Hipertensión intracraneal idiopática asociada a nitrofurantoína. Caso clínico

Idiopathic intracranial hypertension associated with nitrofurantoin. Case report.

Álvaro Soto V.^{1,2,3,4,a}, Cristian Sandoval A.^b, Sofía Otero I.^b

Introduction: Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is a syndrome characterized by increased intracranial pressure without a space occupying lesion or hydrocephalus. The symptoms are headache, pulsatile tinnitus, transient visual obscurations, and visual loss. Signs are diplopia caused by sixth cranial nerve paresis and papilledema with its associated loss of sensory visual function. The patient maintains an alert and oriented mental state, but has no localizing neurologic findings. The only major morbidity with IIH is visual loss. The association between IIH and nitrofurantoin was reported in 1974. **Case:** A 42 years old female, overweighted, who developed IIH 18 months after the start of prophylactic nitrofurantoin. She had frontal oppressive headache that increased with the Valsalva maneuver, fluctuant visual loss and transient visual obscurations. She had bilateral papilledema without localizing neurologic findings. The cerebrospinal fluid (CSF) pressure was 25.5 cm H₂O. Magnetic resonance imaging showed signs of increased CSF pressure without structural lesions or hydrocephalus. IIH recovered with the withdrawal of nitrofurantoin and the use of topiramate. There was not permanent visual loss. **Conclusions:** It is recommendable to suspect IIH in obese women in the childbearing years. There are several drugs associated with IIH including nitrofurantoin. The main objective of treatment is to prevent visual loss.

Key words: Idiopathic intracranial hypertension, nitrofurantoin, pseudotumor cerebri, magnetic resonance imaging.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (3): 286-293

Aceptado: 16/07/2020

Recibido: 11/11/2019

¹ Departamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco-Chile.

² Unidad de Neurología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco-Chile.

³ Centro de Excelencia en Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia (CIGES), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco-Chile.

⁴ Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco-Chile.

^a MSc

^b Internos de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco-Chile.

Introducción

La Hipertensión Intracraneal Idiopática (HICI), antes conocida como Pseudotumor Cerebri, es un síndrome neurológico caracterizado por síntomas y signos de aumento de la presión intracraneal (PIC) en ausencia de lesión estructural o hidrocefalia⁽¹⁾. La HICI es un síndrome caracterizado por un aumento de la PIC que ocurre principalmente en mujeres en edad fértil y con sobrepeso, casi siempre en el contexto de aumento de peso⁽²⁾.

El cuadro clínico característico es de una cefalea con síntomas y signos de hipertensión intracraneal en un paciente sin compromiso de conciencia (cuanti ni cualitativo) ni signos neurológicos focales. En las neuroimágenes no existe evidencia de deformación

ni obstrucción del sistema ventricular y se constatan signos de aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) que incluyen: síndrome de silla turca vacía, colapso del seno lateral, aplanamiento de los globos oculares e ingurgitación de la vaina de los nervios ópticos⁽¹⁾. La presión del LCR es mayor de 20 cm de agua en personas de peso normal y 25 cm de agua en obesos⁽³⁾. Para el diagnóstico de HICI se utilizaban los criterios modificados de Dandy que datan desde 1985⁽⁴⁾. En 2002, Friedman y Jacobson propusieron criterios actualizados para el diagnóstico de HICI considerando el avance de las neuroimágenes y el reconocimiento de causas secundarias adicionales de hipertensión intracraneal para el diagnóstico diferencial (Tabla 1)⁽⁵⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Hipertensión Intracraneal Idiopática (5).

1. Si existen síntomas, éstos se deben a la hipertensión intracraneal o al papiledema.
2. Si existen signos, éstos se deben a la hipertensión intracraneal o al papiledema.
3. La elevación de la presión intracraneal debe ser medida en decúbito lateral.
4. La composición del LCR debe ser normal.
5. No existen evidencias de hidrocefalia, masa estructural o lesión vascular en RM o TC con contraste, en los pacientes habituales, o en RM con estudio venoso en el resto de los pacientes.
6. No se identifican otras causas de hipertensión intracraneal.

El síndrome puede ser autolimitado o presentar un curso crónico. Los síntomas de HIC incluyen cefalea, tinnitus pulsátil, oscurecimientos visuales transitorios y pérdida visual. Los signos incluyen parálisis del VI par, edema de papila y disminución de la agudeza visual. La principal complicación de la HICI es la pérdida visual por atrofia óptica que puede ser irreversible⁽²⁾.

