

Neurotoxicidad inducida por Metronidazol: Reporte de caso

Metronidazole-induced Neurotoxicity: Case Report

Ramón R. Cámara-Reyes^{1,a} , Eddie G. Díaz-Carrión^{1,b} 

¹ Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Callao, Perú.

^a Médico Residente Medicina Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

^b Médico Asistente Medicina Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Citar como:

Cámara-Reyes RR, Díaz-Carrión EG. Neurotoxicidad inducida por Metronidazol: Reporte de caso. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 37-42. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5459

Recibido: 28/05/2024

Aceptado: 12/12/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Asimismo, los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría:

RRCR y **EGDC**: participaron en el todo el proceso de elaboración del artículo, desde la concepción, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito. Aceptan ser responsable de todos los aspectos del manuscrito.

Correspondencia:

Ramón Rolando Cámara Reyes
Dirección: Av. General Salaverry
1252 Jesús María
Teléfono: (+51) 942016661
Correo electrónico:
ramon.camara.03@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

RESUMEN

La neurotoxicidad por metronidazol, aunque infrecuente, representa una complicación subestimada en pacientes sometidos a tratamientos prolongados. Presentamos el caso de un varón de 67 años con un absceso cerebral tratado con metronidazol y ceftriaxona, quien desarrolló ataxia y convulsiones tras 65 días de terapia. La resonancia magnética (RM) cerebral reveló lesiones características en núcleos dentados, mesencéfalo y cuerpo calloso, compatibles con neurotoxicidad por metronidazol. Tras la suspensión del medicamento, se evidenció mejoría clínica y radiológica. Este caso resalta la importancia de considerar esta entidad en el diagnóstico diferencial de alteraciones neurológicas durante el tratamiento antibiótico prolongado. La RM es una herramienta diagnóstica clave, permitiendo documentar lesiones típicas y monitorizar la evolución. Este reporte enfatiza la necesidad de un monitoreo estrecho y del diagnóstico etiológico temprano para minimizar efectos adversos y optimizar la seguridad terapéutica en pacientes tratados con metronidazol.

PALABRAS CLAVE: Metronidazol, encefalopatías, imagen por resonancia magnética, toxicidad.

SUMMARY

Metronidazole-induced neurotoxicity is an uncommon but underestimated complication in patients with prolonged exposure. We present the case of a 67-year-old male who presented with ataxia and seizures after receiving metronidazole and ceftriaxone for 65 days. The brain MRI showed typical lesions in the dentate nucleus, mesencephalon, and corpus callosum. Clinical and radiographic improvements were observed after stopping the antimicrobial. This case report emphasizes the importance of considering this entity in the differential diagnosis of neurologic derangement during prolonged antibiotic therapy, identifies MRI as a key diagnostic tool, and increases awareness to minimize serious adverse effects.

KEYWORDS: Metronidazole, Brain Diseases, Magnetic Resonance Imaging, Toxicity.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son causas poco comunes de neurotoxicidad reversible, siendo los antibióticos una de las etiologías reportadas en menos del 1% de los casos, reportada en mayor frecuencia en pacientes críticos con el uso de cefalosporinas de cuarta generación ⁽¹⁾. El metronidazol, un antimicrobiano ampliamente utilizado, efectivo en infecciones causadas por bacterias anaeróbicas y microaerófilas (*Clostridium spp*, *Fusobacterium fusiforme*, *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori*, *Trichomonas vaginalis* entre otros), bien tolerado sea por vía intravenosa u oral; sin embargo, los efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) son reportados cada vez con más frecuencia. ⁽²⁾

Una revisión sistemática menciona que la mayoría de los casos de neurotoxicidad por metronidazol se reportan principalmente en Estados Unidos (24%), Corea del Sur (21%), India (17%) y Japón (11%), siendo las indicaciones de su uso más frecuentes las infecciones gastrointestinales, abscesos hepáticos e infecciones del sistema nervioso central ⁽³⁾. La literatura señala que la toxicidad en el SNC puede no sospecharse clínicamente hasta aproximadamente 3 a 4 semanas de tratamiento o con dosis acumuladas mayores a 42 g, caracterizada por ataxia, disartria o encefalopatía que luego de la suspensión del medicamento, se resuelve progresivamente en un tiempo variable. ⁽⁴⁾

En este informe, se presenta el caso de un paciente adulto mayor con absceso cerebral de etiología no determinada, tratado con antibioticoterapia prolongada que incluyó metronidazol. El paciente desarrolló síntomas neurológicos caracterizados por marcha atáxica y convulsiones. El diagnóstico de síndrome convulsivo-atáxico secundario a metronidazol se estableció mediante resonancia magnética (RM) cerebral.

