

R. Gazitúa-Harmsen^a, Y. Sánchez-Hun^a,
M. Santander-Navarro^{a,*}, J. Márquez-Tuohy^{a,b}
y S. Jara Carrasco^{a,b}

^a Comunidad de Conocimientos Semiológicos, Universidad Finis Terrae, Providencia, Región Metropolitana, Chile

^b Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Providencia, Región Metropolitana, Chile

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monse.santander@gmail.com
(M. Santander-Navarro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.05.012>
1138-3593/

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Contracciones involuntarias, rigidez cervical grave y cervicalgia tras la toma de metronidazol



Involuntary muscle contractions, severe neck stiffness and pain after taking Metronidazole

Los efectos secundarios de los fármacos son relativamente frecuentes. No obstante, en la práctica, muchos procesos patológicos no los relacionamos con la toma previa o concomitante de algún fármaco, o porque no pensamos en ello, o porque desconocemos que pueda tratarse de un efecto secundario. Es por ello que siempre resulta interesante comunicar la posibilidad de efectos adversos tras la toma de fármacos, aunque no pueda demostrarse definitivamente la relación causal. El tener en cuenta estas posibilidades puede reducir los daños en otros casos similares.

Presentamos el caso de un varón de 48 años que acude a la consulta con dolor cervical intenso, contracciones involuntarias cervicales y dorsales, rigidez e imposibilidad para cualquier movimiento cervical (flexión, extensión, rotaciones laterales y lateralizaciones) de 10 días de evolución.

No refiere ningún traumatismo previo reciente ni sobrecarga de ejercicio. No ha sufrido accidentes de ningún tipo. Su actividad laboral consiste en trabajo de oficina. No presenta antecedentes médicos de interés salvo epigastralgia. No tiene antecedentes de reacciones adversas a fármacos ni de consumo de tóxicos. No presenta antecedentes personales ni familiares de enfermedades reumáticas o neurológicas. Nunca ha tenido ninguna incapacidad laboral temporal por ningún proceso médico ni quirúrgico. No tiene antecedentes de enfermedad mental. Nunca ha presentado dolores neuropáticos a ningún nivel. En el estudio de la epigastralgia, realizado un mes antes de nuestra consulta en el especialista de digestivo, se detectó la presencia de *Helicobacter pylori* y le indicó tratamiento erradicador con amoxicilina 1 g/12 h, omeprazol 20 mg/12 h y metronidazol (MTZ) 500 mg/8 h durante 14 días. En la exploración se aprecia limitación dolorosa para cualquier movimiento activo o pasivo de columna cervical (flexión, extensión, lateralizaciones y rotaciones laterales) y marcada rigidez a nivel de musculatura paravertebral cervical y trapecios. Se acompaña de limitación de la movilidad de musculatura proximal de los hombros por dolor. La exploración neurológica fue completamente

normal. No se apreciaron trastornos afectivos de ningún tipo.

Inicialmente fue tratado con analgésicos antiinflamatorios, calor seco, reposo y relajantes musculares (diazepam). Ante la escasa mejoría se realizó estudio con Rx donde se apreciaba cervicoartrosis leve C4-C5, con lordosis fisiológica conservada; ante la ausencia de mejoría se realiza RM cervical que demuestra cervicoartrosis leve C4-C5 y C6-C7, y disminución de agujero de conjunción derecho C5-C6. No existen datos de mielopatía compresiva; y EMG sin que se apreciaran alteraciones significativas que pudiesen justificar el proceso. La analítica realizada ha sido completamente normal, incluida función renal y hepática, CPK, vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina E, hierro, ferritina, transferrina y hormonas tiroideas. Ha seguido tratamiento con fisioterapia y rehabilitación con mejoría paulatina. Después de 5 meses del inicio de la sintomatología persiste limitación para la rotación lateral del cuello (no supera los 45°) y para la lateralización (no supera los 30°). A pesar de las limitaciones se ha incorporado a su actividad laboral. El paciente relaciona la aparición de los síntomas con la toma de metronidazol, hasta el punto que dejó de tomarlo a partir del décimo día por presentar dolor cervical, cada vez más intenso, con cada toma. También indica haber sentido leve disfagia durante esos primeros días. Además, refiere la sensación de «espasmos» ocasionales a nivel de ambos trapecios que, aunque han disminuido en frecuencia, aún persisten.

En el estudio de este caso se utilizó la plataforma ResearchGate para establecer la colaboración entre el médico de familia del paciente y un farmacólogo clínico. Para establecer la conexión entre la toma de medicamentos y los efectos adversos utilizamos la Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale¹ obteniendo un *score* de 6 para MTZ, lo que significa que es probable que en el caso que describimos el efecto sea debido a MTZ, siendo la puntuación de 4 o menos para el resto de fármacos (amoxicilina y omeprazol). Si consideramos el empeoramiento que le suponía la toma del fármaco (incremento del dolor) como reaparición del efecto adverso al readministrar el fármaco, la puntuación sería de 8 (muy probable relación causal).

