

Encefalopatía inducida por Metronidazol

Metronidazole induced encephalopathy

Dulce S. Calva-Espitia^a, Alejandra Hernández-Ceruelos^b, Luilli López-Contreras^c

Abstract:

Metronidazole, a commonly used antibiotic, is a drug of the family of 5-nitroimidazoles, which has antiparasitic and antibacterial properties in anaerobic organisms. A number of side effects to its use has been described, rare adverse effects also have been reported, including Metronidazole Induced Encephalopathy (MIE). MIE is a potentially reversible neurological disorder. It is characterized by central and peripheral neurological disorders such as dysarthria, disturbances in consciousness, ataxic gait, paraesthesia, polyneuropathy, and less frequently seizures occur. The diagnosis is based on the clinic, identifying the history of consumption of Metronidazole and evidencing hyperdense images at the level of the dentate ganglia on a nuclear magnetic resonance imaging of the skull, with reversal of the picture after suspending the consumption of Metronidazole. It is important not only to identify the clinical picture to suspend the consumption of this drug, also, it is necessary to inform patients about the possible adverse effects of Metronidazole use, including MIE.

Keywords:

Metronidazole, Metronidazole Induced Encephalopathy, Toxicity.

Resumen:

Metronidazol es un fármaco de la familia de los 5-nitroimidazoles, que posee propiedades antiparasitarias y antibacterianas en organismos anaerobios, razón por la cual es un medicamento ampliamente utilizado. Sin embargo, se han descrito una serie de efectos secundarios comunes a su uso, además, efectos adversos poco comunes también han sido reportados después de su uso, un ejemplo de estos es la Encefalopatía Inducida por Metronidazol (MIE por sus siglas en inglés). La MIE es un trastorno neurológico reversible que se presenta en raras ocasiones como un efecto adverso al consumo de metronidazol. Se caracteriza por alteraciones neurológicas centrales y periféricas como disartria, alteraciones en el estado de consciencia, marcha atáxica, parestesias, polineuropatía, y con menor frecuencia se presentan crisis convulsivas. El diagnóstico se realiza con base a la clínica, identificando el antecedente de consumo de Metronidazol y evidenciando en una resonancia magnética nuclear de cráneo imágenes hiperdensas a nivel de los ganglios dentados. Se produce reversión del cuadro cuando se suspende el consumo de Metronidazol. Es importante identificar el cuadro clínico adecuadamente y suspender el consumo del fármaco, además, se debe de informar a los pacientes sobre los potenciales efectos adversos que podría provocar el Metronidazol, incluyendo MIE.

Palabras Clave:

Metronidazol, Encefalopatía inducida por Metronidazol, Toxicidad.

Introducción

El metronidazol es un fármaco de la familia de los 5-nitroimidazoles que posee propiedades antiparasitarias y antibacterianas en organismos anaerobios.¹⁻³

Su mecanismo de acción comienza al entrar a la célula y convertirse en un anión radical nitro reactivo de corta duración que luego se descompone para formar un anión nitrito y un radical imidazol. Estas especies radicales tóxicas pueden dañar el ADN a través de la oxidación

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-5161-0621>, Email: dulce_sce@icloud.com

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0003-4065-4589>, E-mail: alejandra.ceruelos@gmail.com

^c Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0001-8502-2310>, E-mail: luilli_lopez@uaeh.edu.mx

provocando la muerte celular.³ La biodisponibilidad del fármaco le otorga alta permeabilidad a nivel de las barreras hematoencefálica y placentaria. El metabolismo del Metronidazol ocurre predominantemente a nivel hepático, en el citocromo P450 y la excreción por vía renal en un 95 % y un 5% en heces.³ El metronidazol es utilizado frecuentemente debido a su efectividad y su adecuada tolerancia, sin embargo, algunos efectos secundarios como náusea, vómito y cefalea pueden presentarse. En animales, el metronidazol tiene efectos teratogénicos y carcinogénicos, sin embargo, en humanos no hay suficiente evidencia de estos efectos.¹⁵

Desde el año 1970 se han reportado reacciones adversas con tropismo al sistema nervioso tanto central como periférico.¹² La encefalopatía inducida por el metronidazol (MIE por sus siglas en inglés) es una entidad poco frecuente que se presenta en grupos variables de pacientes en cuanto a dosis de Metronidazol utilizado, sexo, edad, y la patología por la que se indica el manejo, sin embargo, la evolución clínica del trastorno se presenta con mayor severidad en pacientes que consumieron el Metronidazol automedicándose a dosis que exceden las recomendaciones terapéuticas.^{1,7} Su evolución es con tendencia a la mejoría sin evidencia de secuelas, no obstante, existen reportes de casos donde se produjo daño irreversible.⁴ Este trabajo tiene por objetivo describir los aspectos clínicos que presentan los pacientes con encefalopatía inducida por Metronidazol.

