

Tocilizumab en pacientes COVID-19: evaluación del perfil de seguridad en una indicación *off label*

NICOLÁS SEVERINO^{1,2,3,a,b}, WALDO GUTIÉRREZ^{3,a,c}, TAMARA FUENZALIDA^{3,a}, PABLO ITURRA^{1,a,d}, ANTONIO GONZÁLEZ^{1,3,4,a}

Surveillance of adverse effects of Tocilizumab for COVID-19

Background: Tocilizumab (TCZ) is a new therapeutic alternative for severe cases of COVID-19 pneumonia. **Aim:** To evaluate the cumulative incidence (CI) of suspected adverse drug reactions (ADR) from TCZ in adult patients with COVID-19. **Material and Methods:** An active pharmacological surveillance protocol was carried out in patients older than 18 years old, who received at least one dose of TCZ between May and August 2020 at a clinical hospital. Non-infectious ADRs were categorized according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events and the development of infection was classified as present or absent. Causality and preventability of ADRs were determined with the Naranjo Algorithm and the modified Schumock & Thornton criteria, respectively. **Results:** The CI of ADRs caused by TCZ was 69.6% (95% confidence intervals (CI): 63.5-76.6). A rise in alanine and aspartate aminotransferases and the development of infections were the most frequent adverse events. Seventy-four percent were considered mild in severity. Sixty two percent of suspected non-infectious ADRs were classified as probable and all the infectious events as Possible. Of the ADRs observed, 33% were preventable. **Conclusions:** The occurrence of ADRs after the use of TCZ is frequent, of mild severity, and in one third of the cases, preventable. We suggest monitoring blood count, liver function tests and ruling out infection prior to TCZ administration.

(Rev Med Chile 2022; 150: 431-438)

Key words: COVID-19; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Product Surveillance; Postmarketing.

En 5% de los casos de COVID-19, se describe una desregulación inmune y una producción exacerbada de citoquinas proinflamatorias, siendo la interleucina 6 (IL-6) una de las más estudiadas¹⁻³. El inhibidor del receptor de IL-6 Tocilizumab (TCZ), se ha planteado como una alternativa de tratamiento para los casos graves, aunque algunos de sus resultados de eficacia han sido heterogéneos y no significativos^{4,5}. Por su parte, el grupo RECOVERY demostró una reducción de la mortalidad por el uso de TCZ en

pacientes hospitalizados con requerimientos de oxígeno, adicional a lo observado previamente con Dexametasona^{6,7}.

Respecto al perfil de seguridad de TCZ, la información sobre sus reacciones adversas (RAM) proviene principalmente de estudios con indicación crónica del medicamento⁸, sin embargo, las RAM asociadas al uso agudo en COVID-19, son aún limitadas^{4,5,9-12}. Las RAM de mayor frecuencia detectada en los estudios han sido: neutropenia, transaminitis y desarrollo de infecciones^{4,5,10}. Dado

¹Programa de Farmacología y Toxicología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Intensiva. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Farmacia. Hospital Clínico UC-Christus. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Hematología-Oncología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aQuímico Farmacéutico.

^bMSc Epidemiología.

^cMSc Farmacología.

^dPhD Farmacología.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 16 de abril de 2021, aceptado el 22 de noviembre de 2021.

Correspondencia a:

QF. Nicolás Severino Cuevas
Programa de Farmacología y Toxicología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
nseverin@med.puc.cl

la necesidad de mayor información del perfil de seguridad de TCZ para una indicación *off-label*, nos planteamos el objetivo de evaluar la incidencia acumulada (IA) de las sospechas de RAM por el uso de TCZ en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19: trombocitopenia, neutropenia, transaminitis y desarrollo de infección, y determinar además, la causalidad y preventibilidad de éstas.

Material y Métodos

Estudio de Cohorte no concurrente y descriptivo, que se enmarcó en un proceso institucional de Farmacovigilancia (FV) activa. Se escogió esta metodología debido a las falencias que existen en los programas de notificación voluntaria o FV pasiva¹³. Incluyó pacientes mayores de 18 años, ingresados a servicios de hospitalización de adultos del Hospital Clínico UC-Christus, de Santiago de Chile, con examen PCR positivo o pendiente para COVID-19 y que recibieron al menos una dosis de TCZ, entre los meses de mayo y agosto del 2020. Fue considerado como sospecha de RAM a toda alteración o exacerbación de los parámetros de laboratorios posterior a la dosis de TCZ.

