión (IR), utilizando una función semilla para medir el tercer ventrículo. ▪ Los datos se transfirieron a una estación de trabajo SUN y las estructuras se midieron con ShowImage ▪ Coeficiente de correlación de Pearson. ▪ Los datos se analizaron utilizando SPSS para Macintosh 4.0. Los datos categóricos se analizaron mediante una prueba X^2. ▪ Comparaciones de datos continuos con una prueba t de Student y con la regresión lineal se analizó la relación entre la memoria y el volumen cerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los sujetos con SK tuvieron un volumen reducido del hipocampo, los cuerpos mamilares y el tálamo en comparación con AL y CS. ▪ El giro parahipocampal fue más pequeño tanto en el grupo SK como en AL, pero no en CS. ▪ El tercer ventrículo tendió a ser un más grande en el grupo alcohólico. ▪ La correlación del coeficiente entre el retraso en el recuerdo y el volumen cerebral fue significativa solo para el tercer ventrículo. ▪ El deterioro de la retirada tardía se correlacionó con el volumen del tercer ventrículo en SK. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La RMN mostró que el volumen de varias estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento de la memoria disminuyó en SK. ▪ La amnesia anterógrada en el SK está asociada con la atrofia de los núcleos mediales del tálamo, pero no con la atrofia de los cuerpos mamilares, el hipocampo o el giro parahipocampal. ▪ La reducción de los cuerpos mamilares no se correlacionó ni con la gravedad de la amnesia anterógrada ni con su aparición.

<p>(Jauhar & Montaldi, 2000)</p>	<p>Identificar si pacientes con síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS) y psicosis de Korsakoff (SK) son entidades distintas, estudiando perfiles neuropsicológicos, anomalías estructurales y funcionales en ambas poblaciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 pacientes con WKS. ▪ 4 pacientes con dependencia al alcohol, pero sin WKS. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test neuropsicológicos para investigar si había diferentes deterioros entre pacientes con y sin WKS. ▪ Pruebas de batería de memoria para identificar el grado y la naturaleza del deterioro. ▪ RMN Tesla 1.5 3D para analizar volumétricamente las estructuras cerebrales. ▪ Imágenes de tomografía computarizada (SPECT) para evaluar anomalías en el flujo sanguíneo cerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los detalles demográficos, clínicos y neuropsicológicos no mostraron diferencias significativas en los grupos. ▪ RMN señaló cuerpos mamilares atróficos con atrofia giral generalizada. ▪ Las anomalías talámicas, fueron las mismas en todos los grupos. ▪ El análisis volumétrico de RMN fue normal. ▪ El flujo sanguíneo cerebral mostró diferencias en los 8 pacientes en comparación con los sanos, pero no entre ambos grupos de pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La falta de deterioro intelectual, sin diferencias entre inteligencia pre y post-mórbida en los grupos, es consistente con WKS, a diferencia de la demencia, donde se ahorra el funcionamiento intelectual. ▪ Las anomalías estructurales y funcionales son las mismas en cada grupo, diagnósticas de SK. ▪ Pacientes con inicio insidioso de SK no manifiestan anomalías estructurales asociadas con la demencia, sino similares al WKS.
<p>(Reed et al., 2003)</p>	<p>Informar de los hallazgos encontrados por Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa en pacientes con Síndrome de Korsakoff (SK).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 pacientes con amnesia derivada del SK ▪ 20 sujetos sin enfermedad derivada del alcohol. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pruebas de antecedentes neuropsicológicos para estimar el coeficiente intelectual premórbido, el actual y el índice de atención/concentración de los casos y controles. ▪ RMN con análisis volumétrico y PET tras administras 18-fluorodesoxiglucosa. ▪ Herramienta de segmentación interactiva y semiautomática para definir los límites de las estructuras cerebrales. ▪ El enfoque de la región de interés (ROI) y el mapeo estadístico paramétrico (SPM) fueron los métodos analíticos para PET. ▪ El análisis de imágenes PET se realizó en una estación de trabajo SUN SPARC. ▪ El efecto de la varianza interindividual se eliminó utilizando el análisis de covarianza voxel por voxel (ANCOVA). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Según los datos de rCMRglc no se encontraron diferencias entre ambos grupos en ninguna región cerebral muestreada. ▪ La corteza occipital rCMRglc tampoco mostró diferencias entre ambos grupos. ▪ Atrofia del cuerpo talámico y cuerpos mamilares en pacientes SK. ▪ Atrofia del lóbulo frontal con preservación del lóbulo temporal medial. ▪ Hipometabolismo cortical frontal en SK, incluida la corteza cingulada anterior. ▪ No hubo evidencia de hipometabolismo ni en el tálamo ni en las regiones temporales mediales en el grupo SK. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El hipometabolismo no es un reflejo de la atrofia estructural. ▪ Usando el metabolismo occipital como covariable los patrones de hipometabolismo frontotemporal se atribuyen a la atrofia frontal. ▪ Usando la materia blanca como covariable hubo hipometabolismo en regiones diencefálicas, retroesplénicas y temporales mediales, más amplias en el neocórtex frontal y temporal en análisis de ROI. ▪ Utilizando la corteza occipital como covariable, hubo hipermetabolismo de la sustancia blanca en SK que

				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipermetabolismo bilateral de la sustancia blanca más marcado en el lóbulo frontal, donde las diferencias con los controles fueron significativas. ▪ Hipometabolismo en materia gris diencefálico-límbica medial temporal, retrosplenial, cortical, subcortical y frontotemporal en SK. 	<p>involucró a las regiones frontotemporales.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El hipermetabolismo de la sustancia blanca podría incluir procesos inflamatorios agudos, proliferación glial o daño a la materia blanca.
(Pitel et al., 2012)	<p>Comparar las anomalías cerebrales estructurales en pacientes alcohólicos sin KS (AL) de las específicas del Síndrome de Korsakoff (KS).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 pacientes alcohólicos con SK (KS). ▪ 34 pacientes alcohólicos sin SK (AL). ▪ 25 sujetos de control sanos (CS). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RMN en T1 y análisis con caja de herramientas VBM5 implementada en el software de mapeo paramétrico estadístico (SPM5) en 2 diseños factoriales completos (para materia gris y blanca) usando edad y sexo como covariables. ▪ Los volúmenes de materia gris y blanca se compararon utilizando un enfoque basado en voxel. ▪ Representación 3D de la región cerebral y los resultados de las comparaciones para los grupos de materia gris y blanca que diferencian AL y KS. ▪ Primero examinaron regiones con volumen reducido en cada grupo de pacientes en comparación con CS. ▪ Luego realizaron un análisis conjunto de las 2 comparaciones anteriores (AL y CS, y KS y CS) para revelar anomalías compartidas. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tálamo medial, cuerpos mamilares y cuerpo caloso se dañaron más gravemente en KS que en AL ▪ En la materia gris daño generalizado en AL y KS en comparación con CS, déficits de volumen en parte medial del tálamo, cuerpos mamilares e ínsula izquierda. ▪ Déficits de volumen de materia blanca en AL y SK en comparación con CS. ▪ Déficits de volumen de materia blanca en AL y SK, en cuerpo caloso, pedúnculos cerebelosos y bilateral en fórnix y cíngulo. ▪ Daño cerebral en el cuerpo caloso, pero anomalías en la radiación talámica izquierda solo en SK. ▪ El circuito de Papez se dañó más gravemente en KS que en AL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las similitudes en la distribución regional y la gravedad del daño cerebral en AL y KS confirmaron los efectos neurotóxicos generalizados directos o indirectos (deficiencias dietéticas) del consumo crónico de alcohol en las estructuras cerebrales ▪ La afectación por igual del circuito frontocerebeloso en AL y KS justificó patrones similares de déficits de memoria de trabajo y ejecutiva en ambos grupos. ▪ La principal característica neuropsicológica que distingue a KS de AL es la gravedad de la amnesia.

La población a analizar en uno de los estudios (Reed et al., 2003) estuvo compuesta por controles sanos y casos de alcohólicos crónicos con SK, al igual que en el resto de estudios (Pitel et al., 2012; Shear et al., 1996; Visser et al., 1999), con la particularidad de que estos últimos añadieron un grupo más de casos compuesto por sujetos con alcoholismo crónico, pero sin SK; mientras que el último (Jauhar & Montaldi, 2000) contó con una muestra constituida por pacientes con dependencia al alcohol, teniendo WKS la mitad de ellos (Tabla 4).

Tabla 4. Muestra de participantes de cada estudio

	Shear et al.	Visser et al.	Jauhar et al.	Reed et al.	Pitel et al.
Casos	42	26	4	12	45
Controles	20	13	4	20	25

De forma general, los criterios de exclusión que se impusieron para la obtención de la muestra fueron la presencia de antecedentes de trastornos psiquiátricos, patologías neurológicas, enfermedades o lesiones que pudieran afectar al SNC, déficits intelectuales, deterioros cognitivos, historia de abuso o dependencia de sustancias distintas al alcohol, uso de medicamentos psicotrópicos, prótesis metálicas que impidieran la correcta interpretación de las pruebas de imagen y abstinencia enólica en el momento de estudio. Todos los participantes aportaron su consentimiento informado por escrito.

Los sujetos de control sanos fueron elegidos de la población general para coincidir con los pacientes alcohólicos no amnésicos en rangos de edad, siendo excluidos si tenían antecedentes de dependencia al alcohol, de trastorno médico o psiquiátrico significativo o de abuso de sustancias, así como si estaban tomando medicamentos de forma regular o si cumplían con criterios diagnósticos de alcoholismo. (Shear et al., 1996) sometieron a todos los pacientes a una entrevista de detección psiquiátrica (SADS-L) para confirmar que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, pues todos presentaban una amplia historia de dependencia al alcohol verificada en sus informes médicos o bien a través de una entrevista con un miembro de su familia. En el estudio de (Visser et al., 1999) agruparon a la muestra, según la edad, el sexo y la educación. Se estimó la duración del consumo indebido de alcohol a partir de los antecedentes del paciente y de otra persona informada examinando las historias clínicas. Se objetivó que no existían diferencias en la duración del abuso enólico entre los pacientes con SK y los sujetos con alcoholismo crónico. Estos pacientes fueron diagnosticados por un equipo multidisciplinario y reclutados de departamentos especializados en salud mental, al igual que los casos

seleccionados por (Reed et al., 2003) quienes provenían de una clínica de neuropsiquiatría y trastornos de la memoria donde la memoria estaba afectada desproporcionadamente a cualquier otro déficit cognitivo.

En un estudio se incluyeron únicamente a pacientes diagnosticados de dependencia al alcohol basándose en la ICD-10 (Jauhar & Montaldi, 2000), mientras que en otro trabajo (Pitel et al., 2012) los sujetos eran pacientes hospitalizados que fueron reclutados por médicos en base a los criterios DSM-IV cuando recibían tratamiento para la dependencia del alcohol. Los pacientes fueron entrevistados para especificar el tiempo que habían bebido y su consumo habitual de alcohol. Los pacientes objeto de estudio fueron sometidos a un examen neuropsicológico detallado que confirmó que el SK presentaba trastornos de memoria episódica graves en comparación con otras funciones cognitivas, por lo que, aunque todos tenían antecedentes de consumo excesivo de alcohol, debido a la amnesia fue difícil obtener una imagen precisa de sus antecedentes de consumo.

