



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO

**EXPERIENCIA EN EL USO FUERA DE INDICACIÓN DE TOCILIZUMAB  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE 2014 A 2020**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN  
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA  
**DRA. CLAUDIA IVETTE AGUILAR RAMOS**  
MÉDICO RESIDENTE DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS  
**DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ**  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



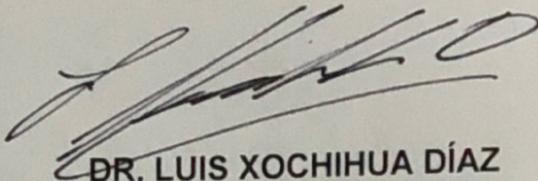
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

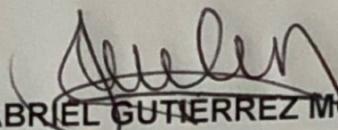
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

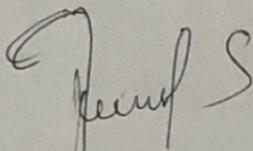
EXPERIENCIA EN EL USO FUERA DE INDICACIÓN DE TOCILIZUMAB EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL  
PERIODO DE 2014 A 2020



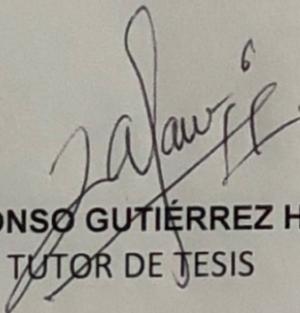
**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES**  
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



**DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA



**DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ**  
TUTOR DE TESIS

## INDICE

1	Antecedentes	1
1.1	Introducción	1
1.2	Receptor de interleucina 6	2
1.3	Interleucina 6 y la regulación de la respuesta inmune	3
1.4	Funciones biológicas de la interleucina 6	4
1.5	Tocilizumab	6
a)	Mecanismo de acción	7
b)	Farmacocinética	8
c)	Efectos adversos	8
d)	Indicaciones de uso	10
e)	Dosis	11
1.6	Uso fuera de indicación de Tocilizumab	11
a)	Arteritis de Takayasu	12
b)	Encefalitis autoinmune	13
c)	Dermatomiositis juvenil	13
d)	Infección por SARS COV 2	14
2	Planteamiento del problema	15
3	Pregunta de investigación	16
4	Justificación	16
5	Objetivo general	17
6	Objetivos específicos	17

7	Material y métodos	17
8	Consideraciones éticas	27
9	Análisis estadístico	28
10	Resultados	28
11	Discusión	34
12	Conclusiones	38
13	Bibliografía	39

RESUMEN ESTRUCTURADO	
Título de Tesis	Experiencia en el uso fuera de indicación de Tocilizumab en pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2014 a 2020
Autor y tutor	Autor: Aguilar Ramos Claudia Ivette Tutor: José Alonso Gutiérrez Hernández
Introducción	La interleucina 6 es una citocina implicada en procesos proinflamatorios, se ha considerado que el bloqueo de sus vías de señalización, con el uso tocilizumab a través del bloqueo de su receptor puede ser útil como tratamiento para padecimientos autoinmunes y autoinflamatorios, aun si se trata de una indicación off label.
Justificación	Con esta revisión se puede obtener información de la experiencia en la aplicación de Tocilizumab en un centro de referencia como lo es el Instituto Nacional de Pediatría, lo cual ayudaría a documentar la respuesta al tratamiento en otras patologías autoinflamatorias distintas a la Artritis idiopática Juvenil.
Planteamiento del problema	La finalidad de este estudio es obtener información sobre los efectos adversos, así como respuesta clínica del uso de Tocilizumab fuera de indicación, lo cual puede contribuir al conocimiento en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en población pediátrica.
Objetivo general y específicos	Objetivo general: Describir el uso de Tocilizumab fuera de indicación como tratamiento de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes en menores de 18 años en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2014 a 2020, para establecer pautas de tratamiento y seguimiento de este tipo de enfermedades. Objetivos específicos: - Describir las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en las cuales han recibido tocilizumab fuera de indicación en el Instituto Nacional de Pediatría - Detallar el comportamiento clínico y de laboratorio con el uso de Tocilizumab fuera de indicación en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. - Puntualizar los efectos secundarios que se pudieron haber presentado asociado a la administración de Tocilizumab en estos padecimientos.
Tipo de estudio	Observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal.
Criterios de selección	Criterios de inclusión: Se incluirán expedientes completos de pacientes menores de 18 años que cursen con enfermedad autoinflamatoria o autoinmune con uso de Tocilizumab fuera de indicación del 2014 al 2020, ambos sexos, atendidos en hospitalización o inmunoterapia de corta estancia Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes quienes suspendieran tratamiento por falta de adherencia terapéutica Criterios de eliminación: Expedientes de pacientes que hayan recibido dosis única de tratamiento
Análisis estadístico	Se realiza recopilación de información ya descrita en la tabla de variables de los expedientes de los pacientes registrados en el censo de medicamentos administrados en Inmunoterapia de corta estancia durante el periodo 2014-2020. Se elabora una base de datos en Excel y se analizan con programa SPSS versión 25. Para la evaluación del efecto en cada una de las patologías a revisar se dividirán en bloques acorde al padecimiento por el cual se indicó el uso de Tocilizumab y se evaluarán las variables que se consideren como específicas para examinar el efecto de este medicamento antes y después del paso del biológico. Las variables numéricas serán reportadas como promedio y medianas con máximos y mínimos. Las variables categóricas reportadas con porcentajes. Para medición de variables cuantitativas prueba de Wilcoxon como una prueba no paramétrica.

# **1 ANTECEDENTES**

## **1.1 Introducción**

La Interleucina 6 es una citocina que se encuentra implicada en múltiples procesos pro- inflamatorios, definiéndose como una interleucina pleiotrópica, ya que es producida por diferentes células, entre ellas, monocitos, linfocitos y fibroblastos; además de ser considerada factor importante para la hematopoyesis y diferenciación de células T y B.(1)

Esta citocina además de ser útil como parte de los sistemas de defensa contra procesos infecciosos o daño, al mismo tiempo proporciona una señal de alarma, la cual provoca una serie de eventos que pueden desencadenar una respuesta inmune exagerada. Si la regulación en la producción de esta interleucina se encuentra alterada, puede verse implicada en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes e incluso cáncer. (2)

Debido a la participación de esta interleucina como parte de mecanismos de defensa e inflamación, se ha considerado que el bloqueo de las vías de señalización de interleucina 6 puede permitir encontrar nuevas estrategias terapéuticas, para diferentes padecimientos antiinflamatorios y autoinmunes. A partir de 2011 se aprobó el uso del anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo el receptor de la Interleucina 6 como arma terapéutica contra ciertos padecimientos autoinmunes, este anticuerpo recibe el nombre de tocilizumab. (1,2)

Acorde al reporte de casos y al conocimiento de participación en vías de señalización de diferentes patologías autoinmunes y autoinflamatorias, se ha sugerido que el efecto de tocilizumab pudiera ser benéfica para otras enfermedades más allá de las patologías en las que se encuentra autorizado su uso.

Es importante conocer si el uso de este monoclonal como estrategia terapéutica en padecimientos en los que no se encuentra autorizado su uso tiene resultados significativos en la evolución y cuadro clínico del paciente, sobre todo considerando que la mayoría de las aplicaciones de este monoclonal en la clínica no se encuentran aprobados en población pediátrica.

## **1.2 Receptor de Interleucina 6**

La Interleucina 6 es una citocina de 4 hélices compuesta por 184 aminoácidos, la cual es secretada por monocitos y macrófagos después de la unión de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) o patrones moleculares asociados a daño (DAMPS) a los receptores tipo Toll, además es producida por fibroblastos, queratinocitos, astrocitos y células endoteliales después de la estimulación de IL1. Es importante para la regulación de la respuesta de células B y T, así como la coordinación de la actividad del sistema inmune innato y adaptativo. (3)

El receptor de interleucina 6 (IL6R) se expresa en células T y B, monocitos, macrófagos y neutrófilos, así como en células no inmunes como son células de islotes pancreáticos y hepatocitos. (4)

El IL6R se encuentra de dos formas: transmembrana y de manera soluble. La forma soluble se ha considerado como un producto obtenido por escisión proteolítica de la forma transmembranal del receptor de interleucina 6 o un producto de un empalme alternativo del ARN mensajero de dicho receptor.

La unión de Interleucina 6 y su receptor, ya sea transmembranal o soluble, forma un complejo con la subunidad del receptor transductor de señal gp130 con lo cual se activa la vía de señalización para esta Interleucina. La formación de estos complejos activa las proteínas cinasas que son activadas por Ras/mitógenos (MAPKs) lo cual media la fosforilación y activación del factor nuclear que se une a la región promotora de genes que inducen la producción de proteínas de fase aguda. Otra vía de señalización es la que activa a través de JAK cinasas, así como

factores de transcripción STAT 1 Y STAT3 y la enzima fosfatidilinositol cinasa 3 (PI3K). (3,4)

La activación mediada por la IL-6 de las vías JAK/ STATs/PI3K y de la quinasa Ras-/MAPK se encuentran asociadas a diferentes acciones inmunes relacionadas con la Interleucina 6 como las que enlistaremos a continuación.

### **1.3 Interleucina 6 y la regulación de la respuesta inmune**

#### **a. Participación en la diferenciación de las células T reguladoras**

La Interleucina 6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-B) se asocian a la promoción de diferenciación de células T naive en células T cooperadoras.

