

Amoxicilina como posible causante de meningitis aséptica: presentación de un caso y revisión de la literatura

Juan Jacobo Padilla Garrido*, Jorge Wilmar Tejada Marín, Juan Diego Vélez Londoño, José Fernando García Goez

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 71 años, quien desarrolló cefalea en 2 ocasiones relacionada con la exposición a amoxicilina. Se documentó mediante punción lumbar una inflamación linfocítica con cultivos negativos; por tanto, se enfocó como meningitis aséptica y en el contexto clínico de posible origen medicamentoso.

Este se ha considerado un diagnóstico de exclusión. Los hallazgos a nivel del líquido cefalorraquídeo son variables; los síntomas y signos de irritación meníngea son menos predominantes. Es importante tener presente este diagnóstico diferencial al haber descartado otras etiologías. Suspender el medicamento sospechoso y realizar un seguimiento estricto del paciente puede evitar que sea abordado mediante procedimientos diagnósticos y tratamientos infructuosos y, en algunos casos, perjudiciales. Dado que es un medicamento de uso frecuente y para múltiples indicaciones, es importante tener presente este efecto colateral.

Palabras clave: Meningitis aséptica; Meningitis; Antibióticos; Amoxicilina

Amoxicillin as possible cause of aseptic meningitis: A case report and literature review

Abstract

We present the case of a 71 year-old patient who developed headaches on 2 related occasions upon exposure to amoxicillin. Lumbar puncture revealed lymphocytic inflammation with negative cultures, so the focus was aseptic meningitis in the clinical context of possible drug-induced events.

This diagnosis was made by exclusion, and the findings in terms of cerebrospinal fluid were variable; symptoms and signs of meningeal irritation were less prevalent. It is important to consider this differential diagnosis when other etiologies have been ruled out. Stopping the suspected medication and monitoring the patient closely can prevent unnecessary diagnostic procedures and possibly harmful treatments. Since amoxicillin is a commonly used drug for multiple indications, it is important to keep this collateral effect in mind.

Keywords: Aseptic meningitis; Meningitis; Antibiotics; Amoxicillin

Introducción

Las meningitis inducidas por medicamentos hacen parte del grupo de meningitis asépticas. Comúnmente se ha otorgado a este tipo de enfermedades una etiología no bacteriana. Dentro de las posibilidades existen cuadros virales, micóticos, autoinmunes y, finalmente, asociados a medicamentos dentro de los que más se destacan los antiinflamatorios no esteroideos, las inmunoglobulinas, las vacunas, el trimetoprim-sulfametoxazol, la azatioprina, el alopurinol y la lamotrigina. Se caracteriza por ser un cuadro de fiebre y cefalea que tiene un carácter implícito de benignidad, usualmente es autolimitado y no afecta el encéfalo como tal; aunque se han descrito casos de meningoencefalitis^{1,2}. Dentro de los es-

tudios paraclínicos, usualmente se describe una pleocitosis mononuclear, con glucosa normal y proteínas normales o elevadas³.

La epidemiología de la meningitis inducida por medicamentos no está bien dilucidada. Al tratarse de un diagnóstico de descarte, hay algunos reportes de casos de los cuales se tiene disponibilidad.

Se trata entonces de exponer un caso de un paciente con un cuadro de meningitis para el cual no se encontró infección microbiana asociada y que, por la relación entre inicio de antibiótico y cuadro sintomático, se consideró como meningitis posiblemente inducida por amoxicilina.

Presentación del caso clínico

Paciente masculino de 71 años quien vive en la ciudad de Cali (Colombia), empresario de profesión, con antecedentes médicos de hipertensión arterial en manejo con losartán, bisoprolol e hidroclorotiazida; con cáncer de próstata con manejo quirúrgico e hiperuricemia en manejo con alopurinol desde hace 3 años. Dos meses previos al ingreso a nuestra institución el paciente se encontraba de viaje por Europa, donde cursó con una celulitis facial derecha secundaria a una infección dental. Durante su viaje inició tratamiento con amoxicilina por 5 días, con mejoría de la celulitis, pero en ese momento tuvo un cuadro de cefalea 2 días después de iniciar el antibiótico: relata que la cefalea desapareció 2 días posteriores a la finalización del mismo. El paciente mejoró de sintomatología neurológica hasta su llegada a Colombia, donde acudió al odontólogo quien le hizo una serie de procedimientos dentales y le indicó manejo con amoxicilina nuevamente. Esto ocurrió 6 días previos al ingreso al Servicio de Urgencias de nuestra institución; con esto su cuadro de cefalea reapareció 48 h después de iniciar el tratamiento antibiótico; presentó discreta mejoría con el uso de analgésicos, pero debido a la persistencia y severidad de la sintomatología, además de fotofobia, náuseas, y dificultad para caminar, consultó a nuestra institución en donde fue hospitalizado con el diagnóstico presuntivo de una meningitis infecciosa parcialmente tratada.

