

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, n.º 4 • julio - septiembre 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Meningitis aséptica inducida por fármacos
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

Meningitis aséptica inducida por fármacos ■

La meningitis aséptica es una inflamación de las meninges de etiología no infecciosa. Entre sus causas, cabe señalar los tumores primarios del sistema nervioso central, la meningitis carcinomatosa, la vasculitis granulomatosa, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, el síndrome de Behçet y el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Se han descrito, además, casos de meningitis aséptica como un efecto adverso poco frecuente de algunos medicamentos.¹

La meningitis aséptica inducida por fármacos (MAIF) se caracteriza por los resultados negativos de todos los cultivos microbiológicos y serologías, incluidos bacterias, virus y hongos. Es, por tanto, un diagnóstico de exclusión y sigue una relación temporal compatible con el inicio de exposición al fármaco sospechoso. La latencia es variable, pero suele ser corta (de minutos a días desde la administración del fármaco) y es característica una rápida reaparición de los síntomas con la reexpo-

sición al fármaco. A la retirada del fármaco sigue una rápida mejoría clínica y bioquímica (parámetros del líquido cefalorraquídeo, LCR).¹

La clínica es similar a la de la meningoencefalitis bacteriana y puede incluir fiebre, cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, artralgias, mialgias, erupción cutánea y dolor abdominal.² El aspecto del LCR en la MAIF es claro, a diferencia de las meningitis bacterianas, en las que es turbio. Además, el análisis del LCR se caracteriza por leucocitos aumentados a cuenta de linfocitos, hiperproteínorraquia, glucorraquia normal y estéril (véase la tabla 1). En la analítica de sangre se puede encontrar una leucocitosis con aumento de reactantes de fase aguda, aunque, a diferencia de lo que sucede en la meningitis bacteriana, la procalcitonina no está elevada y la proteína C reactiva está menos elevada.¹ Ni los hallazgos radiológicos ni las características del LCR son patognomónicos de la MAIF.³

En caso de sospecha de una MAIF, se debe retirar el agente causal e iniciar tratamiento sintomático. En la mayoría de los casos, la resolución tanto clínica como bioquímica tras haber retirado el fármaco tiene lugar a los 2-3 días, sin secuelas neurológicas posteriores.¹

Tabla 1. Características del LCR

	Condiciones fisiológicas	Meningitis bacteriana	Meningitis vírica	MAIF
Apariencia	Cristal de roca	Turbio	Claro	Claro
Leucocitos/mm ³	< 5	> 200-1.000	100-1.000	100-2.000
Tipos de leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Linfocitos
Proteinorraquia	0,15-0,45 g/l	Elevada	Normal	Elevada
Glucorraquia	2/3 de los niveles en la sangre	Disminuida	Normal	Normal
Pruebas microbiológicas	Estéril	Bacterias en LCR	PCR/serologías positivas	Estéril

■ Fisiopatología

Se cree que hay dos mecanismos involucrados en la fisiopatología de la MAIF. El primero sería una toxicidad directa por irritación de las meninges por un efecto químico del fármaco administrado por vía intratecal.⁴ La toxicidad depende de la concentración del fármaco, del tamaño de sus partículas y de su habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Se produce por un efecto químico directo del fármaco que provoca una irritación de las meninges. Algunos fármacos que se han visto involucrados son los contrastes radiológicos, el baclofeno, el cloruro mórfico, algunos anestésicos locales del grupo de las amidas y la metilprednisolona.¹

El segundo mecanismo sería una reacción de hipersensibilidad provocada por un fármaco administrado por vía sistémica, sobre todo de tipos III y IV.¹⁵ Se ha observado que en pacientes con un LES hay una predisposición a presentar hipersensibilidad de tipo III ante fármacos y, por tanto, de desarrollar una MAIF. En el primer caso, publicado en el año 1978, se describe a una mujer de 26 años con LES que presentó una clínica de cefalea, fiebre alta, escalofríos y meningismo tras haber tomado ibuprofeno durante dos días como tratamiento para las artralgias.⁶ Todos los resultados microbiológicos fueron negativos y se confirmó el diagnóstico al reaparecer el cuadro con la reexposición. En la mayoría de los casos publicados, la MAIF afecta a pacientes con alguna enfermedad autoinmunitaria de base, como el LES, la artritis reumatoide y la enfermedad mixta del tejido conectivo. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno.⁷

