

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** / Gálvez Arévalo RA, Hernández Vásquez AA, Zavala Loayza JA, Toro Huamanchumo CJ, Peralta Aguilar VV, Peña Sanchez ER. Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana usada en monoterapia en pacientes pediátricos con el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19: un análisis crítico de la evidencia actual. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 2022 [citado 17 de diciembre de 2022];15(Supl. 1). DOI:10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl. 1.1528.

Recibido / 29/05/2022

Aceptado / 19/07/2022

Publicación en Línea / 16/12/2022

## **Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana usada en monoterapia en pacientes pediátricos con el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19: un análisis crítico de la evidencia actual**

### **Efficacy and safety of human immunoglobulin monotherapy in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: a critical review of current evidence**

Ricardo A. Gálvez Arévalo<sup>1, 2,a</sup>, Akram Hernández-Vásquez<sup>1,a</sup>, José A. Zavala Loayza<sup>1,a</sup>, Carlos J. Toro-Huamanchumo<sup>1, 3,a</sup>, Verónica V. Peralta Aguilar<sup>1,b</sup>, Eric R. Peña-Sanchez<sup>1,c</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

<sup>2</sup>Facultad de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

<sup>3</sup>Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú

- a. Médico Cirujano
- b. Médico especialista en gestión de la salud.
- c. Médico epidemiólogo

\*El presente manuscrito corresponde a una adaptación del Reporte Breve IETSI – EsSalud N° 02-2022: Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana usada en monoterapia en pacientes pediátricos con el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. Lima, Perú: IETSI - EsSalud; 2022” del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – EsSalud. Link de acceso: <https://ietsi.essalud.gob.pe/reportes-covid-evaluacion-tecnologica/>.

#### **ORCID**

Ricardo A. Gálvez Arévalo: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-1006-1523>

Akram Hernández-Vásquez <https://orcid.org/0000-0003-1431-2526>

José Alfredo Zavala Loayza: <https://orcid.org/0000-0003-1834-0997>

Carlos J. Toro-Huamanchumo: <https://orcid.org/0000-0002-4664-2856>

Verónica Peralta: <https://orcid.org/0000-0002-4729-3571>

Eric R. Peña-Sanchez: <https://orcid.org/0000-0002-9367-5407>

#### **Contribución de autoría**

JZL, CJTH, VP y ERPS concibieron la idea de investigación. RGA y AHV redactaron el primer borrador del manuscrito. Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito,

dieron aportes sustanciales, aprobaron la versión final y asumen responsabilidad relacionada a todos los aspectos del artículo.

### **Financiamiento**

Seguro Social de Salud (EsSalud).

### **Conflicto de intereses**

CTH, JZL, VPA y EPS son funcionarios del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI) de EsSalud. RGA y AHV son consultores externos de la misma institución. Asimismo, CTH es miembro del comité editor y EPS es miembro del consejo editorial de la Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo; ninguno tuvo participación en ninguna etapa del proceso editorial posterior al envío del presente artículo.

### **Autor corresponsal:**

Ricardo A Gálvez Arévalo

Dirección: Jirón María Parado de Bellido 226, Magdalena del Mar, Lima, Perú.

Teléfono: + 51998360655

E-mail: [ricardo.galvez.a@upch.pe](mailto:ricardo.galvez.a@upch.pe)

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar la eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana (IH) usada en monoterapia, en comparación con corticoesteroides, en pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) asociado a COVID-19. **Métodos:** búsqueda sistemática realizada con evidencia publicada hasta el 20 de abril de 2022 en bases de datos de *PubMed*, *The Cochrane Library* y *LILACS*, la selección de documentos se centró en guías de práctica clínica (GPC), ETS, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Este proceso se complementó con una búsqueda en páginas web de organizaciones que realizan GPC y ETS. También se consultó registros de ECA en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) para identificar alguno en curso o aún no publicado. **Resultados:** Se analizaron dos GPC elaboradas por la OMS y el NIH, un estudio observacional y un ECA fase III en curso. La OMS y de la NIH no recomiendan el uso de la IH en monoterapia para el tratamiento de SIM. Un estudio observacional no encontró diferencias entre la IH y los corticoesteroides en la mortalidad, morbilidad y eventos adversos de pacientes pediátricos con el SIM. Finalmente, se identificó un ECA fase III en proceso de reclutamiento de participantes pediátricos con el SIM, y buscará comparar el efecto de corticoesteroides con la IH. **Conclusión:** No hay evidencia que el uso de la IH en monoterapia sea más eficaz y segura que el uso de corticoesteroides en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos con el SIM asociado a COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, Pediatría; Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, inmunoglobulina, Evaluación de la Tecnología Biomédica; Corticoesteroides.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the efficacy and safety of human immunoglobulin (HI) used as monotherapy, compared with corticosteroids, in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome (MIS) associated with COVID-19. **Methods:** systematic search carried out with evidence published up to April 20, 2022 in PubMed, The Cochrane Library and LILACS databases, the selection of documents focused on clinical practice guidelines (CPG), ETS, systematic reviews and clinical trials. randomized controlled trials (RCTs) in phase III. This process was complemented with a search on the web pages of organizations that carry out CPG and ETS. RCT registries were also consulted at [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) to identify any that are ongoing or not yet published. **Results:** Two CPGs prepared by the WHO and the NIH, an observational study and an ongoing phase III RCT, were analyzed. The WHO and the NIH do not recommend the use of HI in monotherapy for the treatment of SIM. An observational study found no difference between HI and corticosteroids in mortality, morbidity, and adverse events in pediatric MIS patients. Finally, a phase III RCT was identified in the process of recruiting pediatric participants with SIM, and it will seek to compare the effect of corticosteroids with HI. **Conclusion:** There is no evidence that the use of HI in monotherapy is more effective and safe than the use of corticosteroids in monotherapy for the treatment of pediatric patients with MIS associated with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, Pediatrics; Systemic Inflammatory Response Syndrome, immunoglobulin, Health Technology Assessment; Adrenal Cortex Hormones.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha provocado una pandemia mundial que afecta a personas de todas las edades<sup>1</sup>. Desde de abril de 2020 se detectaron algunos niños y adolescentes con la COVID-19 que requerían de la atención de una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) a causa de una complicación que se caracterizaba por la hiperinflamación en múltiples órganos y tejidos<sup>2,3</sup>. Esta complicación ha sido denominada como el síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) asociado a la COVID-19 por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC)<sup>4</sup> y la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>5</sup>.