El MTZ es un fármaco antibiótico sintético (nitroimidazol) utilizado particularmente para el tratamiento de bacterias anaerobias y protozoos. Es un antibiótico ampliamente utilizado, debido a su bajo costo, fácil disponibilidad y su eficacia. Es generalmente seguro y bien tolerado. Sin embargo, el MTZ está descrito como causa de encefalopatía y neurotoxicidad. Se han descrito alteraciones cerebelosas

con disartria, ataxia y sensación de vértigo tras la toma de MTZ². En estos casos los hallazgos más típicos en RM son lesiones hiperintensas en secuencias T2, bilaterales, simétricas, localizadas en el núcleo caudado o dentado de cerebelo (localización más frecuente), aunque también en mesencéfalo, dorso de puente, bulbo, cuerpo caloso y sustancia blanca cerebral. Las lesiones suelen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento^{2,3}. Se desconoce el mecanismo por el que se producen estas alteraciones en el núcleo caudado, aunque se sabe que es una zona especialmente susceptible a daños isquémicos, cambios metabólicos o productos tóxicos. También hay descritos casos con polineuropatías sensitivas o motoras⁴⁻⁶, neuropatías periféricas dolorosas en músculos de diferentes localizaciones, especialmente en piernas y brazos⁷, encefalopatía, crisis epilépticas, neuropatía autonómica y neuropatía óptica⁸.

El mecanismo de la toxicidad del sistema nervioso central inducida por MTZ no está claro. Las causas propuestas incluyen la unión del MTZ al ARN neuronal para inhibir la síntesis de proteínas, la modulación de los receptores de los neurotransmisores inhibidores F-aminobutírico en el cerebelo y en la zona vestibular, la disfunción mitocondrial reversible y el edema vasogénico y citotóxico⁹. El mecanismo exacto de este evento adverso en nuestro paciente es desconocido, sin embargo, creemos que la alta penetración de MTZ en el SNC llevó a este efecto a través de los mecanismos descritos anteriormente. De acuerdo con las propiedades farmacocinéticas de MTZ (lipofilia) y su estructura química (clase nitroimidazol), MNZ puede tener un impacto sobre la actividad del SNC.

La relación entre los síntomas del paciente con el inicio y la interrupción de la MTZ sugiere que el fármaco tiene un efecto causal. La persistencia de la rigidez y los espasmos después de la retirada de MTZ se podría justificar por el mecanismo de acción descrito anteriormente del impacto en la síntesis de proteínas.

El daño neurológico, especialmente la polineuropatía parece más frecuente tras periodos prolongados de tratamiento, pero no hay una relación exacta entre tiempo de exposición, dosis y neuropatía, pudiendo aparecer el daño tras pocos días de tratamiento y a las dosis habituales.

Los casos de afectación cerebelosa han sido reversibles al suspenderse el tratamiento en corto espacio de tiempo, pero en los casos de polineuropatías la duración de los efectos ha sido en ocasiones prolongada y con recuperación solo parcial. En nuestro caso, aunque hay mejoría persiste la limitación para la movilidad del cuello pasados varios meses.

Aunque se han descrito neuropatías dolorosas con afectación muscular periférica, no hemos encontrado casos que describan el caso de dolor localizado en cuello, con espasmos musculares y rigidez, por lo que consideramos importante su conocimiento.

Las intervenciones que precisa la atención clínica (diagnósticas, de seguimiento o terapéuticas), no están exentas de posibles riesgos y de efectos secundarios¹⁰. El conocimiento de los medicamentos, su farmacocinética y farmacodinámica, su adecuado manejo y sus posibles efectos adversos puede evitar importantes daños. En este sentido destacamos la importancia de establecer mecanismos de colaboración y vías de comunicación ágiles entre

el farmacólogo clínico y los médicos de atención primaria. Creemos que el uso de la plataforma ResearchGate entre los profesionales de la salud podría ser muy útil con el fin de identificar y comunicar efectos adversos graves. Esta es la primera comunicación de un caso que se basa en este tipo de colaboración.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

- Concepción y diseño del manuscrito: J. Morera-Montes y M. Stuhec.
- Recogida de datos: J. Morera-Montes y M. Stuhec.
- Análisis e interpretación de los datos: J. Morera-Montes y M. Stuhec.
- Redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido: J. Morera-Montes y M. Stuhec.

Agradecimientos

A ResearchGate (<https://www.researchgate.net>) por facilitar la colaboración entre un farmacólogo clínico y un médico de familia de 2 países distantes y que ha dado lugar a la comunicación de este interesante caso.

Bibliografía

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A reliable method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
2. Woodruff BK, Wijdicks EFM, Marshall WF. Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. *N Engl J Med.* 2002;346:68-9.
3. Retamal-Riquelme E, Soto-San Martín H, Vallejos-Castro J, Galdames-Poblete D. Neurotoxicidad secundaria a metronidazol: un efecto adverso reversible. Caso clínico. *Rev Med Chile.* 2014;142:386-90.
4. Gupta BS, Baldwa S, Verma S, Gupta JB, Singhal A. Metronidazole induced neuropathy. *Neurol India.* 2000;48:192-3.
5. Boyce EG, Cookson ET, Bond WS. Persistent metronidazole-induced peripheral neuropathy. *DICP.* 1990;24:19-21.
6. Tan CH, Chen YF, Chen CC, Chao CC, Liou HH, Hsieh ST. Painful neuropathy due to skin denervation after metronidazole-induced neurotoxicity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:462-5.
7. Sarma GR, Kamath V. Acute painful peripheral neuropathy due to metronidazole. *Neurol India.* 2005;53:372-3.
8. McGrath NM, Kent-Smith B, Sharp DM. Reversible optic neuropathy due to metronidazole. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:585-6.

9. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: A systematic review. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34:241–7.
10. Morera Montes J. Situación de alto riesgo. *Aten Primaria.* 2008;40:35–8.

J. Morera-Montes^{a,*} y M. Stuhec^b

^a *Centro de Salud Mirasierra, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Área Norte, Madrid, España*

^b *Clinical Pharmacy Department, Clinical Pharmacy Psychiatric Hospital Ormoz, Ormoz, Eslovenia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joaqmorera@telefonica.net
(J. Morera-Montes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.06.006>
1138-3593/

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.