Se estudiaron las RAM: neutropenia, trombocitopenia, transaminitis y desarrollo de infección, por tratarse de los eventos que con mayor frecuencia motivan la interrupción del tratamiento, según la ficha técnica. La perforación intestinal (PI) no fue evaluada porque es una RAM poco frecuente y asociada al uso prolongado en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis¹⁴.

Para la identificación de las sospechas de RAM, se revisó de forma sistemática todos los exámenes durante el período de seguimiento. La evolución clínica y los tratamientos farmacológicos fueron obtenidos a partir de la prescripción médica y del sistema de dispensación del servicio de Farmacia. Los datos de identificación de los sujetos fueron codificados para resguardar la confidencialidad de los mismos. El tamaño muestral no fue calculado dado la necesidad de incluir a todos los pacientes que recibieran TCZ.

El grado de severidad de las RAM no infecciosas fue clasificado de acuerdo al CTCAE v5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*)¹⁵. El desarrollo de infección fue categorizado como presente o ausente y reportado su tiempo

de aparición respecto a la administración de TCZ. Fue evaluado como infección presente, cuando el sujeto contaba con un cultivo documentado microbiológicamente y además estuviera en tratamiento antimicrobiano por al menos 72 h. No fue considerado como nuevo proceso infeccioso cuando se identificaba en cultivos consecutivos el mismo microorganismo. El período de seguimiento máximo para las RAM no infecciosas fue de 14 días y de 30 días para las RAM infecciosas. La evaluación de causalidad y preventibilidad de las sospechas de RAM fue realizado por farmacéuticos clínicos, utilizando el Algoritmo de Naranjo y los criterios de Schumock & Thornton modificados^{16,17}. En casos de discrepancias, se consultó al médico tratante.

La incidencia acumulada (IA) global y por cada tipo de RAM fue expresada como porcentaje con un IC95%. A pesar que la indicación de TCZ en COVID-19 fue *off-label*, para esta investigación se consideró como apropiada al momento de realizar la evaluación de preventibilidad. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencia y porcentaje, y las variables cuantitativas con distribución normal fueron expresadas en media \pm DE, o mediana y RIQ, cuando no distribuían normal.

Nuestro estudio contó con la aprobación del comité de ética PUC y con dispensa de consentimiento informado. Todas las sospechas de RAM fueron notificadas al Instituto de Salud Pública de Chile. Para la redacción del manuscrito se consideró la iniciativa STROBE¹⁸.

Resultados

El estudio incluyó a los 56 sujetos que les fue indicado TCZ para tratamiento de COVID-19 entre mayo y agosto de 2020. Las principales características de la muestra se describen en la Tabla 1. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión arterial (48,2%), diabetes mellitus (32,1%) y sobrepeso u obesidad (26,8%). El tiempo de estadía de los pacientes que presentaron RAM fue de 25 (\pm 20,8) días vs. 16 (\pm 10) días del grupo que no presentó RAM. La mediana del tiempo de seguimiento de la muestra fue de 15,5 días (9-29 días), y las causas de seguimiento incompleto fueron fallecimiento (6 casos) y alta hospitalaria (2 casos).

Tabla 1. Descripción de la muestra según la ocurrencia o ausencia de sospecha de RAM por TCZ (n total = 56)