La MAIF se ha asociado a varios fármacos (véase la tabla 2).¹

■ Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

En una revisión publicada en 2018, se describe que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los fármacos más frecuentemente implicados en la MAIF, sobre todo el ibuprofeno (pero también se describen otros como naproxeno, diclofenaco y sulindaco).¹ En el caso del ibuprofeno, cursa con clínica de fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos, artralgias, mialgias, erupción cutánea, rigidez de nuca, dolor abdominal y confusión, y

normalmente se inicia pocas horas después de la administración. Se ha detectado un aumento del riesgo de desarrollar una MAIF por AINE en los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria como el LES, el síndrome de Sjögren y la enfermedad mixta del tejido conectivo.³ También se ha descrito una asociación entre la migraña crónica y la predisposición a presentar una MAIF.¹

■ Antibióticos

Algunos antibióticos se han asociado a la MAIF por hipersensibilidad, sobre todo la trimetoprima/sulfametoxazol, pero también otros antibióticos (véase la tabla 2).¹ En una revisión publicada en el año 2014, se describen 69 casos de MAIF por antibióticos, de los cuales 32 se atribuían a la trimetoprima/sulfametoxazol, 11 a la trimetoprima solo, 8 a amoxicilina y otros a isoniazida, ciprofloxacina, penicilina, metronidazol, cefalosporina, pirazinamida o rifampicina.³ También se ha descrito algún caso con antiviricos como el valaciclovir. La mayoría de los casos eran mujeres (59%), con una edad media de 46 años, y un 33% de los casos habían sido expuestos al fármaco previamente. La latencia media desde la administración del antibiótico hasta el inicio del cuadro de la MAIF fue de seis horas.

Es complejo establecer la relación de causalidad en un caso de meningitis aséptica asociada a un antibiótico determinado, ya que los pacientes pueden haber recibido varios antibióticos diferentes para el tratamiento de una infección. Se debe tener en cuenta, además, que un tratamiento antibiótico previo puede negativizar el cultivo del LCR.

■ Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas (Ig) intravenosas, ampliamente utilizadas para el tratamiento de distintas enfermedades, como las inmunodeficiencias y algunas enfermedades autoinmunitarias, son una causa conocida de MAIF. El primer caso se publicó en el año 1988.⁸ Los síntomas pueden ir desde una simple cefalea hasta un cuadro de meningoencefalitis completo y suelen manifestarse en las primeras 24-48 horas después de la infusión, aunque también se han descrito casos de inicio más tardío y algunos casos de inicio durante la infusión. Esta reacción es más frecuente en los pacientes que reciben altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (2 g/kg al mes).¹ Se considera que es un fenómeno poco común, con una

Tabla 2. Fármacos implicados en la MAIF

AINE	ibuprofeno, sulindaco, naproxeno, tolmetina, diclofenaco, ketoprofeno, celecoxib, dexibuprofeno, piroxicam, ketorolaco, rofecoxib
Antibióticos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios	cotrimoxazol, trimetoprima, amoxicilina, sulfametoxazol, isoniazida, ciprofloxacina, penicilina, metronidazol, cefalosporinas, pirazinamida, minociclina, rifampicina, valaciclovir, indinavir, levamisol
Inmunosupresores-inmunomoduladores	cetuximab, efalizumab, infliximab, adalimumab, leflunomida, metotrexato, salazopirina, sulfasalazina, etanercept, muromonab, azatioprina, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
Anticonvulsivos	lamotrigina, carbamazepina
Inmunoglobulinas intravenosas	
Vacunas	triple vírica (sarampión, parotiditis, rubeola), parotiditis monovalente, rubeola monovalente, hepatitis B
Agentes intratecales	medios de contraste, corticoides, baclofeno, bupivacaína, morfina, interferón, aminoglucósidos
Otros	alopurinol, citarabina, ranitidina, albúmina radiomarcada, fenazopiridina