Mientras que la IL-1b, la IL-21 y la IL-23 están relacionadas con la generación o el mantenimiento de las funciones efectoras de las células TH17, la IL-6 se considera un factor clave de las células T CD4+ o CD8+ secretoras de IL-17.(5) Ante la presencia de TGF-B e interleucina 6 se promueve la expresión de factores de transcripción como lo son ROR $\gamma$ t y AhR los cuales se encuentran involucrados en la expansión de células Th17.(4,5)

#### **b. Participación en el desarrollo de linfocitos B.**

La interleucina 6 induce la diferenciación de las células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. Se ha encontrado que la expresión continua de esta Interleucina se relaciona con hipergammaglobulinemia y producción de autoanticuerpos, un ejemplo de ello es la que se encuentra en la neuromielitis óptica, en donde la supervivencia de las células plasmáticas promovidas por la interleucina 6 provoca la producción de autoanticuerpos antiacuaporina 4. (AQP4). (6)

#### **1.4 Funciones biológicas de Interleucina 6 y su implicación en el desarrollo de enfermedad**

La Interleucina 6 se ha considerado como una citocina pleiotrópica debido a su participación en procesos patológicos y también en funciones homeostáticas.

A nivel hepático, esta interleucina promueve la síntesis de proteínas de fase aguda como es la proteína C reactiva, trombopoyetina, fibrinógeno, amiloide A sérico y hepcidina. (7) La producción de hepcidina bloquea la acción del transportador de hierro ferroportina 1 en el intestino, dando como resultado ferropenia y anemia asociada a inflamación crónica.(7)

En musculo esquelético la interleucina 6 es un factor clave para la liberación de energía, ya que se ha demostrado que se secreta durante la contracción muscular. (5,7). La participación de esta interleucina en el tejido adiposo se ha observado la liberación de esta por macrófagos de dicho tejido. A la medición de niveles séricos de IL6, estos se han encontrado elevados en pacientes con obesidad y la reducción de peso se acompaña a su vez de disminución de los niveles séricos de esta interleucina, por lo que se ha considerado a la obesidad como una patología proinflamatoria. (8)

Con respecto al sistema de la coagulación, lo activa al inducir el factor tisular en la superficie de monocitos, lo cual promueve la vía extrínseca de la coagulación produciendo trombina y favoreciendo un ambiente de hipercoagulabilidad y riesgo de trombosis. (7).

En cuanto a la hematopoyesis, esta interleucina promueve la diferenciación de células progenitoras hacia megacariocitos y con ello la liberación de plaquetas. Se ha observado su participación en el balance entre la proliferación y diferenciación de células progenitoras hacia células sanguíneas maduras. Ante la deficiencia de esta interleucina, se observan niveles anormales de células progenitoras

comprometidas hacia estos linajes lo cual conlleva una recuperación lenta de estas líneas celulares. (4)

A nivel vascular, la interleucina 6 induce un exceso de producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual promueve la angiogénesis y la permeabilidad de los vasos. (5,6)

En pacientes con alto riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria se observan niveles elevados de esta interleucina. Muller y cols describen su participación en la regulación de los niveles de Lipoproteína A, la cual es una partícula lipídica altamente aterogénica. Se documentó al administrar un anticuerpo anti receptor de IL6, Tocilizumab, que los niveles de lipoproteína A, se reducían, mientras que con el uso Adalimumab, un anticuerpo que bloquea TNF, no mostró efecto.(3) Feifei y cols. describen la relación entre niveles elevados de Interleucina 6 y el desarrollo de fibrosis cardiaca inducida por Angiotensina II, ya que se documenta que al inactivar el gen de Interleucina 6 se observa una reducción significativa de fibrosis cardiaca. (9)

La participación de IL 6 en el desarrollo de miocarditis autoinmune asociada a infección viral, ya que con el uso de anti- IL6 en este padecimiento se ha observado mejoría al limitar la respuesta autoinmune. Sin embargo, es importante considerar, que en modelos experimentales se ha documentado que la falta total de interleucina 6 provoca mayor gravedad de la miocarditis, por lo cual se ha continuado con estudios sobre su implicación en esta patología para limitar la gravedad del cuadro, logrando un equilibrio en sus niveles para mediar la patogénesis de esta enfermedad. (4,10)

A nivel pulmonar se ha investigado el rol de IL6 en patologías como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras patologías con afección a este nivel. En estudios realizados en modelos murinos se ha documentado su participación en la producción de moco al disminuir los niveles de Interleucina 13. La producción de moco por las células epiteliales de la vía aérea se ha asociado al aumento de IL6 en patologías como asma y bronquitis crónica. Por otro lado, se ha

relacionado la presencia de esta interleucina con la proliferación y supervivencia de fibroblastos intersticiales, lo cual puede contribuir al desarrollo de fibrosis pulmonar. (11)

Existen alteraciones neurológicas en donde se ha documentado la participación de la interleucina 6 al considerarse como una citocina proinflamatoria. El aumento en los niveles de esta interleucina se ha observado en patologías neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson, cáncer cerebral o esclerosis múltiple. De manera habitual esta interleucina en niveles bajos actúa como un factor neuroprotector promueve la diferenciación de oligodendrocitos, y está implicada en la regeneración de nervios periféricos. (12) En modelos murinos, posterior a una lesión o daño neuronal, la interleucina 6 en pequeñas cantidades es clave para la neurogénesis. (13)

## **1.5 Tocilizumab**

Desde la década de los 80's, se buscaba comprender el papel biológico de la interleucina 6 en el desarrollo de patologías autoinmunes para poder establecer si la inhibición de esta interleucina pudiera establecerse como posible estrategia terapéutica para este tipo de enfermedades.

Por medio de las investigaciones realizadas se detectó que el uso de este receptor como blanco terapéutico permitiría establecer las dosis y esquemas de tratamiento de manera simple, ya que las concentraciones de los receptores tienen menos variabilidad que los niveles de Interleucina 6 per se entre pacientes. (14,15)

Con el conocimiento obtenido sobre el receptor de esta interleucina, se logró el desarrollo de un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de interleucina 6 conocido como tocilizumab. Este anticuerpo fue aprobado por primera vez en Japón en el 2005, seguido de Estados Unidos en 2010, utilizado como parte del tratamiento de la enfermedad de Castleman y desde esa fecha se ha aprobado en diferentes patologías. (15)

### **a) Mecanismo de acción**

El tocilizumab es producido mediante la inserción de regiones de unión al antígeno del anticuerpo murino contra receptor de interleucina 6 humano en el marco de la inmunoglobulina G1 humana, que está asociada a la fijación del complemento. Con este anticuerpo se evita la unión de la interleucina 6 con sus receptores lo que provoca una reducción en la actividad proinflamatoria de esta citoquina. (16,17)

La interleucina 6 realiza diferentes acciones biológicas, como las antes descritas por medio de 2 moléculas, su receptor y la proteína transmembrana gp130. Cuando el complejo Interleucina 6/receptor de IL6 (IL6/IL6R) se une la proteína gp130, se realiza la dimerización de la gp130 lo cual promueve la activación de la vía de Janus cinasas (JAK), las cuales se encargan de fosforilar la porción citoplásmica de la proteína transmembrana gp130 con lo que se logra su activación. Al activarse esta proteína se expresan los genes requeridos para la producción de proteínas de fase aguda. (15,16)

Como fue mencionado previamente el receptor de la interleucina 6 se encuentra en dos formas, de manera soluble y otra unida a la membrana citoplásmica, la vía activada a través del receptor soluble es conocida como transeñalización, mientras que al involucrarse el receptor unido a membrana se le reconoce como la vía de señalización clásica.(18)

Al realizar bloqueo de la vía de transeñalización por medio del receptor soluble se detiene el desarrollo de inflamación, mientras que por la vía clásica se logra una función regenerativa y de protección. (17,18)

Los genes que codifican la producción de Tocilizumab deben insertarse en células T de un huésped, lo cual se consigue a través de células de ovario de hámster chino a las cuales se les agregan factores de crecimiento, para lograr obtener tocilizumab a gran escala. Tras su producción se realizan además, procesos de purificación por

medio de ultrafiltración e inactivación viral, posterior a lo cual es colocado bajo llenado aséptico en viales, con presentaciones disponibles de 80, 200 y 400 miligramos.(16)

### **b) Farmacocinética**

Este anticuerpo provoca una regulación a la baja del sistema enzimático del citocromo P450, por lo que se debería considerar el uso de otros medicamentos que sean metabolizados por estas enzimas. Cuenta con una vida media larga, por lo que se debe monitorizar estas interacciones con otros medicamentos por lo menos 1 a 2 meses posterior a la suspensión de Tocilizumab. En cuanto a su eliminación, ésta es dependiente de la concentración administrada y se describe con una depuración lenta; ante un aumento en la dosis, esta puede provocar un aumento en la vida media lo que sugiere que tiene una capacidad de eliminación limitada por la dosis. (19)

Este anticuerpo no cuenta con dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal o hepática. Su seguridad y eficacia no ha sido probada en menores de 2 años. (16,20)

### **c) Efectos adversos**

En cuanto a los efectos adversos los que se reportan con mayor frecuencia son las infecciones, las cuales pueden variar en sitio de afección y gravedad, con lo que podemos encontrar casos descritos con pielonefritis, celulitis o progresión a sepsis. (16) En caso de desarrollar un proceso infeccioso, incluyendo infecciones localizadas, se debe suspender la administración de tocilizumab, hasta que la infección controle.

En segundo lugar, se encuentran las alteraciones gastrointestinales, son referidas como efectos adversos asociados entre los que destacan náusea, dolor abdominal,

úlceras orales y gastritis. Si bien existen reportes de hemorragia gastrointestinal y perforación, son pocos los referidos en la literatura. Como ejemplo de ello, en el estudio realizado por Jones y cols. al realizar la comparación de uso de Tocilizumab versus la asociación de este monoclonal con metotrexato para tratamiento de artritis reumatoide, se destaca que en la población que se encontraban con uso exclusivo de tocilizumab (268 pacientes) solo uno de ellos presentó perforación intestinal. (15,21)

Además de vigilar el desarrollo de procesos infecciosos y la sintomatología gastrointestinal, se debe prestar atención a la monitorización previo a administración de este anticuerpo por medio de biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático, ya que se ha reportado la asociación al paso de este anticuerpo con neutropenia, plaquetopenia y elevación de enzimas hepáticas.