Definición de Encefalopatía inducida por Metronidazol

Es un trastorno neurológico potencialmente reversible que se presenta en raras ocasiones como un efecto adverso al consumo de metronidazol. Se caracteriza por alteraciones neurológicas centrales y periféricas como disartría, alteraciones en el estado de consciencia, marcha atáxica, parestesias, polineuropatía, y con menor frecuencia se presentan crisis convulsivas. En la resonancia magnética se presentan cambios a nivel del núcleo dentado, el cuerpo calloso, el mesencéfalo, el puente, el tronco encefálico, la sustancia blanca y la médula que remiten eventualmente tras suspender el consumo del metronidazol.¹

Epidemiología

Existen reportes de casos de MIE en Estados Unidos de Norte América, Corea del Sur, Japón, India, Australia, Canadá, Reino Unido, Bélgica, Chile, Alemania, Israel, Holanda, Nigeria, Taiwán, Túnez y Turquía. La relación hombre/ mujer es de 2:1. El mayor número de reportes se ha presentado en la población adulta, sin embargo, hay registro de caso de MIE en pacientes pediátricos. Las patologías asociadas a MIE con mayor frecuencia son las

enfermedades hepáticas como la cirrosis, la falla hepática, la enfermedad hepatobiliar autoinmune y otras patologías relacionadas que incluyen Diabetes Mellitus, enfermedad renal, enfermedades malignas activas y la enfermedad inflamatoria intestinal.^{1,2}

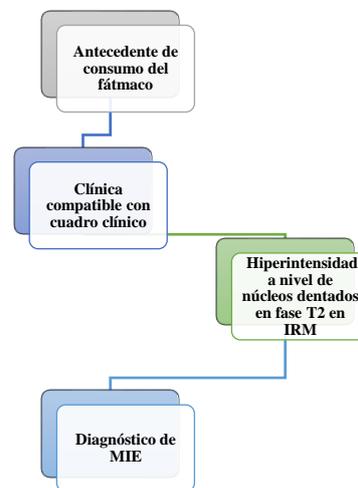


Figure 1. Algoritmo diagnóstico de Encefalopatía Inducida por Metronidazol

Las indicaciones más frecuentes para iniciar manejo con metronidazol y que se relacionan con MIE son; el tratamiento profiláctico para infecciones gastrointestinales, abscesos hepáticos e infecciones a nivel de sistema nervioso central.¹

La posología del tratamiento es variable, va desde 2 días hasta un promedio de 101.6 días con dosis desde 500 mg hasta 2 gramos diarios con una dosis total acumulada de 125.7 g.^{1,2}

Hipótesis del mecanismo de toxicidad

El mecanismo por el que el metronidazol induce encefalopatía no ha podido ser esclarecido, sin embargo, existen algunas hipótesis al respecto. La primera es con base a la farmacocinética. La biodisponibilidad del fármaco a nivel extracelular en el cerebro es bastante elevada, lo cual facilita la toxicidad de este órgano. Otra hipótesis se presenta con base a las propiedades del Metronidazol para inducir estrés oxidativo, tras la oxidación de catecolaminas y los derivados de las semiquinonas, además de los radicales libres nitrogenados que incrementa a nivel cerebral el contenido de agua que induce edema axonal.²

Cuadro clínico

No existe algún síntoma o signo patognomónico de la MIE, sin embargo, es la disartría el signo identificado con mayor

frecuencia en la presentación del cuadro clínico. El cuadro clínico es variable, con evolución gradual en la sintomatología, evidenciando gradualmente datos como inestabilidad en la marcha (marcha atáxica), descoordinación de miembros, alteración del estado de consciencia, polineuropatías, nistagmo, vértigo, convulsiones con menos incidencia, ototoxicidad, alteraciones visuales e incluso existe el reporte de un caso con un evento vascular cerebral.^{1,13}

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con base a la clínica, identificando el antecedente de consumo de Metronidazol. Es imprescindible realizar una adecuada evaluación neurológica, buscando intencionadamente alteraciones en el estado de consciencia del paciente, la presencia de disartría, ataxia u otras alteraciones de tipo neurológico, centrales y periféricas. Es la resonancia magnética cerebral en fase T2, el estudio reportado como el estándar de oro para el diagnóstico, con presencia de hiperintensidad en los núcleos dentados en la mayoría de los casos, sin embargo, pueden ocurrir cambios en el cuerpo caloso, mesencéfalo, puente tronco encefálico, sustancia blanca y médula que pueden ser de forma bilateral o asimétrica.^{1,3,10,14}