frecuencia de hasta un 1% de los pacientes.⁹ A partir de los casos publicados, se ha indicado que los pacientes con historia de migraña, cefalea e hipertensión arterial pueden presentar una predisposición a padecer una MAIF por inmunoglobulinas intravenosas.¹⁰ Algunos autores recomiendan tener en cuenta que esta terapia está indicada para el tratamiento de enfermedades como la miastenia grave, la enfermedad de Kawasaki y la púrpura trombocitopénica idiopática, que ya de por sí pueden ser un factor predisponente a presentar una meningitis aséptica.¹¹ No se han descrito casos de MAIF por inmunoglobulina intravenosa en pacientes con una inmunodeficiencia congénita.¹

La fisiopatología de la MAIF por inmunoglobulinas intravenosas no es del todo conocida. Se han postulado varios mecanismos: un efecto tóxico directo, una reacción de hipersensibilidad con activación del complemento, una reacción inmunitaria alógena y una reacción de hipersensibilidad a los agentes estabilizantes con activación de citoquinas inflamatorias.¹² No se ha descrito ningún caso mortal ni secuelas neurológicas.

■ Anticuerpos monoclonales

El primer caso descrito de MAIF secundaria a la administración de un anticuerpo (Ac) monoclonal fue con OKT3 (muromonab), un anticuerpo anti-CD3 murino.¹ Inicialmente se describieron diecinueve casos de MAIF relacionados con anticuerpos monoclonales; los más frecuentes eran cetuximab ($n = 5$) e infliximab ($n = 4$), dos anticuerpos quiméricos, pero también se han asociado algunos anticuerpos humanizados, como el efalizumab y el adalimumab.³ Recientemente se han descrito casos con ipilimumab (un anti-CTLA-4), nivolumab y pembrolizumab (dos anti-PD-1), utilizados para el tratamiento del melanoma metastásico, que también se han asociado a otras reacciones adversas inmunitarias (síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, encefalitis¹³ y meningoradiculoneuritis).¹⁴ En estos casos, el tiempo de latencia, en algunos, fue de pocos días tras la primera inyección, y en otros la latencia se manifestó a la tercera o cuarta inyección.

■ Anticonvulsivos

De todos los fármacos anticonvulsivos disponibles, solo se han descrito casos de MAIF con lamotrigina y carbamazepina, con 30 casos publicados de MAIF por lamotrigina y 4 por carbamazepina.^{3,1}

■ Vacunas

Cuando se identifican virus en LCR después de la vacunación se trata de una meningitis vírica. Aun así, se han descrito verdaderos casos de MAIF después de la vacunación, con todos los resultados microbiológicos negativos, aunque su incidencia es muy baja. Entre las vacunas asociadas a la MAIF se incluye la **triple vírica** (sarampión, parotiditis y rubeola), la vacuna monovalente de la **parotiditis** y de la **rubeola** y la vacuna de la **hepatitis B**.¹ La vacuna DTP (difteria, tétanos y tosferina) se ha asociado a encefalopatía aguda en niños, pero no a MAIF como tal.

En cuanto a las MAIF secundarias a la vacuna triple vírica, las de mayor riesgo son las que contienen las cepas de parotiditis Leningrado-Zagreb y Urabe.¹⁵ En algunos casos publicados en relación con la vacuna triple vírica, se ha aislado el virus de la parotiditis en LCR.¹⁶ El cuadro clínico fue idéntico al de la meningitis por virus de la parotiditis y la evolución fue favorable. Los síntomas se iniciaron a 10-35 días de la administración. En algún caso puede aparecer hasta seis semanas después de la inmunización.

En un estudio de cohortes prospectivo japonés con 21.465 niños que recibieron la primera dosis de la vacuna monovalente de la parotiditis, la incidencia acumulada de MAIF aumentaba con la edad.¹⁷ Por ello, se indicó que la primovacunación con esta vacuna se debería llevar a cabo en niños menores de tres años para reducir el riesgo de MAIF después de la administración.

