

Tocilizumab en el tratamiento de la encefalopatía necrotizante aguda en pediatría

ELENA MANCILLA MONTERO, MARÍA SÁEZ-TORRES DE VICENTE, LIDIA MARÍA RUIZ LARA

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Fecha de recepción: 13/07/2024 Fecha de aceptación: 20/09/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000200010>

RESUMEN

La encefalopatía necrotizante aguda (ENA) es un trastorno neurológico grave caracterizado por una rápida progresión de la inflamación cerebral y una alta mortalidad. Se presenta mayoritariamente en la edad pediátrica pero también se han notificados casos en el adulto de manera excepcional. Ante la efectividad limitada de los tratamientos utilizados en esta patología entre los que se encuentran los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa (gIV), informes de casos recientes sugieren un posible beneficio de tocilizumab en la modulación de la respuesta inflamatoria.

Presentamos el caso de una niña diagnosticada de ENA en el que se optó por el uso off-label de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de interleucina-6 (IL-6).

Palabras clave: encefalopatía necrotizante aguda, pediatría, inmunoterapia, tocilizumab.

Tocilizumab in the treatment of acute necrotizing encephalopathy in pediatrics

ABSTRACT

Acute necrotizing encephalopathy (ANE) is a severe neurological disorder characterized by rapid progression of brain inflammation and high mortality. It predominantly affects the pediatric population, but there have also been exceptional cases reported in adults. Given the limited effectiveness of current treatments for this condition, including glucocorticoids and intravenous immunoglobulin (IVIG), recent case reports have suggested a potential benefit of tocilizumab in modulating the inflammatory response.

We present the case of a young girl diagnosed with ANE, for whom off-label use of tocilizumab, a humanized monoclonal antibody against the interleukin-6 (IL-6) receptor, was chosen.

Keywords: Acute necrotizing encephalopathy, immunotherapy, pediatric, tocilizumab.



Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo.

La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.

Ferinject® permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro.¹⁻³

CSL Vifor



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject 50 mg/ml dispersión inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de dispersión contiene carboximaltosa férrica que corresponde a 50 mg de hierro. Cada vial de 2 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 100 mg de hierro. Cada vial de 10 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 500 mg de hierro. Cada vial de 20 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 1.000 mg de hierro. **Excipiente(s) con efecto conocido.** Un ml de dispersión contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Dispersión inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando (ver sección 5.1): **●** Los preparados de hierro orales son ineficaces. **●** No pueden utilizarse los preparados de hierro orales. **●** Existe una necesidad clínica de administrar el hierro con rapidez. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject. Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación: **Paso 1: Determinación del hierro necesario.** Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades totales de hierro. Puede que se necesiten 2 dosis para reponer el total de hierro necesario, consulte en el Paso 2 las dosis de hierro individuales máximas. Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1.

Tabla 1: Determinación del hierro total necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	30 mg/kg de peso corporal	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a < 14	De 6,2 a < 8,7	15 mg/kg de peso corporal	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg de peso corporal	500 mg	500 mg