La neutropenia se presenta con un carácter transitorio sin encontrarse hasta el momento correlación con la dosis administrada, en cuanto a la plaquetopenia no se han reportado eventos hemorrágicos severos en los ensayos clínicos descritos en la literatura. La empresa farmacéutica que produce este anticuerpo sugiere que ante cifras de neutrófilos absolutos inferior a  $0.5 \times 10^9/l$ , o plaquetas menor a  $50 \times 10^3/l$ , se posponga su administración. (19)

La elevación de enzimas hepáticas asociadas a la administración de este anticuerpo se observa como elevación de cifras de colesterol total y colesterol LDL y transaminasas, sin embargo, no se ha reportado la evolución hacia lesión hepática. Se debe considerar que el riesgo de presentar alteración de pruebas de funcionamiento hepático aumenta si agregado a la administración de tocilizumab se usan fármacos potencialmente hepatotóxicos. (8,16) Al evaluar las cifras de transaminasas en el caso de elevación 1.5 veces más del límite superior normal, se debe diferir el paso de este anticuerpo. (16,19)

La única contraindicación absoluta es la hipersensibilidad a Tocilizumab o a alguno de los componentes del anticuerpo. (16,20)

#### **d) Indicaciones de uso**

Acorde a la agencia de gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de medicamentos y productos biológicos, la *Food Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de Tocilizumab en pacientes pediátricos mayores de 2 años como parte del tratamiento para la artritis idiopática juvenil de origen febril sistémico a partir de 2011 y la de afección poliarticular en 2013. El síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por receptores de antígenos quiméricos ( CART) en pacientes mayores de 2 años es otra de las indicaciones para este monoclonal.(19,22)

Las patologías en población adulta para las que han sido aprobado el uso de este biológico son la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y la esclerosis sistémica asociada a neumopatía intersticial.(19)

A partir de Junio del 2021, la FDA emitió una autorización para uso de emergencia de este monoclonal como parte del tratamiento de la enfermedad por SARS COV 2 en pacientes mayores de 2 años hospitalizados y que se encuentren recibiendo corticoesteroides sistémicos y requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o uso de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO); es importante destacar, que esta indicación se dio con el fin de encontrar otras medidas médicas necesarias mientras se presenta esta emergencia de salud pública, lo que no indica que el uso de este medicamento para esta patología sea indicado de manera oficial como tratamiento regular de estos pacientes. (23)

### **e) Dosis**

La dosis de Tocilizumab indicada en pacientes con artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico a partir de los dos años se administra acorde al peso del paciente, es así que se establece en pacientes menores de 30 kilos una dosis de 12 miligramos por kilogramo por dosis cada 2 semanas y en mayores de 30 kilos dosis de 8 miligramos por kilogramo dosis cada 2 semanas, con una dosis máxima establecida de 800 miligramos por dosis. La diferencia en dosis establecida para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular se encuentra en los pacientes menores de 30 kilos ya que se indica a 10 miligramos por kilogramo dosis y para mayores de 30 kilos en 8 miligramos por kilogramo dosis, ambos con administración cada 4 semanas.(19)

En cuanto al síndrome de liberación de citocinas y la infección por SARS COV2 se indican mismas dosis que en la artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico, sin embargo se pone en consideración el paso de una dosis adicional tras 8 horas posteriores a la primer infusión si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoras tras la primer dosis. También se considera como dosis máxima 800 miligramos totales por dosis. (23)

### **1.6 Uso fuera de indicación de Tocilizumab**

El bloqueo del receptor de interleucina 6 juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación por lo que se ha buscado conocer la utilidad de la administración de tocilizumab en patologías para las que no se tiene aprobado su uso, lo cual se sustenta en la implicación de esta interleucina en la fisiopatología de estos padecimientos.(22)

Este monoclonal se ha utilizado en otras enfermedades refractarias a tratamiento convencional, sin embargo no se reporta de manera habitual la experiencia tras su

uso fuera de lo indicado y es aún menos frecuente el reporte de la experiencia de uso en población pediátrica. Acorde al estudio multicéntrico realizado en adultos por Michaud et al. se evaluó la experiencia del uso de tocilizumab fuera de indicación en 57 pacientes, en 50 de ellos se administró por una enfermedad refractaria al uso de corticoesteroides y fármacos inmunosupresores, el uso diario de esteroides disminuyó aproximadamente  $15.3 \pm 15.5$  miligramos tras un seguimiento de  $24.3 \pm 28.4$  meses. Las patologías en donde se mostró adecuada respuesta tras su uso fueron en un 80% de los pacientes con polimialgia reumática, 72% de uveítis, 85% de los pacientes con arteritis de Takayasu y en 75% de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo aun no clasificados.

En cuanto a las reacciones adversas, estas fueron reportadas en un 23% de los pacientes, entre las más frecuentes se encontraron infecciones, urticaria, dislipidemia, angioedema y úlceras orales. (24)

Algunos de los padecimientos en los que se ha reportado el uso de tocilizumab fuera de indicación son los siguientes:

a) Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu, como su nombre lo indica se trata de una arteritis que afecta vasos de gran calibre como lo es la aorta y sus ramas. En esta patología el diagnóstico es clínico acorde a los criterios de *European League Against Rheumatism (EULAR)/Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)/Pediatric Rheumatology European Society (PRES)*. El tratamiento inicia frecuentemente con el uso de esteroides y metotrexato o ciclofosfamida e incluso se ha propuesto el uso de inhibidores de TNF.(25)

Se ha documentado en los pacientes con esta patología niveles elevados de interleucina 6 en sangre periférica y tejido de la aorta, lo cual se ha correlacionado con actividad de la enfermedad, por lo que se ha propuesto el uso de tocilizumab como parte del tratamiento de la arteritis de Takayasu. (22,26)

Nakaoka y Cols. realizaron un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en donde incluyeron 36 pacientes, 28 de ellos recibieron tocilizumab 162

miligramos vía subcutánea semanal por 96 semanas, de ellos el 46% redujeron la dosis de esteroide a < 0.1 miligramos por kilogramo día. A la revisión de estudios de imagen se observó mejoría en el 17.9% y sin nuevas alteraciones en un 67% de los pacientes. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron las infecciones en un 88% las cuales se resolvieron sin causar secuelas. (27)

#### b) Encefalitis autoinmune

La encefalitis autoinmune se caracteriza por ser una afección cerebral asociada a la presencia de autoanticuerpos contra receptores neuronales o proteínas sinápticas. Los pacientes presentan alteraciones psiquiátricas, pérdida de memoria, crisis convulsivas y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo. Se ha documentado la refractariedad al tratamiento de segunda línea en un 20 al 40% de estos pacientes, con lo que las opciones terapéuticas se reducen ya que no se cuenta con una guía que establezca el tratamiento a utilizar. Las opciones que se han utilizado son el metotrexato intratecal o el uso de anticuerpos monoclonales entre ellos el tocilizumab. (28) En los casos reportados se ha puesto en evidencia la notable recuperación tras el inicio de tocilizumab, sin referir efectos adversos graves. Randell y cols. reportó una serie de 3 casos de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune en donde se observó mejoría de los síntomas psiquiátricos, así como en las habilidades cognitivas, motoras y del lenguaje. Solo uno de los pacientes presentó neutropenia moderada que requirió la disminución de dosis, sin embargo no se detectaron complicaciones asociadas a la administración del monoclonal. (28,29)

#### c) Dermatomiositis juvenil

La dermatomiositis juvenil se trata de una miositis caracterizada por debilidad muscular simétrica y proximal la cual se presenta en niños con una edad de inicio de 7.5 años. Se destaca la presencia de niveles elevados de Interleucina 6, los cuales se encuentran asociados a actividad de la enfermedad.(22,30)

Los reportes de uso de este monoclonal como tratamiento en dermatomiositis juvenil refractaria a tratamiento convencional son pocos y han sido reportados en adultos, encontrando mejoría de la fuerza muscular y disminución de las manifestaciones cutáneas. Cabrera y cols. reportaron 2 casos de pacientes con dermatomiositis juvenil, de 7 y 12 años, quienes tuvieron discreta mejoría de los síntomas articulares tras el tratamiento con tocilizumab, sin embargo, persistieron con otro tipo de sintomatología sistémica. (31)

#### d) Infección por SARS COV 2

La infección por SARS COV2 se notificó por primera vez como causante de neumonía en Wuhan, China desde diciembre de 2019. Esta infección se encuentra asociada a alta morbilidad y mortalidad, por lo que se ha buscado la mejor opción terapéutica para estos pacientes. Durante el estudio de esta patología se han documentado que los niveles de interleucina 6 se observan elevados en pacientes que presentan un curso grave de la enfermedad. Ya que los niveles de esta interleucina se asocian con peor evolución de esta patología, se consideró que el uso de tratamiento anti-interleucina 6 podría mejorar el pronóstico de estos pacientes. (32)

En los estudios que se han realizado para evaluar la eficacia del uso de este monoclonal en pacientes con SARS COV 2 grave, se reporta mejoría de los parámetros de laboratorio como la Proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, ferritina e interleucina 6, además de disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y la necesidad de ventilación mecánica. Entre los efectos adversos reportados se encuentra la neutropenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, rash y bacteremia. (22,32)

En cuanto a la dosis sugerida de administración de tocilizumab en estos pacientes se recomendaba la establecida para síndrome de liberación de citocinas, es decir, en menores de 30 kilos una dosis de 12 miligramos por kilogramo por dosis y en mayores de dicho peso una dosis de 8 miligramos por kilogramo dosis. En caso de no presentar mejoría de los signos y síntomas tras la primera dosis, podrían

administrarse hasta 3 dosis adicionales a intervalos de al menos 8 horas. Actualmente acorde a las recomendaciones establecidas por la FDA en el mes de junio del 2021, se recomienda el uso de una dosis adicional en caso de no mejoría. (23,32)

## **2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina que se produce cuando la homeostasis es afectada por procesos infecciosos o lesiones en los tejidos. Esta Interleucina contribuye a la defensa del huésped contra el estrés por medio de la activación de respuestas inmunológicas, sin embargo, si la síntesis es excesiva y persistente, provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica aguda patológica, lo cual puede desencadenar daño al paciente.