Se resalta la importancia de considerar la neurotoxicidad por metronidazol en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con este antibiótico. De la misma manera, se subraya el valor de la RM como método diagnóstico, dado que esta patología tiene hallazgos característicos y su identificación temprana promueve un manejo oportuno, siendo este el retiro del fármaco.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 67 años natural y procedente de Lima, Perú, con grado de instrucción superior incompleto, estado civil casado y actualmente pensionista. Entre los antecedentes médicos, refirió hipertensión arterial

y un infarto agudo de miocardio (IAM) hace cinco años. Refirió historial de vacunación completa. Como antecedente de cirugía, refirió colocación de Stent coronario por IAM y colecistectomía no filiada. Negó antecedentes familiares de importancia. Tomaba atenolol, aspirina y losartán de forma regular, y no tenía alergia a medicamentos conocida. No consumo de alcohol, tabaco, ni de drogas recreativas o ilícitas. No refirió viajes recientes fuera de su área local durante el último año y negó crianza de animales.

El paciente presentó una enfermedad de dos semanas, de inicio insidioso y curso progresivo caracterizado por cefalea pulsátil holocraneana de moderada intensidad acompañada de náuseas, hiporexia e incapacidad para deambular. Acudió a emergencia de un hospital de referencia del seguro social con una RM cerebral realizada en forma particular informada como "lesión nodular captadora de contraste en anillo cerrado captación leptomeníngea en lóbulo parietal derecho de aproximadamente 1,8 cm con edema perilesional tipo vasogénico. Restringe la difusión. Descartar proceso inflamatorio infeccioso (absceso o enfermedad granulomatosa) más alejado neoformativo".

Al examen físico se encontró en regular estado general, afebril, lúcido y orientado en tiempo, espacio y persona. Al examen neurológico, pupilas isocóricas y reactivas, mirada conjugada conservada, no había compromiso de pares craneales, fuerza en miembros superiores 5/5, en miembros inferiores 4/5, presencia de marcha hemiparética izquierda, reflejos osteotendinosos +/-++ en miembros inferiores, signo de Hoffman negativo, no alteración sensitiva.

Los exámenes de laboratorio al ingreso fueron: leucocitos 17 480 / μ l, hemoglobina de 11,8 gr/dl, neutrófilos 70%, proteína C reactiva de 1,28 mg/dl, creatinina 1,08 mg/dl y una prueba de ELISA para VIH de cuarta generación no reactivo. El paciente fue transferido al Servicio de Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, iniciándose tratamiento empírico con ceftriaxona 2 gr endovenoso cada 12 horas, metronidazol 500 mg endovenoso cada 8 horas y los estudios complementarios realizados, hepatitis viral B y C fueron no reactivos e interferón gamma tuberculosis y anticuerpos TORCH IgM, negativos. Al no contar aislamientos microbiológicos (hemocultivos negativos y no tributario de biopsia cerebral), se decidió ampliar empíricamente la cobertura antibiótica agregando vancomicina 2 gr como dosis de carga y luego 1 gr endovenoso cada 12 horas como mantenimiento.

Se realizaron controles de imagen con RMN a los 38 días de tratamiento (figura 1) cuyo informe fue “lesión ovalada de 13 x 17 x 23mm con volumen aproximado de 2,5 cc” y a los 53 días (figura 2) “lesión ovalada de 11 x 16 x 22mm con volumen aproximado de 1,9cc”, evidenciando disminución leve del volumen. Con ello y debido a la mejoría de la marcha hemiparética y mejoría de fuerza en miembros inferiores, se suspendió vancomicina habiendo recibido 34 días. Se decidió continuar terapéutica con ceftriaxona y metronidazol considerando la penetración al SNC, siendo dado de alta a los 56 días de tratamiento de ambos antibióticos, indicándose administración domiciliaria.

Una semana después el paciente reingresó al Servicio de Enfermedades Infecciosas del mismo hospital para continuar manejo antibiótico (ceftriaxona y metronidazol) por la dificultad para la administración domiciliaria. A los 65 días de antibioticoterapia, presentó un episodio convulsivo tónico clónico de 4 minutos de duración con recuperación parcial post ictal, por el cual se inició anticonvulsivantes. Posteriormente se evidenció dificultad para la bipedestación y marcha atáxica. Asimismo, alteración en la sensibilidad profunda (abatiestesia, apalestesia), adiadococinesia, dismetría en 4 extremidades e hiperreflexia en miembros inferiores: no hubo suspensión de alguno de los medicamentos en ese momento.