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro. Según la necesidad de hierro total determinada, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: *Adultos y adolescentes de 14 años o más.* Una única administración de Ferinject no debe superar: **●** 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa). **●** 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject). Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis. *Niños y adolescentes de 1 a 13 años.* Una sola administración de Ferinject no debe superar: **●** 15 mg de hierro/kg de peso corporal. **●** 750 mg de hierro (15 ml de Ferinject). La dosis máxima acumulada recomendada de Ferinject es de 750 mg de hierro (15 ml de Ferinject) a la semana. Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis. **Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.** El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro (ver el Paso 1). **Niños menores de 1 año.** No se ha investigado la eficacia y la seguridad de Ferinject en niños menores de 1 año. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ferinject en niños de este grupo de edad. **Pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodilísis.** En adultos y adolescentes de 14 años o más, no debe superarse una dosis única máxima diaria de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodilísis (ver también la sección 4.4). No se ha investigado la eficacia y la seguridad de Ferinject en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodilísis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ferinject en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodilísis. **Forma de administración:** Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa: **●** mediante inyección o; **●** mediante perfusión o; **●** durante una sesión de hemodilísis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa.** Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una dispersión sin diluir. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 ml	> 200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
De > 10 a 20 ml	> 500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la dispersión de carboximaltosa férrica). Para obtener más indicaciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 ml	> 200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
> 10 a 20 ml	> 500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: **●** hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, **●** hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, **●** anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica, **●** indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Reacciones de hipersensibilidad.** Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio; ver sección 4.8). El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiopulmonar y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Osteomalacia hipofosfatemica.** Se ha notificado hipofosfatemia sintomática que causa osteomalacia y fracturas que requieren intervención clínica, incluida cirugía, en el uso posterior a la comercialización. Se debe pedir a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan un empeoramiento de la fatiga con mialgias o dolor óseo. El fosfato sérico debe vigilarse en los pacientes que reciben múltiples administraciones a dosis más altas o un tratamiento a largo plazo, y en aquellos con factores de riesgo existentes para la hipofosfatemia. En caso de que la hipofosfatemia persista, debe reevaluarse el tratamiento con carboximaltosa férrica. **Insuficiencia hepática o renal.** A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodilísis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject. **Excipientes:** Ferinject contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de dispersión sin diluir, equivalente al 0,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última administración de Ferinject. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** Existen pocos datos de Ferinject en mujeres embarazadas (consulte la sección 5.1). En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. La bradicardia fetal puede producirse después de la administración de productos con hierro parenteral. Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre. Se debe monitorizar minuciosamente el feto durante la administración intravenosa de productos con hierro parenteral a mujeres embarazadas. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en periodo de lactancia es poco probable que Ferinject represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 9.000 sujetos (incluyendo >100 niños y adolescentes entre 1 y 17 años) recibieron Ferinject, así como aquellas notificados a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,2% de los sujetos), seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras. La RFA más grave es la reacción anafiláctica (rara); se han notificado muertes. Ver la sección 4.4 para obtener más detalles.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida ⁽¹⁾
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia, parestesia		Pérdida de la conciencia ⁽¹⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ⁽²⁾	
Trastornos cardíacos		Taquicardia		Síndrome de Kounis ⁽¹⁾
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Presincope ⁽²⁾ , síncope ⁽²⁾ , flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo ⁽²⁾	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, diarrea, dispepsia	Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea ⁽³⁾ , prurito, urticaria, eritema	Angioedema ⁽⁴⁾ , cambio de color en zonas distantes de la piel ⁽²⁾ , palidez ⁽²⁾	Edema facial ⁽¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares		Osteomalacia hipofosfatemica ⁽¹⁾
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/infusión ⁽⁵⁾	Pirexia, fatiga, escalofríos, dolor de tórax, temblores, edema periférico, malestar	Enfermedadesseudogripales [cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días] ⁽²⁾	
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ -glutamyl-transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato-dehidrogenasa sanguínea		

1.RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización, se ha estimado como rara. 2. RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. 3. Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso (la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara). 4.Incluye, entre otros, los siguientes términos: dolor, hinchazón, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara). **Población pediátrica.** El perfil de seguridad en niños y adolescentes de 1 a 17 años es comparable al de los adultos. Se administró Ferinject a 110 pacientes pediátricos en 7 estudios clínicos. No se notificaron RFA graves. Las RFA no graves notificadas fueron hipofosfatemia ($n = 5$), urticaria ($n = 5$), reacciones en el lugar de inyección/infusión ($n = 4$), dolor abdominal ($n = 2$), sofocos ($n = 2$), cefalea ($n = 2$), pirexia ($n = 2$), aumento de las enzimas hepáticas ($n = 2$) y erupción cutánea ($n = 2$). Estreñimiento, gastritis, hipertensión, prurito y polidipsia solo se notificaron una vez. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosterosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina (TSAT) podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH); Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Período de validez:** **Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. **Período de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Para las condiciones de conservación tras la dilución o tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromotolueno y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: - 2 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1, 2 o 5 viales. - 10 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1, 2 o 5 viales. - 20 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice solo aquellos viales cuya dispersión sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Ferinject debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN, PVL y PVP:** Ferinject 5 viales con 10 ml: PVL 500 € PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml: PVL 100 € PVP 145,91 €, Ferinject 1 vial con 20 ml PVL 200 €, PVP 245,91€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boileau, Tour Franklin La Défense 8; 92042 Paris La Défense Cedex; Francia. Tel. +33 (0)1 41 06 58 90; Fax +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Febrero 2023.

