



# Leucoencefalopatía reversible por uso de suplementos dietéticos termogénicos

Olga Chamberlin Varela,<sup>1</sup> Octavio Villasana Ramos,<sup>2</sup> Jorge Mora Constantino,<sup>1</sup> Maribella Álvarez Rodríguez,<sup>1</sup> Luis Gerardo Domínguez Carrillo<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** Debido al incremento de la obesidad en los países occidentales, el uso de suplementos termogénicos para lograr la baja de peso es muy frecuente; sin embargo, los perfiles de seguridad de muchas de esas sustancias son desconocidos y existen reportes de toxicidad que incluyen manifestaciones cerebrales como la leucoencefalopatía. **Casos clínicos:** Femeninas de 16 y 21 años, ambas con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>; con antecedentes de uso de suplementos dietéticos con efecto termogénico por tres meses y un mes, respectivamente; acudieron por cefalea frontooccipital intensa y progresiva. La menor, además de la cefalea, presentaba estrabismo convergente por paresia del VI par bilateral y papiledema. Ambas tuvieron una resonancia magnética compatible con leucoencefalopatía. Se manejó a la primera con inmunoglobulina y prednisolona; se le dio de alta asintomática. **Conclusiones:** El uso de suplementos dietéticos con efecto termogénico para el control y la baja de peso representa un peligro para los usuarios por las complicaciones cardiovasculares y neurológicas que ocasionan.

**Palabras clave:** Leucoencefalopatía reversible, leucoencefalopatía por alimentos, causas de leucoencefalopatía.

## Summary

**Introduction:** Due to the increase of obesity in Western countries, the use of thermogenic supplements to achieve weight loss is very frequent; however, the safety profiles of many of these substances are unknown, and there are reports of toxicity that include brain manifestations such as leucoencephalopathy. **Clinical cases:** Sixteen and 21-year-old patients, both with a BMI > 30 and a history of using dietary supplements with a thermogenic effect for three months and one month respectively. They arrived with intense and progressive fronto-occipital headache. The younger sister, in addition to the headache, presented convergent strabismus due to VI nerve paresis and papilledema. Both had a magnetic resonance compatible with leucoencephalopathy. The first was managed with immunoglobulin and prednisolone, being discharged asymptomatic. **Conclusions:** Dietary supplements with a thermogenic effect used to control and lose weight, are a danger for users due to cardiovascular and neurological complications.

**Key words:** Toxic leucoencephalopathy, leucoencephalopathy due thermogenic supplement, causes of leucoencephalopathy.

<sup>1</sup> Radiólogo. Departamento de Imagenología. Hospital Ángeles León, León, Guanajuato, México.

<sup>2</sup> Neurocirujano. División de Cirugía. Hospital Ángeles León, León, Guanajuato, México.

<sup>3</sup> Especialista en Medicina de Rehabilitación. Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato, México.

## Correspondencia:

Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo

Correo electrónico: lgdominguez@hotmail.com

Aceptado: 19-02-2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

## INTRODUCCIÓN

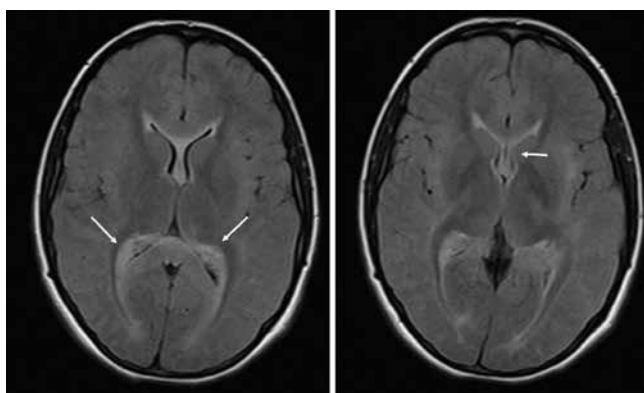
Los suplementos dietéticos termogénicos son ampliamente utilizados por los consumidores que desean incrementar la tasa metabólica en reposo y la “quema de grasa” con la intención de bajar de peso. Algunos de estos productos se encuentran en venta por internet, donde se especifica que son “inocuos”. Varios de ellos contienen *Garcinia cambogia*, picolinato de cromo, quitosano, *Equisetum arvense* o *Momordica charantia*; la mayoría provienen de fuentes herbolarias como el guaraná, carnitina e *Ilex paraguariensis*, y en casi todos los casos no están soportados por información científica; tampoco están especificadas las cantidades de los ingredientes. Al respecto, en el estudio aleatorizado