Varios estudios (Jauhar & Montaldi, 2000; Reed et al., 2003; Shear et al., 1996; Visser et al., 1999) utilizaron escalas como la “Weschler Adult Intelligence Scale Revised” (WAIS-R), la “National Adult Reading Test (NART)” y la Weschler Memory Scale Revised (WSM- R) para tener una medida de inteligencia general de la muestra y ajustar la comparabilidad de su muestra. En estos estudios se analizó el coeficiente intelectual de los sujetos y evaluó el recuerdo verbal y visual, así como el Warrington Recognition Memory Test (WRMT) para el reconocimiento verbal y visual. El grupo control de (Visser et al., 1999) también realizó el test de inteligencia Groninger, hallando que no existían diferencias significativas entre los tres grupos.

En algunos estudios (Jauhar & Montaldi, 2000; Reed et al., 2003) se utilizaron el Test de Fluidez Verbal (TFV) y el Test de Estimaciones Cognitivas (EST-I) para evaluar la función ejecutiva, así como el Test de Amnesia Retrógrada para valorar la memoria remota y la Prueba de Nomenclatura Gradual (GNT) en el caso del primero para investigar los déficits de nombres, que a menudo se manifiestan en la demencia, pero que no están presentes en WKS. (Visser et al., 1999) evaluaron la amnesia anterógrada con el retraso en la retirada de la Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo Rey (RAVLT), explicada en el [**Anexo 3**], donde no encontraron diferencias entre el grupo alcohólico y el grupo de control, pero sí en el grupo SK, que tuvo un peor desempeño.

Respecto a los datos demográficos y neuropsicológicos del estudio de (Shear et al., 1996), el grupo SK era más anciano que los grupos de alcohólicos sin amnesia (ALC) y controles sanos (NCS), que no diferían entre sí. El grupo NCS tenía más años de educación que

ALC y SK, pero los tres grupos no diferían entre sí en el coeficiente intelectual del NART, aunque el grupo SK mostró pérdida grave de memoria en relación con el estado cognitivo general. Se subclasificó a los pacientes con SK en función de si predominaba en ellos la demencia (KS-DEM) o la amnesia (KS-AMN) siguiendo medidas neuropsicológicas: como la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS), la Prueba Nacional de Lectura para Adultos (NART) y el Índice General de Memoria (GMI) de la Escala Revisada de Memoria de Wechsler (WMS-IV). La prueba de Mann-Whitney U concluyó que los subgrupos KS-AMN y KS-DEM no diferían significativamente entre sí en edad, educación o coeficiente intelectual. (Reed et al., 2003) tampoco hallaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en términos de coeficiente intelectual o en el índice de atención/concentración (WMS-R). No obstante, sí hubo diferencias muy significativas para los índices de memoria generales y retardados, además, de para tres de cada cuatro medidas frontales/ejecutivas empleadas, pero no para estimaciones cognitivas (*Tabla 5*).

Tabla 5. Fuentes y tests utilizados en el reclutamiento de sujetos y controles en los estudios seleccionados

Estudios	Obtención controles	Obtención casos	Tests empleados
Shear et al.	Comunidad	Unidad de Rehabilitación de Alcohol	WAIS-IV, NART, SADS-L, GMI, Mann-Whitney U
Visser et al.	Comunidad	Unidad de Salud Mental	WAIS, RAVLT, test de inteligencia Groninger
Jauhar et al.	No consta	No consta	WAIS-R, NART, WSM-R, WRMT, Test de Amnesia Retrógrada, TFV, EST-I, GNT
Reed et al.	No consta	Clínica de Neuropsiquiatría y Trastornos de la Memoria	WMS-R, TFV, EST-I
Pitel et al.	Comunidad	Unidad de Dependencia al Alcohol	No consta

En todos los estudios utilizaron el escáner General Electric Signa Tesla 1.5 de RMN para la obtención de imágenes radiológicas en 3D del cerebro completo y un análisis volumétrico de los datos obtenidos de las estructuras anatómicas de interés que fueron examinadas por neurorradiólogos (*Tabla 6*). Además, uno de los estudios (Jauhar & Montaldi, 2000) también utilizó SPECT para valorar el flujo sanguíneo a nivel cerebral y otro (Reed et al., 2003) recurrió a la FDG-PET para evaluar el metabolismo de materia gris y blanca.

(Shear et al., 1996) siguieron los protocolos de investigación estándar, aunque no en todos los sujetos, tal y como se explica en el **[Anexo 4]**, junto a los parámetros que siguieron para evaluar las zonas límbico-coronales, axiales y sagitales. Por su parte, en el estudio de (Visser et al., 1999) cada estructura fue medida por un evaluador que estaba ciego a toda la información clínica obtenida por RMN, cuya metodología se encuentra detallada en el **[Anexo 5]**, mientras que la de (Reed et al., 2003) en el **[Anexo 6]** y la de (Pitel et al., 2012) en el **[Anexo 7]**. Las imágenes obtenidas de los sujetos de control se informaron como normales en todos los estudios.

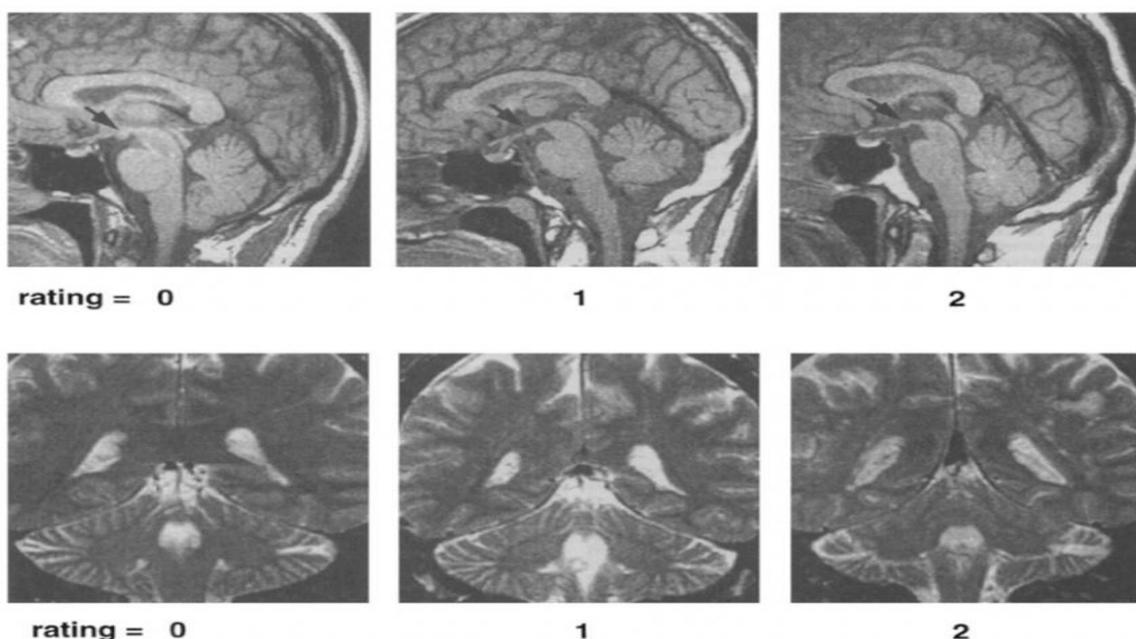
Tabla 6. Estructuras anatómicas analizadas en cada uno de los estudios de esta revisión.

Estructura analizada	Shear et al	Visser et al	Jauhar et al	Reed et al	Pitel et al
Cuerpos mamilares	X	X	X	X	X
Cerebelo	X				X
Hipocampo		X			
Giro parahipocampal		X	X		
Fórnix					X
3^{er} ventrículo		X			
Cuerpo calloso					X
Cíngulo				X	X
Tálamo		X	X	X	X
Ínsula					X
Lóbulo frontal				X	

Por una parte, (Shear et al., 1996) notificaron anomalías entre los pacientes con ALC, incluyendo un caso de cada una de los siguientes hallazgos: mielinólisis pontina central, infarto hemisférico cerebeloso periférico derecho, infarto de ganglios basales lacunares y un pequeño infarto pontino central. Por otra parte, en los pacientes con SK observaron las siguientes anomalías clínicas: siete casos tenían evidencia de anomalía en la intensidad de la señal periventricular indicativa de isquemia o desmielinización de la sustancia blanca; tres tenían atrofia de los cuerpos mamilares; tres isquemia o lagunas en los ganglios basales o protuberancia; uno tenía una lesión talámica izquierda, uno tenía ventrículos laterales y tercero dilatados (hidrocefalia comunicante) y uno tenía una masa supraselar de línea media. Ningún paciente o sujeto de control fue excluido, pero la masa supraselar en un paciente con SK impidió la visualización clara de sus cuerpos mamilares, excluyendo así la clasificación de estas estructuras.

En el estudio de (Shear et al., 1996) se desarrollaron escalas de calificación de tres puntos para los cuerpos mamilares, hemisferios cerebelosos y vermis cerebeloso (*Figura 3*), de manera que para los cuerpos mamilares una puntuación de 0 significaba que se veían bien y eran normales, un 1 que eran ligeramente menos redondeados y 2 eran casi aplanados o inapreciables; mientras que para los hemisferios y el vermis cerebeloso, una puntuación de 0 y 1 también se consideraba normal, representando que el surco cerebeloso no estaba ensanchado o de forma ligera, respectivamente, y 2 era un resultado anormal al visualizar fisuras abiertas o el surco prominente.

Figura 3. Escalas de calificación para los cuerpos mamilares, hemisferios cerebelosos y vermis cerebeloso



Los análisis iniciales de Kruskal-Wallis compararon los tres grupos (ALC, AMN y NCS) en términos de las calificaciones de los cuerpos mamilares, hemisferios cerebelosos y vermis cerebeloso. En este estudio, ALC y SK recibieron puntuaciones significativamente más altas (mayor contracción y, por tanto, anormalidad) que NCS ($p < 0.001$). Las estadísticas de Mann-Whitney U indicaron que NCS recibió calificaciones significativamente más bajas (es decir, más normales) que los grupos de ALC ($p < 0,001$) y KS ($p < 0,03$). Respecto a los hemisferios cerebelosos, ALC y SK recibieron calificaciones significativamente más anormales que el NCS en el test ómnibus ($p < 0.05$), pues ALC recibió puntuaciones más anormales que NCS ($p < 0,02$), al igual que KS ($p < 0.10$). En el vermis cerebeloso se mantuvo el mismo patrón debido a una diferencia significativa ($p < 0.002$) entre ALC y NCS ($p < 0.001$) y SK con NCS ($p < 0.07$). No se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes (ALC y SK) en ninguna de las regiones estudiadas.

Las comparaciones complementarias con χ^2 no detectaron diferencias significativas entre las calificaciones de los subgrupos KS-DEM y KS-AMN para los cuerpos mamilares, hemisferios cerebelosos o vermis cerebelosos. Cuatro de los ocho pacientes SK y dos (un paciente con KS-AMN y otro con KS-DEM) recibieron calificaciones en rango de normalidad.

(Shear et al., 1996) realizaron coeficientes de correlación de Spearman (Tabla 7) entre las calificaciones de las regiones cerebrales de cada grupo de pacientes, de forma que si $\rho = 0$ implicaría una correlación nula, pero cuanto más se acerca ρ a la unidad = 1, más grande y perfecta será la correlación, sucediendo lo contrario cuanto más se aproxime ρ al valor de -1.

Tabla 7. Coeficientes de correlación de Spearman obtenidos en el estudio de Shear et al.