INTRODUCCIÓN

La ENA es una forma rara de encefalopatía aguda que ocurre predominantemente en la infancia. Se trata de una afección grave con pronósticos neurológicos desfavorables y una alta tasa de morbilidad y mortalidad¹. Los primeros casos notificados fueron en países asiáticos y actualmente hay descripciones de casos en otras partes del mundo.

La patogénesis exacta de la ENA aún no está clara, aunque algunos estudios sugieren que la lesión cerebral puede estar relacionada con niveles elevados de varias citoquinas proinflamatorias y particularmente de IL-6 y factor de necrosis tumoral- α ².

La mayoría de las ENAs son esporádicas y sin etiología clara. Sin embargo se han reportado casos recurrentes o familiares asociados con una mutación en el gen RANBP2, el cual codifica una proteína involucrada en el metabolismo neuronal, el tráfico intracelular y la peroxidación lipídica. Además, la ENA puede estar relacionada con una variedad de virus, siendo el virus de la influenza A el más comúnmente implicado, dando lugar a una encefalopatía viral^{4,5}.

Además de los síntomas relacionados con la infección viral, los niños presentan convulsiones, vómitos, alteración de la conciencia, alteraciones neurológicas focales³ y una rápida disminución en la escala de coma de Glasgow (GCS).

Al tratarse de un trastorno poco común, la investigación es limitada y actualmente existen pocas series de casos publicadas con una variabilidad significativa en los resultados⁴.

No hay tratamientos consensuados para la ENA, hasta la fecha se han incluido corticoides intravenosos y/o IgIV cuya eficacia, particularmente en niños con enfermedad del tronco encefálico, no está clara⁴.

Basándose en que la posible causa del daño cerebral es el aumento de citoquinas proinflamatorias como la IL6, informes de casos recientes indican que el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa contra el receptor de IL-6, podría tener un papel beneficioso en esta patología⁴.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una niña de 16 meses de origen senegalés que ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos debido a una alteración del estado de conciencia (GCS 7/15) de 18 horas de evolución. Cuatro días antes presentó fiebre, vómitos y diarrea autolimitada. No refiere traumatismo ni

ingesta de fármacos o tóxicos.

Se realiza una batería de pruebas complementarias. La resonancia magnética nuclear (RMN) objetivó alteraciones de la intensidad de la señal en regiones posteriores y talámicas bilaterales. El resto de pruebas como analítica, estudio de líquido cefalorraquídeo, tomografía axial computerizada (TAC), ecocardiograma y cultivos no mostraron hallazgos relevantes, excepto una anemia ferropénica con descenso de hemoglobina de 9 a 7.6 g/dL y un resultado positivo para virus respiratorio sincitial (VRS) y rinoenterovirus en exudado nasofaríngeo.

Al ingreso, inició tratamiento con cefotaxima 300 mg/kg/día, aciclovir 60 mg/kg/día y levetiracetam 10 mg/kg cada 12 horas, pero ante la sospecha de encefalopatía aguda necrotizante se suspende tratamiento antibiótico y antiviral y comienza con corticoides, metilprednisolona a 30mg/kg al día durante 5 días, e inmunoglobulinas a 1g/kg en dos dosis. Se solicitó estudio genético (gen RANBP2) que fue negativo.

Debido a la persistencia del coma profundo, la situación clínica de la paciente y el nivel de IL-6 (6,6 pg/mL), se solicita a la comisión off label del centro el uso de tocilizumab intravenoso (12 mg/kg/dosis) a las 82 horas del comienzo de los síntomas, administrándose una dosis adicional una semana después.

Neurológicamente la paciente permaneció sin cambios en los primeros días, con escasos movimientos espontáneos, no conectada con el medio, con respuesta en flexión a estímulos y con crisis de distonía espontáneas y en respuesta al dolor. Al sexto día fue trasladada a la planta de hospitalización tras realizar extubación y pudiendo quitar el soporte respiratorio a los 11 días desde el ingreso.