Al ingreso al Servicio de Urgencias de la Fundación Clínica Valle del Lili, institución universitaria, el paciente presentaba presión arterial de 146/71 mmHg, frecuencia cardíaca de 71 lat/min, frecuencia respiratoria de 16 resp/min, temperatura axilar de 36,9 °C. Su examen cardiopulmonar era normal, al examen neurológico se observó despierto, orientado, sin alteración del lenguaje, con pupilas reactivas, sin alteración de pares craneanos, con fuerza, sensibilidad y reflejos conservados en las 4 extremidades, sin rigidez de nuca, con aumento de la base de sustentación para la marcha.

Se obtuvieron al ingreso los siguientes exámenes: leucocitos 9.160; neutrófilos 6.400; linfocitos 1.570; eosinófilos 300; hemoglobina 14,3; hematocrito 40%; plaquetas 177.000; glucemia 93 mg/dL; nitrógeno ureico 19 mg/dl; creatinina 0,8 mg/dL; ALT 31 u/l (0-41); AST 16 U/l (0-38); deshidrogenasa láctica 127 u/l (135-225); sodio 136 mmol/l; potasio 4,2 mmol/l; cloro 95 mmol/l; proteína C reactiva 0,2 md/dl (0-0,5); VSG 26 mm/hora; PT 13 s (control 14); INR 0,9; PTT 25 s (control 30); parcial de orina sin alteraciones; CPK 56 U/l (0-199).

Se realizó una punción lumbar a las 12 h posteriores a su ingreso, que presentó presión de apertura de 15 mmH₂O y se obtuvo líquido claro, con un conteo de 46 células, 0 células rojas y 46 leucocitos, 85% neutrófilos; en el estudio bioquímico del líquido se obtuvieron 109 mg/dL de proteínas, lactato deshidrogenasa 16 U/l y glucosa 57 mg/dL, VDRL no reactivo, Gram, KOH y BK negativos. Se inició tratamiento con ceftriaxona 2 g cada 12 h y vancomicina 1 g cada 12 h,

pensando que se tratara de una meningitis parcialmente tratada. Fue evaluado por el servicio de Cirugía Maxilofacial, quienes descartaron infección a nivel oral y perioral; además, se realizó resonancia magnética simple de cerebro, la cual estaba dentro de los límites normales. Dada la alteración de la marcha se realizó una resonancia magnética de columna con reporte de cambios degenerativos de los discos intervertebrales. Posteriormente, los cultivos (bacterias, hongos y micobacterias) fueron negativos. También se obtuvieron anticuerpos IgM anti-*Leptospira* negativos, RPR negativo, Elisa VIH negativo, anticuerpos anti-HTLV I-II negativos, IgM-IgG y NS1 para dengue negativos, antígeno de criptococo en suero negativo; IgG para toxoplasmosis y citomegalovirus positivas con IgM negativas, antígeno de superficie para hepatitis B negativo, tuberculina (PPD) en 0 mm y una radiografía de tórax que no mostró alteraciones.

El paciente recibió tratamiento antibiótico por 3 días, con mejoría rápida.

Al evaluar al paciente 3 días después del ingreso y encontrarlo clínicamente bien, con cultivos negativos y demás pruebas negativas se planteó la posibilidad de enviarlo a su casa para continuar tratamiento antibiótico o considerar la posibilidad de otra etiología diferente a la infección para su meningitis, suspender los antibióticos y observarlo estrechamente.