	No presenta RAM (n = 17)	Presenta RAM (n = 39)
Sexo, Mujer	6 (35,2)	11 (28,2)
Edad (años)	62,3 ± 14,9	61,9 ± 15,1
Puntuación de severidad de CALL	9,0 ± 1,8	9,9 ± 1,8
Índice de Charlson ajustado por edad	3,0±2,3	4,0 ± 2,4
IL-6 previo a TCZ (pg/mL)	105,0 (62,2-295,2)	147 (100,2-290,1)
PCR previo a TCZ (mg/dL)	18,2 (11,7-33,1)	18,8 (12,1-30,5)
Dímero D previo a TCZ (ng/mL)	1.082,5 (670,2-2.437,8)	1.201,0 (868,3-2.388,0)
Ferritina previo a TCZ (ng/mL)	1.930,0 (783,5-2.805,5)	1.725,0 (802,2-2.786,0)
RAN previo a TCZ (cel/mm ³)	8.941 (± 4.291)	4.813 (± 2.374)
Plaquetas previo a TCZ (plaq/mm ³)	273.000 (± 117.850)	265.250 (± 116.500)
SGOT previo a TCZ (U/L)	47 (± 26)	33 (± 23)
Días de síntomas hasta infusión de TCZ	10,2 ± 3,2	10,3 ± 4,0
Dosis de TCZ, en mg		
≤ 480	3 (17,6)	1 (2,6)
> 480 y < 800	10 (58,8)	23 (58,9)
800	4 (23,6)	15 (38,5)
Corticoides concomitantes (n)		
Metilprednisolona	11 (64,7)	30 (76,9)
Dexametasona	2 (11,8)	4 (10,3)
Hidrocortisona	1 (5,9)	1 (2,6)
Sin corticoides	3 (17,6)	4 (10,3)
Traslado a Unidad de mayor complejidad	1 (5,9)	11 (28,2)
Fallecimientos	3 (17,6)	11 (28,2)

TCZ: Tocilizumab; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C Reactiva; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; SGOT: Aspartato aminotransferasa.

De los 56 sujetos incluidos, 39 presentaron al menos una sospecha de RAM (IA global: 69,6% con IC95%: 56,7-80,1). Se identificaron en total 88 RAM, 38 fueron de tipo infeccioso y 50 de tipo no infeccioso. La frecuencia de ocurrencia de los eventos no infecciosos y la estimación de la IA de cada uno se detallan en la Tabla 2. De estos, 74% correspondieron a RAM de gravedad leve, 14% moderada y 12% severa.

En 17 sujetos, se observó el desarrollo de al menos una infección bacteriana o fúngica (IA de desarrollo de infección: 30,4%-IC95%: 19,9-43,3). La frecuencia por sitios de infección fue: 39,5% he-

mocultivo, 34,2% aspirado endotraqueal y 26,3% urocultivo. Cabe destacar que un mismo paciente podía presentar más de un proceso infeccioso durante el período de seguimiento. Los microorganismos identificados más frecuentes fueron: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* y *S. aureus*. El tiempo de aparición de infecciones bacterianas y/o fúngicas fue variable dependiendo del sitio de infección (Figura 1). El 7,9% apareció antes de los 7 días, 23,7% entre el día 7 y el 14, y 68,4% apareció posterior a los 14 días de administrado el TCZ.

La evaluación de causalidad y preventibilidad fue realizada en las 88 sospechas de RAM identifi-

Tabla 2. Incidencia acumulada de sospechas de RAM por TCZ y frecuencia de casos clasificados por grados de toxicidad según CTCAE v5.0 [15]. (n total = 56 sujetos)

RAM no infecciosas	Toxicidad				Incidencia acumulada % (IC95%)
	Grado 1 (n)	Grado 2 (n)	Grado 3 (n)	Grado 4 (n)	
Neutropenia (n = 4)	2	0	2	0	7,1 (2,0-17,0)
Post TCZ (cel/mm ³)	1.610 (± 141)	-	840 (± 177)	-	
Intervalo día de ocurrencia	2-5	-	6-14	-	
Trombocitopenia (n = 12)	7	2	3	0	21,4 (12,7-33,8)
Post TCZ (plaq/mm ³)	110.400 (± 17.500)	66.500 (± 9.192)	36.667 (± 11.504)		
Intervalo día de ocurrencia	8-14	3-12	5-6		
Transaminitis (n = 34)	28	5	1	0	60,7 (47,6-72,4)
Post TCZ (U/L)	82 (±26)	160 (±49)	224	-	
Intervalo día de ocurrencia	2-8	2-4	9	-	