y doble ciego de Campbell y sus colaboradores,<sup>1</sup> llevado a cabo en voluntarias sanas que utilizaron un suplemento dietético termogénico comparadas con un grupo similar que empleó un placebo, el efecto principal encontrado con el suplemento termogénico fue la elevación de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, con  $p < 0.05$ , con cambios en la tasa metabólica en reposo a los 60, 120 y 180 minutos, sin modificaciones en la frecuencia cardíaca. Se concluyó que la ingesta diaria de este tipo de suplementos puede incrementar principalmente el gasto de energía y la potencial reducción de masa grasa. Estos suplementos termogénicos han sido asociados a efectos indeseables, entre los que se incluyen, sobre todo, ansiedad, insomnio y efectos cardiovasculares, así como afección del sistema nervioso central, por lo que en México ha sido prohibido su uso por la COFEPRIS.<sup>2</sup> No obstante, se continúan anunciando y vendiendo, sobre todo por la red. Al presentarse dos casos en la institución, en los cuales se llegó al diag-

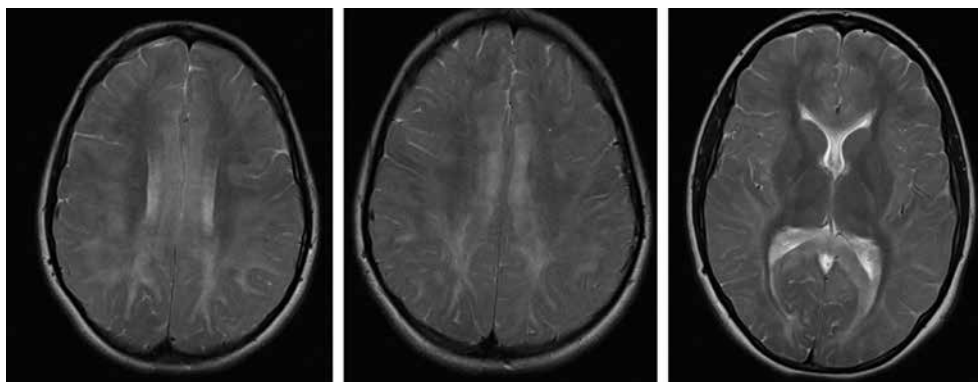
nóstico clínico-radiológico de leucoencefalopatía por uso de suplementos dietéticos termogénicos, efectuamos la presente comunicación.