La HICI tiene una incidencia general estimada en 1-3 por 100.000 habitantes/año, que

asciende a 3,5/100.000 en mujeres entre 15 y 44 años⁽²⁾. En mujeres obesas, en edad fértil, la incidencia alcanza a 19/100.000 (7).

Si bien se desconoce la causa de la HICI, se ha comunicado su asociación con alteraciones vasculares, endocrinas y fármacos⁽⁸⁾. Dentro de los medicamentos asociados a HICI destacan: tetraciclinas, ácido nalidíxico, nitrofurantoína (NTF), indometacina, ketoprofeno, intoxicación por vitamina A, isotretinoína, hormona tiroidea

en niños con hipotiroidismo, litio, esteroides anabólicos, y la suspensión de corticoides posterior al tratamiento crónico⁽²⁾. Un estudio de caso-control encontró una fuerte asociación entre HICI, obesidad o aumento de peso doce meses antes del diagnóstico del síndrome⁽⁹⁾. La asociación entre HICI y NTF se reportó en 1974⁽¹⁰⁾.

Respecto a la patogenia de la HICI, la hipótesis más popular plantea que se produce por una disminución de la reabsorción del LCR. Existe una reducción de la conductancia al flujo de salida del LCR que puede deberse a una disfunción de la absorción a nivel de las granulaciones aracnoideas o a través de los vasos linfáticos extracraneales⁽¹¹⁾.

Se han propuesto varias alternativas terapéuticas. Las medidas conservadoras están enfocadas en la pérdida de peso. Los tratamientos farmacológicos incluyen diuréticos (acetazolamida) y anticonvulsivantes (topiramato)⁽¹²⁾. Los casos refractarios con amenaza visual requieren cirugía como las derivaciones de LCR o la fenestración de la vaina del nervio óptico. Otras terapias incluyen stenting de senos venosos y la cirugía bariátrica⁽¹³⁾.

Presentamos el caso de una mujer de 42 años que desarrolló HICI asociada al uso crónico de nitrofurantoína.

Caso clínico

Mujer de 42 años, diestra, con antecedentes de doble sistema pielocalicilar a derecha, sobrepeso (IMC: 28,6), constipación crónica y tabaquismo suspendido en 2014. En noviembre de 2015 inició terapia profiláctica con NTF 100 mg al día por infecciones del tracto urinario (ITU) a repetición.

En mayo 2017 inició un cuadro caracterizado por disminución de la agudeza visual bilateral, fluctuante, con episodios de oscurecimiento. Asociado a cefalea frontal opresiva, sin predominio horario y que au-

mentaba con la maniobra de Valsalva. Dirigidamente no refería diplopía ni dolor con la movilización de los ojos. Se hospitalizó en octubre de 2017 en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco-Chile. Al examen neurológico destacó agudeza y campo visual conservados. Sin defecto pupilar aferente relativo. En el examen de fondo de ojo de constató edema de papila bilateral. Sin trastornos de la oculomotilidad. El resto del examen fue normal.

La resonancia de cerebro (01-10-2017) mostró signos de aumento de la presión del LCR y un aracnoidocelo selar grado III (Figuras 1 y 2) sin evidencia de deformación ni obstrucción del sistema ventricular.

El 24-10-2017 se realizó una punción lumbar (PL) que dio salida a líquido LCR claro. La presión de apertura fue de 25,5 cm de agua. El citoquímico del LCR fue normal. El cultivo del LCR fue negativo. Se inició acetazolamida 250 mg cada 8 hrs. Se suspendió la NTF por la sospecha de ser gatillante de la HICI. El 26-10 se suspendió la acetazolamida por mala tolerancia y se reemplazó por topiramato 25 mg en la noche por 5 días, luego 50 mg por noche. El 6-11 se realizó una nueva PL cuya presión de apertura fue de 19 cm de agua. Fue dada de alta asintomática y con un examen neurológico normal.

Evolucionó favorablemente en los controles ambulatorios, sin recurrencia de los síntomas. Mantuvo topiramato 75 mg al día por un año. Campimetría Goldmann del 15-02-2018 mostró exclusión de la mancha ciega bilateral (Figura 3). En control oftalmológico de octubre de 2018 se encontraba con examen ocular, fondo de ojo y campimetría Goldmann sin alteraciones.

Discusión

Se ha descrito el caso de una paciente que cursó con una Hipertensión Intracraneal Idiopática asociada al uso crónico de nitro-

Figura 1. Imagen de resonancia magnética ponderada en T1 donde se aprecia concavidad de la hipófisis y desplazamiento posterior del infundíbulo con el resto de la silla turca rellena de LCR (aracnoidocele selar grado III).