Grupos de pacientes	Cuerpos mamilares y hemisferios cerebelosos	Cuerpos mamilares y vermis cerebeloso	Vermis y hemisferios cerebelosos
ALC	$\rho=0.10, p=0.56$ NO RELACIÓN	$\rho=0.19, p=0.30$ NO RELACIÓN	$\rho=0.71, p<0.001$ SÍ RELACIÓN
SK	$\rho=-0.16, p=0.70$ NO RELACIÓN	$\rho=0.14, p=0.75$ NO RELACIÓN	$\rho=0.80, p<0.01$ SÍ RELACIÓN

Tanto dentro del grupo de ALC como de SK las calificaciones de los cuerpos mamilares no se correlacionaron con los hemisferios cerebelosos o con el vermis, pero las dos

regiones cerebelosas sí estuvieron interrelacionadas. Aunque no fue su región de estudio, también detectaron desproporciones en cuanto a la pérdida de volumen del tálamo, región temporal y orbitofrontal, sin aportar datos más específicos.

(Visser et al., 1999) determinaron primero qué estructuras cerebrales eran significativamente diferentes entre SK y ALC. Luego correlacionaron el volumen de las estructuras que eran diferentes en SK con la gravedad de la amnesia anterógrada en estos pacientes. Midieron el volumen del hipocampo, el giro parahipocampal, los cuerpos mamilares, el tálamo y también el del tercer ventrículo puesto que la dilatación de esta estructura puede reflejar la atrofia de los núcleos de la línea media del tálamo, incluido el núcleo mediodorsal **[Anexo 8]**.

Las correcciones obtenidas gracias al coeficiente de correlación de Pearson entre la primera y la segunda medición del hipocampo, giro parahipocampal, tercer ventrículo, tálamo, cuerpos mamilares y área intracraneal indicaron un alto nivel de acuerdo intraevaluador para todas las mediciones.

Respecto a los volúmenes cerebrales, (Visser et al., 1999) observaron una disminución del 6% del hipocampo, del 29% de los cuerpos mamilares y del 10% del tálamo en pacientes con SK en comparación con el grupo de control y el grupo alcohólico. El giro parahipocampal era un 5% más pequeño en el grupo SK, pero también en el grupo alcohólico. Sin embargo, el tercer ventrículo aumentó un 72% en comparación con el grupo de control y un 38% al compararlo con el grupo alcohólico, siendo un 25 % más grande en el grupo alcohólico que en el grupo de control.

(Jauhar & Montaldi, 2000) evaluaron las anomalías funcionales con la medición de los patrones de flujo sanguíneo cerebral utilizando imágenes de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) utilizando Tc99m HMPAO (hexametilpropilenoamina oxima-ceretec). Para controlar la actividad mental, a todos los participantes se les dio una tarea de memoria semántica dentro de la capacidad de los pacientes con SK que no comprometía su función de memoria deteriorada, sino que era compatible con su función ahorrada. Compararon los patrones de flujo sanguíneo cerebral con 10 sujetos sanos emparejados por edad que llevaron a cabo la misma tarea.

Los detalles demográficos y los perfiles clínicos de los pacientes no mostraron diferencias significativas en los dos grupos aparte de la diferenciación previa en WKS y no WKS. La evaluación neuropsicológica, incluidas las funciones intelectuales y de memoria, tampoco mostró diferencias entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo, la clara evidencia del deterioro de la función de la memoria en ambos grupos con amnesia asociada y con

ausencia de cualquier deterioro intelectual confirmó que los dos grupos sufrían de SK en lugar de demencia. En cuanto a la memoria remota, otro aspecto de la función cerebral conocido por estar deteriorado en WKS, ambos grupos mostraron un claro emparejamiento y siguieron el mismo patrón temporal en términos de memoria de la década para el reconocimiento de nombres y eventos famosos.

Los informes de RMN de (Jauhar & Montaldi, 2000) señalaron cuerpos mamilares atróficos con evidencia también de atrofia giral generalizada. Las anomalías talámicas fueron las mismas en todos los grupos y el análisis volumétrico de la RMN mostró unos valores normales en áreas de interés (núcleo caudado, lóbulo temporal, hipocampo, parahipocampo y hemisferios cerebrales) en comparación con 100 cerebros de control, sin especificar en ningún caso en qué consistían dichas alteraciones o patrones de normalidad.

Las medidas del flujo sanguíneo cerebral mostraron diferencias significativas en los ocho pacientes con SK en comparación con sujetos sanos, sobre todo en las regiones temporales anteriores bilateralmente que se extendieron a los lóbulos parietales. No obstante, especificaron si se trataban de un aumento o disminución de la perfusión. Las comparaciones del flujo sanguíneo entre los dos grupos de pacientes no mostraron ninguna diferencia significativa, lo que sugiere que las anomalías funcionales subyacentes son las mismas en cada grupo.

Por tanto, el análisis de (Jauhar & Montaldi, 2000) de los dos subgrupos (pacientes con WKS y pacientes que tenían antecedentes clínicos de SK insidiosa sin características documentadas de WE) no mostró una evidencia significativa de disuasión intelectual ya que todos los pacientes se vieron afectados en todas las medidas de la memoria, sin diferencias en el área de rendimiento cognitivo, incluida la memoria. Todos los pacientes mostraron un patrón de daño estructural consistente con un diagnóstico de SK. Los dos grupos no pudieron distinguirse en términos de anomalías estructurales ni funcionales subyacentes, extendiéndose desde el frontal hasta la corteza temporal y parietal; y tampoco hubo diferencias en el patrón de flujo sanguíneo cerebral entre ambos grupos.

Un neurorradiólogo ciego al estado de sujeto o control de cada participante calificó el volumen de los cuerpos mamilares en el estudio de (Reed et al., 2003) como "normal", "pequeño pero visible" y "no visible". La fiabilidad entre evaluadores dentro de los controles para todo el volumen cerebral por la correlación intraclase fue de 0,96, $p < 0,0001$ con un error medio del 2,4%.

En relación con los controles, los pacientes con SK mostraron una pérdida significativa de volumen en el lóbulo frontal izquierdo y derecho, pero no difirieron de los controles en términos de lóbulo temporal medial izquierdo y derecho o volúmenes de lóbulo temporal anterolateral. Con respecto a las mediciones diencefálicas, hubo atrofia talámica en pacientes de SK en términos de área talámica izquierda, derecha y total, y también en términos de un "índice talámico" (la relación entre el área talámica y el tercer volumen del ventrículo). Además, en nueve de los doce pacientes de SK se observaron unos cuerpos mamilares atrofiados, siendo estos no visibles en los tres restantes.

Las imágenes de la distribución cerebral obtenidas por FDG-PET se adquirieron utilizando una cámara PET CTI ECAT 951R **[Anexo 9]**. El análisis de imágenes se realizó en una estación de trabajo Sun SPARC utilizando software de análisis de imágenes que muestrearon utilizando regiones circulares de interés (ROI) de 6 mm de diámetro. Con referencia al Atlas Talairach (Lancaster et al., 2000), en total se colocaron 206 ROI en cada imagen, se lateralizaron y agruparon en 26 regiones cerebrales **[Anexo 10]**. Como medida de fiabilidad entre evaluadores, dos personas muestrearon las imágenes obtenidas por PET, obteniendo un coeficiente de correlación intraclase de $r = 0,86$, lo que indicó una alta fiabilidad.

(Reed et al., 2003) eligieron la corteza occipital como región de referencia por la ausencia de informes de su participación en el SK y por no hallar diferencias significativas en el metabolismo occipital en sujetos con valores metabólicos verdaderos. En un análisis posterior de la materia gris, se utilizó la materia blanca como región de referencia. Las imágenes FDG-PET se analizaron más a fondo utilizando los programas de mapeo estadístico paramétrico, SPM95 y SPM96, implementado en Matlab 4.2c **[Anexo 11]**.

El efecto de la varianza interindividual se redujo utilizando el análisis de covarianza voxel por voxel (ANCOVA) con el valor de absorción media de la corteza occipital o absorción de materia blanca obtenido del análisis de ROI como covariable de referencia. No se realizó ningún análisis de covarianza en el análisis de los hallazgos de las Tasas metabólicas cerebrales regionales para la glucosa (rCMRglc).

Según los datos aportados por las rCMRglc corregidas no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las regiones cerebrales muestreadas. La corteza occipital rCMRglc tampoco mostró diferencias entre ambos grupos, lo que indicó que la expresión de resultados para todo el grupo en relación con la actividad occipital fue una maniobra válida.

Los análisis del ROI, utilizando los resultados de la absorción de FDG, mostraron un hipometabolismo significativo en el retrosplenio en el grupo SK y una reducción del metabolismo cortical frontal en los pacientes de SK, incluida la corteza cingulada anterior. Un análisis posterior sugirió que esto se debió principalmente a 4 pacientes de SK que diferían significativamente de los 8 restantes en términos de metabolismo frontal total con ROI. También se señaló que no hubo evidencia de hipometabolismo ni en tálamo ni en regiones temporales mediales en el grupo SK. Finalmente, hubo pruebas de hipermetabolismo de la sustancia blanca más marcado en el lóbulo frontal, donde las diferencias con los controles fueron más significativas.

Los mapas de proyección de intensidad máxima (SPM) sagital, coronal y transversal ilustraron las áreas de aumento o disminución de la actividad metabólica. La actividad occipital se introdujo como covariable de referencia en ANCOVA. Estas regiones involucraron bilateralmente las extensiones de materia blanca de los lóbulos frontales y temporales, evitando los ventrículos y sin involucrar a las regiones corticales **[Anexo 12]**. Teniendo en cuenta las intercorrelaciones entre las medidas PET del metabolismo y las medidas de volumen de la RMN en las regiones cerebrales equivalentes en el grupo SK, a pesar del pequeño tamaño de la muestra ($n = 12$), hubo correlaciones significativas en el test de intercorrelaciones cognitivas en las regiones frontal derecha, frontal total y talámica izquierda, así como tendencias no significativas en otros lugares. Sin embargo, las correlaciones fueron mínimas en las regiones temporales talámicas y mediales derechas, lo que indica que el hipometabolismo no refleja simplemente la atrofia estructural. De hecho, hubo relativamente pocas correlaciones significativas entre las PET y las medidas cognitivas.

Dada la tendencia a reducir el metabolismo occipital corregido en pacientes con SK y las grandes diferencias de materia blanca, (Reed et al., 2003) examinaron el metabolismo regional de la materia gris utilizando sustancia blanca como covariable en el análisis de SPM hubo evidencia de hipometabolismo diencefálico/talámico en pacientes de SK, en línea con los hallazgos de atrofia talámica y de los cuerpos mamilares en RMN y la neuropatología subyacente conocida. También hubo hipometabolismo temporal retrosplenial y medial.

Usando el metabolismo de la sustancia blanca como covariable, hubo evidencia de hipometabolismo frontotemporal más generalizado en el ROI, pero no en el análisis de SPM. En el estudio de RMN el volumen temporal medial no difirió de los controles, lo que indicó que este cambio metabólico no era reflejo de la atrofia cerebral subyacente.

Usando la corteza occipital como covariable, hubo evidencia clara de hipermetabolismo generalizado de la sustancia blanca en el grupo SK, lo que involucró a las regiones frontotemporales. El metabolismo temporal medial fue normal, aunque hubo hipometabolismo retroesplénico en el ROI. Sin embargo, la actividad metabólica en FDG-PET no se redujo al utilizar la corteza occipital como covariable.