TCZ: Tocilizumab; RAM: Reacción Adversa a Medicamento. LIN: Límite inferior normal. LSN: Límite superior normal. Categorías CTCAE v5.0. Neutropenia G1: LIN-1.500 mm³; G2: < 1.500-1.000/mm³; G3: < 1.000-500/mm³; G4: < 500/mm³. Trombocitopenia G1: LIN-75.000/mm³; G2: < 75.000-50.000/mm³; G3: < 50.000-25.000/mm³; G4: < 25.000/mm³. Transaminitis G1: > LSN-3,0 x LSN si basal normal; 1,5-3,0 x si basal anormal. G2: > 3,0-5,0 x LSN; G3: > 5,0-20,0 x LSN; G4: > 20,0 x LSN.

cadras (Figura 2). Las neutropenias y trombocitopenias se clasificaron mayoritariamente de causalidad *Probable* (100% y 93,8%, respectivamente). Diferente a lo observado en las transaminitis, donde 52,9% fue clasificado de causalidad *Posible* y 47,1% como *Probable*. En relación al desarrollo de infección, todos los casos fueron clasificados de

causalidad *Posible*. De acuerdo al análisis de preventibilidad, el desarrollo infección, neutropenia y trombocitopenia fueron clasificados en su mayoría como *No Prevenibles*. Por otra parte, los casos de transaminitis fueron clasificados en 23,4% como *No Prevenibles*, 47,1% como *Probablemente Prevenibles* y en 29,4% *Definitivamente Prevenibles*.

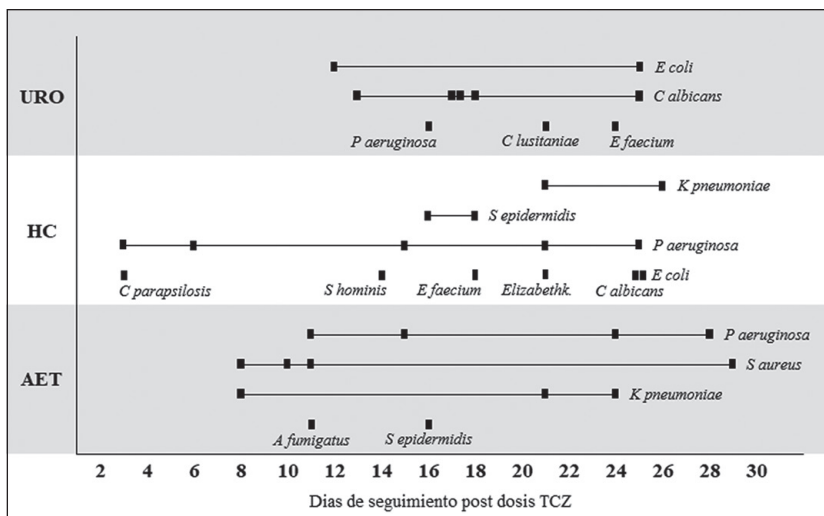


Figura 1. Desarrollo de infecciones bacterianas documentadas durante 30 días de seguimiento posteriores a la(s) dosis de TCZ (38 infecciones en 17 pacientes). La figura presenta al rango de tiempo (—) y el día de identificación del microorganismo (■) en los tres sitios de infección: URO, HC y AET. URO: Urocultivo; HC: Hemocultivo; AET: Aspirado Endotraqueal; TCZ: Tocilizumab.

