

NEUROPATIAS PERIFERICAS Y METRONIDAZOL

Vladimir Zaninovic, M. D.¹

EXTRACTO

Se presenta un paciente de 34 años con absceso amebiano tratado con metronidazol, dehidroemetina y cloroquina. A los 14 días de tratamiento se presentó parálisis facial periférica izquierda y paresia facial periférica derecha. Los estudios electrofisiológicos indicaron neuropatía periférica motora de los nervios faciales, maseteros y neuropatía sensorial del nervio cubital izquierdo en sus porciones proximal y distal. La historia clínica no muestra antecedentes de diabetes, alcoholismo ni exposición a tóxicos. El líquido cefalorraquídeo y varias glicemias fueron normales. Excluidas las causas comunes de neuropatías, y dado que el compromiso de los nervios se presentó después de haber recibido altas dosis de metronidazol y que el paciente empezó a mejorar al suspender esta droga, es posible suponer que exista una relación directa entre el metronidazol y la polineuropatía periférica.

Como en el medio colombiano es relativamente común el absceso hepático, y lo son mucho más las otras formas de amibiasis y con frecuencia se prescribe metronidazol, es importante presentar este caso de neuropatía periférica subclínica con parálisis facial bilateral secundaria al metronidazol.

RESUMEN DE HISTORIA CLINICA

Historia clínica No. 614322. E.E.A., mestizo, 39 años, ocupación bracero. Ingresa al servicio de urgencias del Hospital Universitario del Valle por dolor en hipocondrio derecho, vómito, fiebre, escalofríos y sudoración profusa en 12 días de evolución. No hay historia de diabetes, alcoholismo ni exposición a tóxicos.

Mediante evaluación clínica, exámenes de laboratorio, fluoroscopia y radiografías de tórax y abdomen se diagnostica un absceso hepático amebiano. En las horas de la noche se inicia tratamiento con metronidazol, 750 mg 3 veces al día; dehidroemetina, 60 mg diarios y cloroquina 750 mg diarios.

El paciente presenta mejoría notoria y se continúa el tratamiento por 7 días. Se practica un pneumoperitoneo que excluye un absceso subfrénico y confirma la presencia del absceso intrahepático.

Al séptimo día de iniciado el tratamiento y en vista de la mejoría se suspenden las medicaciones; 3 días más tarde, el enfermo desmejora, vuelve a presentar fiebre y dolor en hipocondrio derecho por lo cual se reinstaura el tratamiento con metronidazol, 500 mg 3 veces al día y dehidroemetina, 60 mg diarios. Catorce días después del ingreso, aparecen parálisis facial periférica izquierda y paresia facial periférica derecha. Visto por el Servicio de Neurología se confirman estos hallazgos y se ordenan punción lumbar y glicemia que fueron normales.

Se continúa administrando tratamiento para el absceso amebiano y 2 días más tarde de la evaluación neurológica se encuentran los mismos hallazgos además de hiperreflexia simétrica de miembros inferiores sin clonus ni signo de Babinski. Al interrogatorio el paciente dice que siente como "apretadas" las regiones hipotenares de ambas manos. En vista de los hallazgos y de la normalidad del líquido cefalorraquídeo y de la glicemia se practican estudios electrofisiológicos. Hasta este momento se habían dado las siguientes drogas: metronidazol 26,250 mg en 15 días; dehidroemetina, 960 mg en 16 días; y cloroquina 4,500 mg en 9 días.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLOGICOS

Se utilizó un electromiógrafo "Teca" J. M., con 2 canales de registro simultáneo. Se practicaron estudios electromiográficos motores y sensitivos y estudios de respuesta F.

Electromiografía facial

Se encontró aumento de la actividad de inserción, disminución marcada de la actividad voluntaria con unidades motoras de amplitud y duración variables con aumento de la proporción de unidades polifásicas. No se encontraron fibrilaciones ni ondas positivas agudas ni fasciculaciones.