Reportes realizados en los Estados Unidos indicaban que, hasta mayo de 2020, la incidencia aproximada del SIM era de 2 por 100,000 personas, y más del 70% de los casos ocurrían en niños y adolescentes con obesidad o asma<sup>6-8</sup>. Además, la tasa de mortalidad de este síndrome hasta finales del 2020 fue del 1.9 %, que era hasta diez veces mayor que la tasa mortalidad descrita en la totalidad de la población pediátrica con la COVID-19<sup>9,10</sup>. Cabe resaltar que, después de la aprobación del uso de vacunas contra la COVID-19 para la población pediátrica, los indicadores de incidencia y mortalidad del SIM se redujeron considerablemente. En los Estados Unidos, entre el 14 de diciembre de 2020 al 31 de agosto de 2021, los CDC solo se han identificado 21 casos de SIM en niños y adolescentes que recibieron al menos una dosis de alguna vacuna contra la COVID-19, y de los cuales ninguno ha fallecido<sup>11</sup>.

En los pacientes con el SIM se reporta alta prevalencia de síntomas gastrointestinales (87 %), alteraciones cutáneas (73 %), neumonía y/o derrame pleural (56 %), alteraciones de la función cardíaca como la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (55 %), aneurismas de las arterias coronarias (22 %) y shock vasodilatador o cardiogénico (66 %)<sup>12</sup>. Cabe resaltar que estos síntomas o complicaciones ocurren aproximadamente de 2 a 4 semanas después de la infección con SARS-CoV-2<sup>9,12</sup>.

A nivel mundial no existe un protocolo de manejo estandarizado y usado universalmente para el SIM, pero la mayoría de pacientes son tratados con la inmunoglobulina humana (IH) y/o los corticoesteroides que tienen potenciales efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores<sup>9</sup>. La elección de estos tratamientos, se basan en la experiencia de manejo de la enfermedad de Kawasaki (EK), dado que comparte algunos síntomas o secuelas similares con el SIM que incluyen la fiebre, síntomas cutáneos, anomalías de la función cardíaca o los aneurismas de la arteria coronaria<sup>13</sup>. Sobre este punto, se reconoce que el 44.3 % de los pacientes con SIM cumplen con criterios diagnósticos completos o incompletos de la EK<sup>13</sup>. Es importante señalar que, en una revisión de la evidencia que menciona que entre el 2 % al 6 % de pacientes con enfermedades como la EK, la inmunodeficiencia primaria o la púrpura trombocitopénica idiopática, entre otras enfermedades, adquieren una insuficiencia renal aguda, neurodegeneración y eventos tromboembólicos tras el uso de la IH<sup>14</sup>. Por otro lado, una revisión sistemática mostró que el uso de corticoesteroides está relacionado a la reducción de la aparición posterior de anomalías de las arterias coronarias relacionadas en pacientes pediátricos con la EK, sin eventos adversos resultantes, ni mortalidad, comparado con otros tratamientos como la IH y el ácido acetilsalicílico<sup>15</sup>.

Desde el inicio de la pandemia, los pacientes pediátricos con la COVID-19 atendidos en el Perú, tienen disponible el uso de los corticoesteroides como tratamiento farmacológico; esta tecnología sanitaria es mencionada en la Norma técnica de atención y manejo clínico de

casos de COVID-19 y en el Listado de Bienes Esenciales para el Manejo y Tratamiento de la COVID-19 aprobado por el Ministerio de Salud <sup>16,17</sup>. Sin embargo, recientemente (3 de abril de 2022) el Ministerio de Salud de Perú (MINSA) ha recomendado el uso de la IH en pacientes con SIM mediante la Norma Técnica de Salud de diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con la COVID-19 y el SIM <sup>18</sup>. En ella, se propone el uso de la IH en monoterapia como tratamiento de primera línea para los casos con SIM que además cumplen con criterios diagnósticos completos o incompletos de la EK que se atienden en establecimientos de salud de Perú <sup>18</sup>. Reconociendo la importancia de conocer las consecuencias del uso de una tecnología sanitaria en una población vulnerable por la pediátrica, la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de la IH usada en monoterapia, en comparación con el uso de corticoesteroides, en pacientes en pediátricos con el SIM asociado a COVID-19.

## MÉTODOS

### Pregunta Clínica (PICO)

Para cumplir con el objetivo de la presente investigación, se desarrolló y validó una pregunta PICO (Tabla 1).

**Tabla 1. Pregunta en formato PICO**

Población	Pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 <sup>(1)</sup>
Intervención	Inmunoglobulina humana en monoterapia <sup>(2)</sup>
Comparador	Corticoesteroides
Desenlaces	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Necesidad de ventilación mecánica invasiva</li> <li>• Shock</li> <li>• Anormalidades de la función cardíaca</li> <li>• Aneurisma de arteria coronaria</li> <li>• Duración de estancia hospitalaria o UCIP</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul> Seguridad <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

<sup>(1)</sup> Criterios diagnóstico según la Organización Mundial de la Salud, los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos, o *The Royal College of Paediatrics and Child Health* ; referido a cualquier severidad.

<sup>(2)</sup> Administrado por vía intravenosa.

