

COMUNICADO DE SEGURIDAD DE FARMACOVIGILANCIA N° 11-2020

## Consideraciones de seguridad en el uso de **tocilizumab** en pacientes con **COVID-19**

**Tocilizumab** es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1 (IgG1) recombinante humanizado, subclase dirigida contra los receptores de interleucina 6 (IL-6) solubles y de membrana, de uso subcutáneo y de perfusión, aprobado en EsSalud para ser utilizado en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla a AINES, corticoides, metotrexato y anti-TNF $\alpha$  (1,2).

En la pandemia viral actual de COVID-19, estudios sobre la patogénesis de la infección por varios virus respiratorios con casos severos, incluyendo el **SARS-CoV-2**, muestran que **ocurre una gran producción de citoquinas como la IL-6** y otros mediadores inflamatorios, denominado tormenta de citoquinas. Estas observaciones han llevado a sugerir que la interrupción de la acción de IL-6 pueda ser un potencial tratamiento de los casos severos y críticos de COVID-19 (3), por lo que; recientemente, el **Ministerio de Salud de Perú** ha puesto en **consideración de los médicos tratantes el uso endovenoso**, a dosis única, de **Tocilizumab para los casos severos de COVID-19** (4).

No obstante, es necesario recalcar que la evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de este producto en el contexto COVID-19 es aun limitada y se está a la espera de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Mientras tanto, se debe tener en cuenta que Tocilizumab puede producir **reacciones adversas (RAMs)**, las cuales se detallan en la siguiente tabla según su frecuencia: **muy frecuentes (MF:  $\geq 1/10$ ) y frecuentes (F:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )** (1,5):

Reacciones adversas	
Respiratorias	<b>MF: Infección de las vías respiratorias superiores</b> (6) <b>F: Riesgo de contraer o exacerbar la tuberculosis (TBC), tener en cuenta que Perú es un país con alta incidencia de TBC. Evaluar el riesgo-beneficio antes de su uso.</b> Nasofaringitis, neumonía, herpes simple oral y herpes zoster (reactivación viral)
En el metabolismo y nutrición	<b>MF: Hipercolesterolemia</b> (en pacientes con artritis reumatoide)
Hematológicas	<b>F:</b> Disminución del recuento de plaquetas, neutropenia e hipofibrinogenemia
Cardiovasculares	<b>F:</b> Hipertensión
Gastrointestinales	<b>F:</b> Diarrea (pediátrica, superior al 5%), dolor abdominal superior, perforación gastrointestinal y pancreatitis
Hepáticas	<b>F:</b> ALT/SGPT elevado y nivel de AST/SGOT elevado
Neurológicas	<b>F:</b> Mareos y dolor de cabeza
Inmunológicas	<b>F:</b> Anafilaxia, reacción de hipersensibilidad (hasta 0.9%) e infecciones oportunistas

Asimismo, en la siguiente tabla se resumen las **precauciones de uso del medicamento**, así como sus principales interacciones farmacológicas (1,5):

<b>Precauciones en su uso</b>	
✓	Puede <b>ocurrir TBC, reactivación o inicio nuevo</b> ; mayor riesgo en pacientes con exposición potencial debido a viajes o residencia en áreas endémicas, contacto personal cercano con TB activa o con antecedentes de enfermedad latente o activa.
✓	Uso <b>no recomendado</b> en pacientes con <b>insuficiencia hepática o enfermedad hepática activa</b> .
✓	Se han reportado <b>infecciones graves</b> con una mayor incidencia <b>en pacientes geriátricos</b> en comparación con pacientes menores de 65 años.
✓	Usar con <b>precaución</b> en pacientes con <b>antecedentes de gastritis y úlceras gástricas</b> .
✓	Precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de inicio reciente.
<b>Interacciones farmacológicas</b>	
<b>Anticuerpos monoclonales anti-CD20</b>	Uso concomitante aumenta el efecto inmunosupresor. Mayor riesgo de infecciones oportunistas.
<b>Hidroxiclороquina</b>	
<b>Antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)</b>	
<b>Medicamentos inmunosupresores</b>	
<b>Vacunas</b>	Tocilizumab disminuye la actividad de las vacunas por antagonismo farmacodinámico. Existe mayor riesgo de infección.
<b>Simvastatina</b>	Tocilizumab disminuye los niveles y efectos de simvastatina.

Finalmente, se recuerda a los profesionales prescriptores y demás profesionales de salud que este producto está bajo **Farmacovigilancia Activa** en la institución, por lo que de identificarse alguna sospecha de reacción adversa a tocilizumab, es obligatoria su notificación en el **Anexo N°04 “Formato de Notificación de Sospechas de reacciones adversas a medicamentos y otros productos farmacéuticos”**, además, por ser un producto biológico, debe completarse información del nombre de marca y lote del producto farmacéutico.

Cualquier consulta sobre la seguridad de este producto biológico no dude en comunicarse con el IETSI a través del **Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI – EsSalud)** o con el Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial.

Lima, 04 de mayo del 2020

1. CIMA. FICHA TECNICA ROACTEMRA 20 mg/ml, CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT\\_08492001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html#5-propiedades-farmacol-gicas)
2. IETSI. DETS – Dictámenes de Evaluación de Tecnología Sanitaria [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_039\\_SDEPFYOTS\\_DETETS\\_IETSI\\_2018.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_039_SDEPFYOTS_DETETS_IETSI_2018.pdf)
3. IETSI. USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid\\_19/RB\\_03\\_V2\\_Tocilizumab\\_v29Abr.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_03_V2_Tocilizumab_v29Abr.pdf)
4. MINSA. R.M. N° 193-2020-MINSA. Modificación del Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/modifican-el-documento-tecnico-prevencion-diagnostico-y-tr-resolucion-ministerial-n-240-2020-minsa-1865873-1/>
5. IBM MICROMEDEX. Tocilizumab. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
6. Campbell, L., Chen, C., Bhagat, S. S., Parker, R. A., & Ostor, A. J. K. (2010). Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*, 50(3), 552–562. doi:10.1093/rheumatology/keq343