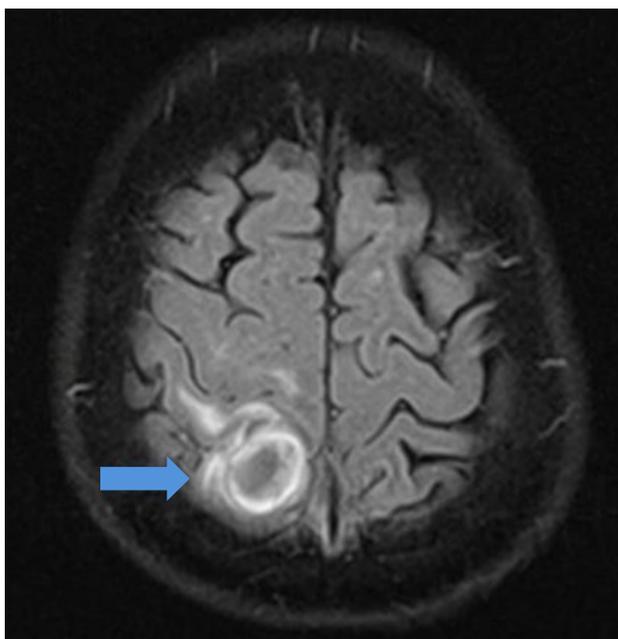


Figura 1. RMN cerebral en secuencia T2 control en corte axial a los 38 días. Se evidencia colección abscedada con nódulo mural en giro post-central superior de lóbulo parietal derecho.

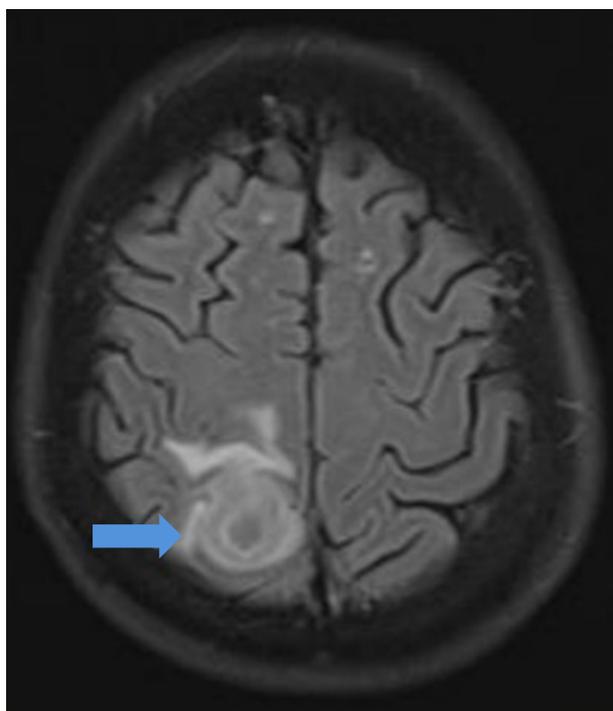


Figura 2. RMN cerebral en secuencia T2 control en corte axial a los 53 días. Se observa disminución en volumen respecto a días previos.

Se realizó RMN cerebral a los 72 días de tratamiento antibiótico cuyo informe fue “lesión nodular a nivel de la región superior del lóbulo parietal derecho, que presenta realce luego de la aplicación de la sustancia de contraste, que mide aproximadamente 8,6 x 8,7 mm, incremento de señal en las imágenes ponderadas en T2 incluso con incremento de la restricción en el estudio de difusión a nivel del cuerpo calloso a predominio del rodete, a este nivel con focos de baja señal en T2. Incremento de señal en las imágenes en T2, con efecto de brillo en el estudio de difusión en la sustancia negra (locus Níger), la región periacueductal (mesencéfalo), así como en los núcleos dentados (cerebelo), imágenes no reportadas en estudios previos” (figura 3). Debido a la presencia de náuseas persistentes, se cambió ceftriaxona y metronidazol por meropenem 2 gr endovenoso cada 8 horas. Con ello, no presentó nuevos episodios convulsivos y se planteó el diagnóstico de probable síndrome convulsivo-atáxico secundario medicamentoso por metronidazol con el uso de la RM.