### Búsqueda de la evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática hasta el 16 de febrero de 2022, con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la IH en las bases de datos bibliográfica de *PubMed*, *The Cochrane Library* y *LILACS*. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web de grupos que realizan

evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la OMS, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la *National Institutes of Health (NIH)*, la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ)*, la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Ministerio de Salud de Perú (MINSA), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar alguno en curso o aún no publicado.

La selección de la evidencia se centró en GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con y sin metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Sin embargo, ante la ausencia de ECA fase III que respondan a la pregunta PICO de interés, el criterio de selección se amplió para poder incluir estudios observacionales que evalúen el uso la IH versus cualquier otro comparador.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios; el detalle de la selección de documentos se muestra en la Figura 1. Finalmente, se realizó una actualización de la búsqueda de la literatura en PubMed al 20 de abril para hallar nuevos documentos que respondan la pregunta PICO de la presente evaluación. Las estrategias de búsqueda se pueden encontrar en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Estrategias de búsqueda bibliográfica en bases de datos

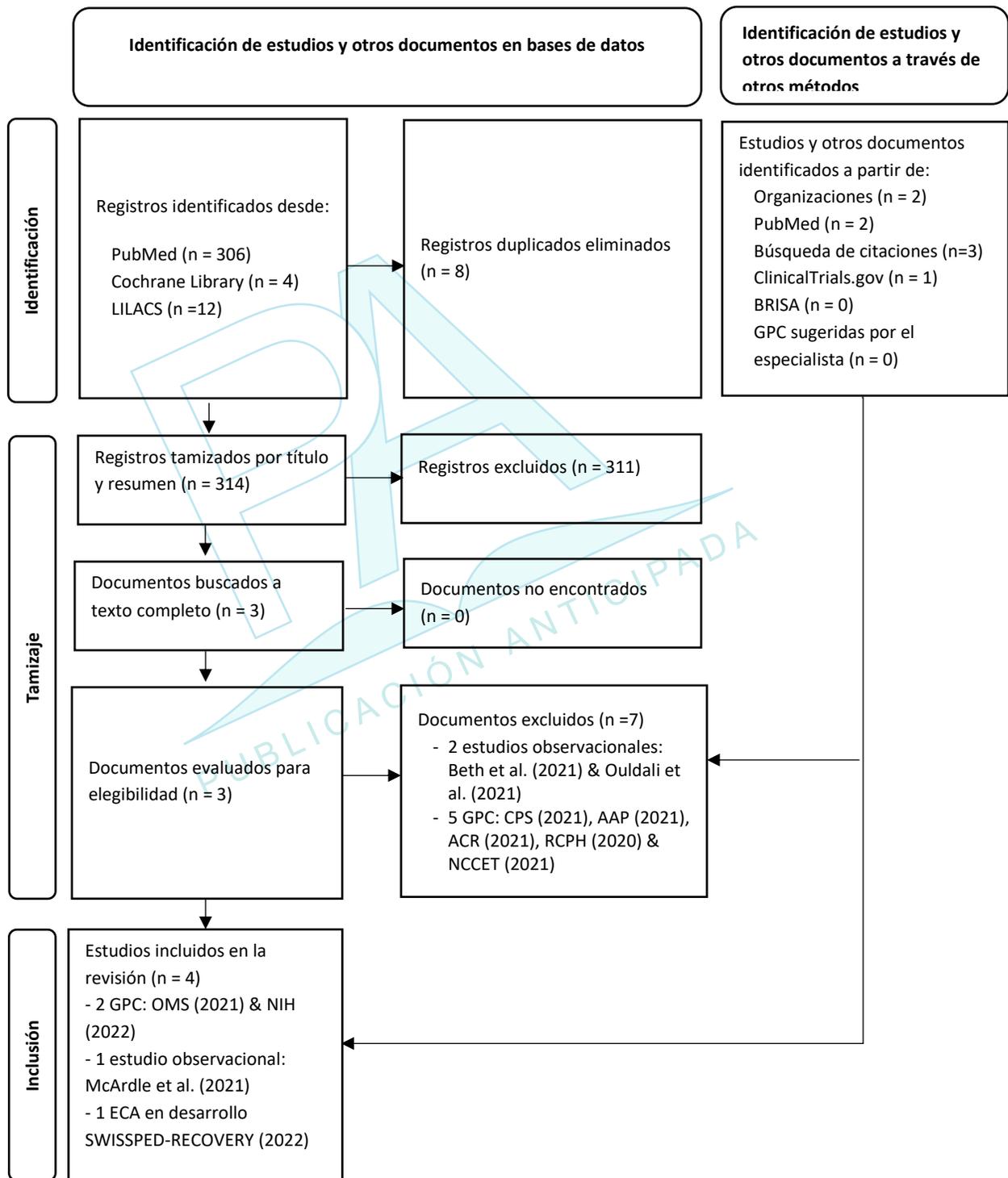
Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultado
PubMed	#1 <b>Fecha de búsqueda:</b> 20 de abril de 2022 (Pediatric Multisystem Inflammatory Disease, COVID-19 Related[Supplementary Concept] OR (Pediatric Multisystem*[tiab] OR Multisystem Inflammator*[tiab] OR PIMS OR Multi-System Inflammator*[tiab] OR MISC[tiab] OR MIS-C[tiab] OR PIMS[tiab] AND (Coronavirus[Mesh] OR SARS-CoV-2[Mesh] OR COVID-19[Mesh] OR COVID-19[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab])) AND (Immunoglobulins, Intravenous[Mesh] OR Intravenous Immunoglobulin*[tiab] OR IV Immunoglobulin*[tiab] OR Immune Globulin*[tiab] OR Intravenous Antiod*[tiab] OR IVIG[tiab] OR Flebogamma[tiab] OR Gamunex[tiab] OR Globulin[tiab] OR Intraglobin[tiab])	306
	#1 <b>Fecha de búsqueda:</b> 16 de febrero de 2022	12

