

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, núm. 4 • juliol - setembre 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Meningitis asèptica induïda per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Meningitis asèptica induïda per fàrmacs ■

La meningitis asèptica és una inflamació de les meninges d'etiologia no infecciosa. Entre les seves causes, cal assenyalar els tumors primaris del sistema nerviós central, la meningitis carcinomatosa, la vasculitis granulomatosa, la sarcoïdosi, el lupus eritematós sistèmic (LES), l'artritis reumatoide, la síndrome de Behçet i la síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. També s'han descrit casos de meningitis asèptica com un efecte advers poc freqüent d'alguns medicaments.¹

La meningitis asèptica induïda per fàrmacs (MAIF) es caracteritza pels resultats negatius de tots els cultius microbiològics i serologies, inclosos bacteris, virus i fongs. És, per tant, un diagnòstic d'exclusió i segueix una relació temporal compatible amb l'inici d'exposició al fàrmac sospitós. La latència és variable, però sol ser curta (de minuts a dies des de l'administració del fàrmac) i és característica una ràpida reaparició dels símptomes amb la reexposició

al fàrmac. La retirada del fàrmac va seguida d'una ràpida millora clínica i bioquímica (paràmetres del líquid cefalorraquidi, LCR).¹

La clínica és similar a la de la meningoencefalitis bacteriana i pot incloure febre, cefalea, fotofòbia, rigidesa de la nuca, nàusees, vòmits, artràlgies, miàlgies, erupció cutània i dolor abdominal.² L'aspecte de l'LCR en l'MAIF és clar, a diferència de les meningitis bacterianes, en les quals és tèrbol. A més, l'anàlisi de l'LCR es caracteritza per leucòcits augmentats a compte de limfòcits, hiperproteïnorràquia, glucorràquia normal i estèril (vegeu la taula 1). En l'anàlisi de sang es pot trobar una leucocitosi amb augment de reactants de fase aguda, però, a diferència del que succeeix en la meningitis bacteriana, la procalcitonina no està elevada i la proteïna C reactiva està menys elevada.¹ Ni les troballes radiològiques ni les característiques de l'LCR són patognomòniques de l'MAIF.³

En cas de sospita d'una MAIF, cal retirar l'agent causal i iniciar tractament simptomàtic. En la majoria dels casos, la resolució tant clínica com bioquímica després d'haver retirat el fàrmac es dona als 2-3 dies, sense seqüeles neurològiques posteriors.¹

Taula 1. Característiques de l'LCR

	Condicions fisiològiques	Meningitis bacteriana	Meningitis vírica	MAIF
Aparença	Cristall de roca	Tèrbol	Clar	Clar
Leucòcits/mm ³	< 5	> 200-1.000	100-1.000	100-2.000
Tipus de leucòcits	Limfòcits	Neutròfils	Limfòcits	Limfòcits
Proteïnorràquia	0,15-0,45 g/l	Elevada	Normal	Elevada
Glucorràquia	2/3 dels nivells a la sang	Disminuïda	Normal	Normal
Proves microbiològiques	Estèril	Bacteris en LCR	PCR/serologies positives	Estèril

■ Fisiopatologia

Es creu que hi ha dos mecanismes involucrats en la fisiopatologia de l'MAIF. El primer seria una toxicitat directa per irritació de les meninges per un efecte químic del fàrmac administrat per via intratecal.⁴ La toxicitat depèn de la concentració del fàrmac, de la mida de les seves partícules i de la seva habilitat per creuar la barrera hematoencefàlica. Es produeix per un efecte químic directe del fàrmac que provoca una irritació de les meninges. Alguns fàrmacs que s'hi han vist involucrats són els contrastes radiològics, el baclofèn, el clorur mòrfic, alguns anestèsics locals del grup de les amides i la metilprednisolona.¹