Sin embargo, al utilizar el metabolismo occipital como covariable los cambios frontotemporales se atribuyeron únicamente a 4 pacientes, lo que sugirió que esta era una correlación variable del trastorno. Además, hallaron correlaciones significativas entre la puntuación de las estimaciones cognitivas y la absorción frontal orbitomedial total y derecha, pero no con la absorción frontal orbitomedial izquierda. También hubo correlaciones entre el índice de memoria retardada y la absorción frontal orbitomedial y frontal medial. No hubo correlaciones significativas con el metabolismo temporal medial. Los cambios metabólicos frontales en el grupo SK se correlacionaron con las medidas de RMN del volumen cerebral frontal, por lo que hallaron que había un grado variable de hipometabolismo frontal en el SK que se asoció con la gravedad de la atrofia frontal. El hipometabolismo temporal, frontal y medial retroesplénico se interpretó como una consecuencia secundaria a la neuropatología diencefálica subyacente debido a la neuropatología conocida y a los hallazgos de RMN [**Anexo 13**]

Los datos preprocesados se analizaron en SPM5 en dos diseños factoriales completos (para materia gris y blanca pendiente) utilizando la edad y el género como covariables. Primero se examinaron regiones con volumen reducido en cada grupo de pacientes en comparación con las de CS. Luego se realizó un análisis conjunto de las 2 comparaciones anteriores ($AL < CS$ y $KS < CS$) que reveló anomalías cerebrales compartidas entre los grupos de pacientes. Para estos análisis utilizaron una $p < 0,05$ corregida para la tasa de descubrimiento falso (FDR).

También se evaluó la existencia de daño cerebral significativamente mayor en KS que en AL (dentro de las regiones dañadas en pacientes con SK en comparación con CS), por lo que valoraron el contraste KS-AL con el contraste KS-CS usando un p-valor restrictivo ($p < 0.001$) sin corregir para múltiples comparaciones. De hecho, las diferencias entre los pacientes con estas afecciones neuropsiquiátricas son más sutiles que las diferencias entre los pacientes con cada una de estas condiciones y el CS, por lo que se utiliza un umbral más permisivo para evitar resultados falsos negativos.

Cuando fue necesario, (Pitel et al., 2012) extrajeron resultados promedio dentro de grupos significativos y se realizaron pruebas de Tukey. Para todos los análisis, se utilizó un

umbral de 200 voxels También se realizó un análisis confirmatorio en subgrupos de participantes emparejados por edad con tamaños de muestra iguales.

El análisis de conjunción reveló un déficit generalizado de volumen de materia gris en pacientes con AL y SK en comparación con CS, especialmente en el córtex orbitofrontal de modo bilateral que se extiende hasta el lóbulo parietal, la corteza cingulada, la ínsula, los lóbulos temporales mediales, el tálamo, el hipotálamo y el cerebelo ($p < 0,05$). También se encontraron déficits de volumen ($KS < AL < CS$, $p < 0,01$ en todos los casos) en la parte medial del tálamo, el hipotálamo (cuerpos mamilares) y la ínsula izquierda.

Se mostraron déficits de volumen de materia blanca en pacientes con AL y con SK en comparación con CS en el cuerpo caloso, pedúnculos cerebelosos, y bilateralmente en el fórnix. Hubo efectos de daño cerebral en el cuerpo caloso ($KS < AL < CS$, $p < 0,01$ en todos los casos), pero la radiación talámica izquierda se vio afectada exclusivamente en pacientes con SK.

La comparación de materia gris y blanca basada en voxels mostró similitudes en la distribución regional y gravedad del daño cerebral en AL y SK. El circuito frontocerebeloso se vio afectado en la misma medida en AL y SK. A pesar de que se encontraron déficits graves en el circuito de Papez en ambos grupos de pacientes, este disminuyó más gravemente en SK que en AL. La radiación talámica izquierda fue la única región cerebral que se alteró exclusivamente en SK. Solamente el tálamo medial, los cuerpos mamilares y el cuerpo caloso sufrieron daños más graves en SK que en AL.

Finalmente, en la (*Tabla 8*) puede verse plasmado un resumen acerca del tipo de análisis radiológico utilizado por cada estudio y los hallazgos radiológicos adquiridos por estos.

Tabla 8. Análisis radiológico empleado por cada artículo y hallazgos obtenidos

Estudio y tipo de análisis radiológico	Hallazgos radiológicos
Shear et al: RMN escáner GE Signa Tesla 1.5	Cuerpos mamilares, hemisferios cerebelosos y vermis cerebeloso más anormales en AL y SK que en CS. Sin diferencias entre AL y SK, y tampoco entre KS-DEM y KS-AMN.
Visser et al: RMN escáner Tesla (volumétrico 3D y recuperación de inversión)	Disminución del volumen del hipocampo, cuerpos mamilares y tálamo en SK en comparación con AL y CS. Giro parahipocampal más pequeño en SK y AL. Aumento de tercer ventrículo en SK al compararlo con AL y CS (SK>AL>CS)
Jauhar et al: RMN escáner Tesla 1.5 (volumétrico 3D) y SPECT	Atrofia de cuerpos mamilares y anomalías talámicas en ambos grupos. Volumen normal de núcleo caudado, lóbulo temporal, hipocampo, parahipocampo y hemisferios cerebrales en SK al comparar con CS. Diferencias en el patrón de flujo sanguíneo cerebral de SK con CS, pero no con AL.
Reed et al: RMN escáner GE Signa Tesla 1.5 y FDG-PET	Hipometabolismo en retroesplenio, corteza frontal y corteza cingulada anterior en SK, pero no en tálamo ni regiones temporales mediales. Hipermabolismo de sustancia blanca en lóbulo frontal de SK en comparación con CS. Atrofia del cuerpo talámico, cuerpos mamilares, lóbulo frontal con preservación del lóbulo temporal medial en pacientes SK.
Pitel et al: RMN volumen en T1	Déficit de volumen bilateral desde córtex orbitofrontal hasta lóbulo parietal y corteza cingulada, ínsula, lóbulos temporales mediales, tálamo, hipotálamo (cuerpos mamilares), cerebelo, fórnix, cíngulo, cuerpo caloso y pedúnculos cerebelosos (SK>AL>CS). Radiación talámica izquierda disminuida solo en SK, circuito frontocerebeloso afectado por igual en AL y SK, y Circuito de Papez (SK>AL)

Discusión

Los estudios de casos y controles, los cuales están sujetos con mayor frecuencia a sesgos de selección, de memoria y del entrevistador. En función de la evaluación del riesgo de sesgos llevada a cabo para cada estudio solo el llevado a cabo por (Jauhar & Montaldi, 2000) obtuvo un alto riesgo de sesgos.

Los criterios de exclusión aplicados en cada estudio minimizaron los efectos potencialmente confusos de variables como la edad y los trastornos concomitantes que pueden encontrarse a menudo en sujetos con alcoholismo crónico.

El tamaño de los grupos era pequeño, sobre todo el constituido por la muestra de (Jauhar & Montaldi, 2000), lo cual pudo limitar el poder del estudio al aumentar la posible

aparición de errores aleatorios (debidos al azar) que pueden llevar a que la muestra no sea representativa y cuya solución sería aumentar el tamaño muestral de modo que la posibilidad de error aleatorio será menor.

Los estudios correlacionales en general tienen la desventaja de que no muestran relaciones causales. Por tanto, los estudios que utilizan técnicas de imagen funcional durante las pruebas neuropsicológicas pueden aumentar la comprensión del sustrato cerebral de la amnesia anterógrada en el SK.

Una limitación común ha sido que los diferentes estudios no evaluaban todas las estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento de la memoria que podrían estar asociadas con la amnesia anterógrada (Visser et al., 1999).

Los estudios más antiguos no son capaces de replicar el hallazgo de que la atrofia de los cuerpos mamilares es común en los alcohólicos sin amnesia puesto que utilizaban escalas de calificación cualitativa que son menos precisas que la volumetría (Visser et al., 1999). Por ello, el análisis volumétrico cuantitativo (siguiendo límites anatómicos) será necesario para determinar si hay cambios morfológicos más sutiles en los cuerpos mamilares presentes consistentemente en SK que permitan distinguir los pacientes amnésicos de los no amnésicos (Shear et al., 1996).

La afirmación de que el daño en los cuerpos mamilares es necesario para el desarrollo de amnesia es sostenible solo si todos los alcohólicos amnésicos muestran esta anomalía, la cual no fue objetivable al comparar pacientes de SK con sujetos de control sanos. Sin embargo, los datos *in vivo* apoyan la literatura neuropatológica y de neuroimagen existente al sugerir que los pacientes con SK muestran un exceso de contracción en los cuerpos mamilares, así como los individuos con historia de abuso crónico del alcohol (Shear et al., 1996). Por tanto, cualquier anomalía localizada en SK se produce en el contexto de una afectación extensa y generalizada debido a anomalías estructurales cerebrales características del alcoholismo crónico.

Aunque los cambios morfológicos en estas estructuras pueden ser indicadores de un posible SK, no son necesarios para el desarrollo de dicho trastorno, por lo que no pueden considerarse signos patognomónicos de esta patología. Se debe tener también en consideración la alta prevalencia de alteraciones en el grupo de pacientes con historia de alcoholismo crónico no amnésicos, por lo que estos descubrimientos no se pueden usar de forma única y confiable para establecer un diagnóstico de SK (Shear et al., 1996).

No hay evidencia de que los pacientes alcohólicos que desarrollan amnesia tengan una contracción desproporcionada en los cuerpos mamilares o del cerebelo en comparación a

la observada en los alcohólicos crónicos no amnésicos. Por lo tanto, los cambios estructurales observados en los pacientes alcohólicos no se pueden explicar solo sobre la base del envejecimiento normal (Shear et al., 1996).

Los resultados obtenidos al comparar a pacientes con SK con amnesia, o bien con demencia, mostraron que la pérdida de volumen grave y visualizable en los cuerpos mamilares no se correlacionó con la gravedad de la amnesia anterógrada (Visser et al., 1999) ni era necesaria para el desarrollo de un síndrome amnésico en pacientes alcohólicos y, por tanto, para el desarrollo de un SK (Shear et al., 1996; Visser et al., 1999).

Si bien la contracción en los hemisferios cerebelosos tendió a ir acompañada de contracción en el vermis, no hubo una relación significativa entre los cuerpos mamilares y las anomalías cerebelosas, viéndose afectado en la misma medida en ALC y SK, lo que indica patrones similares de déficits de memoria de trabajo y disfunción ejecutiva en ambos grupos (Pitel et al., 2012; Shear et al., 1996).

Los cuerpos mamilares pueden representar solo uno de los sitios en el sistema límbico que median en la pérdida de memoria declarativa en el SK ya que estos pacientes tienen una desproporcionada pérdida de volumen (en relación con los alcohólicos no amnésicos) en varias regiones cerebrales (Shear et al., 1996) tal y como mostró la volumetría en resonancia magnética de alta resolución, donde el volumen de varias estructuras cerebrales que participan en el procesamiento de la memoria disminuyó en sujetos SK (Visser et al., 1999). Solo el tálamo medial, los cuerpos mamilares y el cuerpo caloso se dañaron más gravemente en KS que en AL, lo que indica que el daño macroestructural en SK es selectivo para ciertas estructuras cerebrales (Pitel et al., 2012).

La reducción de volumen del hipocampo en el SK y disminución de tamaño del giro parahipocampal en los alcohólicos con o sin SK, así como las similitudes en la distribución regional y la gravedad del daño cerebral en AL y SK hallada en la comparación basada en voxels de materia gris y blanca puede explicarse por los efectos neurotóxicos directos o indirectos (deficiencias dietéticas) del consumo crónico de alcohol en estas estructuras cerebrales (Pitel et al., 2012; Visser et al., 1999).