El Tocilizumab es un anticuerpo neutralizante que bloquea la unión de IL-6 y su receptor de manera competitiva. La inhibición de este complejo previene la transducción de la señal de IL6 como mediador de inflamación evitando el reclutamiento de células T y B. Se ha documentado el uso de este anticuerpo como estrategia terapéutica para diversas enfermedades, entre las cuales se encuentran incluidas las que se asocian a inflamación sistémica aguda y crónica.

La instauración temprana de un tratamiento adecuado en este tipo de patologías mejora la calidad de vida ya que con el empleo temprano de terapia biológica como Tocilizumab puede disminuir de manera paulatina el uso de glucocorticoides lo que conlleva mejoría en las manifestaciones clínicas y reducción en la presentación de complicaciones de manera importante.

Lo que se reporta en la literatura se enfoca al uso de Tocilizumab como tratamiento de artritis idiopática juvenil principalmente, sin embargo hay padecimientos autoinmunes y autoinflamatorios que a pesar de que se ha logrado documentar mejoría en reportes de casos, no se cuenta con un estudio que pueda reflejar los beneficios, contraindicaciones o efectos adversos del uso fuera de indicación de Tocilizumab en estos padecimientos.

El uso de Tocilizumab implica un alto costo económico por lo que es importante conocer la respuesta clínica y los efectos adversos asociados a su administración en patologías autoinmunes y autoinflamatorias en la población pediátrica mexicana.

### **3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe mejoría clínica tras el uso de Tocilizumab como tratamiento fuera de indicación en patologías autoinmunes y autoinflamatorias en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría?

### **4 JUSTIFICACIÓN**

La utilidad de Tocilizumab como terapia biológica se ha reconocido en pacientes con patologías autoinmunes y autoinflamatorias diferentes a la Artritis idiopática juvenil como lo son Lupus eritematoso sistémico, Vasculitis, Enfermedad de Kawasaki, Enfermedad de Castleman entre otros.

Se ha reportado en la literatura internacional el uso de este monoclonal como estrategia terapéutica que ha mejorado la respuesta clínica y ha disminuido las complicaciones asociadas al uso de esteroides a largo plazo en patologías autoinmunes.

El conocer la experiencia en la aplicación de Tocilizumab en un centro de referencia como lo es el Instituto Nacional de Pediatría, ayudaría a documentar la respuesta al tratamiento en otras patologías autoinflamatorias distintas a la Artritis idiopática Juvenil.

Con esta revisión se puede obtener información sobre los efectos adversos, así como respuesta clínica del uso fuera de indicación de Tocilizumab, lo cual puede contribuir al conocimiento en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en nuestra población.

## 5 OBJETIVO GENERAL

Describir el uso fuera de indicación de Tocilizumab como tratamiento de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes en menores de 18 años en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2014 a 2020, para obtener información que permitan establecer pautas de tratamiento y seguimiento de este tipo de enfermedades.

## 6 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en las cuales han recibido tocilizumab fuera de indicación en el Instituto Nacional de Pediatría
- Detallar el comportamiento clínico y de laboratorio con el fuera de indicación de Tocilizumab en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias.
- Puntualizar los efectos secundarios que se pudieron haber presentado asociado a la administración de Tocilizumab en estos padecimientos.

## 7 MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

### **Universo de estudio:**

La muestra fue seleccionada de manera no probabilística, por conveniencia, comprendida por todos los expedientes de los pacientes entre 0 y 18 años con uso fuera de indicación de Tocilizumab para patologías autoinmunes o autoinflamatorias en el periodo de 2014-2020.

**Criterios de inclusión:**

- Se incluirán expedientes completos de pacientes menores de 18 años que cursen con enfermedad autoinflamatoria o autoinmune con uso fuera de indicación de Tocilizumab del 2014 al 2020.
- De ambos sexos
- Atendidos en área de hospitalización o inmunoterapia de corta estancia

**Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes quienes suspendieran tratamiento por falta de adherencia terapéutica

**Criterios de eliminación:**

- Expedientes de pacientes que hayan recibido dosis única de tratamiento

**Tamaño de la muestra**

Es un muestreo por conveniencia de los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría que cumplen con los criterios antes enlistados desde enero de 2014 hasta diciembre de 2020. Los expedientes de los pacientes integrados en el estudio se agruparon por bloques acorde a la patología por la que se administró Tocilizumab fuera de indicación. Las patologías a evaluar fueron Enfermedad de Takayasu, Encefalitis anti NMDA, Síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico, Linfocitosis hemofagocítica familiar e Infección crónica por Virus de Epstein Barr.

**Procedimiento**

Se revisaron los expedientes que contaban con los criterios antes mencionados. Para examinar el efecto del uso de Tocilizumab en las distintas patologías, se consideró la evaluación de los parámetros que se asocian a mejoría clínica y paraclínica de cada uno de los grupos. Se compararon estos parámetros previo al

inicio de Tocilizumab, estableciendo como momento previo a paso de este biológico la última revisión por el servicio de Inmunología y como momento de revisión posterior al paso de este monoclonal el estimado acorde a cada patología, siendo para la enfermedad de Takayasu un lapso de 2 años, 24 horas para Síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico, un año para Encefalitis anti NMDA, 6 meses para linfocitosis hemofagocítica familiar y 4 meses para infección crónica por virus de Epstein Barr.

### Variables.

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición de la variable</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido un paciente a partir del nacimiento, medido en años.	Cuantitativa continua	Años
<b>Sexo</b>	Características físicas y morfológicas que dividen a las personas en hombres y mujeres.	Cualitativa Dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
<b>Peso</b>	Cuantificación del peso del paciente medido en kilogramos.	Cuantitativa continua	Kilos
<b>Tiempo de inicio de síntomas previo al diagnóstico</b>	Tiempo medido en meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico	Cuantitativa continua	Meses
<b>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de Tocilizumab</b>	Tiempo medido en días desde el diagnóstico hasta el inicio de Tocilizumab	Cuantitativa continua	Días
<b>Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el inicio de Tocilizumab</b>	Tiempo medido en días desde el diagnóstico hasta el inicio de Tocilizumab	Cuantitativa continua	Días
<b>Cantidad de fármacos inmunosupresores utilizados previo a uso de Tocilizumab</b>	Número de fármacos inmunosupresores usados previo al uso de Tocilizumab	Cuantitativa ordinal	0: Ninguno 1: Uno 2: Dos 3: Igual o más de tres
<b>Anticuerpo monoclonal utilizado</b>	Proteína artificial que actúa como anticuerpo	Cualitativa nominal	0: Ninguno 1: Rituximab

<b>previo al inicio de Tocilizumab</b>	humano en el sistema inmune utilizado previo al inicio de Tocilizumab		2: Infliximab
<b>Inmunosupresores usados previo al inicio de Tocilizumab</b>	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico, ya sea que se produzca por un antígeno externo o interno y que se administraron previo al inicio de tocilizumab	Cualitativa nominal	0: Ninguno 1: Micofenolato 2: Azatioprina 3: Metotrexato 4: Ciclosporina 5: Ciclofosfamida 6: Leflunomide 7: Talidomida 8: Micofenolato y Ciclofosfamida 9: Micofenolato y Ciclosporina
<b>Patología por la que se indicó Tocilizumab</b>	Padecimiento autoinmune o autoinflamatorio por el cual se indicó tratamiento con Interleucina 6	Cualitativa Nominal	1: Arteritis Takayasu 2: Encefalitis autoinmune anti NMDA 3: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico 4: Infección crónica por VEB (Virus de Epstein Barr) 5: Linfocitosis hemofagocítica familiar
<b>Frecuencia aplicación de tocilizumab</b>	Intervalo de tiempo en días entre la aplicación de la siguiente dosis de	Cualitativa ordinal	0: cada 12 horas 1: 2 semanas.

	tocilizumab respecto a la aplicación previa.		2: 3 semanas. 3: 4 semanas.
<b>Dosis de tocilizumab por aplicación</b>	Valor de la dosis total aplicada de tocilizumab en miligramos/kilogramo.	Cualitativa ordinal	1: 6 mg/kg/dosis 2: 8 mg/kg/dosis 3: 10 mg/kg/dosis 4: 12 mg/kg/dosis
<b>Respuesta al tratamiento con uso de Tocilizumab en pacientes con síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico</b>	Mejoría en parámetros inflamatorios (Ferritina, PCR, VSG, dímero D, DHL, fibrinógeno). Los cuales se dividirán en respuesta total, parcial o nula. -TOTAL: mejoría de un 60% de parámetros inflamatorios en al menos 3 de ellos -PARCIAL: mejoría del 50% de parámetros en al menos 2 de ellos -NULA: si no presentan mejoría parcial o total	Cualitativo nominal	1: Total 2: Parcial 3: Nula
<b>Respuesta al tratamiento con uso de Tocilizumab en pacientes con Encefalitis anti NMDA</b>	Mejoría en la escala de Rankin, la cual es la escala utilizada para medir el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de personas que han sufrido un evento neurológico. TOTAL: Rankin 0, 1 PARCIAL: Rankin 3 o 4 NULA: Rankin 5 o 6	Cualitativo nominal	1: Total 2: Parcial 3: Nula
<b>Respuesta al tratamiento con uso de Tocilizumab en pacientes con Arteritis de Takayasu</b>	Se identificará mejoría tras el tratamiento de manera -TOTAL: si se documenta ausencia de	Cualitativo de intervalo	1: Total 2: Parcial 3: Nula