El segon mecanisme seria una reacció d'hipersensibilitat provocada per un fàrmac administrat per via sistèmica, sobretot de tipus III i IV.^{1,5} S'ha vist que en pacients amb un LES hi ha una predisposició a presentar hipersensibilitat de tipus III davant de fàrmacs i, per tant, de desenvolupar una MAIF. En el primer cas, publicat l'any 1978, es descriu una dona de 26 anys amb LES que va presentar una clínica de cefalea, febre alta, esgarriances i meningisme després d'haver pres ibuprofèn durant dos dies com a tractament per a les artràlgies.⁶ Tots els resultats microbiològics van ser negatius i es va confirmar el diagnòstic en reaparèixer el quadre amb la reexposició. En la majoria dels casos publicats, l'MAIF afecta pacients amb alguna malaltia autoimmunitària de base, com l'LES, l'artritis reumatoide i la malaltia mixta del teixit connectiu. Els fàrmacs més freqüentment implicats van ser els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), com l'ibuprofèn.⁷

L'MAIF s'ha associat a diversos fàrmacs (vegeu la taula 2).¹

■ Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

En una revisió publicada el 2018, es descriu que els AINE són els fàrmacs més freqüentment implicats en l'MAIF, sobretot l'ibuprofèn (però també se'n descriuen d'altres com naproxèn, diclofenac i sulindac).¹ En el cas de l'ibuprofèn, cursa amb clínica de febre, calfreds, cefalea, vòmits, artràlgies, miàlgies, erupció cutània, rigidesa de la nuca, dolor abdominal i confusió, i normalment comença poques hores després de l'administració. S'ha vist un augment del risc de desenvolupar una MAIF per AINE en aquells pacients amb

una malaltia autoimmunitària com l'LES, la síndrome de Sjögren i la malaltia mixta del teixit connectiu.³ També s'ha descrit una associació entre la migranya crònica i la predisposició a presentar una MAIF.¹

■ Antibiòtics

Alguns antibiòtics s'han associat a l'MAIF per hipersensibilitat, sobretot el trimetoprim/sulfametoxazole, però també altres antibiòtics (vegeu la taula 2).¹ En una revisió publicada l'any 2014, es descriuen 69 casos d'MAIF per antibiòtics, dels quals 32 eren atribuïts a trimetoprim/sulfametoxazole, 11 a trimetoprim sol, 8 a amoxicil·lina i altres a isoniazida, ciprofloxacina, penicil·lina, metronidazole, cefalosporina, pirazinamida o rifampicina.³ També s'ha descrit algun cas amb antivírics com el valaciclovir. La majoria dels casos eren dones (59%), amb una edat mitjana de 46 anys, i un 33% dels casos havien estat exposats al fàrmac prèviament. La latència mediana des de l'administració de l'antibiòtic fins a l'inici del quadre de l'MAIF va ser de 6 hores.

És complex establir la relació de causalitat en un cas de meningitis asèptica associada a un antibiòtic determinat, ja que els pacients poden haver rebut diversos antibiòtics diferents per al tractament d'una infecció. Cal tenir en compte, a més, que un tractament antibiòtic previ pot negativitzar el cultiu de l'LCR.

■ Immunoglobulines intravenoses

Les immunoglobulines (Ig) intravenoses, àmpliament utilitzades per al tractament de diverses malalties, com les immunodeficiències i algunes malalties autoimmunitàries, són una causa coneguda d'MAIF. El primer cas es va publicar l'any 1988.⁸ Els símptomes poden anar des d'una simple cefalea fins a un quadre de meningoencefalitis complet i solen començar dins de les primeres 24-48 hores després de la infusió, però també s'han descrit casos d'inici més tardà i alguns casos d'inici durant la infusió. Aquesta reacció és més freqüent en els pacients que reben altes dosis d'immunoglobulines intravenoses (2 g/kg al mes).¹ Es considera que és un fenomen poc comú, amb una freqüència de fins a un 1% dels pacients.⁹ A partir dels casos publicats, s'ha indicat que els pacients amb història de migranya, cefalea i hipertensió arterial poden presentar una predisposició a tenir una MAIF per immunoglobulines intravenoses.¹⁰ Alguns autors recoma-