Electroneurografía facial

El nervio facial izquierdo mostró umbral de estimulación alto (0.5 milisegundos y 450 voltios). Latencia terminal 8.0 a 10.0 ms (normal menos de 4.0 ms). Potencial evocado de baja amplitud (100 uv) y larga duración (30 a 40 ms). Derecho: umbral de estimulación: 0.1 ms y 350 voltios. Potencial evocado polifásico: 20 a 30 ms de baja amplitud (400 a 500 uv). Latencia terminal: 7 ms (normal menos de 4 ms).

Reflejo trigémino facial

1. Estimulación izquierda (Figura 1): R₁ = Ausente; R₂ directo = Ausente; R₂ Consensual = 30 ms.
2. Estimulación derecha (Figura 2): R₁ = 15 ms; R₂

* Auxiliar de Cátedra, Departamento de Medicina Interna, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

directo = 30 - 35 ms; R₂ consensual = Ausente.

La duración del R₂ consensual durante la estimulación derecha fue de 30 a 40 ms.

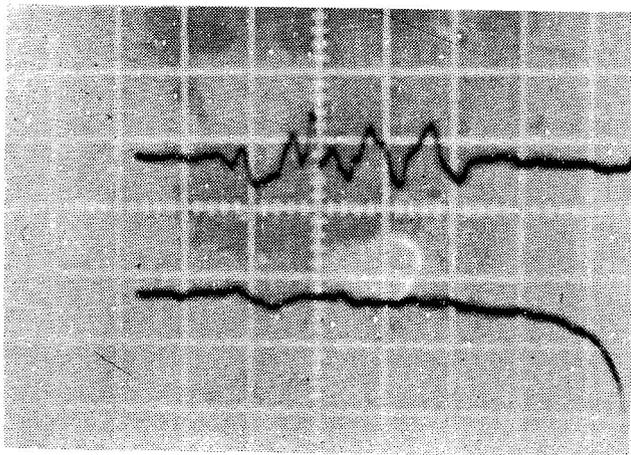


Figura 1. Reflejo Trigemino-Facial; estimulación izquierda. Nótese ausencia de la respuesta R₁ y del componente R₂ directo. Parámetros: 10 milisegundos y 500 microvoltios por división.

Reflejo maseteriano

1. Izquierdo: 8 a 12 ms (normal menor de 4 ms)

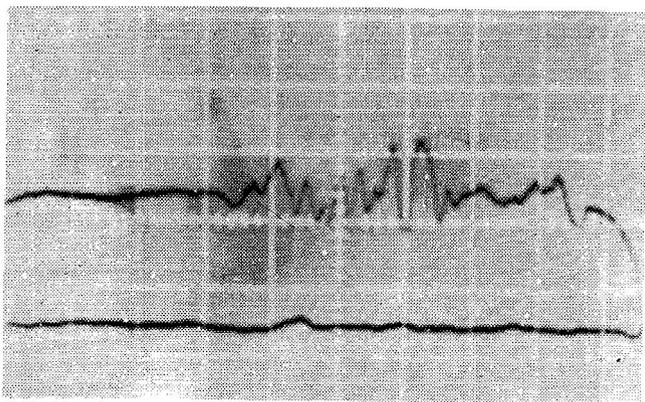


Figura 2. Reflejo Trigemino-Facial; estimulación derecha. Parámetros iguales a la Figura 1. La respuesta R₁ está aproximadamente a 15 milisegundos; el R₂ directo 30 a 35 milisegundos.

2. Derecho: 5 ms (normal menor de 4 ms).

El electromiograma de los músculos maseteros fue normal en ambos lados.