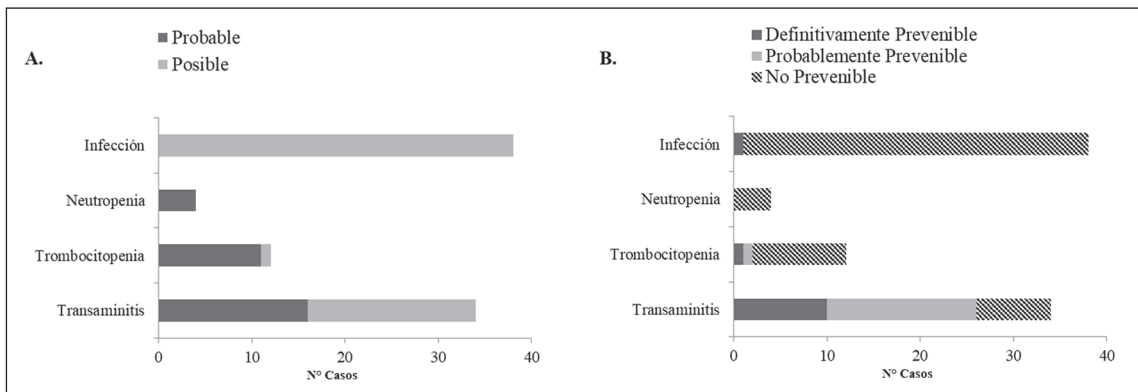


Figura 2. Clasificación de las sospechas de RAM por TCZ según Causalidad (A) y según Preventibilidad (B).

Discusión

Evaluamos que la IA de sospechas de RAM por TCZ fue de 69,6%, siendo la transaminitis y el desarrollo de infección los eventos más frecuentes. Ninguna de las sospechas de RAM de nuestro estudio pudieron ser clasificadas como *Probadas*, dado que no se readministró TCZ y tampoco fue medido el fármaco en la sangre.

La IA observada de transaminitis fue de 60,7%, mayor a lo reportado en los estudios clínicos aleatorizados (ECA) de COVID-19 (5,0-8,3%)^{10,12}. Sin embargo, la mayoría fueron leves y no requirieron intervención médica, lo que es consistente con lo identificado en estos mismos estudios. En nuestro estudio, solo 1 de las 34 transaminitis fue clasificada como severa y correspondió a un paciente que previo al uso de TCZ tenía valores de transaminasas sobre el rango de normalidad. Si bien se desconoce el mecanismo exacto por el cual TCZ causa daño hepático, pues su metabolismo es mínimo, se ha planteado que su efecto inhibidor de la IL-6 podría interferir en el proceso de regeneración del hígado¹⁹. De acuerdo a la evaluación de causalidad, el mayor porcentaje de transaminitis fueron clasificados como *Posibles* (52,9%), dado que los sujetos presentaban otras causas que también se asocian al aumento de las enzimas hepáticas, principalmente el cursar con sepsis y el uso de otros medicamentos con potencial hepatotóxico. El 29,4% de estas RAM fueron clasificadas como *Definitivamente Prevenibles*, porque los pacientes tenían previo a la dosis de TCZ valores de transaminasas 1,5 veces el límite

superior normal. Según la recomendación en artritis reumatoide, se sugiere no administrar TCZ en pacientes con estos valores de enzimas hepáticas¹⁴.

La IA de trombocitopenia observada en nuestro estudio fue de 21,4%, mayor a lo reportado en otro estudio observacional de COVID-19 (14%)²⁰. En los principales ECA no se reportó ocurrencia de trombocitopenia en mayor proporción que la rama placebo^{4,5,10}. En nuestro estudio la mayoría de estas RAM fueron leves y en solo 3 pacientes fue severa, pero no requirieron transfusión de hemoderivados o agonistas del receptor de trombopoyetina. Las trombocitopenias fueron clasificadas mayoritariamente como eventos *Probables* (11 de 12) y *No Prevenibles* (10 de 12) dado que no hubo otras causas asociadas a la RAM y el recuento plaquetario estaba en rango de normalidad previo a la administración del fármaco. Solo una RAM severa, de las tres observadas, fue clasificada como un evento *Definitivamente Prevenible* debido a que la administración de TCZ se realizó a pesar de que el paciente tenía un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³. No fueron realizados análisis hematológicos adicionales, sin embargo en la evaluación de causalidad se excluyeron las causas más frecuentes como sepsis, el uso de otros fármacos con toxicidad hematológica y fue desestimada la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) dado el valor calculado por el score de probabilidad pre-test de HIT²¹. Se propone que la inhibición de la IL-6, provocaría la disminución del recuento plaquetario por una alteración de la megacariopoyesis en la médula y de la síntesis hepática de trombopoyetina^{22,23}. Según la reco-

mendación del fabricante, se debe ajustar dosis o no administrar TCZ en pacientes con recuento de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ ¹⁴.