Taula 2. Fàrmacs implicats en l'MAIF

AINE	ibuprofèn, sulindac, naproxèn, tolmetina, diclofenac, ketoprofèn, celecoxib, dexibuprofèn, piroxicam, ketorolac, rofecoxib
Antibiòtics, antifúngics, antivírics i antiparasitaris	cotrimoxazole, trimetoprim, amoxicil·lina, sulfametoxazole, isoniazida, ciprofloxacina, penicil·lina, metronidazole, cefalosporines, pirazinamida, minociclina, rifampicina, valaciclovir, indinavir, levamisole
Immunosupressors-immunomoduladors	cetuximab, efalizumab, infliximab, adalimumab, leflunomida, metotrexat, salazopirina, sulfasalazina, etanercept, muromonab, azatioprina, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
Anticonvulsius	lamotrigina, carbamazepina
Immunoglobulines intravenoses	
Vacunes	triple vírica (xarampió, parotiditis, rubèola), parotiditis monovalent, rubèola monovalent, hepatitis B
Agents intratecals	medis de contrast, corticoides, baclofèn, bupivacaïna, morfina, interferó, aminoglucòsids
Altres	al·lopurinol, citarabina, ranitidina, albúmina radiomarcada, fenazopiridina

nen tenir en compte que aquesta teràpia està indicada per al tractament de malalties com la miastènia greu, la malaltia de Kawasaki i la púrpura trombocitopènica idiopàtica, que ja per si mateixos poden ser un factor predisposant a presentar una meningitis asèptica.¹¹ No s'han descrit casos d'MAIF per immunoglobulina intravenosa en pacients amb una immunodeficiència congènita.¹

La fisiopatologia de l'MAIF per immunoglobulines intravenoses no és del tot coneguda. S'han postulat diversos mecanismes: un efecte tòxic directe, una reacció d'hipersensibilitat amb activació del complement, una reacció immunitària al·lògena i una reacció d'hipersensibilitat als agents estabilitzants amb activació de citocines inflammatòries.¹² No s'ha descrit cap cas mortal ni seqüeles neurològiques.

■ Anticossos monoclonals

El primer cas descrit d'MAIF secundària a l'administració d'un anticòs (Ac) monoclonal va ser amb OKT₃ (muromonab), un anticòs anti-CD₃ murí.¹ Inicialment es van descriure 19 casos d'MAIF relacionats amb anticossos monoclonals, els més freqüents dels quals eren cetuximab ($n = 5$) i infliximab ($n = 4$), dos anticossos quimèrics, però també s'hi han associat alguns anticossos humanitzats, com l'efalizumab i l'adalimumab.³ Recentment s'han descrit casos amb ipilimumab (un anti-CTLA-4), nivolumab i pembrolizumab (dos anti-PD-1), emprats per al tractament del melanoma metastàtic, els quals també s'han associat a altres reaccions adverses immunitàries (síndrome de Guillain-Barré, miastènia greu, encefalitis¹³ i meningoradiculoneuritis).¹⁴ En aquests casos, el temps de latència en alguns va ser de pocs dies després de la primera injecció, i en altres la latència es va manifestar a la tercera o quarta injecció.

■ Anticonvulsius

De tots els fàrmacs anticonvulsius disponibles, només s'han descrit casos d'MAIF amb lamotrigina i carbamazepina, amb 30 casos publicats d'MAIF per lamotrigina i 4 per carbamazepina.^{3,1}

■ Vacunes

Quan s'identifiquen virus en LCR després de la vacunació es tracta d'una meningitis vírica. Tot i així, s'han descrit veritables casos d'MAIF després de la vacunació, amb tots els resultats microbiològics negatius, tot i que la seva incidència és molt baixa. Entre les vacunes associades a l'MAIF s'inclou la **triple vírica** (xarampió, parotiditis i rubèola), la vacuna monovalent contra la **parotiditis** i contra la **rubèola** i la vacuna contra l'**hepatitis B**.¹ La vacuna DTP (diftèria, tètanus i tos ferina) s'ha associat a encefalopatia aguda en infants, però no a MAIF com a tal.