Velocidades de conducción y latencias terminales motoras

1. Cubital izquierdo: Lat. terminal 3.0 ms Cond.Mot.80m/seg
2. Cubital derecho: Lat. terminal 3.0 ms Cond.Mot.80m/seg
3. Mediano derecho: Lat.terminal 3.6 ms Cond.Mot.62 m/seg
4. Peroneo derecho: Lat.terminal 4.3 ms Cond. Mot. 55m/seg
5. Peroneo izquierdo: Lat. terminal 4.2 ms Cond.Mot.56 m/seg

ESTUDIOS SENSORIALES

Nervio cubital izquierdo

Registro antidrómico: Para una distancia de 13 cm se encontró una latencia terminal de 5.0 ms (normal menos de 3.5 ms). Amplitud de potencial evocado 40 mv.

Repuesta F: Nervio cubital izquierdo:

Tiempo de conducción de la respuesta F trayecto codo a C₇: 14.2 ms.

Velocidad de conducción de la respuesta F: 31.6 m/seg (normal 58 a 64 m/seg).

INTERPRETACION

Neuropatía periférica motora que afecta los nervios faciales y maseteros con mayor compromiso del lado izquierdo.

La prolongación de la latencia terminal del potencial sensorial evocado del nervio cubital izquierdo indica un compromiso sensitivo de este nervio. El reflejo trigémino facial indica una lesión completa del nervio facial izquierdo e incompleta del nervio facial derecho. La ausencia del potencial R₁ durante la estimulación izquierda permite inferir un mal pronóstico para el nervio facial izquierdo. La prolongación de la velocidad de conducción de la respuesta F en el nervio cubital izquierdo indica un compromiso proximal de este nervio.

DISCUSION

En 1968 Ramsay¹ informa el primer caso de neuropatía sensorial severa en un paciente de 43 años que había recibido 135 g de metronidazol para una "oftalmopatía endocrina". En 1975 Ursing y Kamme,² cuando refieren 5 casos de neuropatía periférica después de la administración de metronidazol como terapéutica para la enfermedad de Crohn, sugieren que la droga es potencialmente neurotóxica y debe tenerse en cuenta en pacientes con neuropatía sensorial de origen oscuro. Luego Coxon y Pallis³ describen 2 casos más de neuropatía sensorial confirmados por estudios electrofisiológicos y en relación directa con metronidazol; el primero es de un paciente con enfermedad de Crohn y el otro es un sujeto con amibiasis gastrointestinal severa.

Más tarde Bradley y colaboradores⁴ comunican otro caso de enfermedad de Crohn tratado con metronidazol que desarrolló neuropatía periférica predominantemente sensorial; la evaluación electrofisiológica completa confirmó una neuropatía periférica distal sobre todo sensorial y con predominio axonal; las biopsias del nervio sural mostraron cambios indicativos de una degeneración axonal que afectó todos los tipos de fibras.⁴ Los mismos autores hicieron un estudio experimental en ratas administrándoles metronidazol parenteral por un período hasta de 16 semanas; las secciones histológicas de hemisferios cerebrales, cerebelo, tronco cerebral, médula espinal cervical y lumbar, ganglios raquídeos dorsales, nervio ciático, músculos esqueléticos y

vísceras, no mostraron cambios degenerativos en el sistema nervioso central ni en el periférico, incluyendo las terminaciones nerviosas intramusculares. En cambio, Ings et al.⁵ alimentaron ratas con metronidazol, 300 a 800 mg/kg/día (aproximadamente 25 veces la dosis máxima humana), y encontraron lesiones en el cerebelo, en el tronco cerebral y cambios de conducta.

Aunque en la literatura mundial hasta el momento se han informado 9 casos de neuropatía periférica por metronidazol, no existe en ninguno de ellos compromiso de los nervios que se originan en el tronco cerebral. El metronidazol es uno de los compuestos del grupo 5-nitroimidazol que ha tenido un amplio rango de aplicaciones en terapéutica; es bien conocido por su acción en tricomoniasis, giardiasis y amebiasis,⁶ como bactericida en infecciones anaeróbicas,⁷ en radioterapia como agente coadyuvante,⁸ en alcoholismo⁹, en la enfermedad de Crohn², en exoftalmos endocrino¹⁰, en artritis reumatoidea,¹¹ en rosácea,¹² en acné¹³ y como anti-inflamatorio.¹⁴

Aunque en experimentación animal se han visto efectos mutagénicos y teratogénicos¹⁵ el metronidazol ha probado ser una droga buena y segura en la práctica médica cuando se maneja en dosis adecuadas. La dehidroemetina y la cloroquina que recibió este paciente no se han sugerido como causantes de neuropatía periférica.¹⁶

Es probable que la neuropatía periférica tenga relación directa con la cantidad de droga administrada. Esta neuropatía periférica generalmente es moderada y por fortuna reversible en un tiempo variable una vez que se suspende el medicamento.