La RM cerebral control 13 días después de suspendido el metronidazol, cuyo informe fue “a nivel de giro post-central superior de lóbulo parietal derecho se evidencia nódulo captador de contraste de 7,4 mm (estudio previo 8,3 mm). Hiperseñal en cuerpo calloso a predominio de rodilla y esplenio, la cual ha disminuido

significativamente respecto a estudio previo” (figura 4). En ese momento, el paciente ya no presentaba ataxia, la fuerza estaba conservada en las cuatro extremidades, discreta disimetría bilateral, no signos de irritación meníngea y sensibilidad conservada. Se decidió el término de la terapia antibiótica por resolución

imagenológica de la lesión abscedada identificada inicialmente y mejoría del cuadro clínico neurológico medicamentoso antes mencionado, indicándose el alta y continuando controles por consultorio externo manteniendo una evolución favorable a un año.

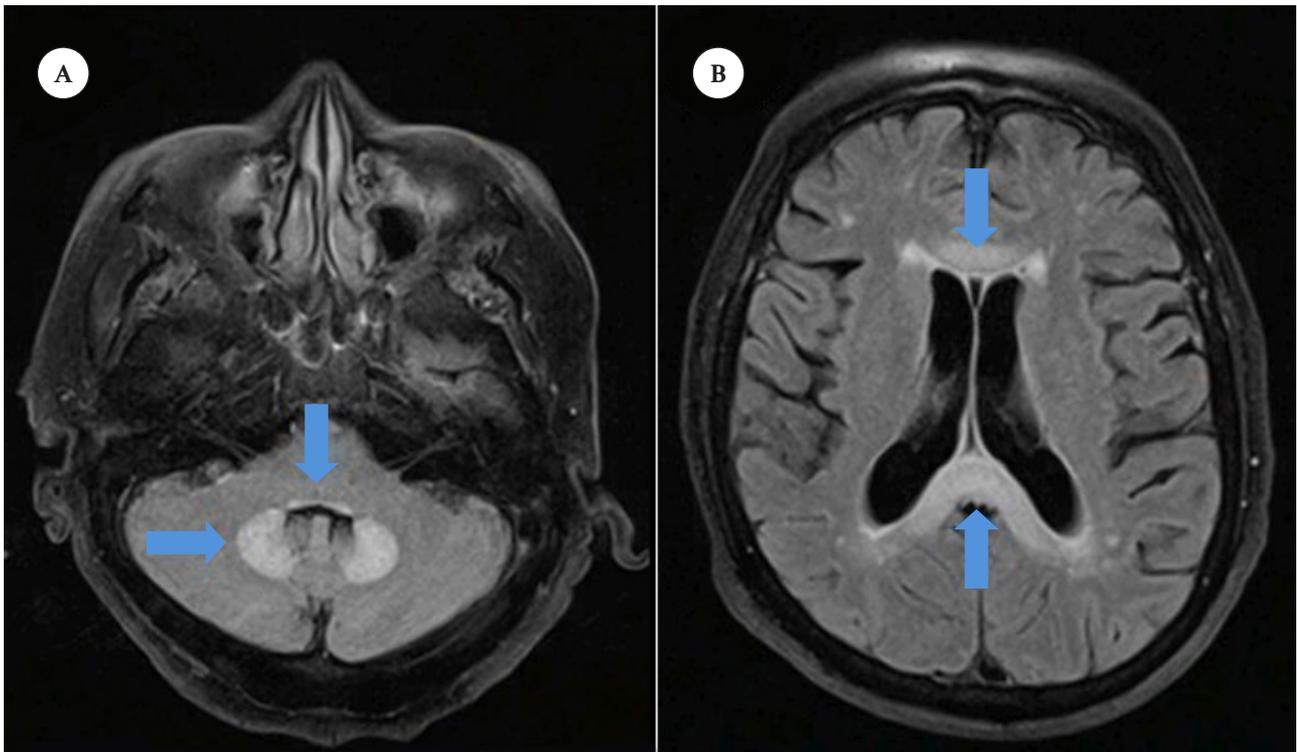


Figura 3. Resonancia magnética cerebral con contraste (72 días de metronidazol). **A:** Incremento de señal en las imágenes de secuencia T2, con efecto de brillo a través de T2 en la sustancia negra (locus níger) (flecha), la región periacueductal (mesencéfalo) (flecha), así como en los núcleos dentados (cerebelo) (flecha). **B:** muestra incremento de señal en secuencia T2 a nivel del cuerpo calloso a predominio del rodete.