	<p>nuevas lesiones vasculares mediante estudio de imagen, sin evidencia de nuevo daño a órgano blanco</p> <p>-PARCIAL: si se documentan nuevas lesiones vasculares mediante estudio de imagen, sin evidencia de daño a órgano blanco</p> <p>-NULA: evidencia de daño a órgano blanco no identificado previamente y/o nuevas lesiones vasculares mediante estudio de imagen</p>		
<p><b>Respuesta al tratamiento con uso de tocilizumab en pacientes con infección crónica por Virus de Epstein Barr</b></p>	<p>Disminución en el número de copias de carga viral para VEB.</p> <p>TOTAL: disminución al menos un logaritmo (log1) en número de copias VEB</p> <p>PARCIAL: disminución menor a un logaritmo (log1) en número de copias de VEB</p> <p>NULA: Sin disminución o aumento de número de copias de VEB</p>	<p>Cualitativo de intervalo</p>	<p>1: Total 2: Parcial 3: Nula</p>
<p><b>Respuesta al tratamiento con uso de tocilizumab en pacientes con Linfocitosis hemofagocítica familiar</b></p>	<p>Mejoría en parámetros bioquímicos de síndrome Hemofagocítico (Cifra de plaquetas, hemoglobina, ferritina, triglicéridos, fibrinógeno)</p> <p>Los cuales se dividirán en respuesta total, parcial o nula.</p> <p>-TOTAL: mejoría de un</p>	<p>Cualitativa de intervalo</p>	<p>1: Total 2: Parcial 3: Nula</p>

	60% de parámetros inflamatorios en al menos 3 de ellos -PARCIAL: mejoría del 50% de parámetros en al menos 2 de ellos -NULA. Si no presentan mejoría parcial o total		
<b>Dependencia al uso de Corticoesteroides</b>	Grupo de análogos naturales y sintéticos de las hormonas secretadas por la glándula suprarrenal. Necesidad de uso constante como regulador de enfermedades inflamatorias crónicas a pesar del uso de FARMES e inmunosupresores	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
<b>Reducción de la dosis de corticoesteroide utilizada tras la administración de tocilizumab</b>	Porcentaje de disminución en la dosis total de corticoesteroide empleado tras el uso de tocilizumab	Cualitativo de intervalo	1: <25% 2: 25-50% 3:>50%
<b>Efectos adversos asociados al uso de tocilizumab</b>	Respuesta nociva a un fármaco de manera no intencionada, tras la administración de dosis habituales	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
<b>Gravedad de efectos adversos asociados al uso de tocilizumab</b>	Grado de severidad de los efectos adversos	Cualitativa de intervalo	0: Sin efecto adverso 1: Pone en riesgo la vida 2: No pone en riesgo la vida, pero motivo suspensión de tocilizumab 3: No pone en riesgo la vida, se autolimitó

<b>Neutrófilos previo inicio de tocilizumab</b>	Valor cuantitativo de Neutrófilos totales en biometría hemática	Cuantitativo Continuo	Células por microlitro (cel./ $\mu$ l)
<b>Hemoglobina previo inicio de tocilizumab</b>	Valor cuantitativo de la hemoglobina totales en biometría hemática	Cuantitativo continuo	Gramos sobre decilitro (g/dl)
<b>Plaquetas previo inicio de tocilizumab</b>	Valor cuantitativo de la hemoglobina totales en biometría hemática	Cuantitativo continuo	$10^3/uL$
<b>Proteína C Reactiva previo inicio de tocilizumab</b>	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Cuantitativo continuo	Miligramos sobre decilitros. (mg/dl)
<b>Velocidad de Eritrosedimentación previo inicio de tocilizumab</b>	El valor de la distancia en milímetros que recorren los globulos rojos en una hora en descender en un tubo alto y delgado	Cuantitativo continuo	Milímetros por hora (mm/hr)
<b>Procalcitonina previa al inicio de Tocilizumab</b>	Reactante de fase aguda precursor de la calcitonina, asociado a infecciones bacterianas sistémicas.	Cuantitativo continuo	Nanogramos por mililitro (ng/ml)
<b>Ferritina previo inicio de tocilizumab</b>	Principal proteína sérica almacenadora de hierro.	Cuantitativo continuo	Nanogramos por mililitro (ng/ml)
<b>Fibrinógeno antes del inicio de tocilizumab</b>	Proteína que participa en la formación de coágulos de sangre en el cuerpo.	Cuantitativo continuo	Miligramos por decilitro (mg/dl)
<b>Triglicéridos previo inicio de tocilizumab</b>	Son los principales constituyentes de la grasa corporal en los seres humanos y otros animales, así como la grasa vegetal.	Cuantitativo continuo	Miligramos por decilitro (mg/dl)
<b>Dímero D previo inicio de tocilizumab</b>	Producto de degradación de fibrina, su presencia indica proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis	Cuantitativo continuo	Microgramos por mililitro (m $\mu$ g/ml)

<b>Deshidrogenasa láctica previo inicio de tocilizumab</b>	Enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía	Cuantitativo continuo	Unidades por litro (IU/L)
<b>Carga Viral para Virus de Epstein Barr previo inicio de tocilizumab</b>	La cantidad de copias Virus de Epstein Barr en la sangre.	Cuantitativo continuo	Copias por mililitro (copias/ml)
<b>Escala de Rankin modificada previo inicio de tocilizumab</b>	Es la escala utilizada para medir el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de personas que han sufrido un evento neurológico.	Cualitativo de intervalo	0: Asintomático. 1: Muy leve. 2: Leve. 3: Moderada 4: Moderadamente grave. 5: Grave. 6: Muy grave.
<b>Dosis de corticoesteroide utilizada previo al inicio de tocilizumab</b>	Dosis total por día expresada en miligramos que se administró previo al inicio de tocilizumab	Cuantitativo continuo	Miligramos
<b>Neutrófilos posterior inicio de tocilizumab</b>	Valor cuantitativo de Neutrófilos totales en biometría hemática	Cuantitativo Continuo	Células por microlitro (cel./ $\mu$ l)
<b>Hemoglobina posterior inicio de tocilizumab</b>	Valor cuantitativo de la hemoglobina totales en biometría hemática	Cuantitativo continuo	Gramos sobre decilitro (g/dl)
<b>Plaquetas posterior inicio de tocilizumab</b>	Valor cuantitativo de la hemoglobina totales en biometría hemática	Cuantitativo continuo	$10^3/uL$
<b>Proteína C Reactiva posterior inicio de tocilizumab</b>	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Cuantitativo continuo	Miligramos sobre decilitros (mg/dl)
<b>Velocidad de Eritrosedimentación posterior inicio de tocilizumab</b>	El valor de la distancia en milímetros que recorren los glóbulos rojos en una hora en descender en un tubo alto y delgado	Cuantitativo continuo	Milímetros por hora (mm/hr)

<b>Procalcitonina posterior al inicio de Tocilizumab</b>	Reactante de fase aguda precursor de la calcitonina, asociado a infecciones bacterianas sistémicas.	Cuantitativo continuo	Nanogramos por mililitro (ng/ml)
<b>Ferritina posterior inicio de tocilizumab</b>	Principal proteína sérica almacenadora de hierro.	Cuantitativo continuo	Nanogramos sobre decilitros (ng/dl)
<b>Fibrinógeno posterior inicio de tocilizumab</b>	Proteína que participa en la formación de coágulos de sangre en el cuerpo.	Cuantitativo continuo	Miligramos por decilitro (mg/dl)
<b>Trigliceridos posterior inicio de tocilizumab</b>	Son los principales constituyentes de la grasa corporal en los seres humanos y otros animales, así como la grasa vegetal.	Cuantitativo continuo	Miligramos por decilitro (mg/dl)
<b>Dímero D posterior inicio de tocilizumab</b>	Producto de degradación de fibrina, su presencia indica proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis	Cuantitativo continuo	Microgramos por mililitro (mcg/ml)
<b>Deshidrogenasa láctica posterior inicio de tocilizumab</b>	Enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía	Cuantitativo continuo	Unidades por litro (IU/L)
<b>Carga Viral para EBV posterior inicio de tocilizumab</b>	La cantidad de copias EBV en la sangre	Cuantitativo continuo	Copias por mililitro (copias/ml)
<b>Escala de Rankin modificada posterior inicio de tocilizumab</b>	Es la escala utilizada para medir el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de personas que han sufrido un evento neurológico.	Cualitativo de intervalo	0: Asintomático. 1: Muy leve. 2: Leve. 3: Moderada 4: Moderadamente grave. 5: Grave. 6: Muy grave.
<b>Dosis de corticoesteroide utilizada posterior a</b>	Dosis total por día expresada en miligramos que se	Cuantitativo continuo	Miligramos

<b>la administración de tocilizumab</b>	administró posterior a la administración de tocilizumab		
<b>Desenlace</b>	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de un proceso o enfermedad.	Nominal	1: Vivo sin secuelas 2: Finado 3: Vivo con Secuelas

## 8 CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Para la realización de este estudio se considerarán los requerimientos legales y regulatorios, acorde a los principios generales establecidos por los lineamientos para la buena práctica clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). Dicha declaración rige la ética a nivel internacional, por la que el médico debe actuar en el mejor interés del paciente cuando brinda la atención médica.

La indicación de administración de este fármaco no se vio influenciada por los autores del estudio, es importante destacar que el uso de este biológico se encuentra sustentado en investigaciones previas que señalan mejora en la evolución clínica de los pacientes con enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias.