		((Pediatric\$ OR Paediatric\$) AND (Multisystem\$ OR Multisistem\$ OR Multi-System\$ OR Multi-Sistem\$) OR PIMS OR MISC OR MIS-C OR PIMS) AND (MH Coronavirus OR MH SARS-CoV-2 OR MH COVID-19 OR COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR Corona\$) AND (MH Immunoglobulins, Intravenous OR Immunoglobulin\$ OR Inmunoglobulin\$ OR Imunoglobulin\$ OR IVIG OR Flebogamma OR Gamunex OR Globulin OR Intraglobin OR ((Intraven\$) AND (Antibod\$ OR Anticuerpo\$ OR Anticorpo\$))) [Words]	
Cochrane	#1	<b>Fecha de búsqueda:</b> 16 de febrero de 2022 (Pediatric NEAR/1 Multisystem*):ti,ab,kw	3
	#2	(Multisystem NEAR/1 Inflammator*):ti,ab,kw	37
	#3	PIMS:ti,ab,kw	129
	#4	(Multi-System NEAR/1 Inflammator*):ti,ab,kw	16
	#5	MISC:ti,ab,kw	67
	#6	MIS-C:ti,ab,kw	9
	#7	PIMS:ti,ab,kw	129
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	226
	#9	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	707
	#10	MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	694
	#11	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	1148
	#12	COVID-19:ti,ab,kw	8829
	#13	SARS-CoV-2:ti,ab,kw	344
	#14	SARS-CoV2:ti,ab,kw	77
	#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	8872
	#16	#8 AND #15	15
	#17	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	893
	#18	(Intravenous NEAR/3 Immunoglobulin*):ti,ab,kw	2047
	#19	(IV NEAR/3 Immunoglobulin*):ti,ab,kw	294
	#20	(Immune NEAR/1 Globulin*):ti,ab,kw	716
	#21	(Intravenous NEAR/3 Antibod*):ti,ab,kw	157
	#22	IVIG:ti,ab,kw	1504
	#23	Flebogamma:ti,ab,kw	30
	#24	Gamunex:ti,ab,kw	30
	#25	Globulin:ti,ab,kw	3841
	#26	Intraglobin:ti,ab,kw	6
	#27	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	5986
	#28	#16 AND #27	4

## RESULTADOS

En la presente evaluación se analizaron un total de cuatro documentos: dos guías de práctica clínica, un estudio observacional y un ECA fase III que se encuentra en curso (Figura 1).

**Figura 1. Flujograma de selección de la bibliografía encontrada.**



The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71  
 LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. OMS: Organización Mundial de la Salud; NIH = National Institutes of Health; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. (Page et al. 2021).

Asimismo, se excluyeron cinco GPC que no realizaron al menos una búsqueda de evidencia científica y no aplicaron un sistema de gradación para la fuerza de sus recomendaciones o el nivel de la evidencia incluida, y dos estudios observacionales que no respondían a la pregunta PICO planteada (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Lista de documentos excluidos después de la revisión a texto completo

Autor (año)	Título	Motivo de exclusión
The Canadian Paediatric Society (2021)	"Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (spring 2021 update)" <sup>19</sup>	No realizó al menos una búsqueda de evidencia científica y no aplicaron un sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.
American Academy of Pediatrics (2020)	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance <sup>20</sup>	No realizó al menos una búsqueda de evidencia científica y no aplicaron un sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.
Henderson et al. (2021)	"American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2" <sup>21</sup>	No realizó al menos una búsqueda de evidencia científica y no aplicaron un sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.
Royal College of Paediatrics and Child Health (2020)	"Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians" <sup>22</sup>	No realizó al menos una búsqueda de evidencia científica y no aplicaron un sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.
Navarro et al. (2021)	National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. "Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce" <sup>23</sup>	No realizó al menos una búsqueda de evidencia científica y no aplicaron un sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.
Son et al., (2021)	"Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes" <sup>24</sup> .	Se excluyó porque usó, como tratamiento comparador, la combinación de la IH con los corticoesteroides; en ese sentido, este estudio no responde a la pregunta PICO de interés.

Ouldali et al, (2021)	Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children” <sup>25</sup> .	Se excluyó porque usó, como tratamiento comparador, la combinación de la IH con los corticoesteroides; en ese sentido, este estudio no responde a la pregunta PICO de interés.
-----------------------	--	--

## Descripción y evaluación de la evidencia

### i) Guías de práctica clínica

#### Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021<sup>26</sup>

Se trata de la GPC sobre el tratamiento y manejo de la COVID-19 publicada por la OMS que en su actualización del 23 de noviembre de 2021 hacen recomendaciones específicas para el tratamiento de pacientes con la SIM. Para la elaboración de la GPC, se formó un panel multidisciplinario de expertos (23 clínicos y metodólogos) en la COVID-19 y 2 padres de pacientes que previamente tuvieron la COVID-19. Para el desarrollo de las recomendaciones se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos “COVID-19 - Literatura mundial sobre la enfermedad por coronavirus” hasta el 17 de junio de 2021.

El panel hace dos recomendaciones con respecto al tratamiento a los pacientes con SIM. En primer lugar, el panel sugiere el uso de corticosteroides en lugar de la IH para el tratamiento del SIM en pacientes pediátricos. En segundo lugar, para los pacientes con SIM con criterios completos o incompletos de la EK, el panel sugiere usar los corticosteroides combinado con el tratamiento estándar para la EK. Sobre este punto, en algunos países el tratamiento estándar de la EK consiste en el uso de la IH. Ambas recomendaciones son condicionales de certeza muy baja. Cabe resaltar que, según la metodología GRADE<sup>27</sup> para que una recomendación sea condicional el panel debe concluir que los efectos deseables del cumplimiento de una recomendación probablemente superen a los efectos indeseables. Además, para que la certeza de la evidencia sea muy baja el panel debe concluir que tiene muy poca confianza en los resultados reportados por el cuerpo de evidencia.