Decidimos suspender los antibióticos y observar. Se consideró que el cuadro era explicado más posiblemente por una meningitis química secundaria al uso de amoxicilina; al retiro de la pauta antibiótica, la evolución del paciente continuó siendo favorable. Al paciente se le realizaron controles periódicos, el primero a los 7 días posteriores al egreso y el segundo a los 15 días posteriores al primer control, el paciente evolucionó satisfactoriamente sin presentar cuadros de cefalea, fiebre ni alteración neurológica.

Discusión

La meningitis aséptica inducida por medicamentos es un diagnóstico de exclusión, por tanto, es vital que la infección se descarte en un paciente que se presenta con signos meníngeos y síntomas neurológicos (fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, rigidez en el cuello).

Esto es particularmente importante en los pacientes que recientemente toman antimicrobianos, los cuales pueden tener una meningitis bacteriana tratada parcialmente. Una cuidadosa historia es necesaria para establecer las enfermedades subyacentes tales como: lupus eritematoso sistémico, carcinoma metastásico, sarcoidosis, aneítis con granulomatosis, vacunación reciente o exposición a otros agentes causales, punción lumbar reciente, o infecciones virales que pueden manifestarse con una presentación de meningitis aséptica, incluso con cuadros de meningoencefalitis. En el caso de cuadros inducidos por medicamentos, el punto cardinal es demostrar la correlación temporal entre el uso del antibió-

tico y la aparición de los síntomas; es más, la recurrencia de los síntomas al reintroducir la medicación se convierte en el punto cardinal en el diagnóstico de esta entidad⁴.

La meningitis inducida por medicamentos es un diagnóstico difícil y de exclusión, y requiere una gran suspicacia^{3,5-7}. Las etiologías causantes de meningitis aséptica se describen en la tabla 1^{1,8}.

Por lo general, la amoxicilina es bien tolerada, los efectos adversos notificados más frecuentemente son trastornos gastrointestinales. La meningitis aséptica secundaria a la administración de amoxicilina es muy rara^{2,5,9}.

La fisiopatología no es bien conocida; se observa claramente la correlación temporal de síntomas con la exposición al medicamento; otros han postulado que la previa exposición al agente podría correlacionarse con respuesta tipo hipersensibilidad. Los procesos de hipersensibilidad inmunológica (tipo I a IV) se limitan a las meninges y pueden jugar un papel dominante en la patogénesis. El depósito de inmunocomplejos circulantes en las meninges o mediante irritación química directa (pH, diferencia iónicas, liposolubilidad de medicamentos), el uso de fármacos intratecales y otros agentes son mecanismos adicionales propuestos por algunos investigadores^{2,3}. Sin embargo, el mecanismo de hipersensibilidad ha sido rebatido por otros autores, en particular, asociado a la amoxicilina².

Moris¹⁰ describe la presencia de un número de células en líquido cefalorraquídeo (LCR) entre 80-651/mm³, con un predominio neutrofílico, glucosa y proteínas en LCR dentro de rangos normales, y observa una mayor celularidad en pacientes con LES y meningoencefalitis por AINE; en esta serie de pacientes fue un factor importante la recurrencia del cuadro con la nueva exposición al medicamento. La meningitis aséptica inducida por amoxicilina es un cuadro raro, no se observan muchas descripciones de ella, pero se observa el común denominador de reaparición del cuadro clínico al momento de reintroducir el medicamento con presencia de pleocitosis en LCR^{1,4,9}.

En el contexto de pacientes que reciben antibióticos por otras causas, queda la duda de si se trata de meningitis bacterianas parcialmente tratadas, como en nuestro caso, y debido a la mejoría rápida podría considerarse que el tratamiento antibiótico tiene éxito. Pero también podría considerarse el hecho de haber suspendido un posible agente causal al cual podría estar expuesto en su casa y que fue suspendido una vez hospitalizado; este detalle es muy importante considerarlo hoy, ya que, con frecuencia, cuando un paciente mejora durante la hospitalización se piensa que es por efecto del tratamiento recibido y no por otra razón. Esta situación era inusual, dada la fluctuación de su cuadro neurológico en 2 ocasiones y la relación con la exposición a la amoxicilina en ambos. Se consideró el alopurinol (ya que el paciente lo venía recibiendo) como otro agente potencial causante de meningitis por medicamentos, pero, debido a que lo recibía ya hacía 3 años y a que sus cuadros neurológicos remitieron en presencia de este medicamento, se desestimó esta posibilidad.