La IA de neutropenia en nuestro estudio fue de 7,1%. La frecuencia de esta RAM es variable entre los principales ECA de TCZ en COVID-19 (3,0-13,7%)⁸⁻¹⁰. En nuestra investigación, las cuatro neutropenias identificadas fueron clasificadas como eventos *Probables* y *No prevenibles*, ya que los pacientes tenían un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) normales previo a la administración de TCZ, no estaban recibiendo otros fármacos asociados al desarrollo de neutropenia y tampoco tenían antecedentes de enfermedades hemato-oncológicas o reumatológicas. En los 2 pacientes que presentaron neutropenia grado 3, no fue necesaria la administración de factores estimulantes de colonias y no se observó el desarrollo de infecciones. Uno de los mecanismos propuestos en la ocurrencia de neutropenia por TCZ es la reducción del recuento circulante por mayor adhesión al endotelio vascular. Se considera una reacción dosis dependiente, transitoria y que no afecta directamente las funciones de los neutrófilos asociadas con la defensa del huésped^{24,25}. Según la recomendación del fabricante, no se debe administrar TCZ en pacientes con RAN menor a $2.000 \text{ cel}/\text{mm}^3$ ¹⁴.

La IA de desarrollo de infección en nuestra investigación fue de 30,4%. Los resultados reportados por otros estudios en COVID-19 varían significativamente, desde la ausencia de infección hasta una IA de 56%^{4,5,9,10,11,26,27}. Estas diferencias se deben principalmente a los diseños de estudio, a la heterogeneidad en los períodos de seguimiento y al uso concomitante de otros fármacos inmunomoduladores. El estudio RECOVERY TCZ no realizó descripción del desarrollo de infección asociados al uso de TCZ y solo reportó que 3 pacientes tuvieron infecciones severas que resolvieron con tratamiento antibiótico⁷. El mecanismo por el cual TCZ aumentaría el riesgo de infección no está claro y tampoco se ha establecido una relación temporal entre neutropenia y el desarrollo de infección²⁸.

En nuestro estudio, los 17 pacientes que desarrollaron infección recibieron de forma concomitante un glucocorticoide, principalmente metilprednisolona o dexametasona. Estos fármacos, al igual que TCZ suprimen la actividad de IL-6, pero adicionalmente antagonizan la diferenciación

de macrófagos y suprimen la producción de IL-1, TNF, prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios, considerándose un factor de riesgo independiente en el desarrollo de infecciones²⁹. Por otra parte, no fue posible descartar el desarrollo de infección asociado a la falta de cumplimiento de medidas de prevención como aislamiento respiratorio y de contacto aplicada en nuestro hospital, dado que no fue evaluada su adherencia. Por estas razones, las RAM infecciosas fueron clasificadas como eventos *Posibles* y *No Prevenibles*. Solo una infección fue considerada como *Definitivamente Prevenible*, dado que fue administrado TCZ al paciente pese a tener un hemocultivo positivo. La recomendación actual es no administrar TCZ en pacientes que cursen activamente una infección fúngica o bacteriana^{14,30}.

Respecto a los tiempos de desarrollo de infección, observamos que en 92,1% de los casos los microorganismos aparecieron posterior a la primera semana desde la administración de TCZ. Con excepción de tres hemocultivos (2 *P. aeruginosa* y 1 *C. parapsilosis*), todos los microorganismos en sangre aparecieron luego de la segunda semana de haber recibido TCZ. Similar a lo reportado en otro estudio observacional, donde el promedio de días de desarrollo de infección fue de 11,3 días en el grupo que recibió TCZ³⁰.

Limitaciones

Esta investigación fue realizada en un solo centro y estuvo enmarcada en la actividad de Farmacovigilancia activa, por lo tanto el tamaño de la muestra quedó determinado exclusivamente por la indicación médica de TCZ. El carácter no concurrente de esta investigación pudo afectar la evaluación de causalidad y preventibilidad, en la medida que algún diagnóstico o co-intervención no quedara registrado en la ficha clínica del paciente. Existieron diferencias tanto en el número y frecuencia de exámenes tomados a pacientes, lo que pudo haber dificultado la identificación de una RAM (sesgo de información). Dado que solo fueron evaluadas las RAM de mayor frecuencia, es posible haber incurrido en una sub-detección de RAM graves de baja incidencia.