Para realizar las recomendaciones, la GPC incluyó en su cuerpo de evidencia 3 estudios de cohorte que se realizaron en población con SIM. Estos estudios hicieron las siguientes comparaciones: a) la IH en monoterapia vs. la IH combinada con un corticosteroide<sup>24,25,28</sup> y b) la IH en monoterapia vs. el corticoesteroide en monoterapia<sup>28</sup>.

El panel consideró que la evidencia es de certeza muy baja, debido al riesgo de sesgo (por la no aleatorización) y a la amplitud de los intervalos de confianza que cruzan el límite de la no significancia estadística de los tres estudios observacionales<sup>24,25,28</sup>. Cabe resaltar que, de los tres estudios incluidos en el cuerpo de evidencia de la GPC, solo un estudio hace la comparación entre el uso de la IH en monoterapia y el corticoesteroide en monoterapia que

es de interés para responder a la pregunta PICO de la presente ETS; por lo que la descripción y análisis crítico del estudio en mención, se presentarán más adelante.

Para justificar las recomendaciones condicionales de la GPC, el panel menciona que con el uso de los corticoesteroides se reporta menor cantidad de pacientes fallecidos y menor necesidad de brindar ventilación mecánica y soporte hemodinámico (20.5 %; indicador compuesto de las tres variables) comparado con el uso de la IH en monoterapia (20.9 %; indicador compuesto de las tres variables). Cabe resaltar que, estas diferencias no son estadísticamente significativas (el detalle del resultado se mostrará en la descripción individual del estudio observacional). Además, los miembros del panel mencionaron que sus propias experiencias clínicas con otras afecciones parecidas al SIM permiten considerar que los posibles daños de los corticoesteroides tienen menos importancia que los posibles beneficios; además que, con el uso de la IH hay efectos adversos potenciales como la hipervolemia. También el panel mencionó que, los corticosteroides como la metilprednisolona están ampliamente disponibles en todas las regiones del mundo y se encuentran en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS; mientras que, la IH no está disponible en todos los entornos y regiones de atención en salud. Asimismo, el panel menciona que algunos niños con SIM pueden cumplir simultáneamente con los criterios de diagnóstico para la EK, y el estándar de atención en muchas partes del mundo es usar la IH. El panel enfatizó la dificultad práctica de diferenciar las dos poblaciones, lo que llevó la sugerencia de usar el tratamiento estándar de la EK que involucra la IH, a pesar de la falta de evidencia directa de respaldo.

La GPC de la OMS presenta algunas fortalezas metodológicas que incluyen el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y la evaluación de las fortalezas y limitaciones los estudios incorporados en el cuerpo de evidencia. Sin embargo, algunos argumentos que usó la GPC para justificar sus recomendaciones condicionales no están respaldadas por la evidencia. En primer lugar, el panel menciona que en el cuerpo de evidencia menor número de fallecidos y menor necesidad de ventilación mecánica y de necesidad de soporte hemodinámico (variable compuesta) tras el uso de los corticoesteroides, en comparación con la IH; sin embargo, esta diferencia es de solo 0.4 puntos porcentuales (20.5 % de los que recibieron corticoesteroides y 20.9 % de los que recibieron la IH), y cuando los autores del estudio observacional<sup>28</sup> presentan los resultados del análisis reportan una razón de odds del 0.54, un intervalo de confianza al 95 % del 0.22 al 1.33 y un valor de p de 0.70, no encontrando así una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de soporte hemodinámico tras el uso del corticoesteroide comparado con la IH. En segundo lugar, el panel recurrió a sus experiencias clínicas en el manejo de otras afecciones parecidas al SIM para argumentar que los posibles daños asociados al uso de los corticoesteroides tienen menos importancia que los posibles beneficios y que con el uso de la IH hay EA potenciales como la hipervolemia, pero no consideraron pertinente usar la información del cuerpo de evidencia de la GPC, que indica que no habría diferencias en EA tras el uso de los corticoesteroides o la IH.

### **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: February 24, 2022<sup>29</sup>**

Se trata de la GPC dirigida al tratamiento y manejo de la COVID-19 publicada por la *NIH* que, en su actualización del 24 de febrero de 2022, hacen recomendaciones específicas para el tratamiento de pacientes con el SIM. Para la elaboración de la GPC, se formó un panel multidisciplinario de 47 expertos en el manejo de pacientes y/o desarrollo de pautas

de tratamiento de la COVID-19. Las recomendaciones de esta GPC se clasifican como: A = fuerte, B = moderado, o C = calificación opcional; mientras que, la evidencia se puede clasificar como: I = uno o más ensayos aleatorios sin limitaciones importantes, IIa = otros ensayos aleatorios o análisis de subgrupos de ensayos aleatorios, IIb = ensayos no aleatorizados o estudios observacionales de cohortes y III = opinión de expertos. La publicación de la GPC no presenta información del intervalo de tiempo donde se realizó la búsqueda bibliográfica ni las especificaciones de las estrategias de búsqueda.

El panel no recomienda el uso rutinario de monoterapia con IH para el tratamiento de SIM a menos que esté contraindicado el uso de corticoesteroides (clasificación de la recomendación A = fuerte; clasificación de la evidencia IIb = ensayos no aleatorizados o estudios observacionales de cohortes). Para estos pacientes, el panel recomienda usar la IH solo si es en combinación con dosis bajas a moderadas de los corticoesteroides (clasificación de la recomendación A = fuerte; clasificación de la evidencia IIb = ensayos no aleatorizados o estudios observacionales de cohortes).

Esta GPC incluyó 3 estudios observacionales en su cuerpo de evidencia, los cuales siguen un diseño de cohorte y se realizaron en población con SIM. Los 3 estudios compararon los resultados terapéuticos usando a) la IH en monoterapia vs. la IH combinada con un corticoesteroide <sup>24,25,28</sup> y b) la IH en monoterapia vs. el corticoesteroide en monoterapia <sup>28</sup>.