Como los síntomas se asocian con los nervios faciales, se puede crear confusión y llevar al médico a realizar estudios complementarios invasivos si no se cuenta con un servicio adecuado de neurofisiología.

SUMMARY

A 34 years old L. A. patient with amoebian intrahepatic abcess treated with metronidazole, dehidroemetine and chloroquine is presented. Fourteen days after the administration of metronidazole the patient presents bilateral

peripheral lesions of the facial nerves and sensory sub-clinical lesion of the ulnar nerve proven by electrophysiological studies. Other causes of peripheral neuropathies are excluded by clinical examination, laboratory tests and neurophysiological studies. Due to the fact that the poli-neuropathy began when the patient had received high doses of metronidazole and improvement was noticed a few days after this drug was discontinued it is possible to assume some relation between the drug and the peripheral neuropathy.

REFERENCIAS

1. Ramsay I. D. Endocrine ophthalmopathy. *Brit Med J*: 4: 706 (1968).
2. Ursing, B., Kamme, C. Metronidazole for Crohn's disease. *Lancet* 1: 775-777, 1975.
3. Coxon, A. y Pallis, C. A.: Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 403 - 405, 1976.
4. Bradley W. G., Karlson, I. J., Rassol, C. G.: Metronidazole neuropathy. *Brit Med J* 2: 610 - 611, 1977.
5. Ings, R. M. J.: McFadzean, J. A. y Ormerod W. E.: The fate of metronidazole and this implications in chemotherapy. *Xenobiotica*, 5: 223 - 235, 1975.
6. Robinson, S. C. y Mirchandani, G.: *Trichomonas vaginalis*. V. Further observations on metronidazole (Flagyl) (Including infant follow-up). *Amer J Obstet Gynec* 93: 502 - 505, 1965.
7. Ingham, H. R., Selkon, J. B. y Hale, J. H.: The antibacterial activity of metronidazole. *J Antimicrob Chemother* 1: 355 - 361, 1975.
8. Sutherland, R. M.: Selective chemotherapy of noncycling cells in an in vitro tumor model. *Cancer Res* 34: 3501 - 3503, 1974.
9. Goodwin, D. W. y Reinhard, J.: Disulfiram-like effects of trichomonocidal drugs. A review and double-blind study. *Q J Stud Alcohol* 33: 734 - 740, 1972.
10. Harden, R. M., Chisholm, C. J. y Cant, J. S.: The effect of metronidazole on thyroid function and exophthalmos in man. *Metabolism* 16: 890 - 898, 1967.
11. Wyburn-Mason, R.: Letter: Clotrimazole and rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1: 489, 1976.
12. Pye, R. J. y Burton, J. L.: Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1: 1211-1212, 1976.
13. Carne, S.: Metronidazole and acne (carta al editor). *Lancet* 2: 367, 1976.
14. Tanga, M. R., Antani, J. A. y Kabade, S. S.: Clinical evaluation of metronidazole as an anti-inflammatory agent. *Int Surg* 60: 75 - 76, 1975.
15. Voogd, C. E., Van Der Stel, I. J. y Jacobs, J. I.: The mutagenic action of nitroimidazoles I. Metronidazole, nimorazole, dimetridazole and ronidazole. *Mutat Res* 26: 483 - 490, 1974.
16. Goodman, L. S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*, p. 1133, The Macmillan Co. London, Toronto, New York, 1970.