En cuanto al uso de este biológico como tratamiento de las patologías antes mencionadas, se considera al Tocilizumab como un medicamento compasivo, si bien no ha sido aprobado de manera oficial su uso, se utilizó en situaciones extremas o en caso de falla a otros tratamientos establecidos con anterioridad.

En el Instituto, al igual que con el uso de otros biológicos, previo al paso de Tocilizumab, se realiza firma de carta de consentimiento informado, siempre

haciendo del conocimiento de los familiares los beneficios y riesgos del paso de medicamentos.

## **9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realiza recopilación de información ya descrita en la tabla de variables de los expedientes de los pacientes registrados en el censo de medicamentos administrados y solicitados en Inmunoterapia de corta estancia durante el periodo 2014-2020. Se elabora una base de datos en Excel y se analizan con programa SPSS versión 25.

Para la evaluación del efecto en cada una de las patologías a revisar se dividieron en bloques acorde al padecimiento por el cual se indicó el uso de Tocilizumab y se evaluaron las variables que se consideraron como específicas para examinar el efecto antes y después del paso del biológico.

Las variables numéricas se reportaron como promedio y medianas con máximos y mínimos. Las variables categóricas reportadas con porcentajes.

Para medición de variables cuantitativas la prueba de Wilcoxon como una prueba no paramétrica.

## **10 RESULTADOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal, con un total de 18 expedientes revisados de pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune o autoinflamatoria en quienes se uso tocilizumab fuera de indicación, con un rango de edad de 0 a 18 años. El número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio fueron 15.

Del total de pacientes analizados el 46.7% (n=7) fueron del sexo femenino y el 53.3% (n=8) del sexo masculino. En cuanto a la edad la muestra incluyó pacientes

de 2 a 16 años, con una media en años de 9.7. Acorde al padecimiento por el que se indicó tocilizumab fuera de indicación, el total de pacientes se agruparon por diagnóstico en arteritis de Takayasu (26.7%), encefalitis anti NMDA (33.3%), infección crónica por virus de Epstein Barr (13.3%), linfocitosis hemofagocítica familiar (LHH) (6.7%) y síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico (PIMS) (20%).

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en cada grupo de estudio fue en promedio de 7.5 meses en enfermedad de Takayasu, 2.1 meses en encefalitis anti NMDA, 24 meses en infección crónica por virus de Epstein Barr, 9 meses en linfocitosis hemofagocítica familiar y 6.6 días en síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico (PIMS). En cuanto al inicio de tratamiento con Tocilizumab tras la realización de diagnóstico se presentó tras una media de 28 meses en enfermedad de Takayasu, 4.1 meses en encefalitis anti NMDA, 4.9 meses en infección crónica por virus de Epstein Barr, 15 meses en linfocitosis hemofagocítica familiar y 5.3 días en PIMS.

Previo al inicio de tocilizumab el 60% de los casos utilizó al menos un inmunosupresor, 13.3% dos, 6.7% 3 inmunosupresores. El inmunosupresor más frecuentemente utilizado fue el micofenolato de mofetilo (40%). En la enfermedad de Takayasu la mitad de los casos utilizaron la combinación de micofenolato y ciclofosfamida mientras que en la encefalitis anti NMDA 80% recibieron micofenolato previo al inicio de tocilizumab.

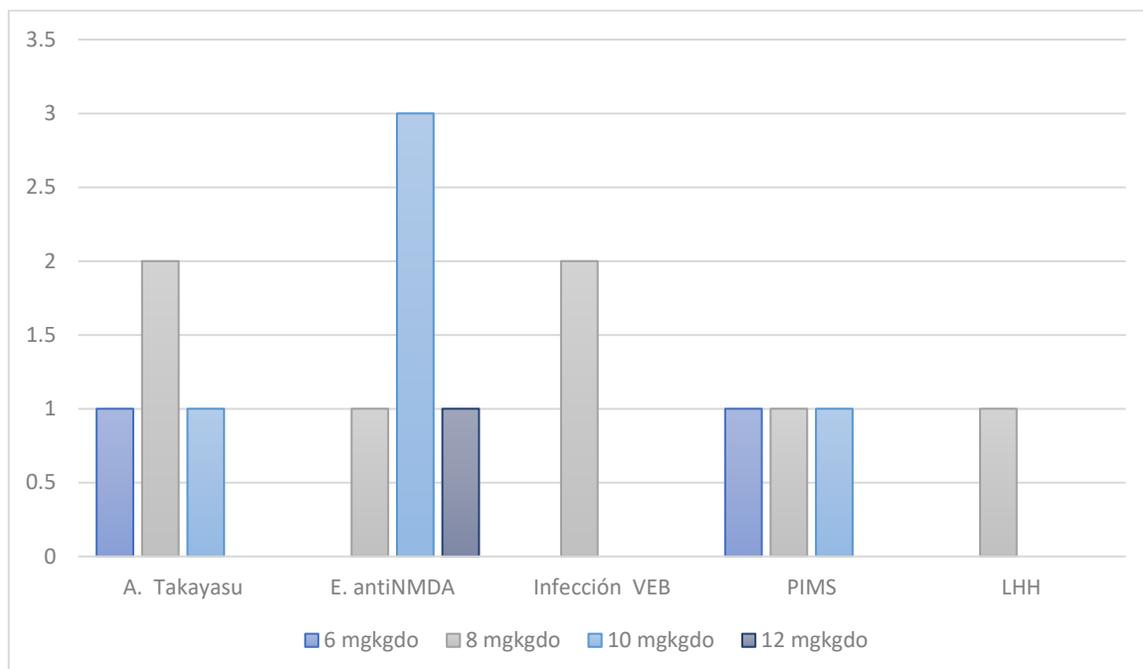
Otra de las estrategias terapéuticas empleadas previo al inicio de tocilizumab fue el uso de anticuerpos monoclonales, el más frecuentemente utilizado fue Rituximab, el cual se indicó en todos los casos de encefalitis anti NMDA, linfocitosis hemofagocítica e infección crónica por virus de Epstein Barr. El tiempo transcurrido entre el paso de Rituximab y el inicio de Tocilizumab fue como mínimo de 7 días y máximo de 7.9 meses con una media de 3.7 meses.

La aplicación mensual fue el intervalo de administración de tocilizumab más frecuente, en enfermedad de Takayasu en un 55%, encefalitis anti NMDA en un 80% y en todos los casos de infección crónica por virus de Epstein Barr.

En el síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico se administraron las dosis cada 12 horas en todos los casos y en la linfocitosis hemofagocítica familiar cada 3 semanas.

La dosis de 8 mg/kg/dosis fue la más frecuentemente utilizada en pacientes con enfermedad de Takayasu, infección crónica por virus Epstein Barr y linfocitosis hemofagocítica familiar, mientras que en encefalitis anti NMDA fue la de 10 mg/kg/dosis (60%). Por otro lado, en PIMS no hubo una dosis utilizada con mayor frecuencia, ya que en cada caso la dosis administrada fue diferente. (Tabla 1).

**Tabla 1. Dosis empleadas de Tocilizumab**



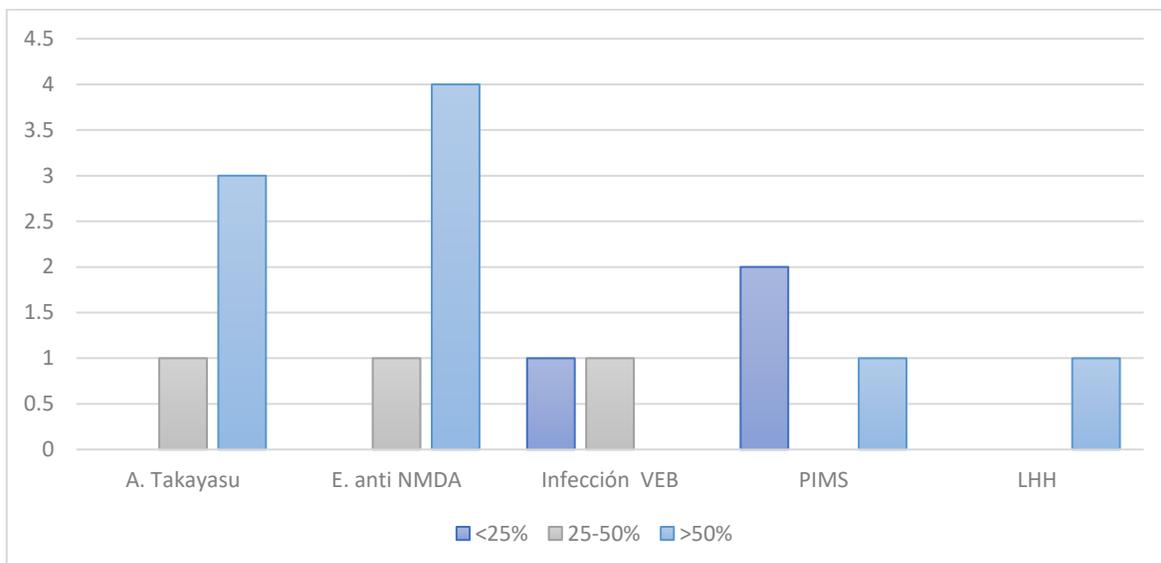
Notas: A. Takayasu= Arteritis de Takayasu; E. anti NMDA= encefalitis antiNMDA; Infección VEB= infección crónica por VEB; PIMS= Síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico; LHH= linfocitosis hemofagocítica familiar.

Los efectos adversos tras el uso de tocilizumab se reportaron en un 26.7% de los casos, siendo los más frecuentes los que se autolimitaron, sin poner en riesgo la vida y que no ameritaron la suspensión del tratamiento (20%).

