

REPORTES DE CASO

Meningitis química: el gran simulador

JORGE ANDRÉS SUÁREZ AGUDELO¹, ATILIO MORENO CARRILLO²

Resumen

Se ha reportado la meningitis química como una rara reacción adversa secundaria a la administración de un gran número de agentes farmacológicos, con una presentación clínica y unos hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) muy variados que pueden llegar a confundir la etiología del cuadro clínico, donde el diagnóstico está basado en un proceso de exclusión de otras entidades del sistema nervioso central. El artículo presenta el caso de una mujer de 36 años de edad, con antecedente de intervenciones quirúrgicas para la resección de macroadenoma hipofisario, a quien se le quería descartar una fístula del LCR mediante la realización de un cisterno-TAC, con medio de contraste hidrosoluble. Posterior a la realización de este, presentó signos y síntomas sugestivos de meningitis, aun cuando se le descartó meningitis séptica.

Palabras clave: meningitis aséptica, adenoma pituitario, cefalea.

Title: Chemical Meningitis: A Great Simulator

Abstract

Chemical meningitis has been reported as a rare adverse reaction secondary to the administration of a large number of pharmacological agents, with a clinical presentation and findings in the cerebrospinal fluid (CSF) which can confuse the etiology of the

1 Médico residente de Medicina de Urgencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

2 Advanced Fellowship in Emergency Medicine. G. W. U. Director de Urgencias, Clínica La Colina, Bogotá, Colombia.

clinical picture, where the diagnosis is based on a process of exclusion of other entities in the central nervous system. The article presents the case of a 36-year-old woman with a history of surgery for resection of pituitary macroadenoma, who is wanted CSF fistula rule by performing a cisterno-CT with water-soluble contrast, presenting after the accomplishment of this, signs and symptoms suggestive of meningitis, put away septic meningitis.

Key words: Aseptic meningitis, pituitary adenoma, headache.

Presentación del caso

El caso corresponde a una mujer de 36 años de edad con antecedente de macroadenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento con acromegalia secundaria, que ha requerido múltiples intervenciones quirúrgicas, la última de ellas realizada cuatro años atrás, con posterior presencia de rinoliquia, la cual se encontraba en estudio. Esta última era la causa de remisión a la institución para la realización de un cisterno-TAC con medio contrastado hidrosoluble ante la sospecha de una fistula en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Aun cuando la paciente se encontraba totalmente asintomática, sin presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica ni deterioro desde el punto de vista neurológico, se tomó el cisterno-TAC; sin embargo, durante la administración del medio de contraste, de forma intratecal, de forma súbita se le inició una cefalea intensa, holocraneana, tipo peso, de intensidad 10/10 (según la Escala

Visual Análoga del Dolor), asociada con astenia, adinamia, osteomialgias y náuseas. Por ello es remitida al servicio de urgencias, procedente del Departamento de Radiología.

Al ingreso al servicio de urgencias, la paciente se encuentra álgica con un examen tanto físico como neurológico dentro de parámetros de normalidad, sin evidencia de rinoliquia de forma espontánea ni con maniobras de provocación; por tal motivo, se decidió dejar en observación médica para manejo sintomático de la cefalea mediante la administración de analgésico intravenoso (antinflamatorios no esteroideos y opiáceos). Sin embargo, la sintomatología de ingreso de la mujer no mejora, a pesar del esquema farmacológico instaurado, por lo que se opta por la toma de exámenes de laboratorios. Estos reportaron los siguientes datos: cuadro hemático con leucocitos de 29.800; nitrógeno: 90%; L de 4,9%; hemoglobina: 13,2 g/dL; hematocrito: 39,4%; conteo de plaquetas: 169.000 con un diferencial: cayados del 8%, mielocitos del 2%, linfocitos del 3%, monocitos del 3%; reactantes de fase aguda de la proteína C-reactiva: 14,4 mg/dL; velocidad de sedimentación globular: 45 mm; función renal con una creatinina de 0,54 mg/dL; y nitrógeno ureico en la sangre: 22,8 mg/dL.

Dados estos resultados, se observa un cuadro hemático con leucocitosis, neutrofia y cayademia, además de unos

reactantes de fase aguda considerablemente elevados. En ese momento se consideró que, ante la sospecha de fistula del LCR, posterior a su última intervención quirúrgica, pudiera ser este una puerta de entrada para colonización del sistema nervioso central. Así, se consideró realizarle una punción lumbar con el fin de descartar un proceso infeccioso. El resultado de la punción lumbar es el siguiente: aspecto turbio, incoloro, glucosa de 20 mg/dl, proteínas de 300 mg/dl, leucocitos de $17.400/\text{mm}^3$; N: 90%; L: 10%; hemafís de 2600 frescos 100%; lactato en LCR de 6,15 mmol/L. En el Gram de LCR no se observaron gérmenes; polimorfonucleares de +++.