Como justificación a la recomendación, el panel hizo énfasis en que los estudios observacionales incluidos en su cuerpo de evidencia sugieren que la IH en combinación con los corticoesteroides se asocia con la reducción de la fiebre, menor necesidad de recibir tratamientos adicionales, recuperación más rápida de la función cardíaca y una estancia más corta en la UCIP en comparación con la monoterapia con la IH.

La presente GPC presenta algunas fortalezas metodológicas que incluyen el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y la descripción explícita de los métodos utilizados para formular las recomendaciones. Sin embargo, para la justificación de la recomendación de la GPC no se consideró la consistencia de los resultados en la recuperación de la función cardíaca y la estancia en la UCIP tras el uso de la IH combinada con los corticoesteroides comparado con la IH en monoterapia reportados en su cuerpo de evidencia. Por un lado, de los dos estudios que compararon la recuperación cardíaca bajo estos esquemas terapéuticos, solo un estudio <sup>24</sup> encontró que con la terapia combinada hay mayor recuperación de la función cardíaca que con la IH en monoterapia, mientras que el otro estudio <sup>28</sup> no encontró tal diferencia; de esta manera, se observan resultados contradictorios. Por otro lado, hay incertidumbre sobre la consistencia del resultado que indica que los pacientes que son tratados con la IH combinado a los corticoesteroides tienen menor estancia en la UCIP, comparado con la monoterapia con la IH, puesto que solo un estudio observacional reporta ese desenlace <sup>25</sup>.

Asimismo, la GPC de la *NIH* no consideró pertinente recopilar información de otros desenlaces clínicamente relevantes como la mortalidad y necesidad de ventilación

mecánica que se puede encontrar en su cuerpo de evidencia. Así, el único estudio que reportó mortalidad y necesidad de ventilación mecánica, no encontró diferencias tras el uso de la IH con los corticoesteroides vs la IH en monoterapia.

Finalmente, la GPC no consideró el análisis correspondiente a la comparación de resultados terapéuticos tras el uso de la IH en monoterapia y los corticoesteroides en monoterapia que es de interés para la presente ETS y que lo reporta el artículo de McArdle<sup>28</sup>.

## ii. Estudios observacionales

### **McArdle et al, 2021. “Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children”**

<sup>28</sup>

Se trata de un estudio observacional multicéntrico con diseño de cohorte retrospectiva que tuvo como objetivo comparar los resultados terapéuticos de 3 grupos de pacientes con el SIM asociado a COVID-19 que recibieron un esquema de tratamiento inicial diferente. Los tres esquemas terapéuticos iniciales fueron: a) la IH en monoterapia (n = 246), b) el corticoesteroide en monoterapia (n= 99) y c) la combinación de la IH y el corticoesteroide (n = 208). El esquema terapéutico inicial se definió como el primer tratamiento brindado en el primer día de seguimiento, y los resultados posteriores se definieron en relación con este inicio.

Se reclutó la información, de manera retrospectiva, de pacientes con SIM asociado a COVID-19, desde el 20 de junio de 2020 hasta el 24 de febrero de 2021 en 81 hospitales ubicados en 34 países. No hubo criterios de exclusión para pacientes que cumplieran con las definiciones de SIM asociado a COVID-19 de la OMS o de los CDC.

El presente estudio observacional, tuvo dos desenlaces primarios. El primero fue un desenlace compuesto de la necesidad de soporte inotrópico o ventilación (invasiva o no invasiva) en cualquier momento a partir del segundo día posterior al inicio del tratamiento o muerte en cualquier momento; este desenlace fue operacionalizado como una variable categórica dicotómica. El segundo desenlace fue la mejoría en el día 2 de seguimiento definido como la reducción en la gravedad de la enfermedad en una escala ordinal de siete puntos entre el día 0 y el día 2; esta variable también fue operacionalizada de manera categórica dicotómica. Sobre este último desenlace, los niveles de gravedad de la enfermedad de peor a menor fue definido por el equipo de investigación y fueron los siguientes: a) recepción de ventilación mecánica y soporte inotrópico, b) recepción de ventilación mecánica sola, c) recepción de soporte inotrópico solo, d) recepción de oxígeno solo, e) sin terapia de apoyo con un nivel de proteína C reactiva de 50 mg por litro o más, f) sin terapia de apoyo con un nivel de proteína C reactiva de menos de 50 mg por litro y g) alta hospitalaria. Dentro de los desenlaces secundarios se encuentran la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, disfunción ventricular izquierda y la aneurisma de la arteria coronaria. Para el análisis de los resultados, los investigadores ajustaron algunas

variables confusoras (que incluyen edad, sexo, peso para la edad z-score mayor a 2, antecedentes médicos significativos, días desde fiebre al ingreso, entre otras) mediante el método de la ponderación de la probabilidad inversa de tratamiento. Los investigadores señalaron que, con este ajuste buscaban equiparar las probabilidades de recibir los tratamientos, que en principio dependían de la gravedad de enfermedad.

Con respecto a las características iniciales, la mediana de edad de los pacientes que recibieron la IH como tratamiento inicial fue de 7.0 años (rango intercuartil [RIQ] = 3.7-11.0), y la mediana de edad de los que recibieron el corticoesteroide fue de 8.8 años (RIQ = 5.0-12.0). También, de los pacientes que recibieron la IH, el 15 % tuvieron una PCR positiva para el SARS-CoV-2, y el 43 % cumplían con todos los criterios diagnósticos de la EK en el inicio del seguimiento del estudio. Mientras que, de la totalidad de los pacientes que recibieron el corticoesteroide, el 27 % dio como positivo a la infección con el SARS-CoV-2 en prueba PCR y el 43 % cumplían con todos los criterios diagnósticos de la EK en el inicio del seguimiento del estudio.