A la evaluación del uso crónico de esteroides se identificó que a excepción de los pacientes con PIMS el resto de los grupos tenía una dependencia a este grupo de

medicamentos. Posterior a la administración de tocilizumab, se observó una reducción de más del 50% de la dosis inicial de esteroide en un 60% de los casos. Los grupos que presentaron esta reducción con mayor frecuencia fueron la enfermedad de Takayasu y la encefalitis anti NMDA en un 75 y 80% de los casos respectivamente. (Tabla 2)

**Tabla 2. Reducción de dosis de esteroide tras el uso de Tocilizumab**

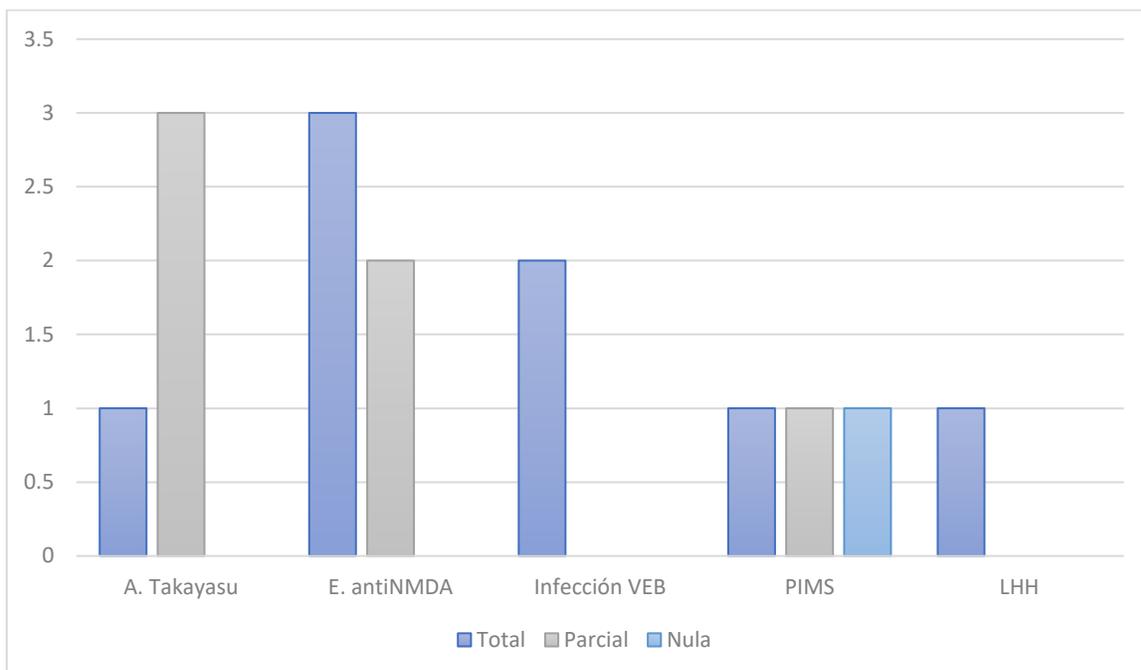


Notas: A. Takayasu= Arteritis de Takayasu; E. anti NMDA= encefalitis antiNMDA; Infección VEB= infección crónica por VEB; PIMS= Síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico; LHH= linfocitosis hemofagocítica familiar.

De acuerdo con las variables previamente definidas como mejoría en cada uno de los grupos estudiados, se encontró mejoría total en todos los casos de infección crónica por virus de Epstein Barr, linfocitosis hemofagocítica y en 60 % de los casos con encefalitis anti NMDA.

La mejoría parcial se observó en un 75% de los casos de enfermedad de Takayasu y en el síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico la mejoría total, parcial y nula se presentó con igual frecuencia. (Tabla 3)

**Tabla 3. Mejoría tras administración de Tocilizumab**



Notas: A. Takayasu= Arteritis de Takayasu; E. anti NMDA= encefalitis antiNMDA; Infección VEB= infección crónica por VEB; PIMS= Síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico; LHH= linfocitosis hemofagocítica familiar.

El desenlace tras la administración de tocilizumab fue sin secuelas en un 66.7% (n=10), con secuelas en un 26.7% (n=4) y solo uno de los casos falleció secundario a complicaciones por síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico (6.7%).

## 10.1 Respuesta al tratamiento con uso de Tocilizumab

**Tabla 4**  
*Estadísticos descriptivos por diagnóstico*

	E. anti NMDA (n = 5)			PIMS (n = 3)			VEB (n =2)		
	PRE	POST	p	PRE	POST	p	PRE	POST	p
Esteroides	.94 (.13)	.14 (.20)	.042*	1.16 (.76)	.60 (.36)	.317	1 (0)	.80 (.28)	.317
Rankin	5 (.70)	1.8 (1.64)	.042*						
Carga VEB							3907545 (5048920)	54643.50 (55201.70)	.180
Ferritina				6237 (8063.47)	5808.66 (7858.23)	.109			
PCR				43.03 (19.13)	16.14 (12.33)	.109			
Dímero D				4.3 (3.57)	2.83 (2.06)	.285			
DHL				3427.33 (3567.05)	4433.66 (5886.07)	1			
Fibrinógeno				423 (197.12)	209.66 (87.64)	.109			
VSG				49 (13.85)	37.66 (29.94)	.593			
Procalcitonina				51.58 (54.50)	30.18 (28.47)	.109			

Nota: Los datos se muestran en medias y desviaciones estándar.

El análisis estadístico empleado fue prueba de Wilcoxon.

E. antiNMDA= encefalitis antiNMDA; PIMS= Síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico; VEB= infección crónica por Virus de Epstein Barr, Rankin= escala de Rankin; Carga VEB= carga de virus de Epstein Barr; PCR=proteína C reactiva; DHL=deshidrogenasa láctica; VSG= velocidad de sedimentación globular

\* p < .05

Como puede observarse en la tabla 4, existen diferencias estadísticamente significativas en la dosis administrada de esteroide y escala de Rankin previa y posterior al paso de Tocilizumab en los casos con diagnóstico de encefalitis anti NMDA. Para el resto de los casos no hubo cambios estadísticamente significativos en los parámetros evaluados acorde a la definición de respuesta al tratamiento con tocilizumab.

## 11 DISCUSIÓN

El uso de Tocilizumab como parte de las estrategias terapéuticas para padecimientos fuera de indicación ha sido sustentado en la implicación que tiene la interleucina 6 en la desregulación inmune y respuesta inflamatoria exagerada(2). Si bien, el uso de este monoclonal ha sido empleado en múltiples patologías, es importante reconocer los efectos de este biológico en ciertos padecimientos, ya que con ello se puede conocer si hay mejoría, si se presentan efectos adversos o si no se logra un cambio significativo en la clínica y paraclínicos del paciente (22). El uso de monoclonales como adyuvante al tratamiento inmunosupresor tiene como uno de los objetivos lograr la reducción e incluso suspensión de tratamiento con corticoides a largo plazo, lo cual toma importancia como parte de los efectos más relevantes de la administración de los biológicos como tocilizumab.

Así pues, para la realización de este estudio, se evaluó la respuesta al tratamiento con Tocilizumab fuera de indicación en cinco patologías diferentes. Es importante destacar que el número de casos fueron limitados, debido a que este monoclonal fue indicado como un medicamento compasivo en enfermedades poco comunes, lo cual se ve reflejado en este estudio al observar que todos los pacientes ya habían recibido tratamiento con otros monoclonales como Rituximab.

Un punto a favor de la realización de este estudio es que las investigaciones previas que han usado Tocilizumab fuera de indicación en cada una de las patologías son reportes de caso, lo cual también dificulta conocer de manera generalizada la respuesta a este monoclonal en este tipo de patologías. Por ello, el diseño de esta investigación ofrece una alternativa para establecer si el uso de un monoclonal como el Tocilizumab resulta efectivo para diferentes padecimientos.

De esta manera, se procede con el análisis de los datos, con los cuales puede mencionarse que las dosis administradas reportadas en la literatura varían acorde a la patología y gravedad de los casos, lo cual nos lleva a integrar un tratamiento personalizado acorde a cada paciente. En este estudio, tras la revisión de dosis indicadas e intervalo de aplicación, se observó como dosis más frecuente la de 8

mg/kg/dosis en intervalos mensuales. Se sugiere que este último dato se tome con cautela y, asimismo, considerar en estudios posteriores un análisis más detallado de qué dosis pudiera ser la más adecuada para los padecimientos fuera de indicación, ya que se debe tomar en cuenta, por ejemplo, el metabolismo acelerado en pacientes con bajo peso.

Michaud, M y cols. evaluaron la respuesta de uso de Tocilizumab fuera de indicación en enfermedades autoinmunes, reportando efectos adversos en 23%, lo cual coincide con los datos que se obtuvieron en este estudio, ya que se reportó en 26.4%, sin identificarse efectos adversos que pusieran en riesgo la vida (24).

A excepción de los pacientes con síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico, el resto de los casos presentaba dependencia al uso de esteroides, por lo que se consideró relevante documentar si tras el uso de Tocilizumab la dosis de estos medicamentos se modificó. En la mayoría de los casos se observó una disminución de dosis de esteroide diaria posterior a la administración de Tocilizumab, encontrando un descenso de más del 50% de la dosis inicial en más de la mitad de los casos, lo cual también concuerda con reportes realizados previamente en donde se observaba descenso en dosis de esteroide tras el uso de este monoclonal (24).

Para poder evaluar la respuesta al uso de Tocilizumab en cada una de las patologías, se definieron cada uno de los parámetros a evaluar en cada padecimiento para considerar mejoría.