La amnesia anterógrada en SK se correlacionó con el volumen del tercer ventrículo y con la afectación de los núcleos en la línea media del tálamo, pero no con la atrofia de los cuerpos mamilares, el hipocampo o el giro parahipocampal, lo que sugiere que estas lesiones son responsables de la amnesia anterógrada de estos pacientes, cuya gravedad puede depender del número de núcleos afectados (Visser et al., 1999).

La falta de deterioro intelectual sin sugerencia de una diferencia entre la inteligencia premórbida y comórbida es consistente con el WKS, a diferencia de la demencia, donde se preserva el funcionamiento intelectual (Jauhar & Montaldi, 2000).

Los pacientes que tienen inicio insidioso de SK no manifiestan anomalías estructurales asociadas con la demencia sino similares a las que presentan pacientes con WKS, por lo que el tratamiento inadecuado o subterapéutico con tiamina durante el consumo de alcohol puede resultar en que los pacientes desarrollen SK, sin manifestar, características de WE (Jauhar & Montaldi, 2000).

Las explicaciones fisiológicas para el aumento del metabolismo de la sustancia blanca podrían incluir procesos inflamatorios agudos, proliferación glial posterior a la inflamación. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que un aspecto del SK podría estar mediado por el daño dependiente de la tiamina en los tractos de materia blanca que resultan en una disfunción generalizada de la comunicación neuronal y en una desconexión entre las regiones de la materia gris. Los cambios en la sustancia blanca subcortical pueden ser comunes tanto a la dependencia del alcohol como al SK, más graves en este último (Reed et al., 2003).

Con el fin de explorar la posibilidad de que el hipermetabolismo pudiera haber surgido como un artefacto de normalización a la corteza occipital, que mostró una tendencia a valores más bajos en el grupo SK, se llevó a cabo un análisis subsidiario de normalización para la absorción de la sustancia blanca cuyos resultados demostraron un hipometabolismo cortical y subcortical generalizado, particularmente marcado en el retrosplenio, pero que también involucra al tálamo y al neocórtex frontal y temporal, así como a la materia gris temporal medial (Reed et al., 2003).

A pesar de que encontraron déficits graves en el circuito de Papez, este se dañó más gravemente en KS que en AL. La radiación talámica izquierda fue la única región cerebral que se alteró exclusivamente en KS, lo que encaja con el hecho de que la memoria episódica se ve afectada tanto en AL como en KS, pero la principal característica neuropsicológica que distingue a AL y KS es la gravedad de la amnesia (Pitel et al., 2012).

Conclusiones

A la luz de todos estos datos, se puede concluir que las alteraciones morfológicas de los cuerpos mamilares pueden ser indicadores de SK, pero no ha podido establecerse que se traten de signos patognomónicos de este síndrome.

Bibliografía

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 425–444. <https://doi.org/10.1017/S0140525X99002034>
- Akhouri, S., Kuhn, J., & Newton, E. J. (2021). Wernicke-Korsakoff Syndrome. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430729/>
- Alcoholismo y Daño Cerebral: El Síndrome de Korsakoff | Psicología y Daño Cerebral*. (2010). <http://neuropsicologica.blogspot.com/2010/03/alcoholismo-y-dano-cerebral-el-sindrome.html>
- Antonio, J. (2005a). *Introducción a la neuropsicología*. <https://www.facebook.com/rojoamanecer2.1/>
- Antonio, J. (2005b). *Introducción a la neuropsicología*. <https://www.facebook.com/rojoamanecer2.1/>
- Arts, N. J. M., Walvoort, S. J. W., & Kessels, R. P. C. (2017a). Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 2875. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130078>
- Arts, N. J. M., Walvoort, S. J. W., & Kessels, R. P. C. (2017b). Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 2875. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130078>
- Baddeley, A. (1992). Working Memory. *Science*, 255(5044), 556–559. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1736359>
- Baddeley, A., & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7(2), 212–230. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(88\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90031-0)
- Barbizet, J. (1963). Defect of memorizing of hippocampal-mammillary origin: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 26(2), 127–135. <https://doi.org/10.1136/JNPN.26.2.127>
- Bates, M. E., Bowden, S. C., & Barry, D. (2002). Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10(3), 193–212. <https://doi.org/10.1037//1064-1297.10.3.193>
- Beglinger, L. J., Haut, M. W., & Parsons, M. W. (2006). *The Role of the Mammillary Bodies in Memory: A Case of Amnesia Following Bilateral Resection*.
- Bermúdez, M. C. (2008). *Bear Mark F Neurociencia La Exploración Del Cerebro (3ed)*. https://www.academia.edu/35796020/Bear_Mark_F_Neurociencia_La_Exploracion_Del_Cerebro_3ed_
- Blansjaar, B. A., Jan Vielvoeye, G., van Dijk, J. G., & Rijnders, R. J. P. (1992). Similar brain lesions in alcoholics and Korsakoff patients: MRI, psychometric and clinical findings. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 94(3), 197–203. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(92\)90089-L](https://doi.org/10.1016/0303-8467(92)90089-L)
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathologica*, 81(3), 261–268. <https://doi.org/10.1007/BF00305867>
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R. A. I., Jansen, E. N. H., Bohl, J., & Jellinger, K. (1994). Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 88(6), 493–500. <https://doi.org/10.1007/BF00296485>
- Bunsey, M., & Elchenbaum, H. (1996). Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, 379(6562), 255–257. <https://doi.org/10.1038/379255A0>

- Butters, N. (1985). Alcoholic Korsakoff's syndrome: Some unresolved issues concerning etiology, neuropathology, and cognitive deficits. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 7(2), 181–210. <https://doi.org/10.1080/01688638508401252>
- Caine, D., Halliday, G. M., Kril, J. J., & Harper, C. G. (1997). Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(1), 51–60. <https://doi.org/10.1136/JNPN.62.1.51>
- Camina, E., & Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUN). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2017.00438>
- Casadevall-Codina, T., Pascual-Millán, L. F., Fernández-Turrado, T., Escalza-Cortina, I., Navas-Vinagre, I., Fanlo-Meroño, C., & Morales-Asín, F. (2002). Pharmacological treatment of Korsakoff's psychosis: A review of the literature and experience in two cases. *Revista de Neurologia*, 35(4), 341–345. <https://doi.org/10.33588/rn.3504.2002050>
- Chandrakumar, A., Bhardwaj, A., & T'Jong, G. W. (2018). Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(2), 153–162. <https://doi.org/10.1515/JBCPP-2018-0075>
- Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., & Mehra, S. (2021). The Anatomy of the Hippocampus. *Cerebral Ischemia*, 17–30. <https://doi.org/10.36255/EXONPUBLICATIONS.CEREBRALISCHEMIA.2021.HIPPOCAMPUS>
- Covell, T., & Siddiqui, W. (2021). Korsakoff Syndrome. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539854/>
- Dávila, J. C. (2009). *El caso de H.M. Una vida sin recuerdos*.
- Dew, I. T. Z., & Cabeza, R. (2011). The porous boundaries between explicit and implicit memory: behavioral and neural evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 174–190. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2010.05946.X>
- di Ieva, A., Fathalla, H., Cusimano, M. D., & Tschabitscher, M. (2015). The indusium griseum and the longitudinal striae of the corpus callosum. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 62, 34–40. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2014.06.016>
- DSM 5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders | Arlington; American Psychiatric Association; 5 ed.; 2013. 947 p. | bivipsil*. (2013). <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/psa-52826>
- Fama, R., Marsh, L., & Sullivan, E. v. (2004). Dissociation of remote and anterograde memory impairment and neural correlates in alcoholic Korsakoff syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 10(3), 427–441. <https://doi.org/10.1017/S135561770410310X>
- Galvin, R., Bråthen, G., Ivashynka, A., Hillbom, M., Tanasescu, R., & Leone, M. A. (2010). EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*, 17(12), 1408–1418. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2010.03153.X>
- Gerritzen, I. J., Moerman-van den Brink, W. G., Depla, M. F., Verschuur, E. M. L., Veenhuizen, R. B., van der Wouden, J. C., Hertogh, C. M. P. M., & Joling, K. J. (2017). Prevalence and severity of behavioural symptoms in patients with Korsakoff syndrome and other alcohol-related cognitive disorders: a systematic

- review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(3), 256–273.
<https://doi.org/10.1002/GPS.4636>
- Graf, P., & Uttl, B. (2001). Prospective memory: a new focus for research. *Consciousness and Cognition*, 10(4), 437–450.
<https://doi.org/10.1006/CCOG.2001.0504>
- Harper, C. G., & Blumbergs, P. C. (1982). Brain weights in alcoholics. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 45(9), 838–840.
<https://doi.org/10.1136/JNNP.45.9.838>
- Harper, C. G., Giles, M., & Finlay-Jones, R. (1986). Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49(4), 341–345.
<https://doi.org/10.1136/JNNP.49.4.341>
- Hurt, R. D. (1989). The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition. *Mayo Clinic Proceedings*, 64(11), 1460. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65391-9](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65391-9)
- Isenberg-Grzeda, E., Kutner, H. E., & Nicolson, S. E. (2012). Wernicke-Korsakoff-Syndrome: Under-Recognized and Under-Treated. *Psychosomatics*, 53(6), 507–516. <https://doi.org/10.1016/J.PSYM.2012.04.008>
- Jauhar, P., & Montaldi, D. (2000). WERNICKE-KORSAKOFF SYNDROME AND THE USE OF BRAIN IMAGING. In *Alcohol & Alcoholism* (Vol. 35).
https://academic.oup.com/alcalc/article/35/Supplement_1/21/135516
- Jhala, S. S., & Hazell, A. S. (2011). Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochemistry International*, 58(3), 248–260.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUINT.2010.11.019>
- Kandel, Eric R.; Schwartz, James H.; Jessell, T. M. (2001). *Principios de neurociencia* (1. ed. en español.). McGraw-Hill Interamericana de España.
- Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Current Biology : CB*, 25(23), R1116–R1121.
<https://doi.org/10.1016/J.CUB.2015.10.049>
- Kril, J. J., & Harper, C. G. (2012). Neuroanatomy and Neuropathology associated with Korsakoff's Syndrome. *Neuropsychology Review*, 22(2), 72.
<https://doi.org/10.1007/S11065-012-9195-0>
- la Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage. Clinical*, 3, 155–162. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2013.08.007>
- Lacaille, J. C., & Schwartzkroin, P. A. (1988). Stratum lacunosum-moleculare interneurons of hippocampal CA1 region. I. Intracellular response characteristics, synaptic responses, and morphology. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 8(4), 1400–1410.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-04-01400.1988>
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. v., Nickerson, D., Mikiten, S. A., & Fox, P. T. (2000). Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, 10(3), 120. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200007\)10:3<120::aid-hbm30>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200007)10:3<120::aid-hbm30>3.0.co;2-8)
- Las funciones psíquicas superiores, la corteza cerebral y la cultura. Reflexiones a partir del pensamiento de A. R. Luria.* (2014).
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-879X2014000100039