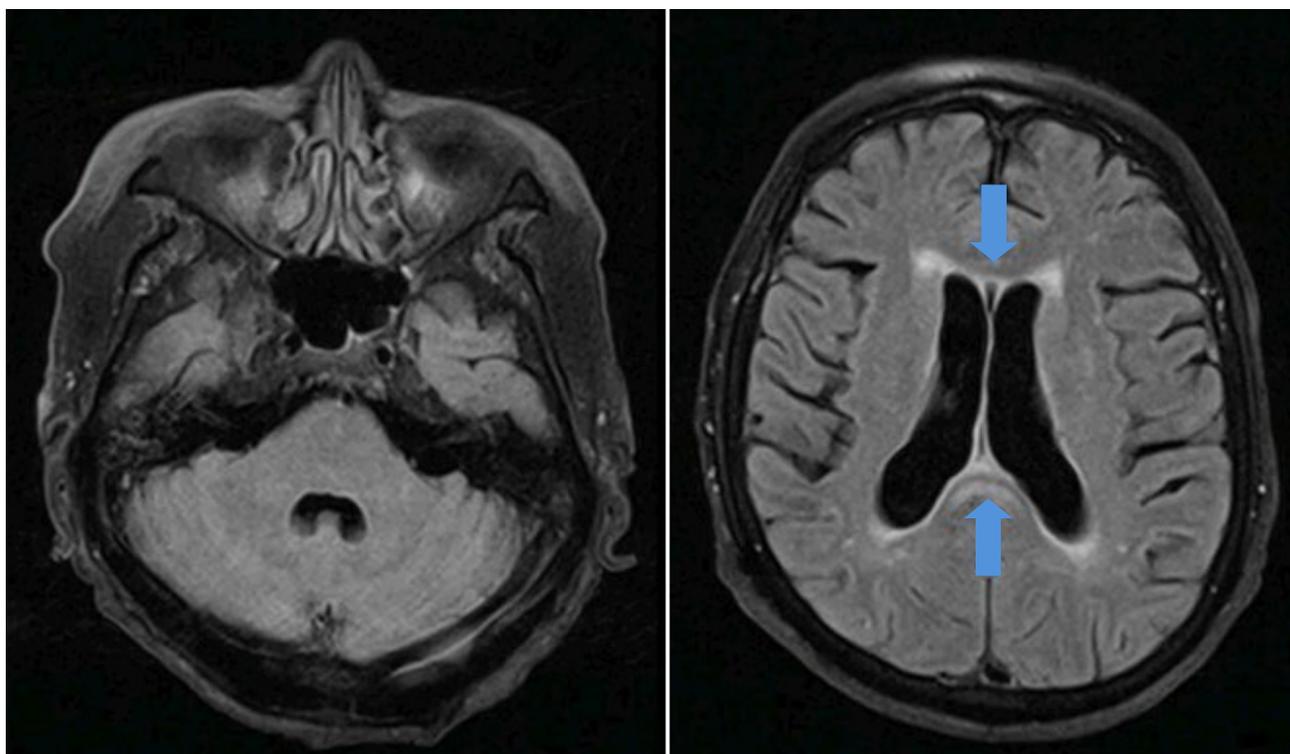


Figura 4. Resonancia magnética cerebral con contraste control (13 días de suspensión de metronidazol): muestra hiperseñal en cuerpo calloso a predominio de rodilla y esplenio (flecha), la cual ha disminuido significativamente respecto a estudio previo.

DISCUSIÓN

El metronidazol es un antimicrobiano ampliamente utilizado en infecciones bacterianas, parasitarias e inflamatorias como la enfermedad de Crohn y como profilaxis post quirúrgica ⁽⁵⁾. Aunque su uso es generalmente seguro, los casos de neurotoxicidad por metronidazol deben ser considerados, especialmente en pacientes con tratamientos prolongados y a dosis acumuladas altas. Se han identificado que factores como el consumo de alcohol, diabetes mellitus, disfunción renal y farmacoterapia concomitante, pueden aumentar el riesgo de neurotoxicidad, independientemente de la dosis ⁽⁶⁾. Estos pacientes son más susceptibles a efectos adversos del SNC, demostrando la importancia del monitoreo durante el uso del metronidazol.