Para realizar el análisis, los investigadores excluyeron 50 pacientes (9 %) provenientes de la totalidad de la población, ya que recibieron inmunomoduladores antes del traslado al hospital donde comenzó el seguimiento del paciente. Con esta exclusión, el grupo que recibió la IH como tratamiento inicial estuvo conformado por 217 pacientes y el grupo que recibió el corticoesteroide como tratamiento inicial estuvo conformado por 89 pacientes. De los pacientes que ingresaron al análisis, 114 (52.5 %) de los 217 que recibieron la IH como tratamiento inicial y 49 (55.1 %) de los 89 que recibieron el corticoesteroide, tuvieron que recibir un tratamiento adicional desde el siguiente día de iniciado el seguimiento por razones clínicas no detalladas. Los tratamientos adicionales consistieron en añadir o usar más dosis de la IH o corticoesteroides, o añadir anti-IL6, anti-TNF u otro inmunomodulador. Es importante mencionar que, tras la inclusión de los tratamientos adicionales, la mediana de días del uso de corticoesteroides del grupo que recibió la IH como tratamiento inicial fue de 4 días (RIQ= 3.0 – 6.5) y del grupo que recibió el corticoesteroide como tratamiento inicial fue de 7 días (RIQ= 4.0 – 10.0).

Sobre los resultados primarios, no hubo diferencias en los resultados de la evaluación compuesta de la necesidad de soporte inotrópico o ventilación (invasiva o no invasiva) en cualquier momento a partir del segundo día posterior al inicio del tratamiento o muerte en cualquier momento del estudio (razón de odds ajustado [ROA] = 0.54, intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %] = 0.22 – 1.33, valor de  $p = 0.70$ ), ni en la mejoría en el día 2 después de iniciado el tratamiento (ROA = 0.93, IC 95 %: 0.43 – 2.04; valor de  $p = 1.00$ ) entre los pacientes con el SIM asociado a COVID-19 que recibieron la IH y los que recibieron el corticoesteroide como terapia inicial. Sobre los resultados secundarios, tampoco hubo diferencias estadísticas en la mortalidad (ROA = 2.64, IC 95 %: 0.36 – 19.58; sin reporte de valor de  $p$ ), necesidad de ventilación al día 2 o posterior de tratamiento (ROA = 0.83, IC 95 %: 0.28 – 2.49; sin reporte de valor de  $p$ ), disfunción ventricular izquierda (ROA = 1.92, IC 95 %: 0.79 – 4.67; sin reporte de  $p$  valor) y aneurismas de la arteria coronaria (ROA = 0.95, IC 95 %: 0.24 – 3.74; sin reporte de valor de  $p$ ) entre los dos grupos en comparación.

Finalmente, se reportaron EA en 16 de 411 pacientes (4 %) que recibieron corticoesteroides en cualquier combinación y en 9 de 408 (2 %) que recibieron la IH en cualquier combinación (riesgo relativo = 1.76, IC 95 %: 0.79 al 3.95, valor de  $p = 0.22$ ); aunque no se dan detalles sobre los tipos de EA reportados. Por otro lado, los autores del presente estudio observacional, no presentaron los resultados principales o secundarios para los pacientes con SIM que cumplen con criterios completos o incompletos de la EK.

El estudio observacional presenta limitaciones metodológicas que reducen la validez de los resultados. En primer lugar, debido al diseño observacional del estudio, no se puede estimar la relación causa-efecto del uso de la IH para el tratamiento del SIM en los desenlaces de interés de la presente ETS. Si bien, los autores controlaron algunas variables en su modelo de regresión, esto no garantiza la eliminación del efecto confusor de algunas variables no controladas. Al no realizar la aleatorización de los participantes a un esquema de tratamiento, es probable la presencia de sesgo oculto por confusión no medida. Algunas de estas variables no incluidas en el análisis ajustado son los antecedentes de obesidad y asma del paciente, o el diagnóstico simultáneo de la EK.

En segundo lugar, aparte de no poder identificar causalidad por las propias limitaciones metodológicas de un estudio observacional, tampoco se podría identificar una asociación entre el uso de los esquemas terapéuticos iniciales con los desenlaces reportados en el estudio. Esto sucede porque más del 50 % de los pacientes de cada grupo, recibió un tratamiento adicional desde el siguiente día de iniciado el seguimiento. Este tratamiento adicional podría darse añadiendo o usando más dosis de la IH o corticoesteroides, o añadiendo anti-IL6, anti-TNF u otro inmunomodulador; de esta manera, las medianas de días de uso de corticoesteroides en los pacientes que recibieron la IH como terapia inicial y de los pacientes que recibieron los corticoesteroides como terapia inicial, solo se diferencian en tres días.

En tercer lugar, en el protocolo anexo a la publicación del estudio se menciona que, el resultado del cálculo de tamaño de muestra indicaba que se requería de 868 participantes, como mínimo, para responder los objetivos primarios; en ese escenario, el estudio solo recolectó la información de 651 pacientes en total, por lo que el estudio pudo tener potenciales problemas para detectar una diferencia práctica entre los grupos de comparación, si es que esta realmente existía.

Finalmente, los autores del estudio observacional no mencionaron el proceso de elaboración o validación de la escala para medir la mejoría en el día 2 de tratamiento que es uno de sus resultados primarios, por lo que existe incertidumbre sobre si tal instrumento tuvo la capacidad de cuantificar de forma significativa y adecuada el desenlace clínico (mejoría en el día 2) para el cual fue diseñado.