**Caso clínico 1.** Femenino de 16 años, obesa, con antecedente de utilizar por tres meses en forma diaria tabletas para bajar de peso con efecto termogénico; había reducido 12 kilos de peso. Inició en las dos últimas semanas con cefalea frontooccipital intermitente de mediana intensidad, 5/10 en EVA, que de manera progresiva, en los tres días postreros, pasó a ser intensa (9/10) y continua; se agregaron náusea y vómito; 24 horas antes de su ingreso presentó diplopía y estrabismo convergente, por lo que acudió a urgencias. En la exploración física, se observó una paciente obesa, con FC de 100 latidos/min; TA de 160/90 mmHg, FR de 22 respiraciones/min; talla de 160 cm; peso de 85 kg; IMC de 33.2 kg/m<sup>2</sup>. Estaba orientada en las tres esferas; presentaba estrabismo convergente y diplopía, fondo de ojos con papiledema, reflejos fotomotor y consensual normales; el resto de los pares craneales, normales; no paresias ni parestesias, reflejos osteotendinosos normales, no reflejos patológicos; el resto de la exploración, normal. Se solicitó una resonancia magnética, que fue compatible con leucoencefalopatía (*Figuras 1 y 2*). Se le manejó con la administración de inmunoglobulina G endovenosa en dosis de 0.4 g/kg de peso en infusión, además de un bolo de 1 g de metilprednisolona/día durante tres días. Permaneció hospitalizada por cinco días. Se le dio de alta hospitalaria sin cefalea, diplopía ni papiledema; continuó con prednisona vía oral en una dosis inicial de 60 mg, con decremento paulatino para suspenderla a los 10 días. En la consulta subsecuente 25 días después, la paciente permaneció asintomática.

**Caso clínico 2.** Femenino de 21 años (hermana del caso 1), quien acudió siete meses después de la atención de su hermana con el antecedente de haber utilizado por un mes el mismo suplemento dietético termogénico y haber bajado de peso ocho kilos. Acudió por presentar cefalea frontooccipital intermitente, que pasó en los últimos

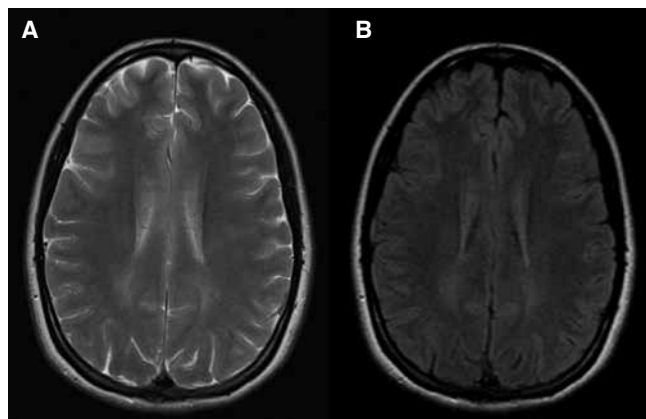


**Figura 1:** Imágenes de resonancia magnética; cortes axiales en secuencia Flair que muestran hiperintensidad de señal en la sustancia blanca posterior y periventricular (flechas). Corresponden a la paciente número 1, con diagnóstico de leucoencefalopatía.



**Figura 2:**

Imágenes de resonancia magnética; cortes axiales ponderados en T2; muestran hiperintensidad de señal en la sustancia blanca en el cuerpo calloso y periventricular. Corresponden a la paciente número 1.



**Figura 3:** Imágenes de resonancia magnética en cortes axiales; **(A)** en secuencia Flair, **(B)** ponderada en T2, mostrando hiperintensidad de señal en la sustancia blanca periventricular. Corresponden a la paciente número 2, con diagnóstico de leucoencefalopatía.

cuatro días a ser constante, por lo que acudió a urgencias. En la exploración física, se observó una paciente obesa con FC de 90 latidos/min; TA de 150/90mmHg; FR de 20 respiraciones/min; talla de 158 cm; peso de 76 kg; IMC de 30.4 kg/m<sup>2</sup>. Se encontraba orientada en las tres esferas, sin manifestaciones neurológicas; fondo de ojos, normales: el resto de la exploración, normal. Se solicitó una resonancia magnética, que confirmó el diagnóstico de leucoencefalopatía por uso de un suplemento dietético con efectos termogénicos (*Figura 3*). Con el diagnóstico, la paciente solicitó su alta voluntaria para ser tratada en otra institución.

## DISCUSIÓN

El síndrome de leucoencefalopatía reversible (SLR), descrito en un inicio por Hinchey y sus colaboradores<sup>3</sup> en 1963, se caracteriza por asociación variable de actividad convulsiva, alteración del estado de alerta, cefalea, anormalidades visuales, náusea, vómito y signos neurológicos focales, asociados a imágenes de resonancia magnética que habitualmente muestran afectación simétrica, con predominancia en la sustancia blanca posterior y áreas periventriculares.