Quant a les MAIF secundàries a la vacuna triple vírica, les de més risc són les que contenen les soques de parotiditis Leningrad-Zagreb i Urabe.¹⁵ En alguns casos publicats en referència a la vacuna triple vírica,

s'ha aïllat el virus de la parotiditis en LCR.¹⁶ El quadre clínic va ser idèntic al de la meningitis per virus de la parotiditis i l'evolució va ser favorable. Els símptomes van començar als 10-35 dies de l'administració. En algun cas pot aparèixer fins a sis setmanes després de la immunització.

En un estudi de cohorts prospectiu japonès amb 21.465 infants que van rebre la primera dosi de la vacuna monovalent de la parotiditis, la incidència acumulada d'MAIF augmentava amb l'edat.¹⁷ Per això, es va indicar que la primovacunació amb aquesta vacuna s'hauria de fer en infants de menys de tres anys per reduir el risc d'MAIF després de l'administració.

■ Agents intratecals

És conegut que l'administració d'un fàrmac per via intratecal pot provocar una MAIF. La probabilitat d'irritació meníngia està relacionada amb la concentració, la liposolubilitat, la mida de la partícula, la capacitat de ionitzar l'LCR i la durada del contacte amb l'LCR. S'han proposat tres mecanismes diferents de meningitis després d'una administració intratecal: infecció, irritació química de les meninges i mecanisme immunitari. La infecció es produiria si hi ha una contaminació del fàrmac o de la bomba o catèter utilitzats per a la infusió.¹⁸ Els dos altres mecanismes sí que suposen una meningitis asèptica com a tal. La irritació de les meninges pot ser secundària a una diferència de pH o ionització, que en alguns casos per administració intratecal d'opioides ha portat a la formació de granulomes.¹ Hi ha nombroses publicacions de com els medis de contrast, tant liposolubles com hidrosolubles, poden precipitar un quadre d'MAIF, per exemple, després d'una mielografia o d'una ressonància magnètica. Les manifestacions clíniques es poden retardar i aparèixer algunes setmanes després de l'administració del contrast. També s'han descrit casos d'MAIF associades a l'administració intratecal de corticoides (metilprednisolona i hidrocortisona), baclofèn, bupivacaïna, interferó, aminoglucòsids, morfina i contaminants en la injecció (antisèptics, detergents i midó dels guants quirúrgics).¹

■ Altres

S'han descrit casos d'MAIF per altres fàrmacs com l'al·lopurinol, l'azatioprina, la salazopirina, l'indinavir, la ranitidina, la sulfasalazina, la fenazopiridina, la pirazinamida, el levamisole i l'albumina radiomarcada.¹

■ Conclusió

La meningitis asèptica induïda per fàrmacs (MAIF) és una irritació de les meninges d'origen no infecciós i és un diagnòstic d'exclusió. Entre les seves causes hi ha malalties autoimmunitàries, tumors primaris del sistema nerviós central, meningitis carcinomatosa i alguns fàrmacs. El quadre clínic de la meningitis asèptica induïda per fàrmacs simula una meningitis bacteriana i es caracteritza per una ràpida resolució en suspendre el fàrmac causant i una ràpida reparació amb la reexposició al fàrmac. Per tant, és molt important fer una anamnesi farmacològica exhaustiva per saber si el pacient ha

