



CARTA CIENTÍFICA

Desensibilización rápida a tocilizumab en artritis idiopática juvenil sistémica

Rapid desensitisation to tocilizumab in systemic idiopathic juvenile arthritis

Sr. Editor:

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) representa del 10 al 15% de los casos de AIJ, con una incidencia similar en ambos sexos. El 66% de los casos se presenta antes de los 5 años de edad, en este grupo de edad se encuentran los casos más graves y adquieren especial relevancia las manifestaciones extraarticulares¹.

La introducción de los anticuerpos monoclonales, anti-IL1 y anti-IL6 (tocilizumab), revolucionó el tratamiento de la AIJS con los cuales se logró la remisión de la enfermedad en casos refractarios al tratamiento estándar². Tocilizumab es un medicamento con buena tolerancia. Después de su administración se han descrito reacciones en el 8% de los casos, de los cuales el 0,13% son reacciones de hipersensibilidad^{3,4}.

Presentamos el caso de una paciente femenina de 2 años de edad y 10 kg de peso, con fiebre persistente de alto grado hasta 40°C de 3 semanas de evolución, rash maculopapular eritematoso generalizado evanescente que se exacerba durante los episodios febriles y cede de manera espontánea, adenopatías axilares, inguinales y cervicales 2 cm móviles, blandas y no dolorosas, artritis en rodillas, codos y manos acompañadas de dolor y limitación para la deambulacion, así como hepatoesplenomegalia. Se realizan estudios analíticos evidenciando hipoalbuminemia, anemia microcítica hipocrómica, leucocitosis, elevación de enzimas hepáticas; se descartan causas hematooncológicas e infecciosas y se diagnostica AIJS según los criterios International League of Associations for Rheumatology.

Se inicia tratamiento con metotrexate, prednisona oral y bolos de metilprednisolona intravenoso, sin embargo desarrolla síndrome de activación de macrófagos: elevación de ferritina sérica (14,060 ng/ml), descenso brusco de velocidad de sedimentación globular, trombocitopenia, anemia y elevación de trasaminasas y deshidrogenasa láctica, por lo que se requiere iniciar tratamiento con tocilizumab a 12 mg/kg, dosis total 120 mg cada 15 días. Se administra primer ciclo de tocilizumab sin presentar reacciones de

hipersensibilidad, pero la paciente continúa con parámetros clínicos y de laboratorio sugerentes a persistencia de actividad de la enfermedad, y se comenta con hematología para administrar etopósido, sin mejoría clínica.

Durante la segunda administración de tocilizumab intravenoso la paciente presenta posterior a los primeros 5 min: rash, edema facial, taquicardia, taquipnea, dificultad para respirar, desaturación de oxígeno al 88%, dolor abdominal, fiebre y piloerección; por lo que se decide suspender la infusión del medicamento y administrar adrenalina intramuscular, corticosteroide y antihistamínicos intravenosos con remisión de los síntomas.

Se realiza prueba cutánea prick con tocilizumab a una concentración 20 mg/ml la cual resulta positiva (pápula 7x6 mm, en comparación del control negativo solución glicerinada 1x1 mm). Debido a la gravedad de la clínica, la falta de tratamientos alternativos y la eficacia de tocilizumab se inicia protocolo rápido de desensibilización secuencial en 8 pasos (tabla 1) utilizando una disolución de tocilizumab 0,47 mg/mL con 6 mL de tocilizumab (200 mg/10 mL) en 250 mL de solución fisiológica 0,9%. Se premedicó con clorfeniramina IV (0,15 mg/kg) y metilprednisolona IV (1 mg/kg) una hora previa.

Se realiza el protocolo de manera exitosa sin presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata y/o tardía, y cada 2 semanas se administró el mismo protocolo durante 9 ciclos de tocilizumab intravenoso. Lamentablemente la paciente no tuvo remisión de la enfermedad tras la administración del anticuerpo monoclonal, por lo que se comentó con el servicio de hematología quien realizó trasplante autólogo de células hematopoyéticas con excelentes resultados. Actualmente la paciente se encuentra en remisión de la enfermedad y en seguimiento por parte de reumatología.

La experiencia con respecto al manejo de las reacciones de hipersensibilidad por tocilizumab durante la infancia es escasa en comparación con las series de adultos⁵. Como resultado de los avances terapéuticos, los anticuerpos monoclonales se han convertido en la piedra angular de padecimientos reumatológicos, oncológicos y enfermedades inflamatorias crónicas⁶.

Este es el primer reporte de desensibilización rápida en un paciente pediátrico en población latinoamericana. A pesar de ser un reto terapéutico por la edad de la paciente, y la dificultad del reconocimiento de los síntomas de anafilaxia, se logró realizar con éxito, ya que era indispensable

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.007>

1695-4033/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Villarreal González R, et al. Desensibilización rápida a tocilizumab en artritis idiopática juvenil sistémica. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.007>

Tabla 1 Protocolo de desensibilización a tocilizumab en 8 pasos

Paso	Tiempo (min)	Infusión mL/h (goteo)	Volumen infundido	Porcentaje infundido	Dosis infundida (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	15	0,8 mL	0,2 mL	0,0625%	0,096 mg	0,096 mg
2	15	1,6 mL	0,4 mL	0,125%	0,192 mg	0,288 mg
3	15	3,2 mL	0,8 mL	0,25%	0,384 mg	0,672 mg
4	15	6,4 mL	1,6 mL	0,5%	0,768 mg	1,44 mg
5	15	12,8 mL	3,2 mL	1%	1,536 mg	2,976 mg
6	15	25 mL	6,3 mL	2%	3,024 mg	6 mg
7	15	50 mL	12,5 mL	4%	6 mg	12 mg
8	135	100 mL	225 mL	92%	108 mg	120 mg

Tiempo total: 4 horas volumen infundido: 250 mL

h: hora; mg: miligramos; min: minutos; mL: mililitros.

la administración del biológico por no contar con una alternativa terapéutica.

Bibliografía

1. Blanco de la Portilla LE, Basanta Ampudia R, Blanco de la Portilla MC. Síndrome de activación macrofágica en paciente pediátrico con enfermedad de Still. *Univ Méd Pinarena*. 2019;15:155–62.
2. Soyer O, Demir S, Bilginer Y, Batu ED, Sonmez HE, Avcı ZS, et al. Severe hypersensitivity reactions to biological drugs in children with rheumatic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;00:1–8.
3. Demir S, Soyer O, Bilginer Y, Sag E, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. Desensitisation overcomes rituximab- and tocilizumab-related immediate hypersensitivity in childhood. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;00:1–6.
4. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of desensitizations. *Front Immunol*. 2017;8:1–11.
5. Justet A, Neukirch C, Poubeau P, Arrault X, Borie R, Dombret MC, et al. Successful rapid tocilizumab desensitization in a patient with Still disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:631–2.
6. Akarsu A, Soyer O, Sekerel BE. Hypersensitivity reactions to biologicals: from bench to bedside. *Curr Treat Options Allergy*. 2020;00:1–13.

Rosalaura Villarreal González*, Sandra González Díaz, Cindy de Lira Quezada, Alejandra Macías Weinmann y Nathalie Acuña Ortega

Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosalauravillarreal@gmail.com (R. Villarreal González).