La incidencia de SLR se desconoce; se le ha reportado en todas las edades (de cuatro a 90 años). La mayoría de los casos se presentan en jóvenes y adultos de edad media, con predominancia en el género femenino.<sup>4</sup>

Dado que se le considera una entidad clínico-radiológica,<sup>5</sup> la intensidad y severidad de las manifestaciones clínicas es variable; en ocasiones se requiere el manejo en una unidad de cuidados intensivos. Las imágenes también varían mucho. La evolución hacia la mejoría, tanto clínica como imagenológicamente, tras el tratamiento confirma el diagnóstico.<sup>6</sup>

El SLR presenta asociación con hipertensión aguda en 67% de los casos, con un promedio de presiones sistólicas de 180 mmHg; sin embargo, los niveles de presión arterial no se correlacionan con la severidad del síndrome. La resonancia magnética nuclear es el estudio de elección, ya que los estudios de tomografía computarizada casi siempre son reportados como normales o no específicos.

La etiología del SLR<sup>7</sup> es muy amplia, por lo que el interrogatorio extenso debe incluir el uso de fármacos quimioterapéuticos utilizados en el manejo del cáncer (ya sea solos o en combinación), fármacos antiangiogénicos, anticuerpos monoclonales, inhibidores de cinasas, interferón alfa, inmunoglobulinas, fármacos antifactor tumoral, inmunosupresores, altas dosis de corticosteroides, transfusión sanguínea, factores de estimulación de granulocitos, antirretrovirales, eritropoyetina, medios de contraste radiológicos y carbamacepina, heroína, cocaína,<sup>8</sup> tolueno, metronidazol, monóxido de carbono, metanol, plomo, arsénico y cadmio, y como en los casos presentados, el empleo de sustancias termogénicas para bajar de peso.

La fisiopatología del SLR continúa en controversia.<sup>9</sup> Existen dos hipótesis principales contradictorias: una involucra alteración del mecanismo autorregulador con incremento del flujo sanguíneo cerebral, mientras que la otra implica disfunción endotelial con hipoperfusión cerebral; esta última hipótesis parece ser más relevante en casos de uso de terapias citotóxicas. Independientemente de las hipótesis, el resultado es un flujo de perfusión anormal con disfunción de la barrera hematoencefálica y presencia de edema vasogénico. La exposición a agentes citotóxicos es la condición reportada con mayor frecuencia: de 11 a 61% de los casos en la presentación del SLR.<sup>7</sup>

En los casos que reportamos, la sustancia tóxica principal de los productos utilizados para bajar de peso corresponde (tanto en Thermatrim como en Pura Alegría)<sup>10,11</sup> a malonobén, el cual es un insecticida utilizado en agricultura contra los ácaros; en humanos presenta alta toxicidad oral, inhalatoria y dérmica. Dentro de los mecanismos de acción del malonobén destaca la inhibición de la tirosina cinasa,<sup>12</sup> la cual es una enzima que interviene en la plasticidad neuronal y se ha relacionado con neoplasias y enfermedades inmunológicas; algunos subtipos de tirosina cinasas intervienen en la síntesis de la mielina en las células de Schwann (sistema nervioso periférico), con implicación del receptor de Tyro3 y su señal intracelular en la mielinización de las células de Schwann y en los oligodendrocitos a nivel del sistema nervioso central, por lo que puede llegar a originar la leucoencefalopatía denominada "termogénica", presente en ambos casos. La leucoencefalopatía en las pacientes que han utilizado estos productos presenta en la resonancia magnética un patrón difuso y afecta el cuerpo calloso y al tejido cerebral periventricular.