rebut vacunacions, tractaments sistèmics o immunoglobulines intravenoses (vegeu la taula 2). Els fàrmacs que s'han associat més freqüentment a aquesta entitat són els AINE (com l'ibuprofèn), alguns antibiòtics (cotrimoxazole), alguns immunosuppressors-immunomoduladors (com cetuximab) i alguns anticonvulsius (lamotrigina i carbamazepina). També s'han descrit casos amb l'administració d'immunoglobulines per via intravenosa i amb algunes vacunes (triple vírica i hepatitis B). Cal retirar el fàrmac sospitós i iniciar tractament simptomàtic. Es recomana evitar sempre el fàrmac sospitós i tots els de la seva família. Davant la sospita d'MAIF, notifiqueu el cas a www.targetagrega.cat.

Bibliografia

1. Yelehe-Okouma M, Czml-Garon J, Pape E, Petitpain N, Gillet P. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32:252-60.
2. Tattevin P, Revest M, Lavoué S. Méningites et méningoencéphalites aseptiques. *Réanimation*. 2008;17:639-50.
3. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med*. 2014;174:1511-2.
4. Bensmail D, Peskine A, Denys P, Bernard L, Bussel B. Aseptic meningitis after intrathecal baclofen injection. *Spinal Cord*. 2006;44:330-3.
5. Chez M, Sila CA, Ransohoff RM, Longworth DL, Weida C. Ibuprofen-induced meningitis: detection of intrathecal IgG synthesis and immune complexes. *Neurology*. 1989;39:1578-80.
6. Widener HL, Littman BH. Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1978;239:1062-4.
7. Jensen S, Glud TK, Bacher T. Ibuprofen-induced meningitis in a male with systemic lupus erythematosus. *Acta Med Scand*. 1987;221:509-11.
8. Kato E, Shindo S, Eto Y, Hashimoto N, Yamamoto M, Sakata Y. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA*. 1988;259:3269-71.
9. Jain RS, Kumar S, Aggarwal R, Kookna JC. Acute aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome. *Oxf Med Case Reports*. 2014;2014:132-4.
10. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:535-42.
11. García Norriella B, Morán Poladura M, Fernández Díaz M, Fernández Fernández E, Suárez Castañón C. Aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease. *An Pediatr*. 2011;75:79-80.
12. Chaabane A, Hamzaoui A, Aouam K, Klai R, Fredj NB, Boughattas NA, et al. Human intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a case report. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:279-81.
13. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case of encephalitis. *Oncologist*. 2017;22:709-18.
14. Bompaire F, Mateus C, Taillia H, De Greslan T, Lahutte M, Sallansonnet-Froment M, et al. Severe meningo-radiculo-nervitis associated with ipilimumab. *Invest New Drugs*. 2012;30:2407-10.
15. Pérez-Villar S, Weibel D, Sturkenboom M, Black S, Maure C, Castro JL, et al. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination. *Vaccine*. 2018;36:347-54.
16. Autret E, Jovenille-Bera AP, Galy-Eyraud C, Hessel L. Aseptic meningitis after mumps vaccination. *Thérapie*. 1996;51:681-3.
17. Muta H, Nagai T, Ito Y, Ihara T, Nakayama T. Effect of age on the incidence of aseptic meningitis following immunization with monovalent mumps vaccine. *Vaccine*. 2015;33:6049-53.
18. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, Wiese AD, Wise ME, Ward J, et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee. *N Engl J Med*. 2012;367:2194-203.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Valproat (▼Depakine/▼Depakine Crono): Programa de prevenció d'embarassos en dones tractades

El juliol passat, l'AEMPS va informar de la disponibilitat de materials informatius per als professionals sanitaris i les pacients sobre el Programa de prevenció d'embarassos (PPE) que han de seguir les dones en edat de gestació tractades amb valproat. Cal emprar tots aquests materials per informar les pacients i seguir estrictament les condicions d'ús autoritzades.

[Alerta de seguretat amb la referència 2018071](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambriana, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Agraïments: Carla Sans

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>