■ Agentes intratecales

Es conocido que la administración de un fármaco por vía intratecal puede provocar una MAIF. La probabilidad de irritación meníngea está relacionada con la concentración, la liposolubilidad, el tamaño de la partícula, la capacidad de ionizar el LCR y la duración del contacto con el LCR. Se han propuesto tres mecanismos diferentes de meningitis tras una administración intratecal: infección, irritación química de las meninges y mecanismo inmunitario. La infección se produciría si hay una contaminación del fármaco o de la bomba o catéter utilizados para la infusión.¹⁸ Los otros dos mecanismos sí suponen una meningitis aséptica como tal. La irritación de las meninges puede ser secundaria a una diferencia de pH o ionización, que en algunos casos, por administración intratecal de opiáceos, ha llevado a la formación de granulomas.¹ Existen numerosas publicaciones de cómo los medios de contraste, tanto liposolubles como hidrosolubles, pueden precipitar un cuadro de MAIF, por ejemplo, después de una mielografía o de una resonancia magnética. Las manifestaciones clínicas se pueden retrasar y aparecer algunas semanas después de la administración del contraste. También se han descrito casos de MAIF asociadas a la administración intratecal de corticoides (metilprednisolona e hidrocortisona), baclofeno, buprivacaína, interferón, aminoglucósidos, morfina y contaminantes en la inyección (antisépticos, detergentes y almidón de los guantes quirúrgicos).¹

■ Otros

Se han descrito casos de MAIF por otros fármacos como el alopurinol, la azatioprina, la salazopirina, el indinavir, la ranitidina, la sulfasalazina, la fenazopiridina, la pirazinamida, el levamisol y la albúmina radiomarcada.¹

■ Conclusión

La meningitis aséptica inducida por fármacos (MAIF) es una irritación de las meninges de origen no infeccioso y es un diagnóstico de exclusión. Entre sus causas cabe citar enfermedades autoinmunitarias, tumores primarios del sistema nervioso central, meningitis carcinomatosa y algunos fármacos. El cuadro clínico de la

meningitis aséptica inducida por fármacos simula una meningitis bacteriana y se caracteriza por una rápida resolución al suspender el fármaco causante y una rápida reaparición con la reexposición al fármaco. Por lo tanto, es muy importante llevar a cabo una anamnesis farmacológica exhaustiva para saber si el paciente ha recibido vacunaciones, tratamientos sistémicos o inmunoglobulinas intravenosas (véase la tabla 2). Los fármacos que se han asociado más frecuentemente a esta entidad son los AINE (como el ibuprofeno), algunos antibióticos (cotrimoxazol), algunos inmunosupresores-inmunomoduladores (como cetuximab) y algunos anticonvulsivos (lamotrigina y carbamazepina). También se han descrito casos con la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa y con algunas vacunas (triple vírica y hepatitis B). Se debe retirar el fármaco sospechoso e iniciar tratamiento sintomático. Se recomienda evitar siempre el fármaco sospechoso y todos los de su familia. Ante la sospecha de MAIF, debe notificarse el caso a través de la página web www.targetagrat.cat.

Bibliografía

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 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. Bompairé F, Mateus C, Taillia H, De Greslan T, Lahutte M, Sallansonnet-Froment M, et al. Severe meningo-radiculo-nerveitis 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.

Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

Se pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

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

Valproato (▼Depakine/▼Depakine Crono): Programa de prevención de embarazos en mujeres tratadas

En julio pasado, la AEMPS informó de la disponibilidad de materiales informativos para los profesionales sanitarios y las pacientes sobre el Programa de prevención de embarazos (PPE) que deben seguir las mujeres en edad de gestación tratadas con valproato. Deben utilizarse todos estos materiales para informar a las pacientes y seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas.

Alerta de seguridad con la referencia 2018071

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

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

Agradecimientos: Carla Sans

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>