Dado que las manifestaciones clínicas no son específicas y los patrones radiológicos presentan variedad,<sup>13</sup> el diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo estados ictales o postictales, leucoencefalopatía multifocal progresiva, leucoaraiosis, arteriopatía cerebral autosómica dominante, infartos subcorticales, encefalitis infecciosa, miopatía mitocondrial, vasculitis, síndrome de MELAS, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trombosis del seno venoso cerebral y apoplejía.

Respecto al tratamiento, ya que el SLR presenta cambios estructurales de la sustancia blanca cerebral, en la cual la mielina sufre el principal daño, resulta imprescindible lograr la reversión del cuadro mediante la suspensión inmediata del agente etiológico, la utilización de metilprednisolona y, en su caso, inmunoglobulina G. Los hallazgos en la resonancia magnética son los que predicen la reversibilidad o no del daño; además, confirman el diagnóstico ante la mejoría clínica y de imagen. Por otra parte, en la etapa aguda son de suma importancia las medidas generales de soporte vital, así como el control de la glucemia, la hipertensión arterial, los niveles de sodio y otros electrolitos en la unidad de cuidados intensivos, así como el control del edema cerebral.

## CONCLUSIONES

El uso de suplementos dietéticos con efecto termogénico para el control y la baja de peso representa un peligro para los usuarios por las complicaciones cardiovasculares y neurológicas que ocasionan, aún más por ser sustancias no controladas y (muchas de ellas) prohibidas en nuestro país, pero que se encuentran a la venta por internet.

## REFERENCIAS

- Campbell BI, Zito G, Colquhoun R, Martinez N, Kendall K, Buchanan L et al. The effects of a single-dose thermogenic supplement on resting metabolic rate and hemodynamic variables in healthy females—a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016; 31: 13:13.
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). *La COFEPRIS alerta sobre el producto Thermatrim.* URL: <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/03122014.pdf>.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 334 (8): 494-500.
- Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2001; 345 (6): 425-432.
- McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193 (1): 192-206.
- Mahdavi ZK, Narayan R, Mainali S, Greenberg BM et al. A Callosal catastrophe: toxic leukoencephalopathy associated with thermogenic weight loss supplement use. *Neurocrit Care.* 2018; 29 (3): 504-507. doi: 10.1007/s12028-017-0473-9.
- Rimkus C de M, Andrade CS, Leite Cda C, McKinney AM, Lucato LT. Toxic leukoencephalopathies, including drug, medication, environmental, and radiation-induced encephalopathic syndromes. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014; 35: 97-117.
- Cartier RL, González LD, Harán DJ. Leucoencefalopatía tóxica fatal: tres casos asociados al consumo de pasta base de cocaína. *Rev Med Chile.* 2015; 143 (11): 1484-1489.
- Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. En: Vincent JL. (eds) *Annual update in intensive care and emergency medicine 2011.* Vol. 1. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. Berlin: Springer Heidelberg; 2011. <http://www.springer.com/978-3-642-18080-4>
- Osuna MT, Querol L, Olivas-Chacón CI, Lejarreta-Andrés S, Robert J, Ailouti-Caballero N et al. Neuropatía desmielinizante y leucoencefalopatía tóxicas en pacientes que toman los productos adelgazantes Thermatrim® y Pura alegría®. *Rev Neurol.* 2015; 61: 527-528.
- Olivas-Chacon CI, Treviño-García M, Chua-Tuan JJ, Rodríguez-Cordero JM, Gil-Valadez AH, Akle N et al. Leukoencephalopathic changes on magnetic resonance imaging associated with a thermogenic dietary supplement (Thermatrim). *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015; 28: 389-391.
- Miyamoto Y, Torii T, Takada S, Ohno N, Saitoh Y, Nakamura K et al. Involvement of the Tyro3 receptor and its intracellular partner Fyn signaling in Schwann cell myelination. *Mol Biol Cell.* 2015; 26 (19): 3489-3503.
- Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, Terada H. Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci.* 2010; 292 (1-2): 24-27.