La fisiopatología de la neurotoxicidad incluye múltiples mecanismos que contribuyen a los hallazgos clínicos observados. La degeneración axonal por producción de metabolitos podría explicar la presencia de disfunciones motoras y sensitivas, como ataxia y disimetría, por otra parte, el metabolismo alterado de la tiamina podría interferir en la producción de

energía necesaria para el funcionamiento neuronal adecuado ⁽⁵⁾. Estos mecanismos, combinados con los efectos tóxicos en las células de Purkinje y el daño en las vías de sustancia blanca, son fundamentales para entender las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos. ⁽⁵⁾

En este caso, la neurotoxicidad asociada al metronidazol, el diagnóstico del paciente se realizó en base a los hallazgos clínicos y radiológicos. Las lesiones típicas en RMN en secuencia T2 y FLAIR, como las hiperintensidades bilaterales en el núcleo dentado, mesencéfalo y esplenio del cuerpo calloso ⁽⁷⁾, coincidieron con los hallazgos observados en este paciente, apoyando fuertemente la hipótesis diagnóstica. Aunque no se logró excluir completamente otras causas, la mejora significativa tras la suspensión del metronidazol refuerza la relación causal. Los diagnósticos diferenciales que pueden compartir características clínicas como el presentado en nuestro caso son la encefalopatía de Wernicke (deficiencia de tiamina) y la intoxicación por bromuro de metilo (pesticidas), pero que pueden diferenciarse por los hallazgos de resonancia magnética y por los

antecedentes del paciente ⁽⁸⁾. En este contexto, la correlación clínica, el uso de imágenes y la historia de exposición prolongada al metronidazol son determinantes para el diagnóstico.

La principal fortaleza de este estudio es el uso de la RM como herramienta diagnóstica clave. La inclusión de la RM en el plan de trabajo permitió identificar lesiones características del metronidazol. Estos hallazgos radiológicos brindaron un fuerte soporte para el diagnóstico y ayudaron a establecer la relación causal con el uso prolongado del fármaco.

Una limitación importante de este caso fue la terapia empírica prolongada sin aislamiento microbiológico. Consideramos crucial implementar estrategias de diagnóstico que ayuden a establecer una antibioticoterapia dirigida, con lo cual se logra exponer a menos fármacos al paciente y con ello menos reacciones adversas. Dentro de estas estrategias, proponemos que se realicen con mayor frecuencia medidas neuroquirúrgicas como la aspiración del absceso cerebral obteniéndose básicamente dos beneficios a resaltar en este caso, nuevamente lograr una antibioticoterapia dirigida según el aislamiento que se obtenga y a su vez, una menor exposición al fármaco logrando menores efectos adversos. Otras estrategias serían el uso de pruebas moleculares para un diagnóstico etiológico temprano y en general una evaluación constante de nuevos síntomas que puedan relacionarse ante la exposición a un medicamento, sea de manera aguda o prolongada.

Concluimos que la neurotoxicidad asociada al metronidazol es una complicación subestimada que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de alteraciones neurológicas en pacientes con antibioticoterapia prolongada. Este caso resalta la importancia de identificar tempranamente los síntomas y, cuando sea posible, utilizar herramientas diagnósticas como la RM para reconocer hallazgos característicos. Sin embargo, en contextos donde no se dispone de estudios de imagen avanzados, es fundamental basarse en una evaluación clínica minuciosa y en el historial de uso de fármacos para

tomar decisiones oportunas, como la suspensión del tratamiento y el reemplazo por otros fármacos de eficacia similar y toxicidad no relacionada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 2016;86(10):963-71. doi: 10.1212/WNL.0000000000002455
2. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology*. 2019;146(9):1167-78. doi: 10.1017/S0031182017002025
3. Sørensen CG, Karlsson WK, Amin FM, Lindelof M. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol*. 2020 Jan;267(1):1-13. doi: 10.1007/s00415-018-9147-6
4. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):319-325. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033
5. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(1):397-401. doi: 10.26355/eurrev_201901_16788
6. Daneman N, Cheng Y, Gomes T, Guan J, Mamdani MM, Saxena FE, et al. Metronidazole-associated Neurologic Events: A Nested Case-control Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2095-2100. doi: 10.1093/cid/ciaa395
7. Patel L, Batchala P, Almardawi R, Morales R, Raghavan P. Acute metronidazole-induced neurotoxicity: an update on MRI findings. *Clin Radiol*. 2020;75(3):202-208. doi: 10.1016/j.crad.2019.11.002
8. Roy U, Panwar A, Pandit A, Das SK, Joshi B. Clinical and Neuroradiological Spectrum of Metronidazole Induced Encephalopathy: Our Experience and the Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):OE01-9. doi: 10.7860/JCDR/2016/19032.8054