Tabla 1. Etiologías de meningitis aséptica

Vasculitis
<i>Vasculitis primaria del sistema nervioso central</i>
<i>Síndrome de Churg-Strauss</i>
<i>Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)</i>
<i>Vasculitis paraneoplásica</i>
Conectivopatías
<i>Lupus eritematoso sistémico (LES)</i>
<i>Artritis reumatoide</i>
<i>Síndrome de Sjögren</i>
Inflamatorias
<i>Neurosarcoidosis</i>
<i>Paquimeningitis hipertrófica</i>
<i>Enfermedad de Behçet</i>
<i>Meningitis crónica benigna</i>
<i>Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada</i>
Neoplásica
<i>Mama</i>
<i>Pulmón</i>
<i>Melanoma</i>
<i>Gastrointestinal</i>
<i>Linfoma no Hodgkin</i>
<i>Leucemia</i>
<i>Linfoma angiocéntrico</i>
Química
<i>Quiste dermoide</i>
<i>Craneofaringioma</i>
<i>Tumor embrionario</i>
<i>Quiste epidermoide</i>
<i>Teratoma</i>
<i>Craneotomía</i>
<i>Hemorragia subaracnoidea</i>
Fármacos
Inmunoglobulina intravenosa
Trimetoprim/sulfametoxazol
Isoniacida
Ácido acetilsalicílico (ASA)
Cefalosporinas
Amoxicilina
Gentamicina
Metronidazol
Agentes intratecales
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y acetaminofen
Anticuerpos monoclonales (OKT3)
Infliximab
Levamisol
Indinavir, valaciclovir
Acetato de metilprednisolona
Azatioprina
Carbamazepina
Sulfasalazina
Famotidina
Alopurinol
Arabinósido de citarabina
Albúmina radiomarcada

La diferenciación de las meningitis bacterianas de las meningitis asépticas es difícil. Se ha estudiado el patrón de distribución de lactato deshidrogenasa y sus isoenzimas en LCR como posible ayuda diagnóstica en la diferenciación de estas 2 entidades¹¹.

Surgen interrogantes sobre la posibilidad del subdiagnóstico de esta enfermedad por desconocimiento médico, tomando en cuenta la exposición frecuente de la población a los antibióticos. El tratamiento consiste en retirar el agente causal, en nuestro caso particular la amoxicilina, con lo que se observa mejoría de la sintomatología^{2,6,9}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Con el presente manuscrito se declara que no se recibió ninguna financiación y que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cho T a., Venna N. Management of acute, recurrent, and chronic meningitides in adults [Internet]. *Neurologic Clinics*. Elsevier Ltd; 2010. p. 1061-88.
2. Colosimo C, Chianese M, Giovannelli M, Contarino MF, Bentivoglio R. No evidence of type 1 or type 3 hypersensitivity mechanism in amoxicillin/clavulanic acid induced aseptic meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:690-1.
3. Prieto-González S, Escoda R, Coloma E, Grau JM. Amoxicillin-induced acute aseptic meningitis. *J Clin Neurosci*. 2011;18:443-4.
4. Shahien R, Vielsler V, Bowirrat A. Amoxicillin-induced aseptic meningitis. *Int J Gen Med*. 2010;3:157-62.
5. Whyte CA, Shivdat-Nanhoe R, Kramer P. A case of amoxicillin-induced meningitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:642.
6. Thauinat O, Gilquin J, Lazareth I, Priollet P. Amoxicillin-induced aseptic meningitis. *Allergy*. 2003;58:687.
7. Ulrich A, Weiler S, Weller M, Rordorf T, Tarnutzer A. A cetuximab induced aseptic meningitis. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2015;22:1061-3 [consultado 2 Jul 2015]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096758681500034X>
8. Eustachi N, Gianfranco C, Colanardi MC, Ferrannini A, Alfredo T. Drug-induced aseptic meningitis. *Curr drug targets-immune. Endocr Metab Disord*. 2003;3:143-9.
9. Wittmann A, Wooten GF. Amoxicillin-induced aseptic meningitis. *Neurology*. 2001;57:1734.
10. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med*. 1999;159:1185-94.
11. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Elishkevitz KP, Volovitz B, Harel D, Klinger G, et al. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzymes in children with bacterial and aseptic meningitis. *Transl Res* [Internet]. 2009;154:214-8.