Hay una leve mejoría de la cefalea de la paciente durante su estancia hospitalaria, aunque con persistencia de náuseas y emesis, sin presencia de taquicardia o fiebre; sin embargo, en el examen neurológico llama la atención como único hallazgo positivo la aparición de leve rigidez nuchal terminal, ante lo cual la paciente es interconsultada con el servicio de infectología. Por ello, teniendo en cuenta la evolución de la paciente y los resultados de los exámenes paraclínicos, se decidió el inicio de un tratamiento empírico con ceftriaxona a 2 g/12 h, asociado a vancomicina 1 g/12 h, dada la sospecha de una meningitis bacteriana.

La mujer recibe este tratamiento durante 72 h aproximadamente y se suspende una vez los cultivos del LCR se

reportan como negativos. Se le da de alta al quinto día de hospitalización sin ninguna secuela neurológica, considerándose el diagnóstico como una meningitis química secundaria a la administración de medio de contraste intratecal.

Comentario

La meningitis se define como la inflamación de las membranas del cerebro y de la médula espinal (meninges). Se diferencian dos grandes grupos de etiologías causantes de esta patología: el primero es el conformado por etiologías infecciosas, entre las que le encuentran las ocasionadas por bacterias, virus, hongos o protozoarios; el otro grupo está conformado por las etiologías no infecciosas (asépticas), cuyas causas incluyen medicamentos, tumores primarios del sistema nervioso central, carcinomas, angeítis granulomatosa, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, síndrome de Behçet y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [1,2].

Considerando los mecanismos fisiopatológicos de la meningitis química, que es el objetivo principal de esta publicación, estos se dividen en dos grandes categorías: 1) la ocasionada por irritación química directa sobre las meninges (atribuido a la concentración del fármaco, diferencias en la solubilidad de los lípidos, la fuerza iónica, el tamaño de las partículas y pH) por los medicamentos aplicados de forma intra-

tecal, por ejemplo, medios de contraste, analgésicos, anestésicos y corticoides. 2) la inmunológica, por una reacción de hipersensibilidad, donde los tipos III y IV son mecanismos más relacionados con esta patología. Los anticuerpos se combinan para formar complejos con el fármaco (o el metabolito) en el suero y activan así el complemento (tipo III) o reactivan las células T por el fármaco que son reclutadas en el sitio de inflamación (hipersensibilidad de tipo retardado o tipo IV) [3].

Dentro del grupo de las meningitis asépticas, la meningitis química sintomática (secundario a la administración de medicamentos predominante intratecales) es una complicación poco frecuente, secundaria a la realización de una mielografía con los diferentes medios contrastados, como son los no iónicos, los yodados y los hidrosolubles [4-6]. En los casos agudos, la diferenciación entre causas bacterianas y químicas es todo reto diagnóstico; por lo que, a menudo, las pruebas normalmente solicitadas de laboratorio no son útiles para discriminar entre ambas etiologías.

Clínica y paraclínicamente, ambas etiologías pueden compartir características comunes, como un inicio agudo de un síndrome febril asociado a rigidez nuchal. Sin embargo, es crucial distinguir la etiología, a fin de minimizar el uso de terapia con antibiótico [7].

La meningitis química se presenta con variedad de signos y síntomas, entre los que se encuentran fiebre, cefalea, fotofobia, rigidez nuchal, náuseas, emesis, artralgia, mialgia, erupción cutánea y dolor abdominal. Dada esta presentación clínica tan variada, no es posible determinar la etiología de la meningitis únicamente con la presencia de signos y síntomas. Por ello se debe recurrir a estudios paraclínicos complementarios, por ejemplo: hemograma, reactantes de fase aguda y química y citología del LCR (que, por lo general, reporta proteinorraquia, pleocitosis con predominio de polimorfonucleares por linfocitos y eosinófilos, con valores de glucosa normales); sin embargo, los hallazgos en el LCR pueden variar considerablemente [1].

La meningitis química es un diagnóstico de exclusión, teniendo en cuenta la relación causal con el fármaco administrado, el tiempo de administración, las características clínicas y las del LCR; no obstante, por definición, en la meningitis química es indispensable que sean negativos los cultivos de LCR [1].

Las reacciones adversas posteriores a la realización de una mielografía pueden encontrarse en un 27% a 37% de los pacientes, y ser la cefalea el hallazgo más comúnmente detectado (sin ningún caso de complicación severa definida como alteración del estado de conciencia y convulsiones). Estos datos se recolec-

taron luego de estudiar a 794 pacientes después de la mielografía [5]. De ese trabajo de revisión, se reportaron 6 casos de meningitis aséptica clínicamente evidentes después del uso de iohexol ($n = 3$), iopamidol ($n = 2$) o iotrolan ($n = 1$) como medios de contraste para la realización de la mielografía [4-6,8-11].

Las concentraciones de procalcitonina se correlacionan con el grado y el curso de la respuesta inflamatoria sistémica ante infecciones secundarias, bacterias u hongos. Por ello, es el mejor marcador en suero para diferenciar entre meningitis bacteriana y meningitis viral [12].

