



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol

Cerebellar syndrome caused by metronidazole

Celia Roig-Martí, Ignacio Pérez-Catalán, Daniela Palomo-De la Sota, María José Esteve-Gimeno, Nuria Tornador-Gaya, Jorge Usó-Blasco

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. España.

Autor para correspondencia

Celia Roig Martí
Medicina Interna
Hospital General Universitario de Castellón
Avda. Benicassim, s/n.
12004 Castellón, España.

Correo electrónico:
celia.roig.marti@gmail.com

Recibido el 5 de noviembre de 2019;
aceptado el 28 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11354

Cómo citar este trabajo

Roig-Martí C, Pérez-Catalán I, Palomo-De la Sota D, Esteve-Gimeno MJ, Tornador-Gaya N, Usó-Blasco J. Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol. *Farm Hosp.* 2020;44(5):238-9.

Introducción

Las infecciones bacterianas del sistema nervioso central son poco frecuentes pero altamente mortales si no se diagnostican y se tratan de forma precoz. En concreto, el absceso cerebral está relacionado con focos infecciosos contiguos o por fenómenos metastásicos. El germen aislado dependerá del foco de origen; no obstante, los más frecuentes son estreptococos del grupo *viridans* y/o microorganismos anaerobios¹. Muchos pacientes tienen una evolución tórpida con complicaciones neurológicas o sistémicas y en algunos casos reacciones adversas al tratamiento que van a condicionar un aumento de la morbimortalidad de los pacientes que sobreviven o incluso producir la muerte.

De entre las reacciones adversas secundarias a tratamientos antibióticos prolongados, se han descrito numerosos eventos leves. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas son poco frecuentes y en ocasiones no se relacionan con un posible efecto adverso del tratamiento. En pacientes geriátricos o con alta comorbilidad esto es más frecuente por alteraciones farmacocinéticas. Entre los grupos de antimicrobianos que se han relacionado con neurotoxicidad encontramos los betalactámicos, las quinolonas, los macrólidos y las sulfonamidas^{1,2}. Por ello, este tipo de eventos se deberían contemplar en el paciente con tratamientos antibióticos prolongados para suspenderlos y no entorpecer la buena evolución del proceso infeccioso de base.

Descripción del caso

Varón de 69 años con cirrosis enólica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica que ingresa para tratamiento de un absceso cerebral con

ventriculitis diagnosticado en el contexto de fiebre y desorientación de varias horas de evolución. Se solicita valoración urgente por parte de neurocirugía, que descarta cirugía por la ubicación de la infección. Se realiza una punción lumbar y se inicia antibioterapia empírica con ceftriaxona 2 g por vía intravenosa cada 12 horas y metronidazol 10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 horas. En el cultivo de líquido cefalorraquídeo se aíslan *Streptococcus intermedius* y *Fusobacterium nucleatum*, por lo que se mantiene la pauta antibiótica. La evolución es clínica y radiológicamente favorable hasta la quinta semana de tratamiento, cuando presenta disartria y ataxia rápidamente progresiva. En la resonancia magnética (RM) cerebral se objetiva en la secuencia T2 FLAIR una alteración bilateral y simétrica de la intensidad de señal en los núcleos dentados cerebelosos no descrita en estudios previos, con buena evolución del absceso inicial y ventriculitis (Figura 1). Cronológicamente coincide con el tratamiento con flucanazol endovenoso por candidiasis urinaria asociada a sondaje urinario.

Ante la sospecha de toxicidad cerebelosa secundaria a tratamiento prolongado con metronidazol (dosis acumulada de 117 g), se decide su retirada (junto con ceftriaxona), iniciando meropenem en perfusión extendida, según el antibiograma. El síndrome cerebeloso se resuelve en su totalidad a la semana de la retirada del metronidazol, normalizándose a su vez los hallazgos radiológicos cerebelosos observados. El paciente evoluciona favorablemente tras 90 días de meropenem en perfusión extendida, con resolución del absceso y la ventriculitis en las resonancias de control. El caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

PALABRAS CLAVE

Metronidazol; Síndrome cerebeloso.

KEYWORDS

Metronidazole; Cerebellar syndrome.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Discusión

El metronidazol es un antibiótico frecuentemente utilizado en la práctica clínica, activo principalmente frente a gérmenes anaerobios¹. Tiene efecto bactericida y es dosis dependiente. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, pero su empleo a dosis altas y de forma prolongada se relaciona con la aparición de trastornos del sistema nervioso¹. De esta manera, el síndrome cerebeloso secundario a este antibiótico es poco frecuente pero muy relevante y ampliamente descrito en la literatura especializada, cuya forma más frecuente de presentación es disartria y ataxia, como en el paciente descrito anteriormente³.

Su frecuencia aumenta en hombres, y más en mayores de 40 años⁴, y es dosis acumulada-dependiente³. En nuestro caso, la dosis acumulada de metronidazol fue de 117 g, cifra similar a la media obtenida de 126 g en 110 casos descritos en una revisión sistemática⁴. La fisiopatología del cuadro no se conoce, pero se han propuesto hipótesis relacionadas con la interferencia de metabolitos del metronidazol en la síntesis de ARN neuronal, causando efectos celulares perjudiciales⁵.