- Latt, N., & Dore, G. (2014). Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Internal Medicine Journal*, 44(9), 911–915. <https://doi.org/10.1111/IMJ.12522>
- Lista tabular 05 de enfermedades CIE-10-MC*. (2016). https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/statics/es/accessible/cie10mc/tabular_list/t1_enf_05.html
- Matos, P., & Albuquerque, P. B. (2021). From retrospective to prospective memory research: a framework for investigating the deactivation of intentions. *Cognitive Processing*, 22(3), 411–434. <https://doi.org/10.1007/S10339-021-01016-7>
- Mihailoff, G. A., Haines, D. E., & Terrel, A. C. (2019). *Principios de neurociencia : aplicaciones básicas y clínicas* (G. A. Mihailoff, D. E. Haines, & A. C. Terrel, Eds.; Quinta edición) [Book]. Elsevier.
- Mishkin, M., & Appenzeller, T. (1987). The anatomy of memory. *Scientific American*, 256(6), 80–89. <https://doi.org/10.1038/SCIENTIFICAMERICAN0687-80>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). *Guidelines and Guidance Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Morgenstern, J., & Bates, M. E. (2015). Effects of executive function impairment on change processes and substance use outcomes in 12-step treatment. [Http://Dx.Doi.Org/10.15288/Jsa.1999.60.846](http://Dx.Doi.Org/10.15288/Jsa.1999.60.846), 60(6), 846–855. <https://doi.org/10.15288/JSA.1999.60.846>
- Moya, M., López-Valencia, L., García-Bueno, B., & Orio, L. (2022). Disinhibition-Like Behavior Correlates with Frontal Cortex Damage in an Animal Model of Chronic Alcohol Consumption and Thiamine Deficiency. *Biomedicines*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10020260>
- Neuropsicología humana - Bryan Kolb, Ian Q. Whishaw - Google Libros*. (2003). <https://books.google.com.pe/books?id=-vxlWKMxMmsC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
- Ocampo Barba, N. (2012). Evaluación Diferencial de la Memoria. *Revista de Investigación Psicológica*, 7, 43–68. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2223-30322012000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Tanji, K., Suzuki, K., Kawashima, R., Fukuda, H., Itoh, M., & Yamadori, A. (2003). Thinking of the future and past: the roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *NeuroImage*, 19(4), 1369–1380. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00179-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00179-4)
- Oscar-Berman, M., & Ellis, R. J. (1987). Cognitive deficits related to memory impairments in alcoholism. *Recent Developments in Alcoholism : An Official Publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 5, 59–80. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1684-6_3
- Oscar-Berman, M., & Marinković, K. (2007). Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review*, 17(3), 239–257. <https://doi.org/10.1007/S11065-007-9038-6>
- Pandya, S. K. (2018). Henry Molaison’s operation for epilepsy: a case study in medical ethics. *Indian Journal of Medical Ethics*, 3(1), 48–51. <https://doi.org/10.20529/IJME.2017.087>
- Papez, J. W. (2006). A proposed mechanism of emotion. 1937 [classical article]. <https://doi.org/10.1176/Jnp.7.1.103>, 7(1), 103–112. <https://doi.org/10.1176/JNP.7.1.103>

- (PDF) *Behaviorism, Cognitivism and the Neuropsychology of Memory*. (1993).
https://www.researchgate.net/publication/234272539_Behaviorism_Cognitivism_and_the_Neuropsychology_of_Memory
- Pitel, A. L., Chételat, G., le Berre, A. P., Desgranges, B., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2012). Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology*, 78(17), 1330–1333.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318251834E>
- Porto, F. H. G., Harder, J., & Machado-Porto, G. C. L. (2015). Neuroimaging through clinical cases Contrast enhancement in the mammillary bodies An easily missed sign of Korsakoff syndrome CAPTAÇÃO DE CONTRASTE PELOS CORPOS MAMILARES: UM SINAL CAPCIOSO NA SÍNDROME DE KORSAKOFF. *Dement Neuropsychol*, 9(4), 422–423. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN94000422>
- Rane, M. A., Boorugu, H. K., Ravishankar, U., Tarakeswari, S., Vadlamani, H., & Anand, H. (2022). Wernicke’s encephalopathy in women with hyperemesis gravidarum – Case series and literature review. *Tropical Doctor*, 52(1), 98–100.
<https://doi.org/10.1177/00494755211014396>
- Reed, L. J., Lasserson, D., Marsden, P., Stanhope, N., Stevens, T., Bello, F., Kingsley, D., Colchester, A., & Kopelman, M. D. (2003). FDG-PET Findings in the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Cortex*, 39(4–5), 1027–1045.
[https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70876-1](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70876-1)
- Richardson, M. P., Strange, B. A., Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Dolan, R. J. (2004). *Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection*.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh293>
- Robertson, L. T. (2002). Memory and the Brain. *Journal of Dental Education*, 66(1), 30–42. <https://doi.org/10.1002/J.0022-0337.2002.66.1.TB03506.X>
- Roediger III, H. L. (2008). Cognitive psychology of memory. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*, 2.
- Sechi, G. Pietro, & Serra, A. (2007). Wernicke’s encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, 6(5), 442–455. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70104-7)
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 298(1089), 199–209.
<https://doi.org/10.1098/RSTB.1982.0082>
- Sharp, C. S., Wilson, M. P., & Nordstrom, K. (2016). Psychiatric Emergencies for Clinicians: Emergency Department Management of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *The Journal of Emergency Medicine*, 51(4), 401–404.
<https://doi.org/10.1016/J.JEMERMED.2016.05.044>
- Shear, P. K., Sullivan, E. v., Lane, B., & Pfefferbaum, A. (1996). Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics with and without amnesia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20(8), 1489–1495.
<https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.1996.TB01153.X>
- Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica*. (2009).
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252010000100010
- Solís, H., & López-Hernández, E. (2009a). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Arch Neurocién (Mex)*, 14(3), 176–187.

- Solís, H., & López-Hernández, E. (2009b). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Arch Neurocién (Mex)*, *14*(3), 176–187.
- Spiers, H. J., Burgess, N., Maguire, E. A., Baxendale, S. A., Hartley, T., Thompson, P. J., & O'keefe, J. (2001). Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. In *Brain* (Vol. 124).
- Squire, L. R., & Dede, A. J. O. (2015). Conscious and Unconscious Memory Systems. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(3), 21667–21668. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A021667>
- Squire, L. R., & Wixted, J. T. (2011). The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. <http://Dx.Doi.Org/10.1146/Annurev-Neuro-061010-113720>, *34*, 259–288. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-061010-113720>
- Sullivan, E. v., Harding, A. J., Pentney, R., Dlugos, C., Martin, P. R., Parks, M. H., Desmond, J. E., Chen, S. H. A., Pryor, M. R., de Rosa, E., & Pfefferbaum, A. (2003). Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *27*(2), 301–309. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000052584.05305.98>
- Sullivan, E. v., Harris, R. A., & Pfefferbaum, A. (2010). Alcohol's Effects on Brain and Behavior. *Alcohol Research & Health*, *33*(1–2), 127. [/pmc/articles/PMC3625995/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17111111/)
- Tatu, L., & Vuillier, F. (2014). Structure and vascularization of the human hippocampus. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, *34*, 18–25. <https://doi.org/10.1159/000356440>
- Thomas, A. G., Koumellis, P., & Dineen, R. A. (2011). The fornix in health and disease: An imaging review. *Radiographics*, *31*(4), 1107–1121. <https://doi.org/10.1148/RG.314105729/ASSET/IMAGES/LARGE/105729FIG15B.JPEG>
- ThomsonBSC, A. D., Jeyasingham, M. D., Pratt, O. E., & Shaw, G. K. (1987). Nutrition and alcoholic encephalopathies. *Acta Medica Scandinavica*, *221*(S717), 55–65. <https://doi.org/10.1111/J.0954-6820.1987.TB13042.X>
- Urrútia, G., & Bonfilli, X. (2013). EDITORIAL LA DECLARACIÓN PRISMA: UN PASO ADELANTE EN LA MEJORA DE LAS PUBLICACIONES DE LA REVISTA ESPAÑOLA DE SALUD PÚBLICA. <http://www.prisma>
- Vasan, S., & Kumar, A. (2021). Wernicke Encephalopathy. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470344/>
- Vertes, R. P., Albo, Z., & Viana Di Prisco, G. (2001). Theta-rhythmically firing neurons in the anterior thalamus: implications for mnemonic functions of Papez's circuit. *Neuroscience*, *104*(3), 619–625. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00131-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00131-2)
- Visser, P. J., Krabbendam, L., Verhey, F. R. J., Hofman, P. A. M., Verhoeven, M. A., Tuinier, S., Wester, A., Van, M. M., Berg, D., Goessens, F. M., van der Werf, Y. D., & Jolles, J. (1999). *Brain correlates of memory dysfunction in alcoholic KorsakoV's syndrome*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.6.774>
- Yu, W., Wu, X., Chen, Y., Liang, Z., Jiang, J., Misrani, A., Su, Y., Peng, Y., Chen, J., Tang, B., Sun, M., Long, C., Shen, J., & Yang, L. (2021). Pelvic Pain Alters Functional Connectivity Between Anterior Cingulate Cortex and Hippocampus in Both Humans and a Rat Model. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/FNSYS.2021.642349/FULL>
- Zahr, N. M., Kaufman, K. L., & Harper, C. G. (2011). Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nature Reviews. Neurology*, *7*(5), 284. <https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2011.42>

Anexos

Anexo 1

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Anexo 2

SIGN Methodology Checklist 4: Case-control studies			
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
Before completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
Section 1: Internal validity			
In an well conducted case control study:		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations.	Yes Can't say	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls.	Yes Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: Controls:	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.	Yes Can't say	No
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls.	Yes Can't say	No
1.7	It is clearly established that controls are non-cases.	Yes Can't say	No
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes Can't say	No Does not apply
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way.	Yes Can't say	No
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes Can't say	No
STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes	No
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes	No
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		

Anexo 3

Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo Rey (RAVLT) empleada en el estudio de **Visser et al** ^[4] para evaluar la amnesia anterógrada:

- Primero se presentaron quince palabras cinco veces y después de cada presentación se le pidió al sujeto que reprodujera tantas palabras como fuera posible.
- Después de 20 minutos, durante los cuales se realizaron pruebas no verbales, se probó el retiro retrasado.
- Los datos se expresaron como z score, que es el número de desviación estándar que el score se desvía de la puntuación esperada en una población normal de una edad, sexo y educación determinados.
- Los datos del z score se basaron en una población de referencia de 1870 sujetos normales y sanos seleccionados al azar de un registro médico general.

Anexo 4

Los parámetros de adquisición de imágenes por escaneo de RMN realizados en los estudios de **Shear et al** ^[3] se resumen aquí:

- Protocolo límbico coronal: se realizó en 21 ALC y 16 NCS. Veintidós imágenes coronales contiguas de 3 mm de espesor orientadas perpendicularmente a la línea de la comisura anterior y comisura posterior (AC-PC) utilizando un multieco, compensado por flujo y secuencia de pulso cardíaco sincronizado (TE = 40, 80 msec; TR efectivo = 2800 msec) con un campo de visión = 24 cm, NEX = 1, y una matriz de 256x256. Se utilizó una imagen sagital de línea media para determinar la línea AC-PC y definir los límites anterior y posterior de la colección. La adquisición de imágenes fue específicamente diseñada para abarcar estructuras temporales-límbicas, comenzando 6 mm antes de la CA y extendiéndose 6 mm posteriormente.
- Protocolo de encuesta coronal: se realizó en 19 ALC y 17 NCS. Adquirimos 32 imágenes coronales de 3 mm de espesor con un salto entrecortado de 1,5 mm orientado perpendicularmente a la línea AC-PC utilizando una secuencia de pulso cerrado cardíaco multieco (TE = 40, 80 msec; TR efectivo > 3200 msec) con campo de visión = 24 cm, NEX = 1 y una matriz de 256x256. Una vez más, se

utilizó una imagen sagital de línea media para determinar la línea AC-PC y definir los límites anterior y posterior de la colección. La adquisición de imágenes comenzó 5 mm después del polo frontal del cerebro y se extendió justo después del cerebelo.