Con un valor de corte >2 ng/ml, se sugiere tener una especificidad y sensibilidad de hasta el 100% en el diagnóstico meningitis bacteriana frente a una meningitis viral [12]. Otro examen paraclínico útil es la relación de glucosa en LCR/sangre, porque posee una sensibilidad del 81% y una especificidad del 84%, para un límite de $<0,5$ en meningitis bacteriana [13]. Por ello estos factores se podrían transpolar a los pacientes con sospecha de meningitis química, para tomar decisiones en cuanto al inicio de una terapia antibiótica.

Dado lo anterior, en el 2004 se revisó un caso grave de meningitis química posterior a una mielografía, en que se compararon hallazgos en el LCR y marcadores inflamatorios con un grupo de 7 pacientes con diagnóstico confirmado

de meningitis bacteriana; además del papel de la procalcitonina como factor determinante para discriminar entre una infección causada por bacterias o simplemente la consecuencia de una inflamación del sistema nervioso central causada por un químico [14].

Las concentraciones de procalcitonina fueron considerablemente (según corte del fabricante, se definieron como cifras mayores a 1 ng/ml) más elevadas en todos los pacientes con meningitis bacterianas, por lo menos durante los primeros 4 días de la fase aguda. Las cantidades promedio fueron 15,3 ng/ml ($\pm 7,8$) en el primer día y 4,12 ng/ml ($\pm 2,6$) en el día sexto. En contraste, las concentraciones de procalcitonina (<1 ng/dl) fueron solo ligeramente elevadas en el caso de una meningitis química [14]. Sin embargo, otros marcadores inflamatorios, como son la proteína C-reactiva, mostraron valores muy similares, que no presentaron un valor predictivo para determinar la etiología del cuadro.

En cuanto se sospeche meningitis química, el manejo médico debe enfocarse en suspender el fármaco causante; así mismo, cualquier riesgo de infección debería ser cubierto de modo rápido con antimicrobianos, como las cefalosporinas de tercera generación, que constituyen la primera línea de tratamiento en la mayoría de los casos [15], hasta que el cultivo de LCR se confirme como negativo.

Otros síntomas, como el prurito y las náuseas, pueden tratarse con antihistamínicos y antieméticos, al igual que la cefalea, con la administración de analgésicos para el dolor de cabeza.

Conclusión

La meningitis química es una rara complicación posterior a la toma de un cisterno-TAC, por su presentación clínica y unos resultados de exámenes paraclínicos que pueden llegar a ser muy variados y confundir la etiología; igual ocurre con la toma inicial de decisión por parte del personal médico en los servicios de urgencias. Dado esto, es fundamental apoyarse en otros exámenes de laboratorio, como los reactantes de la fase aguda —la procalcitonina (preferiblemente) y la relación de glucosa LCR/sangre—, que podrían ser útiles a la hora de tomar las decisiones en cuanto al inicio de antibioterapia empírica. Sin embargo, ante cualquier duda o sospecha de infección en estos pacientes, debe considerarse antibioterapia hasta que un cultivo de LCR nos descarte un proceso infeccioso.

Referencias

1. Marinac JS. Drug-and chemical-induced aseptic meningitis: a review of the literature. *Ann Pharmacother.* 1992;26:813-22.
2. Crook DW, Phuapradit P, Warrell DA. Bacterial meningitis. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA, editors. *Oxford textbook of medicine.* 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 1996.
3. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf.* 2000;22(3):215-26.
4. Nakakoshi T, Moriwaka F, Tashiro K, Nakane K, Miyasaka K. Aseptic meningitis complicating iotrolan myelography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12:173.
5. Mallat Z, Vassal T, Naouri JF, Prier A, Laredo JD, Offenstadt G. Aseptic meningoencephalitis after iopamidol myelography. *Lancet.* 1991;338:252.
6. Zweifler RM, Rothrock JF. Aseptic meningoencephalitis following io-hexol myelography. *Neuroradiology.* 1995;37:148-9.
7. Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1313-6.
8. Elkin CM, Levan AM, Leeds NE. Tolerance of iohexol, iopamidol, and metrizamide in lumbar myelography. *Surg Neurol.* 1986;26:542-6.
9. Alexiou J, Deloffre D, Vandresse JH, Boucquey JP, Sintzoff S. Postmyelographic meningeal irritation with iohexol. *Neuroradiology.* 1991;33:85-6.
10. Berod T, Knebelmann O, Marjou F. Aseptic meningoencephalitis after iopamidol myelography. *Ann Pharmacother.* 1993;27:1140.
11. Cissoko H, Lemesle F, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Aseptic meningitis after io-hexol myelography. *Ann Pharmacother.* 2000;34:812-3.
12. Mary R, Veinberg F, Couderc R. Acute meningitidis, acute phase proteins and

- procalcitonin. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2003;61:127-37.
13. Lindquist L, Linne T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7:374-80.
14. Bender A, Elstner M, Paul R, Straube A. Severe symptomatic aseptic chemical meningitis following myelography: the role procalcitonin. *Neurology*. 2009;63:1311-3.
15. Moris G, García-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med*. 1999;159:1185-94.

Correspondencia

Jorge Andrés Suárez Agudelo
jorgeandres_365@hotmail.com
