

- tructor in allergic patients with different degrees of sensitization to the house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. Allergy 1998; 53: 426-430.
5. Armentia A, Martínez A, Castrodeza R, Martínez J, Jimeno A, Méndez J, Stolle R. Occupational allergic disease in cereal workers by stored grain pests. J Asthma 1997; 34 (5): 369-378.
 6. Gaig P, Botev J, Peña M, Marín A, Esever JL. Study of the sensitization to storage mites in a pediatric population in Barcelona. J Invest Allergol Clin Immunol 1993; 3 (3): 151-155.
 7. Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. Clin Exp Allergy 1994; 24: 347-452.
 8. Tee RD. Allergy to storage mites [revisión]. Clin Exp Allergy 1994; 24: 636-640.

Meningitis aséptica recurrente asociada a la toma de amoxicilina-ácido clavulánico

Meningitis aséptica; Amoxicilina; Ácido clavulánico.

Sr. Director: El término meningitis aséptica (MA) se refiere a aquellos procesos en los que se constata una reacción inflamatoria meníngea sin que puedan identificarse, en el LCR, ninguno de los patógenos bacterianos habituales¹. Las etiologías son variadas y un subgrupo especial lo conforman las MA inducidas por fármacos (MAF), cuya incidencia real se desconoce^{2,3}. En una reciente revisión del tema³, la mayoría de los casos fueron debidos a cuatro grupos terapéuticos (AINE, antibióticos, inmunoglobulinas y OKT3). De los 175 casos analizados, 39 fueron provocadas por antibióticos (la mayoría por cotrimoxazol) sin referirse ninguno secundario a la toma de amoxicilina-ácido clavulánico (AC) ni al ácido clavulánico aislado. Casi al mismo tiempo que veía la luz esta revisión, se ha reportado un caso de MA recurrente tras la toma de AC⁴, al que, días más tarde y a través de Internet⁵, se ha sumado otro. Nosotros hemos tenido la oportunidad de asistir a una paciente, ingresada por episodios de MA recurrente, en la que existía una relación temporal muy estrecha entre la toma de AC y la aparición del síndrome meníngeo.

Mujer de 40 años de edad, con historia de hipotiroidismo autoinmune en tratamiento sustitutivo, hernia discal lumbar, un aborto espontáneo y dos cesáreas. Sin alergias farmacológicas. En julio de 1998, debido a una odontalgia, su médico le prescribió tratamiento con AC. Al día siguiente aquejó cefalea holocraneal y sensación distérmica, todo ello bien tolerado, por lo que no acudió al hospital hasta 4 días más tarde. Al ingreso se constató meningismo y febrícula (37,6 °C), siendo el resto de la exploración normal. Se practicó una punción lumbar en la que se obtuvo un LCR claro, con 43 células (mononucleares), glucorraquia de 42 mg/dl (glucemia de 77 mg/dl) y discreta hiperpro-

teinorraquia (78 mg/dl). Se instauró tratamiento con cefotaxima (8 g/día/i.v.) durante 8 días. Los síntomas mejoraron en 24 h, con desaparición definitiva de la febrícula. El hemograma, las bioquímicas de sangre y el proteinograma fueron normales. La VSG fue de 7 mm/h. Los anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso fueron negativos. C3 y C4 normales. TSH: 31,01 mU/l (rango 0,3-3,8); T4 libre 0,754 ng/dl (0,9-1,6); T3 libre 2,14 pg/ml (1,8-4,6). Anticuerpos anti-tiroideos: anti-TPO 2.820 U/ml (rango 0-60); anti-Tg 1.067 U/ml (rango 0-100). Cultivo de LCR: estéril. Adenosín-desaminasa (ADA) de LCR: 4 U/l. Serologías en LCR para *Brucella* spp., *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, citomegalovirus, herpes simple 1 y 2, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zoster y enterovirus: negativas. Serologías en suero para *Brucella* spp., *Treponema pallidum*, hepatitis B, *Borrelia burgdorferi*, VIH 1-2: negativas. Anticuerpos antivirus hepatitis C (HCV) positivos. PCR para HCV indetectable (< 1.000 copias/ml). ECG, radiografía de tórax, ortopantomografía y ecografía abdominal-pélvica: normales. TC y RM craneales: restos grasos congénitos en cuerpo calloso. TC lumbar: protrusión discal L5-S1.

