

## Cartas al Director

### Meningitis aséptica por efalizumab

Sr. Director:

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (moderada o grave) en los que ha fracasado la respuesta, o presentan contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA. El fármaco actúa uniéndose específicamente a una proteína superficial leucocitaria, interfiriendo la adherencia de los linfocitos T a otros tipos celulares, entre ellos las células endoteliales y queratinocitos en las placas de psoriasis. Las reacciones adversas más frecuentes (> 5% de los pacientes) durante el tratamiento con efalizumab son infección, prurito y artritis<sup>1,2</sup>. Tras la administración de la primera dosis suelen aparecer síntomas pseudogripales agudos, de leves a moderados, que suelen reducirse o desaparecer a partir de la tercera dosis. Se han detectado anticuerpos frente a efalizumab en alrededor del 5% de los pacientes<sup>3-5</sup>. Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de tumor maligno, tuberculosis activa u otras infecciones graves, y formas específicas de psoriasis tales como: psoriasis en gotas, eritrodermia psoriásica o psoriasis pustulosa, como única forma de psoriasis o forma predominante, así como en pacientes con inmunodeficiencias<sup>1,2</sup>.

A continuación se describe el caso de un paciente con psoriasis en placas crónica tratado con efalizumab que presentó un cuadro de meningitis aséptica.

#### Descripción del caso

Varón de 40 años, diagnosticado de psoriasis en placas (afecta al tronco, cabeza, miembros inferiores y superiores) desde hace 15 años y talasemia *minor*. Mantoux positivo en estudio previo a terapia biológica. No refiere alergias medicamentosas, fumador (20 cigarrillos/día), herniaciones discales lumbares, intervenido de cataratas, vasectomía y sección del tendón flexor del segundo dedo de la mano izquierda. Tratado de psoriasis con ciclosporina desde noviembre de 1998 a agosto de 2001, suspendiéndose por falta de efectividad. Empieza tratamiento con metotrexato en enero de 2002, abandonándolo por posible efecto adverso neurológico. Desde el diagnóstico de la psoriasis hasta la actualidad utilizó tratamiento tópico intermitente con corticoides de potencia media y alta según zona de aplicación. También tratado con psolareno + rayos UVA. El 20 de abril de 2006 inicia tratamiento con efalizumab (0,7 mg/kg vía subcutánea). A las 48 horas de recibir la primera dosis presenta un cuadro de cefalea intensa, febrícula y vómitos. Se atiende en consulta de urgencias donde recibe tratamiento sintomático para la cefalea, que incluye: paracetamol, tramadol y metoclopramida, zolmitriptan y diazepam. En el hemograma se

observa leucocitosis (15.900 cel/ $\mu$ l). Se le realiza una funduscopia indirecta con resultado negativo y tomografía axial computarizada craneal normal. La cefalea no revierte y al cabo de 12-16 horas de los primeros síntomas aparece rigidez de nuca, por lo que se procede a su traslado a observación y a la realización de una punción lumbar, con valores de: leucocitos 400 cel/mm<sup>3</sup>, polinucleares 70%, mononucleares 30%, glucosa 61,96 mg/dl, xantocromía negativa y proteínas de líquido cefalorraquídeo (LCR) 45,50 mg/dl. Con estos datos se decide su ingreso en planta de neurología por *meningitis con predominio de polimorfonucleares*. Se inicia tratamiento con vancomicina 1 g/12 h y ampicilina 2 g/4 h (durante dos días), ceftriaxona 2 g/12 h (durante diez días). Los estudios microbiológicos y serológicos en sangre y LCR realizados en planta son normales o negativos. Se procede al alta el día 3 de mayo de 2006 con el diagnóstico final de *meningitis aséptica por efalizumab*. Al aplicar el algoritmo de Karch y Lasagna modificado la reacción adversa al medicamento se calificó como *probable*. Posteriormente, fue notificada al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

#### Discusión

La meningitis aséptica es una enfermedad caracterizada por dolor de cabeza, fiebre e inflamación de las meninges. Las causas pueden ser virus (*coxsackie*, *echovirus*), hongos, tuberculosis, medicamentos (antibióticos, antiinflamatorios), e infecciones próximas al sistema nervioso central (SNC).

Los síntomas más frecuentes son cefalea, fiebre, rigidez de cuello, malestar general, náuseas, vómitos, somnolencia, dolor abdominal y muscular, y fotofobia. Entre los signos relacionados se pueden destacar un conteo de glóbulos blancos en sangre elevado o disminuido, glóbulos blancos elevados en el LCR, y ausencia de crecimiento en los cultivos bacterianos. El cultivo de LCR y otras pruebas especiales detectan virus u otras formas de infección.

No se dispone de un tratamiento específico para la meningitis aséptica. El tratamiento antibiótico es necesario para las causas micóticas y micobacterianas de esta patología. Hay que prestar especial atención a posibles complicaciones graves como la encefalitis. La terapia de soporte consiste en medicamentos analgésicos.

La meningitis aséptica es una enfermedad benigna y en general los pacientes se recuperan completamente de 5 a 14 días después de la aparición de los síntomas. La fatiga y el mareo pueden persistir por más tiempo. Rara vez desarrollan encefalitis y la infección puede perdurar mucho más en un paciente inmunodeprimido<sup>6,7</sup>.

Tras realizar una intensa búsqueda bibliográfica no se ha encontrado ningún caso clínico, publicado, similar al nuestro. Se realizó una consulta al Sistema Español de Farmacovigilancia, cuantificándose 10 sospechas de reacciones adversas por efalizumab. En ninguna de ellas aparece como reacción adversa "meningitis". De las que se refieren al sistema nervioso central

y periférico solamente hay una reacción adversa, en concreto una parálisis. En el sistema de farmacovigilancia del Reino Unido<sup>8</sup>, cuyas notificaciones están disponibles a los profesionales sanitarios en internet, tampoco se han registrado casos de meningitis aséptica por efalizumab tras su comercialización.

Este es el primer caso notificado de meningitis aséptica por efalizumab en España.

Se ratifica la necesidad de hacer un seguimiento estrecho de las reacciones adversas de los fármacos introducidos recientemente en el mercado, ya que la comercialización de un nuevo medicamento no implica que su relación beneficio/riesgo esté definitivamente establecida, sólo significa que su eficacia está bien documentada y que los efectos adversos detectados previos a su comercialización resultan aceptables.

R. Rivas-Rodríguez, M. M. Romero-Alonso, E. Gabella-Bazarot, E. Sánchez-Gómez

*Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva*

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Raptiva®. Laboratorio Serono Europe. 20 de septiembre 2004.
2. Efalizumab. Ficha de novedad terapéutica. Centro Andaluz de Información de Medicamentos, nº 3. 2006.
3. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. A novel targeted-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2004-13.
4. Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 31-8.
5. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: Results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 425-33.
6. Blanco-Echevarría A, Cea-Calvo L, García-Gil ME, Menassa A, Moreno-Cuerda VJ, Muñoz-Delgado G, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica, 5ª ed. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; 2003. p. 511-9.
7. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Manual de Medicina. Harrison 15ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2003. p. 850-1.
8. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). United Kingdom. Consultado 17/11/2006. Available at: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentinel/documents/dap\\_1130235939475.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentinel/documents/dap_1130235939475.pdf)