- Protocolo axial: todos los sujetos completaron imágenes de RM axial adquiridas utilizando una secuencia eco-spin (campo de visión de 24 cm y 256x256 de matriz). La adquisición se obtuvo para lograr un TR efectivo de > 2400 msec con una excitación para cada una de las 256 codificaciones de fase. Se obtuvieron ecos tempranos y tardíos a 20 y 80 msec. Todas las imágenes axiales estaban orientadas en un plano oblicuo, en una orientación perpendicular al plano sagital y paralelas a la línea AC-PC, que se identificó a partir de una imagen media sagital. Comenzando inferiormente en la base de la protuberancia, se recogieron de 17 a 20 secciones de 5 mm de espesor con un salto intermedio de 2,5 mm para reducir la diafonía.
- Protocolo Sagital: se obtuvieron imágenes sagitales en todos los sujetos y se utilizaron como imágenes exploradoras en las secuencias de adquisición coronal y axial. 16 imágenes sagitales de 3 mm de espesor con un salto intermedio de 1 mm se adquirieron utilizando un solo eco, secuencia de pulso cerrado cardíaco compensado por flujo (TR = 600 msec; TE = 20 msec) con un campo de visión = 24 cm, NEX = 1 y una matriz de 256x256. Estas imágenes de explorador fueron las únicas imágenes recopiladas sin usar puntos de referencia anatómicos internos. La imagen digital de líneas medias se identificó visualmente y las rebanadas se ubicaron incluso a cada lado de esta imagen.

Anexo 5

La metodología y ajustes aplicados en MRI por **Visser et al** ^[4] se encuentran explicados a continuación:

- Se realizó un escaneo volumétrico 3D (T1 ponderado, eco de campo rápido, TR 24 ms, TE 7 ms, ángulo de giro 30° , número de promedios = 2, FOV 230 mm, resolución 256x154).
- Escaneo de recuperación de inversión (TR 2107 ms, TE 18 ms, turbofactor = 3, ángulo de giro 90° , número de promedios = 2, FOV 230 mm, resolución 256x177).

- Se realizaron en un escáner 1.5 Tesla (Gyrosan ACS-II, Philips).
- El grosor de la rebanada de la exploración volumétrica 3D fue de 1,5 mm y el eje de escaneo fue coronal, penetrante a la línea intercomisural.
- El grosor de la rodaja de la gammagrafía IR fue de 3 mm y el eje de escaneo fue coronal, perpendicular al eje largo del hipocampo.
- El tálamo se midió en la exploración IR y todas las demás estructuras en la exploración de volumen 3D.
- Los datos obtenidos se transfirieron a una estación de trabajo SUN y las regiones de interés se midieron con ShowImage.
- El nivel de corte entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro fue ajustado visualmente por un evaluador y el resto de estructuras se trazaron manualmente.
- Todas las mediciones se tomaron en dirección céfalo-caudal. Los volúmenes del lado izquierdo y derecho se añadieron en todos los análisis ya que los cambios patológicos en el SK y el alcoholismo son bilaterales.
- El volumen de las estructuras cerebrales se calculó multiplicando el área de superficie de cada región de interés por el grosor de la rebanada y sumando los volúmenes de todas las rodajas en las que se midió la estructura.
- Se realizaron medidas con referencia a varios atlas anatómicos.

Anexo 6

Para la obtención de imágenes por RM, **Reed et al** ^[6]:

- Emplearon conjuntos de datos 3D de eco de gradiente ponderado separados T1 y T2 en el plano sagital utilizando 64 particiones con Magnetom (espesor de rebanada efectivo de 2,34 mm) y 128 particiones con el Signa (espesor de rebanada efectivo de 1,20 mm). El tamaño de la matriz fue de 256x256 en ambos escáneres con un campo de visión de 250 mm (Magnetom) y 240 mm (Signa), dando un volumen de voxel de 2,23 mm³ en el Magnetom y 1,05 mm³ en el Signa sin encontrar diferencias significativas en los hallazgos cuantitativos de los dos escáneres.
- Usaron una herramienta de segmentación interactiva y semiautomática (Griffin et al., 1994) para definir los límites de las estructuras cerebrales, de acuerdo con criterios detallados, con la que tomaron medidas del volumen de la bóveda intracraneal, el volumen supratentorial de todo el cerebro, el volumen del lóbulo

frontal izquierdo y derecho, el volumen del lóbulo temporal anterolateral izquierdo y derecho, las estructuras del lóbulo temporal medial izquierdo y derecho y el tercer ventrículo. El límite talámico lateral no estaba claramente delineado a partir de la cápsula interna en imágenes ponderadas T1 o T2 y, en consecuencia, se realizaron mediciones talámicas en imágenes de densidad de protones axiales (PD) donde el límite lateral estaba claro: debido a que solo había un número limitado de cortes axiales de DP disponibles, hicieron una medición del área talámica en la rebanada dando el área talámica máxima.

- Los hallazgos cuantificados de RMN en regiones de interés se analizaron en términos de valores absolutos y también después de la normalización utilizando la fórmula de Jack et al. (1989) para controlar el tamaño de la cabeza (volumen intracraneal): los resultados fueron en gran medida consistentes.

Anexo 7

En el estudio de **Pitel et al** ^[7], la adquisición y procesamientos de imágenes de RMN:

- Consistió en un conjunto de 128 rebanadas axiales adyacentes paralelas a la línea de comisura posterior de comisura anterior, que cubrían todo el cerebro y con un grosor de rebanada de 1,5 mm y un tamaño de píxel de 0,94 mm, a través del uso de la secuencia de eco degradado estropeado (tiempo de repetición 10,3 mseg; tiempo de eco, 1 mseg; campo de visión 240 180 mm²; matriz 256 192).
- Todos los conjuntos de datos de resonancia magnética se adquirieron en el mismo escáner (1.5-T Signa Advantage Echospeed; General Electric) y se basaron en el mismo protocolo de adquisición.
- Los datos de RMN se analizaron de acuerdo con la caja de herramientas VBM5 implementada en el software de mapeo paramétrico estadístico (SPM5; Departamento de Bienvenida de Neurología Cognitiva, Instituto de Neurología, Londres, Reino Unido). El procedimiento incluyó la segmentación, el registro (normalización espacial) de los conjuntos de datos de resonancia magnética originales utilizando la plantilla predeterminada del Instituto Neurológico de Montreal de SPM5 como información previa, la modulación (para corregir solo para la deformación no lineal de modo que los valores en las imágenes resultantes se expresen como volumen corregido para el tamaño cerebral global) y suavizado (núcleo gaussiano de 10 mm).

Anexo 8

Metodología de mediciones cerebrales realizadas por **Visser et al** ^[4]:

- Hipocampo: las mediciones comenzaron con la rebanada en la que se veían tanto el surco semianular como una muesca entre la amígdala y el hipocampo en la pared medial del ventrículo lateral. Luego se midió cada segundo corte. La última rebanada fue la de antes del corte en el que era visible la crura del fórnix. En promedio, se midieron 10 rodajas (rango 8-13) en cada lado. Las mediciones incluyeron el hipocampo propiamente dicho, el giro dentado, el alveus y la parte del subículo que se encuentra directamente debajo del hipocampo.
- Giro parahipocampal: se utilizaron las mismas rodajas con las que se midió el hipocampo, excepto la última rodaja para no incluir el istmo del giro cingulado. El límite superior era el hipocampo o la fisura transversal y el límite lateral era el surco colateral. Si este surco no era visible, se dibujaba una línea recta perpendicular al tallo temporal a través del centro del primer giro en el sitio medial del tallo temporal. El nivel cerebral medial de esta línea se consideró el giro parahipocampal. Los límites inferiores y mediales consistían en el LCR o el tentorium cerebelli en las rodajas posteriores.
- Cuerpos mamilares: se midieron en cuatro o cinco rodajas consecutivas. En la primera rodaja, los cuerpos mamilares aparecieron como una protuberancia en el suelo del tercer ventrículo. En las dos rodajas siguientes, los cuerpos mamilares tenían una forma ovoide y en las últimas rodajas eran pequeños engrosamientos en el suelo del tercer ventrículo o la pared medial del hipotálamo. En la mayoría de los casos, el cuerpo mamilar izquierdo y derecho se midieron juntos.
- Tercer ventrículo: las mediciones comenzaron con la rebanada en la que el quiasma óptico estaba conectado al hipotálamo. La última rebanada fue aquella en la que era visible la comisura posterior. En promedio, se midieron 17 rodajas (rango 15-20). El límite superior de las rodajas en las que era visible el fórnix consistía en una línea recta desde el punto más superior del lado izquierdo y derecho del tálamo hasta el fórnix. Cuando el fórnix no estaba presente, se dibujó una línea horizontal entre el borde medial superior de la parte izquierda y la parte derecha del tálamo donde la distancia entre las dos partes era más corta. Los límites laterales e inferiores consistían en el tálamo o hipotálamo.

- Tálamo: las mediciones comenzaron una rebanada después de la comisura anterior y se detuvieron cuando este ya no se pudo detectar. En promedio, se midieron 10 rodajas (rango 8-12) a cada lado. El límite lateral consistía en la cápsula interna, el límite superior los ventrículos laterales y el límite medial el tercer ventrículo. Se excluyeron las columnas del fórnix, los cuerpos mamilares y núcleo rojo. Los cuerpos geniculados medial y lateral se incluyeron solo cuando no había tracto de materia blanca entre estas estructuras y el tálamo.
- Zona intracraneal: el área craneal se midió en tres cortes. En la primera rodaja se midió el tercer ventrículo, en la segunda los cuerpos mamilares y en la última el tercer ventrículo. El volumen de cada sección se derivó trazando el contorno del compartimento supratentorial, siguiendo los márgenes durales y tentoriales.

Anexo 9

Para la obtención de imágenes por PET, **Reed et al** ^[6]:

- Utilizando una cámara PET CTI ECAT 951R (CTI/Siemens, Knoxville, Tennessee, EE. UU.) cuya cámara consta de 16 anillos de cristales detectores con tabiques interplanos para reducir la incidencia de detección accidental de coincidencias y, por lo tanto, reducir el ruido. El campo de visión era de 10,8 cm y los datos se adquirieron simultáneamente de 16 planos axiales consecutivos.
- Las áreas cerebrales de interés comprendían lóbulos frontales y temporales y el diencefalo, que se colocaron en el centro del campo de visión, lo que resultó en cierta pérdida de adquisición de datos del cerebelo y partes superiores de la corteza cerebral en algunos sujetos.
- Después de la retroproyección y el filtrado (filtro de ranurado, frecuencia de corte 0,5 ciclos por píxel), la resolución de la imagen fue de 8,5x8,5x5,5 mm de ancho completo a la mitad del máximo (FWHM). Cada imagen reconstruida se mostró en una matriz de $128 \times 128 \times 31$ vóxel, cada voxel mide $2,09 \times 2,09 \times 3,43$ mm.
- La cabeza del sujeto se colocó en el escáner con un reposacabezas de apoyo para minimizar el movimiento de la cabeza, alineado axialmente y a la línea orbitomeatal utilizando dos líneas láser perpendiculares ubicadas en el pórtico de la cámara (para aproximarse a la línea AC-PC en el atlas Talairach y Tournoux (1988)). La alineación correcta se verificó a intervalos durante la adquisición de imágenes y se corrigió si se identificó la deriva.