En el caso de la arteritis de Takayasu, la mejoría se estableció por medio de la comparación de estudios de imagen (angioresonancia) previo al paso de Tocilizumab y dos años después encontrando con mejoría parcial en 75% de los casos. A la revisión de éstos, se considera como limitante la falta de una periodicidad establecida para la realización de estudio de imagen de control, ya que no fue hasta 2 años después del paso del monoclonal en el que se reevaluó con estudio de imagen. Si bien hasta el momento no se cuenta con estudios de imagen o laboratorios que ofrezcan una medida específica del grado de actividad de la enfermedad, se debe considerar el uso de estudios de imagen como apoyo en intervalos de tiempo más cortos para evaluar si se requiere ajuste de tratamiento de

manera temprana, con lo cual además se podría indicar la administración de Tocilizumab de manera temprana como tratamiento adyuvante al inmunosupresor de base.

En la evaluación de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, el uso de Tocilizumab fue indicado debido a falta de respuesta a tratamiento convencional, ya que presentaba largo tiempo de evolución del padecimiento, con uso crónico de etopósido con efectos adversos asociados y pocas opciones de intervención. Si bien se documentó con mejoría total de los parámetros evaluados, al contar con solo un caso a estudiar, esto puede limitar la información que pudiera obtenerse con respecto a los efectos positivos o negativos del uso de este monoclonal. La mejoría obtenida tras el paso de tocilizumab permitió un adecuado control de la enfermedad para realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, como tratamiento definitivo.

A la revisión de los casos de infección crónica por Virus de Epstein Barr se observó mejoría total en la carga viral tras 4 meses de administración de Tocilizumab. Cabe mencionar que la toma de carga viral se debe examinar meses posteriores para no sólo establecer la disminución de la carga, sino además corroborar si a través del tiempo persiste en descenso. Si bien el número de casos es limitado y no se encontró una diferencia significativa en la reducción de uso de esteroides, si se documentó respuesta total acorde a la definición establecida previamente, con la disminución de al menos un logaritmo de la carga viral. El tocilizumab puede beneficiar a estos pacientes como terapia puente para el tratamiento definitivo, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Del total de los pacientes que han sido atendidos en el Instituto con diagnóstico de síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico en el último año, 79 han respondido al tratamiento con gammaglobulina intravenosa y esteroide (33). En el caso de esta patología se administró tocilizumab a los pacientes refractarios a las estrategias terapéuticas antes mencionadas. Se revisaron tres casos, los cuales recibieron 3 dosis en dos pacientes y 2 dosis en uno de ellos. El tiempo para revisión de los parámetros para documentar mejoría tras la administración de Tocilizumab fue de

24 horas tras última dosis, identificando mejoría total parcial y nula en cada uno de los pacientes. Es importante considerar múltiples evaluaciones posterior a paso de Tocilizumab, ya que el tiempo de evaluación de los pacientes posiblemente deba ampliarse. El caso que presentó mejoría nula de los parámetros inflamatorios falleció debido a complicaciones asociadas a PIMS, lo que llama la atención, pues comparándolo con los otros casos, presentó mayor tiempo entre la realización de diagnóstico de PIMS y el paso de Tocilizumab (12 días), además de que contaba con parámetros inflamatorios iniciales en cifras mayores con respecto a los otros dos casos. No se puede asegurar que esto pueda influir en la respuesta a este monoclonal, por lo cual se debe considerar realizar estudios posteriores para evaluar estos factores.

En cuanto a la encefalitis anti NMDA, tras la administración de Tocilizumab, se documentó mejoría total en escala de Rankin en 60% de los casos, así como reducción en dosis de esteroide con una diferencia estadísticamente significativa con la realización de prueba de Wilcoxon ( $p < 0.05$ ). En los reportes de caso en los que se ha utilizado este biológico como tratamiento de encefalitis autoinmune, se ha documentado mejoría incluso cuando el tratamiento se ha indicado como última opción terapéutica debido a la poca respuesta a tratamientos de primera línea. (22) Es importante destacar que previo al inicio de Tocilizumab los pacientes ya habían iniciado tratamiento con al menos un inmunosupresor, el cual se continuó como terapia de base adyuvante a la administración de Tocilizumab.

Las limitaciones de este estudio se centran en la poca población para cada una de las patologías, por lo que, para próximas investigaciones, se puede considerar que con un mayor número de casos de cada uno de los padecimientos, pueda encontrarse mejoría significativa en los parámetros a evaluar.

## 12 CONCLUSIONES

El manejo de enfermedades autoinmunes representa un verdadero reto médico, al ser poco frecuentes y por tanto poco consideradas retrasa el diagnóstico e inicio del manejo, lo que facilita el desarrollo de complicaciones y secuelas asociadas. Se ha descrito en múltiples artículos una mayor severidad en pacientes pediátricos, lo que representa una dificultad extra. Los avances terapéuticos hacen aspirar a un uso más conservador y limitado de los esteroides dado sus efectos adversos a dosis acumuladas. Las terapias biológicas como tocilizumab representan una herramienta que usada en forma oportuna y prudente en manos expertas puede mejorar el pronóstico de muchos pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias, pero no debe considerarse como un fármaco milagro, se debe evaluar su uso examinando las características fisiopatológicas de cada enfermedad y las variables propias de cada individuo que llevaran a una medicina personalizada en beneficio de los pacientes.

Si bien en este estudio la única patología en la que se encontró diferencia significativa entre la evaluación previa y posterior al paso de Tocilizumab fue en la encefalitis anti NMDA, el resto de las patologías presentó mejoría parcial y total acorde a la definición establecida en este estudio.

Es por ello, que la realización de estudios futuros, incluyendo ensayos clínicos, son necesarios para confirmar el efecto que se puede obtener con el uso de Tocilizumab en este tipo de padecimientos, ya que brindaría información para conocer el perfil de seguridad a largo plazo tras su administración.

## 13 BIBLIOGRAFÍA

1. Alten R, Maleitzke T. Tocilizumab: A novel humanized anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody for the treatment of patients with non-RA systemic, inflammatory rheumatic diseases. *Ann Med*. 2013;45(4):357–63.
2. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: All the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1227–36.
3. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: Designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2018;17(6):395–412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2018.45>
4. Ho LJ, Luo SF, Lai JH. Biological effects of interleukin-6: Clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2015;97(1):16–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2015.06.009>
5. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* [Internet]. 2015;16(5):448–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3153>
6. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. *Semin Immunol* [Internet]. 2014;26(1):88–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.009>
7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2018 Aug;10(8):a028456. Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a028456>
8. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(8):1–16.
9. Ma F, Li Y, Jia L, Han Y, Cheng J, Li H, et al. Macrophage-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 is essential for TGF  $\beta$ /Smad activation and cardiac fibrosis induced by angiotensin II. *PLoS One*. 2012;7(5):1–9.
10. Poffenberger MC, Horwitz MS. IL-6 during viral-induced chronic autoimmune myocarditis: Is it protective or pathogenic? *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:318–25.
11. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1281–90.
12. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2016;1863(6):1218–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.018>
13. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254–66.

14. Hashizume M, Tan SL, Takano J, Ohsawa K, Hasada I, Hanasaki A, et al. Tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis: Molecular and cellular mechanistic insights. *Int Rev Immunol*. 2015;34(3):265–79.
15. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(6):335–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
16. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (actemra). *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2017;13(9):1972–88. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>
17. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: Implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(12):720–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.127>
18. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M. IL-6 / IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. 2012;159:143–59.
19. Watch C. Actemra (tocilizumab) injection. *Cent Watch* [Internet]. 2017;1. Available from: <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/listing/3072-actemra-tocilizumab-injection>
20. Sebba A. Tocilizumab: The first interleukin-6-receptor inhibitor. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(15):1413–8.
21. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96.
22. Jung JY, Kim MY, Suh CH, Kim HA. Off-label use of tocilizumab to treat non-juvenile idiopathic arthritis in pediatric rheumatic patients: A literature review. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):1–9.
23. US Food and Drug Administration (FDA). FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR ACTEMRA ® (tocilizumab) HIGHLIGHTS OF EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) These highlights of the EUA do not include all the information needed to use ACTEMRA under the EUA. See the FULL F [Internet]. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) for Actemra (tocilizumab). 2021 [cited 2021 Aug 7]. p. 1–18. Available from: <https://www.fda.gov/media/150321/download>
24. Michaud M, Lidove O, Bienvenu B, Chiche L, Urbanski G. Effectiveness and tolerance of off-label use of tocilizumab in autoimmune diseases: A Multicenter Study. *Jt Bone Spine*. 2020;87(2):179–80.
25. Szugye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu Arteritis in the pediatric

- population: a contemporary United States-Based Single Center Cohort [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ped-rheum.com/content/12/1/21>
26. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Scd B, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu Arteritis A Guide for Therapeutic Decisions? [Internet]. 1999. Available from: <http://www.circulationaha.org>
  27. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, et al. Concise report Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology* [Internet]. 2020;59:2427–34. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/9/2427/5709141>
  28. Dale RC. Interleukin-6 Blockade as Rescue Therapy in Autoimmune Encephalitis. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007>
  29. Randell RL, Adams A V., Van Mater H. Tocilizumab in Refractory Autoimmune Encephalitis: A Series of Pediatric Cases. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2018;86:66–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.016>
  30. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/12/2196/1804123>
  31. Cabrera N, Duquesne A, Desjonquères M, Larbre J-P, Lega J-C, Fabien N, et al. Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. Available from: <http://rmdopen.bmj.com/>
  32. İbrahim YAKAR H, Cemal PAZARLI A, İnönü Köseoğlu H, Kanbay A, Adresi Y. The effect of tocilizumab on severe COVID-19 infection The effect of tocilizumab on severe COVID-19 infection: Review of current evidence. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2021;69(1):74–83. Available from: [www.tuberktoraks.org.com](http://www.tuberktoraks.org.com)
  33. Márquez-Aguirre MP, Gutiérrez-Hernández A, Lizárraga-López SL, Muñoz-Ramírez CM, Ventura-Gómez ST, del Socorro Zárate-Castañón PM, et al. Clinical spectrum of COVID-19 in the pediatric patient. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(4):S64–71.