Tratamiento

No hay evidencia de un tratamiento específico para la encefalopatía inducida por Metronidazol, sin embargo, tras suspender el consumo del fármaco, se presenta mejoría clínica en un lapso de 48 a 72 h. En la resonancia magnética, después de un mes de suspender el tratamiento, desaparecen las lesiones características que se muestran por imagen de la patología, sin embargo, se han documentado casos sospechosos con secuelas irreversibles.^{1-2,12-14}

Conclusiones

La encefalopatía inducida por el metronidazol es un trastorno poco frecuente que se presenta tras el consumo del fármaco, su incidencia es baja y con poca repercusión en la morbi-mortalidad, sin embargo, es una entidad clínicamente poco reconocida, que retrasa el diagnóstico, lo que provoca un manejo poco adecuado del cuadro. Afortunadamente se reporta una remisión casi en su totalidad del cuadro clínico en un periodo no mayor a 72 h después de suspender el tratamiento y la remisión de las alteraciones por imagen en un periodo no mayor a los dos meses. Es importante reconocer que el cuadro clínico no presenta relación directa con la dosis de Metronidazol ni con el tiempo de consumo de este medicamento. Los casos clínicos reportados con una remisión parcial fueron de aquellos pacientes que se automedicaron con dosis más elevadas de las dosis terapéuticas recomendadas.

Esto pone de manifiesto la importancia de generar consciencia en la automedicación y consumo de fármacos que además de incrementar la resistencia bacteriana, también representa un riesgo potencial en la salud de los pacientes.

Referencias

- [1] Sørensen, C. G., Karlsson, W. K., Amin, F. M., & Lindelof, M. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *Journal of Neurology*. 2018
- [2] Roy, U., Panwar, A., Pandit, A., Das, S., K., Joshi, B. Clinical and Neuroradiological Spectrum of Metronidazole Induced Encephalopathy: Our Experience and the Review of Literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016
- [3] Ang, C. W., Jarrad, A. M., Cooper, M. A., & Blaskovich, M. A. T. Nitroimidazoles: Molecular Fireworks That Combat a Broad Spectrum of Infectious Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017: 60(18), 7636–7657
- [4] Takada, K., Maki, Y., Kinoshita, M., Ishibashi, R., Chin, M., & Yamagata, S. Metronidazole Induced Encephalopathy Mimicking an Acute Ischemic Stroke Event. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2018:
- [5] Ng, P. S., & Saini, M. Reversible metronidazole-induced subacute cerebellar syndrome. *QJM*, 2014: 107(12)
- [6] Bonda, C., & Evans, M. S. Metronidazole CNS toxicity. *Acta Neurologica Belgica*, 2015: 115(4), 709–710.
- [7] Kumari, P. Porwal, Y. C., Arora, A., Kumar, M., Kumar, D., Metronidazole induced neurotoxicity in case of liver abscess. *International Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases*. 2016
- [8] Kuriyama, A., Jackson, J. L., Doi, A., & Kamiya, T. Metronidazole-Induced Central Nervous System Toxicity. *Clinical Neuropharmacology*, 2011: 34(6), 241–247.
- [9] Nafria, N., G., López, A., R., Velasco, E., M., González, D., G., Bobillo, M. A., de la F., Arribas, M., A., T., Valín, F., O., Encefalopatía inducida por metronidazol: descripción de un caso con hallazgos radiológicos y anatomopatológicos. *Revista de Neurología*. 2019.
- [10] Ueno, T., Ito, M., Arai, A., Suzuki, C., Tomiyama, M., Convulsive seizures caused by metronidazole – induced encephalopathy. *Adverse drug reactions*. 2019.
- [11] Yagi, S., Matsumoto, H., & Hashida, H. Asymmetric Magnetic Resonance Imaging Findings in Metronidazole-induced Encephalopathy. *Internal Medicine*. 2018: 57(13), 1955–1956
- [12] Kuriyama, A., & Jackson, J. L. Defining metronidazole-induced encephalopathy. *Journal of Neurology*. 2019
- [13] Furukawa, S., Yamamoto, T., Sugiyama, A., Ohira, K., Aotsuka, Y., Koide, K., ... Kuwabara, S. Metronidazole-induced encephalopathy with contrast enhancing lesions on MRI. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015: 352(1-2), 129–131.
- [14] Sun, Y., Overby, P. J., & Mehta, H. Case 271: Metronidazole-induced Encephalopathy. *Radiology*, 2019: 293(2), 473–479.
- [15] Ashtarinezhad, A., Shirazi, F., H., Vatanpour, H., Mohamadzadehasl, B., Panahyab, A., Nakhjavani, M. FTIR- Microspectroscopy Detection of Metronidazoles Teratogenic Effects on Mice Fetus. 2014 (13) (101-111).