En nuestra investigación concluimos que el desarrollo de transaminitis o trombocitopenia posterior al uso de TCZ en pacientes con CO-

VID-19 son eventos frecuentes y de causalidad probable, siendo en su mayoría RAM de carácter leve y hasta en 33% potencialmente prevenibles. El desarrollo de infección es una RAM de causalidad posible y no prevenible, sin embargo, la utilización de corticoides es un factor de riesgo asociado a infección que debería ser considerado en futuras investigaciones en pacientes COVID-19 que reciban TCZ. Por tanto, como equipo investigador consideramos que TCZ es una alternativa segura en pacientes COVID-19, pero requiere previo a su administración, la monitorización de hemograma, pruebas hepáticas y descartar una infección bacteriana o fúngica. Además recomendamos evaluar signos de complicaciones gastrointestinales como pancreatitis o perforación intestinal, que pese a ser eventos de baja frecuencia, se asocian a graves desenlaces.

En el actual y complejo escenario sanitario, de recursos limitados en nuestro país, esta investigación pretende aportar con más información respecto al perfil de seguridad de un fármaco que ha mostrado resultados positivos en los casos más graves.

Referencias

- World Health Organization. Disease Outbreak News. 5 de Enero de 2020. Pneumonia of unknown cause - China. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/> [Consultado el 5 de julio de 2020].
- Cheng Z, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* 2020; 48 (2): 155-63.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J heart lung transplant* 2020; 39 (5): 405-7.
- Rosas I, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter B, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1503-16.
- Salama C, Han J, Yau L, Reiss W, Kramer B, Neidhart J, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 384 (1): 20-30.
- Horby P, Lim W, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (8): 693-704.
- Horby P, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling C, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, Lancet 2021; 397 (10285): 1637-45.
- Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 43(4): 458-69.
- Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 43-9.
- Stone J, Frigault M, Serling-Boyd N, Fernandez A, Harvey L, Foulkes A, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (24): 2333-44.
- Hermine O, Mariette X, Tharaux P, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (1): 32-40.
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (1): 24-31.
- Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D.C.: OPS; 2011 (Red PARF Documento Técnico; 5). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51553> [Consultado el 4 de noviembre de 2021].
- Ficha técnica de Medicamento, folleto de información al profesional: ACTEMRA, Tocilizumab Roche. Centro de información de medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08492003/FT_08492003.pdf [Consultado el 19 de octubre de 2020].
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0). National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60 [Consultado el 24 de septiembre de 2020].
- Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30 (2): 239-45.
- Schumock G, Thornton J. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27 (6): 538.
- Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of

- Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61 (4): 344-9.
19. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Tocilizumab. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548243/> [Consultado el 9 de noviembre de 2020].
 20. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med*. 2020; 76: 36-42.
 21. Lo G, Juhl D, Warkentin T, Sigouin C, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (4): 759-7.
 22. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner F, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001; 98 (9), 2720-5.
 23. Lee J, Seon J, Hong S, Lee C, Yoo B, Kim Y. Tocilizumab-induced Thrombocytopenia in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheum Dis*. 2019; 26 (3): 186-90.
 24. Wright H, Cross A, Edwards S, Moots R. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. *Rheumatology* 2014; 53 (7): 1321-31.
 25. Shovman O, Shoenfeld Y, Langevitz P. Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature. *Immunol Res*. 2015; 61 (1-2): 164-8.
 26. Somers E, Eschenauer G, Troost J, Golob J, Gandhi T, Wang L. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021; 73 (2): e445-e454.
 27. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117 (20): 10970-5.
 28. Lok LSC, Farahi N, Juss JK, Loutsios C, Solanki CK, Peters AM, et al. Effects of tocilizumab on neutrophil function and kinetics. *Eur J Clin Invest*. 2017; 47 (10): 736-45.
 29. Cutolo M, Seriola B, Pizzorni C, Secchi M, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008; 8 (2): 153-5.
 30. Pettit N, Nguyen C, Mutlu G, Wu D, Kimmig L, Pitrak D, et al. Late onset infectious complications and safety of tocilizumab in the management of COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93 (3): 1459-64.