Figura 2. Imagen de resonancia magnética coronal en secuencia T2 que muestra una distensión del espacio subaracnoideo perióptico bilateral.

Figura 3. Campimetría de Goldmann con exclusión de mancha ciega bilateral.

furantoína. El cuadro revirtió con la suspensión del fármaco y el uso de topiramato. Por otra parte la paciente no tuvo daño visual permanente.

La NTF es un fármaco ampliamente utilizado tanto para el manejo de infecciones urinarias como para su profilaxis. Sus reacciones adversas más comunes se expresan a nivel respiratorio como hipersensibilidad pulmonar aguda y neumonitis intersticial crónica⁽¹⁴⁾. La NTF es una causa conocida, aunque poco común de HICI.

Existen limitados reportes sobre la asociación entre NTF e hipertensión intracraneal. La primera comunicación fue en un lactante de 10 meses tras recibir tratamiento con NTF por 7 días (25 mg, 3 veces al día), publicado por Sharma y James en 1974⁽¹⁰⁾. Posteriormente Mushet, en 1977, presentó el caso de una mujer de 23 años que desarrolló cefalea intermitente, somnolencia, fotofobia y diplopía tras el uso de este fármaco por 10 días en dosis de 50 mg cada 12 horas⁽¹⁵⁾. Más reciente es el caso presentado por Pringle y cols. en 2008, de un adulto mayor con pérdida de agudeza visual, sintomatología que disminuyó tras la interrupción del tratamiento con NTF que utilizaba desde hacía

7 meses como profilaxis de ITU recurrentes⁽¹⁶⁾. En 2017, Hughes comunicó el caso de un paciente de 24 años, que consultó por una HICI, tras 2 días de haber iniciado tratamiento con NTF por una ITU. El cuadro revirtió con la suspensión de la NTF y la administración de acetazolamida⁽¹⁷⁾. Finalmente, se reportó el caso de una paciente pediátrica que, en su cuarto año post trasplante renal, desarrolló una HICI tras el uso de NTF para el tratamiento de una ITU.

Otros fármacos que han sido descritos como posibles gatillantes de HICI incluyen antimicrobianos como las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), sulfonamidas (trimetoprima-sulfametoxazol), quinolonas (ácido nalidíxico) y otros medicamentos como los derivados de la vitamina A (isotretinoína) y danazol^(2, 19).

El mecanismo de la HICI inducida por NTF es incierto, ya que este fármaco sólo actúa en la vía urinaria. Sin embargo, se ha comunicado la penetración de NTF en el humor acuoso y en el LCR de perros⁽²⁰⁾. Ante esto, proponemos la hipótesis que la NTF puede gatillar una disminución en la reabsorción del LCR a nivel de las granulaciones aracnoideas.

En cuanto al pronóstico de la HICI, la literatura establece que su curso puede ser autolimitado o crónico, y recurrente en al menos el 10%, pudiendo existir HICI asintomática por años⁽²⁾. Cabe señalar que la pérdida visual es la complicación más grave y puede ocurrir desde el comienzo del cuadro o presentarse años después, por lo que la estrategia terapéutica estará determinada por el status visual del paciente. Por esto en el tratamiento es necesario suspender el factor gatillante, principalmente fármacos, junto con la pérdida de peso a través de una dieta hipocalórica e idealmente hiposódica, demostrándose alta efectividad si se consigue una pérdida de peso de 5-10%. El tratamiento farmacológico incluye acetazolamida o topi-

ramato para disminuir la producción de LCR al inhibir la anhidrasa carbónica. De persistir el cuadro y la amenaza visual existen opciones quirúrgicas como derivaciones de LCR, la fenestración de la vaina del nervio óptico, stenting de senos venosos o la cirugía bariátrica. Estas medidas no deben retrasarse si se objetiva pérdida de visión significativa o progresiva⁽²⁾.

Nos parece destacable en este caso que además de la sospecha clínica de un síndrome de hipertensión intracraneal y el aporte del estudio del LCR y las neuroimágenes, el diagnóstico se basó en una exhaustiva anamnesis incluyendo los fármacos utilizados por la paciente.