De entre los factores predisponentes, el más frecuente es la cirrosis hepática⁵. En nuestro caso, además de ser cirrótico se encontraba en tratamiento con fluconazol (inhibidor del citocromo P450, que metaboliza el metronidazol)⁶, lo cual probablemente favoreciera el aumento de la concentración plasmática de metronidazol y esto habría facilitado el desarrollo del cuadro (no se confirmó, al no obtenerse niveles plasmáticos de metronidazol).

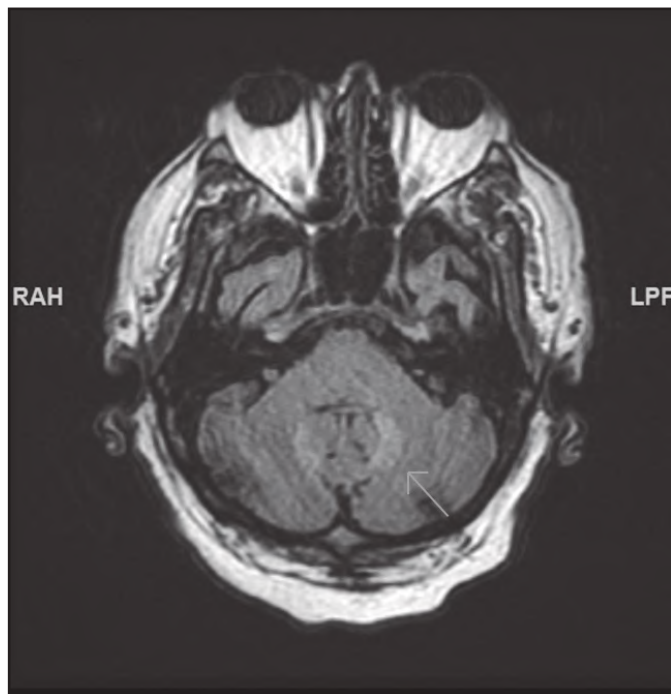
El diagnóstico de síndrome cerebeloso secundario a metronidazol requiere un alto índice de sospecha. No obstante, existen hallazgos radiológicos característicos, siendo el más frecuente un aumento de la señal de forma bilateral y simétrica en los núcleos dentados cerebelosos en la secuencia T2 FLAIR de la RM⁷.

En el diagnóstico diferencial se engloban enfermedades congénitas y hereditarias, secundarias a tóxicos (alcohol) y a fármacos (entre ellos el metronidazol), enfermedades infecciosas, vasculares, deficiencias vitamínicas, tumorales/paraneoplásicas, etc.⁸. En nuestro caso, la aparición del cuadro clínico fue aguda y el paciente hacía muchos años que no consumía alcohol. Inicialmente se pensó en la posibilidad de que se tratara de una complicación de la infección de base, pero la RM lo descartó y mostró las lesiones típicas de la toxicidad farmacológica.

Se realizaron los algoritmos de causalidad de la Organización Mundial de la Salud y el de Naranjo⁹, siendo definida la relación como "probable" (por cuestiones éticas no se reintrodujo el tratamiento tras su retirada y la respuesta a la reexposición es importante en ambos algoritmos para definirla como "probada"). El paciente se encontraba también en tratamiento con ceftriaxona, pero no se tuvo en cuenta como posible factor etiológico del cuadro al no haberse descrito su asociación con el mismo.

La gran mayoría de los casos descritos revierten tras la interrupción del tratamiento y también desaparecen las lesiones objetivadas en la RM⁸. No

Figura 1. RNM cerebral que muestra alteración bilateral de los núcleos dentados.



obstante, existen casos descritos en los que la clínica persiste a pesar de haberse retirado el tratamiento¹⁰.

En resumen, es importante tener en cuenta la toxicidad por metronidazol en el diagnóstico diferencial del síndrome cerebeloso, sobre todo en pacientes con dosis acumuladas elevadas, cirróticos y en tratamiento concomitante con fármacos que puedan elevar los niveles plasmáticos del mismo.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:381-93.
2. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014;36:1489-511.
3. Laisa S, Briongos A, Bachiller P, Pastor L, Carreres A, Mena F. Síndrome cerebeloso inducido por metronidazol: un efecto adverso infrecuente. *Rev Neurol.* 2016;62(7):333-4.
4. Sorensen CG, Karlsson WK, Amin FM, Lindelof M. Metronidazol induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol.* 2020;267(1):1-13.
5. Ward F, Crowley P, Cotter PE. Acute cerebellar syndrome associated with metronidazole. *Pract Neurol.* 2015;15:298-9.
6. Bendesky A, Menéndez D. Metronidazol: una visión integral. *Rev Fac Med UNAM.* 2001;44(6):255-9.
7. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1652-8.
8. López I, Carvalho G, Povedano B. Enfermedades cerebelosas. *Medicine.* 2019;12(77):4527-36.
9. Zaki SA. Adverse drug reaction and causality assessment scales. *Lung India.* 2011;28(2):152-3.
10. Hobbs K, Stern-Nezer S, Buckwalter MS, Fischbein N, Finley A. Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocrit Care.* 2015; 22(3):429-36.