La mejora fue progresiva, comenzó aumentando la reactividad, apertura ocular y movimientos distónicos y coreicos cada vez más frecuentes, por lo que precisó iniciar tratamiento oral con clonidina 9 mcg/kg/día y trihexifenidilo 0,2 mg/kg/día mejorando la espasticidad y reduciendo el número de crisis.

La paciente fue dada de alta tras la instrucción familiar en el uso de dispositivos médicos (pulsioximetría, aspirador, bomba de alimentación y nebulizador) para poder continuar los cuidados en domicilio.

Actualmente está bajo seguimiento en la consulta externa de neurología pediátrica. Su estado es estable, con periodos de relajación. No presenta problemas de sueño ni distonía severa y muestra una mayor interacción con su entorno.

DISCUSIÓN

La patogenia de la ENA es compleja y poco conocida y a menudo se asocia con un mal pronóstico, especialmente cuando hay afectación del tronco encefálico⁴. El diagnóstico y tratamiento precoz pueden mejorar el resultado neurológico de esta población.

En este caso se decidió combinar varios mecanismos de acción para maximizar el beneficio de la paciente, tratando de manera agresiva la cascada inflamatoria. El uso de corticoides, IgIV y tocilizumab muestra una estrategia terapéutica que podría considerarse en casos similares. La mejora neurológica progresiva sugiere que una intervención temprana puede tener un impacto positivo en los resultados clínicos y prevención de la discapacidad⁶.

Koh et al. publicó en 2019 los primeros casos que demuestran que el bloqueo temprano de la IL-6 junto con tratamiento de soporte es seguro y puede ayudar a mejorar los resultados. Hay que tener en cuenta que, en los pacientes, el tocilizumab se administró entre las 18-32 horas del inicio de los síntomas con una excelente recuperación clínica y radiológica⁶. En nuestro caso el tocilizumab se retrasó a las 82 horas tras el inicio de los síntomas y aun así la evolución neurológica de la paciente fue favorable.

Hosie PH et al. en 2023 reforzó los resultados publicados previamente y sugiere que una dosis administrada dentro de las primeras 24 h es más importante que dosis adicionales administradas a largo plazo. Aún así al igual que los casos publicados en este estudio nuestra paciente recibió una segunda dosis a la semana al no mejorar la clínica.

La paciente recibió una dosis de tocilizumab de 12 mg/kg. En la mayoría de los casos reportados, se empleó esta dosis, salvo en dos pacientes que fueron tratados con una única dosis de 8 mg/kg⁶.

Este caso refuerza la importancia de considerar terapias inmunomoduladoras en el manejo de ENA ya que el efecto anticitoquina puede mejorar el proceso secundario de la lesión cerebral en la encefalopatía asociada a virus.

Además, resalta la necesidad de estudios adicionales para establecer protocolos estandarizados de tratamiento y explorar nuevas terapias con mecanismos de acción diferentes que ayuden al manejo de esta compleja enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aneja, S., Sharma, S. Diagnosis and Management of Acute Encephalitis in Children. *Indian J Pediatr* 86, 70–75 (2019). <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1007/s12098-018-2775-0>
2. Kansagra S.M., Gallentine W.B.: Cytokine storm of acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2011; 45: pp. 400-402.
3. Williams T.A., Brunsdon R.K., Burton K.L., Drevensek S., Brady C., Dale R.C., et. al.: Neuropsychological outcomes of childhood acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2019; 41: pp. 894-900.
4. Hosie PH, Lim C, Scott TRD, Cardamone M, Farrar MA, Frith C, Andrews PI, Pinner J, Pillai S. Treatment of severe acute necrotizing encephalopathy of childhood with interleukin-6 receptor blockade in the first 24 h as add-on immunotherapy shows favorable long-term outcome at 2 years. *Brain Dev.* 2023 Aug;45(7):401-407. doi: 10.1016/j.braindev.2023.03.002. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36967317.
5. Nishimura N, Higuchi Y, Kimura N, Nozaki F, Kumada T, Hoshino A. Familial acute necrotizing encephalopathy without RANBP2 mutation: poor outcome. *Pediatr Int* 2016; 58: 1215-8.
6. Koh J.C., Murugasu A., Krishnappa J., Thomas T.: Favorable outcomes with early interleukin 6 receptor blockade in severe acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Pediatr Neurol* 2019; 98: pp. 80-84.