- Se obtuvo un escaneo de transmisión de 5 minutos antes de la adquisición de datos de emisión y se pudieron hacer ajustes en la posición de la cabeza en esta etapa, seguidos de la adquisición de otro escaneo de transmisión de 10 minutos. La exploración de transmisión permitió realizar la corrección medida de la atenuación tisular en los datos de emisión.
- Todos los sujetos fueron escaneados tumbados supinos en una habitación oscura con los ojos cerrados. Habían sido equipados con una cánula intravenosa en la vena antecubital derecha, lo que permitía la inyección de aproximadamente 185 MBq FDG como un bolo lento durante 30 segundos. Treinta minutos después de la inyección, las imágenes se adquirieron durante un período de 30 minutos.
- Nueve de cada 10 controles y 7 de cada 12 pacientes de Korsakoff fueron aceptables y toleraron el muestreo venoso arterializado que permitió la corrección de los datos a la tasa metabólica "verdadera" utilizando el método autoradiográfico (Phelps et al., 1979; Huang et al., 1980).
- Las imágenes reconstruidas se alinearon con el plano AC-PC utilizando un programa de alineación interactivo, rebanadas, suavizadas utilizando un filtro gaussiano de 6 mm y planos adyacentes sumados para dar 15 planos aproximadamente alineados al Atlas Talairach y Tournoux (1988).
- En el caso de las imágenes corregidas para dar valores absolutos del metabolismo de la glucosa (rCMRglc), los datos de ROI se expresaron como mol glc/100g/min. De lo contrario, las mediciones de actividad se expresaron como una relación con la actividad occipital para cada individuo.
- El examen inicial de las exploraciones planteó la posibilidad de que hubiera diferencias en rCMRglc en la materia blanca entre los dos grupos y, por lo tanto, se construyeron plantillas de ROI para muestrear regiones de materia blanca. Los ROI se colocaron con referencia al Atlas de Talairach y se trasladaron individualmente a sitios equidistantes de las estructuras corticales o subcorticales adyacentes.

Anexo 10

La *Figura 1A* muestra una plantilla con la colocación del ROI en materia gris, mientras que en la *Figura 1B* se muestran 36 ROI circulares con un diámetro de 12 mm para cada imagen, agrupados en seis regiones lateralizadas que comprenden regiones de materia blanca izquierda y derecha, superior e inferior, anterior, medial y posterior.

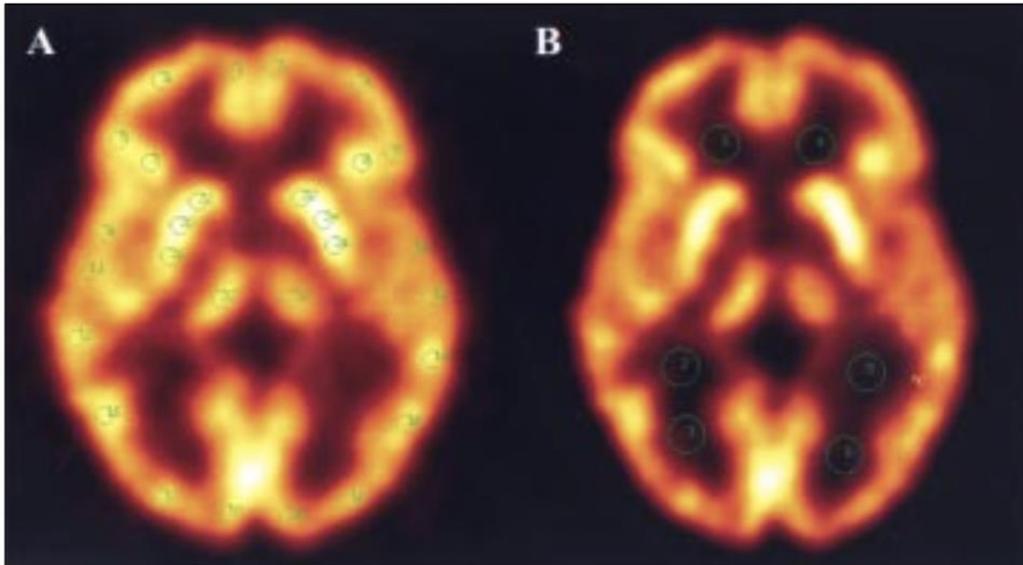


Fig. 1A – Placement of regions-of-interest (ROIs) in grey matter on sample axial slice aligned to the AC-PC plane corresponding to $Z = 1$ in Talairach coordinates.

Fig. 1B – Placement of regions-of-interest (ROIs) in white matter on sample axial slice at the same level as 1A.

Anexo 11

Respecto al Mapeo paramétrico estadístico de imágenes FDG-PET que emplearon **Reed et al** [6]:

- El escaneo de cada sujeto se transformó en espacio estereotáctico estándar mediante SPM95 utilizando una transformación lineal de 12 parámetros, una deformación cuadrática de 6 parámetros y una deformación 3D no lineal del fluido cortado por rebanada (Friston et al., 1995) para permitir el promedio y las comparaciones entre sujetos. Las exploraciones estereotácticamente normalizadas contenían 26 planos con un tamaño de vóxel de $2 \times 2 \times 4$ mm correspondiente al atlas cerebral de Talairach y Tournoux (1988).
- El suavizado se realizó en todas las exploraciones utilizando un núcleo gaussiano isotrópico de 18 mm para permitir diferencias en la anatomía giratoria entre individuos y aumentar las relaciones señal-ruido (comparar Kennedy et al., 1995; Desgranges et al., 1998).

- La absorción de FDG en todo el cerebro se normalizó arbitrariamente a 50 y el umbral para la inclusión de voxels para el análisis estadístico fue de 0,2 para incluir las reducciones en la captación de FDG observadas en algunos sujetos.

Anexo 12

La Figura 2 muestra que hubo grandes áreas bilaterales de actividad metabólica cerebral aumentada en el grupo de SK en comparación con el grupo de control con valores Z correspondientes superiores a 3,09, $p < 0,001$. No se identificaron áreas de actividad significativamente disminuidas en el grupo de SK.

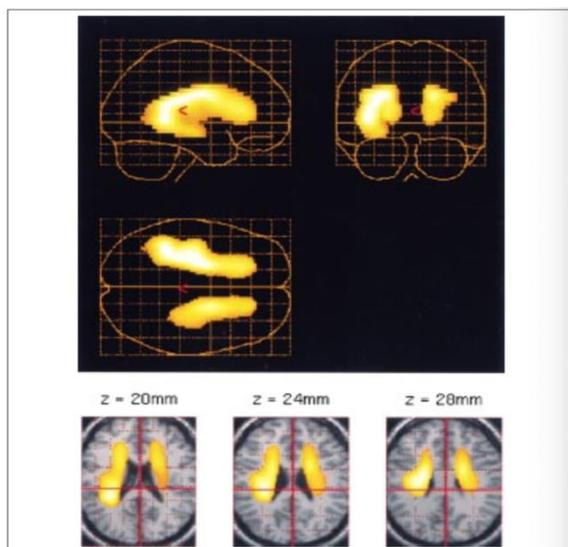


Fig. 2 – SPM96 projection displaying white matter hypermetabolism ($p < 0.001$) in Korsakoff group ($N = 12$) relative to control subjects ($N = 10$), shown in sagittal, coronal, and axial planes (upper panel) and superimposed on 3 axial MRI slices (lower panel).

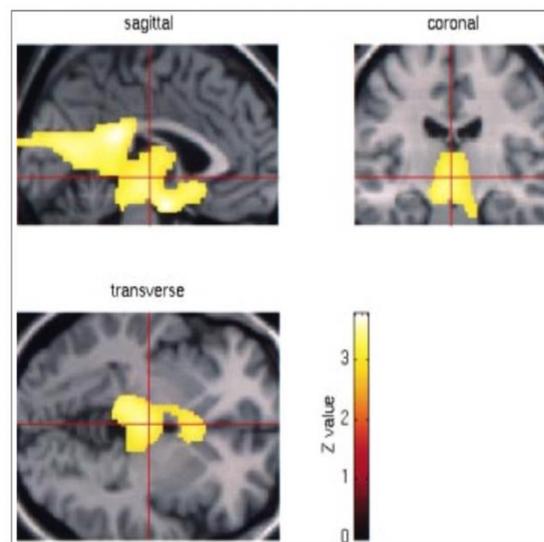


Fig. 3 – Individual SPM96 projections displaying diencephalic, retrosplenial and medial frontal hypometabolism ($p < 0.001$, corrected for multiple comparisons $p < 0.05$) in the Korsakoff group ($N = 12$) relative to control subjects ($N = 10$), shown in sagittal and coronal planes superimposed on an MRI image.

En la Figura 3 se muestra el análisis que utiliza la actividad de la materia blanca para cada imagen como covariable de referencia en ANCOVA donde se vio un solo volumen contiguo de actividad metabólica cerebral relativamente disminuida en el grupo de SK en comparación con el grupo de control con valores Z correspondientes superiores a 3,09, $p < 0,001$ corregido para múltiples comparaciones $p < 0,05$, coregistradas con una imagen de RM ponderada en T1 de alta resolución.

Este volumen se extendió desde la corteza retrosplenial bilateralmente hasta el diencefalo medial, involucrando a regiones periacueductales y talámicas inferiores y extendiéndose a los márgenes de las regiones temporales mediales y anteromedialmente a las regiones frontales mediales. No se identificaron áreas de mayor actividad para el análisis de ROI.

Anexo 13

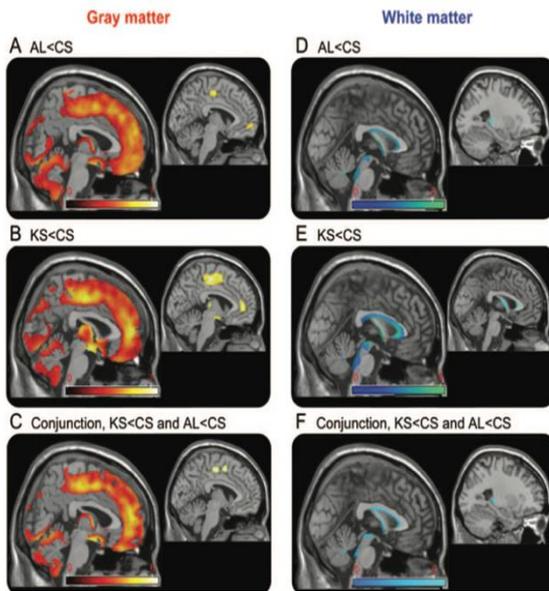


Figura 1

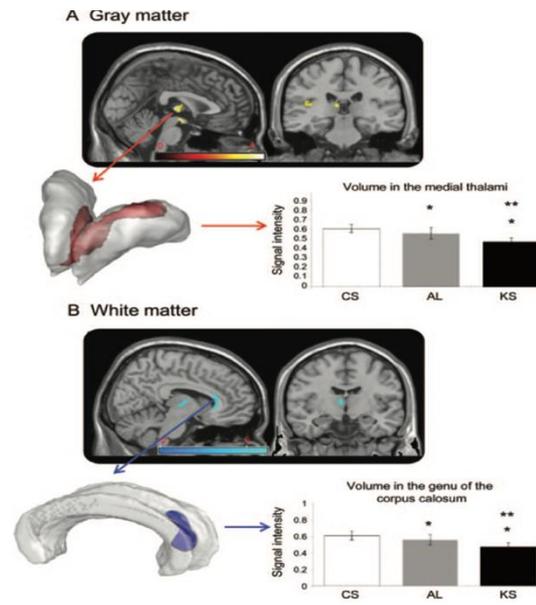


Figura 2

En la *Figura 1* se muestran las anomalías en la materia gris y blanca en AL, KS y compartidos entre AL y KS; mientras que en la *Figura 2* las regiones de materia gris y blanca resultaron más gravemente dañadas en pacientes KS que en pacientes AL (Pitel et al., 2012).