En diciembre de 1997 había ingresado por un episodio similar. En esta ocasión, tras iniciar tratamiento con AC por una infección respiratoria, y tras un intervalo de tiempo no bien precisado, aquejó cefalea (que se mostró resistente a los analgésicos convencionales) y fiebre (mantenida a pesar del antibiótico). Días después, ante la persistencia de los síntomas, consultó de nuevo a su médico quien objetivó rigidez nucal y febrícula (37,8 °C). En el examen del LCR había 79 células (linfocitos), 70 mg/dl de glucosa (glucemia 84 mg/dl) y 112 mg/dl de proteínas. Un segundo estudio del LCR (24 h más tarde) demostró 58 células (linfocitos), glucosa de 40 mg/dl y proteínas de 109 mg/dl. En ambas muestras los cultivos fueron estériles. A fin de cubrir una eventual meningitis bacteriana parcialmente abortada se instauró tratamiento con cefotaxima (8 g/día). A las 24 h desapareció la fiebre, aquejando únicamente cefalea ocasional. La paciente no tenía conciencia de haber recibido AC en otras ocasiones.

Las MAF se desarrollan, típicamente, en un corto intervalo de tiempo tras la toma del fármaco responsable, atribuyéndose a una reacción de hipersensibilidad de tipo idiosincrásico, aunque su patogenia no está bien definida³. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial con una meningitis infecciosa es difícil³ por cuanto los signos y síntomas son los mismos (cefalea, fiebre, rigidez nucal), pudiendo asociarse otros (prurito, inyección conjuntival, exantema, artralgias, mialgias)^{3,6}. Es típico que los síntomas remitan rápidamente tras la retirada del fármaco implicado⁶. El LCR se caracteriza por ser inflamatorio, con una pleocitosis frecuentemente polimorfonuclear (que plantea serios problemas de diagnóstico diferencial con las meningitis infecciosas), aunque en la cuarta parte de los casos publicados el predominio era linfocitario³. Es habitual una hiperproteinorraquia con glucorraquia normal (dato útil en el diagnóstico diferencial con otras etiologías)^{3,6}. Por todo lo anterior, el diagnóstico de una MAF se fundamenta, a menudo, en la evidencia de

una relación temporal estrecha entre la toma del fármaco y la aparición de un síndrome meníngeo⁷; plantea menos dudas cuando es recurrente⁸. Este «diagnóstico por exclusión» es especialmente difícil cuando se plantea la posibilidad de una meningitis bacteriana parcialmente abortada, por lo que es práctica habitual, y sin duda necesaria, administrar antibióticos (generalmente cefalosporinas de tercera generación³, que además de su conocido amplio espectro raramente se han visto implicadas en MAF)⁷ hasta que se concluyan los estudios diagnósticos⁹. En otras ocasiones bastará con la retirada del fármaco supuestamente implicado (AINE)³. Un aspecto interesante de la revisión de Morís y García-Moncó es que la mayor parte de los casos reportados fueron mujeres de edad media en las que existía un trastorno autoinmune de base (60% de los pacientes), siendo el LES el más frecuente⁶. En la revisión aludida no se refiere ningún caso asociado a un hipotiroidismo autoinmune. Desconocemos las implicaciones que tal circunstancia pudiera haber tenido en esta paciente, aunque si es preciso resaltar que existió una relación temporal estrecha entre el descubrimiento de su enfermedad tiroidea y los episodios de MA descritos.

Vicente Mateos, Sergio Calleja,
Lourdes Jiménez y Roberto Suárez-Moro

Servicio de Neurología II.
Hospital General de Asturias. Oviedo.

1. Rotbart HA. Viral meningitis and the aseptic meningitis syndrome. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editores. Infections of the central nervous system. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 23-46.
2. Gripshover BM, Ellner JJ. Chronic meningitis syndrome and meningitis of noninfective or uncertain etiology. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editores. Infections of the central nervous system. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 881-896.
3. Morís G, García-Moncó JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. Arch Intern Med 1999; 159: 1185-1194.
4. Czerwenka W, Gruenwald C, Conen D. Aseptic meningitis after treatment with amoxicillin. BMJ 1999; 318: 1521.
5. Reiman T. A second case of recurrent aseptic meningitis due to amoxicillin. eBMJ (electronic response), 7 de junio de 1999; (<http://www.bmjjournals.com/cgi/letters/318/7197/1521>).
6. Gordon MF, Allon M, Coyle PK. Drug-induced meningitis. Neurology 1990; 40: 163-164.
7. Creel GB, Hurtt M. Cephalosporin-induced recurrent aseptic meningitis. Ann Neurol 1995; 37: 815-817.
8. Maignen F, Castot A, Falcy M, Efthymiou ML. Drug-induced aseptic meningitis. Therapia 1992; 47: 399-402.
9. River Y, Averbuch-Heller L, Weinberger M, Meiner Z, Mevorach D, Schlesinger I et al. Antibiotic induced meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 705-708.