Resumen

Introducción: La Hipertensión Intracraneal Idiopática (HICI) es un síndrome neurológico caracterizado por un aumento de la presión intracraneal en ausencia de lesión estructural o hidrocefalia. Los síntomas incluyen cefalea, tinnitus pulsátil, oscurecimientos visuales transitorios y pérdida visual. Dentro de los signos destacan diplopía por parálisis del VI par, edema de papila y disminución de la agudeza visual. Los pacientes no tienen compromiso de conciencia ni signos neurológicos focales. La principal complicación es la pérdida visual que puede ser irreversible. La asociación entre HICI y nitrofurantoína (NTF) se reportó en 1974. **Caso clínico:** Mujer de 42 años, con sobrepeso, que desarrolló una HICI aproximadamente 18 meses posterior al inicio de nitrofurantoína profiláctica. Consultó por cefalea frontal, opresiva que aumentaba con la maniobra de Valsalva, asociada a disminución fluctuante de la agudeza visual y episodios de oscurecimiento. Al examen destacó edema de papila bilateral, sin déficit neurológico focal. La presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue de 25,5 cm de agua. La resonancia magnética mostró signos de aumento de la presión del LCR, sin lesiones estructurales ni hidrocefalia. El cuadro se recuperó concomitantemente a la suspensión de la NTF y el uso de topiramato. No se constató daño visual permanente. **Conclusiones:** Se debe sospechar la HICI en mujeres en edad fértil con sobrepeso. Dentro de los gatillantes del síndrome destacan varios fármacos, entre ellos la NTF. El principal objetivo del tratamiento de la HICI es preservar la función visual.

Palabras clave: hipertensión intracraneal idiopática, nitrofurantoína, resonancia magnética

Referencias Bibliográficas

- 1.- García P, De Castro FJ, Asensio JF, Paniagua JC, Framiñán de Miguel A. Hipertensión intracraneal idiopática, caso clínico: Hallazgos en RM y revisión de la literatura. *Rev Chil Radiol* 2005; 11: 138-41.
- 2.- Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2010; 28(3):593-617.
- 3.- Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 1983; 33:1386-8.
- 4.- Smith JL. Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthalmol* 1985; 5:55-6.
- 5.- Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; 59:1492-5.
- 6.- Shah VA, Kardon RH, Lee AG, Corbett JJ, Wall M. Long-term follow-up of idiopathic intracranial hypertension: the Iowa experience. *Neurology* 2008; 70(8):634-40.
- 7.- Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 1988; 45:875-7.
- 8.- Friedman DI. The Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Neurol Clin* 2014; 32:363-96.
- 9.- Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology* 1991; 41:239-44.
- 10.- Sharma DB, James A. Letter: Benign increased intracranial hypertension associated with nitrofurantoin therapy. *Br Med J* 1974; 4(5947):771.
- 11.- Boulton M, Armstrong D, Flessner M, Hay J, Szalai JP, Johnston M. Raised intracranial pressure increases CSF drainage through arachnoid villi and extracranial lymphatics. *Am J Physiol* 1998; 275(3):R889-96.
- 12.- The NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *JAMA* 2014; 311(16):1641-51.
- 13.- Piper RJ, Kalyvas AV, Young AMH, Hughes MA, Jamjoom AAB, Fouyas IP. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD003434. DOI: 10.1002/14651858.CD003434.pub3.
- 14.- Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69(5):733-8.
- 15.- Mushet GR. Pseudotumor and nitrofurantoin therapy [letter]. *Arch Neurol* 1977; 34:257.
- 16.- Pringle Ho H, O'Sullivan E, Soper C. Reversible bilateral optic disc swelling in a renal patient treated with nitrofurantoin. *NDT Plus* 2008; 1(5):344-5.
- 17.- Hughes P, Wong S. Rapid onset intracranial hypertension in a young woman after starting nitrofurantoin. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017; 78(11):652-3.
- 18.- Francis P, Haywood S, Rigden S, Calver D, Clark G. Benign intracranial hypertension in children following renal transplantation. *Pediatric Nephrology* 2003; 18(12):1265-69.
- 19.- Askmark H, Lundberg PO, Olsson S. Drug Related Headache. *Headache* 1989; 29: 441-4.
- 20.- Buzard JA, Conklin JD. A comparison of the concentrations of certain nitrofurans in the aqueous humour and

cerebrospinal fluid of the dog. Brit J Pharmacol 1965; 24:266-73.

Correspondencia:

Álvaro Soto Venegas.

Departamento de Especialidades Médicas,
Facultad de Medicina, Universidad de La
Frontera.

Francisco Salazar # 01145, Temuco-Chile.

Teléfono: 56-45-2325763 /2326764. Fax:
56-45-2325777.

alvaro.soto@ufrontera.cl