### **iii. Ensayo clínicos fase III en curso o aún no publicados en ClinicalTrials.gov**

### **Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) in Children With PIMS-TS in Switzerland (SWISSPED-RECOVERY): NCT04826588.**

Se trata de un ECA fase III que se encuentra en fase de enrolamiento de participantes. Tiene proyectado el enrolamiento 75 pacientes menores de 18 años con el SIM en Suiza. Se comparará tres tratamientos: a) el uso del corticoesteroide metilprednisolona de 2 mg/kg por vía intravenosa durante tres días, b) el mismo corticoesteroide, pero de 10 mg/kg por vía intravenosa durante tres días, y c) el uso de la IH. El resultado primario a evaluar será la estancia hospitalaria y los resultados secundarios incluyen la evaluación de la mortalidad, necesidad de terapia de reemplazo renal, resultados cardiacos a largo plazo, eventos tromboticos, resultados neurológicos a largo plazo y la necesidad de ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea. El tiempo de seguimiento de estudio será de 6 meses. La fecha estimada de finalización del estudio es en julio de 2022.

### **DISCUSIÓN**

El objetivo de la presente ETS elaborado por el equipo del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud – Perú fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la IH usada en monoterapia en población pediátrica con el SIM. La evidencia incluida se limita a dos GPC, un estudio observacional y un ECA fase III en curso, de los cuales ninguno puede dar evidencia de eficacia y seguridad del uso de la IH para el tratamiento del SIM en niños y adolescentes.

La GPC de la OMS <sup>26</sup> recomienda, de manera condicional, el uso de los corticoesteroides más la terapia de soporte, en lugar de la terapia de soporte con o sin la IH, para el tratamiento de los pacientes pediátricos con SIM asociado a COVID-19. Aunque, para estos pacientes, que también cumplan con los criterios diagnósticos de la EK, recomienda de manera condicional, el tratamiento con corticoesteroides más el tratamiento estándar para la EK. Cabe resaltar que, en algunos países, la terapia para esta enfermedad consiste en el uso de la IH. El panel que elaboró la GPC de la OMS menciona que, la evidencia incluida es de certeza muy baja y para justificar las recomendaciones condicionales se apoyó en la reducción de los indicadores de mortalidad, necesidad de ventilación mecánica y soporte hemodinámico con el uso de los corticoesteroides comparado con la IH reportada en su cuerpo de evidencia; pero esta diferencia no es estadísticamente significativa por lo que podría darse debido al azar.

De la misma manera, la GPC de la NIH <sup>29</sup> no recomienda el uso rutinario de monoterapia con IH para el tratamiento de SIM asociado a COVID-19 a menos que esté contraindicado el uso de corticoesteroides (recomendación fuerte); aunque, sí recomienda usar la IH en combinación con dosis bajas a moderadas de corticoesteroides para niños hospitalizados con SIM asociado a COVID-19 (recomendación fuerte). Cabe resaltar que, la recomendación del uso de la IH combinado con los corticoesteroides es justificada bajo la premisa de que este esquema terapéutico podría aumentar la probabilidad de recuperación de la función cardiaca y menor estancia en UCIP comparado con la IH en monoterapia, pero el cuerpo de la evidencia no asegura la consistencia de estos resultados ya sea por observar resultados contradictorios sobre el desenlace de recuperación de la función cardiaca o porque solo un estudio explora el desenlace de estancia en UCIP. Además, la GPC no consideró el análisis correspondiente a la comparación de resultados terapéuticos tras el uso de la IH y los corticoesteroides en algunos desenlaces de interés como

mortalidad, necesidad de ventilación mecánica invasiva, anomalías de la función cardíaca, aneurisma de coronarias y EA.

El único estudio que compara los resultados terapéuticos tras el uso de la IH con los corticoesteroides para el tratamiento del SIM pediátricos tiene un diseño observacional y fue publicado por McArdle <sup>28</sup> y no encontró diferencias entre las dos tecnologías sanitarias en desenlaces relevantes para la presente ETS que incluyen la mortalidad, necesidad de recibir ventilación mecánica, deterioro de la función cardíaca, aneurisma y EA. Es importante mencionar que, por las propias limitaciones del diseño observacional, este estudio no puede brindar información de eficacia y seguridad de la IH para el tratamiento de pacientes pediátricos con SIM asociado a COVID-19. Además, más del 50 % de los pacientes que recibieron la IH o los corticoesteroides como terapia inicial, tuvieron que recibir un tratamiento adicional desde el día 2 de seguimiento; por lo que los resultados finales no podrían asociarse con el tratamiento inicial recibido. Asimismo, según el cálculo de tamaño de muestra, este estudio no tuvo la potencia estadística mínima necesaria para detectar una diferencia estadística si es que realmente existía. Finalmente, los autores del estudio observacional, no presentaron los resultados principales o secundarios para los pacientes con SIM que cumplen con criterios completos o incompletos de la EK.

La información sobre los EA tras el uso de la IH y los corticoesteroides en población pediátrica con SIM se limita a los resultados del estudio observacional de McArdle <sup>28</sup> que no encontró diferencias entre los dos esquemas terapéuticos. Es importante señalar que, el uso de la IH no estaría libre de EA. El estudio de McArdle <sup>28</sup> identificó que el 2 % de los pacientes que recibieron la IH tuvo EA, que va de la mano con lo reportado en una revisión de la evidencia que menciona que entre el 2 % al 6 % de pacientes con enfermedades clínicamente similares al SIM como la EK, la inmunodeficiencia primaria o la púrpura trombocitopénica idiopática, adquieren una insuficiencia renal aguda, neurodegeneración y eventos tromboembólicos tras el uso de la IH <sup>14</sup>. De esta manera, aunque el estudio de McArdle no describe el tipo de EA que se reportaron en su estudio descriptivo, es posible que tras el uso de la IH también se puedan reportar casos de insuficiencia renal aguda, neurodegeneración o eventos tromboembólicos en pacientes pediátricos con el SIM asociado a COVID-19. Cabe resaltar que estos EA son advertidos por las fichas técnicas de la IH aprobadas por DIGEMID, aunque mencionando que sus apariciones son muy infrecuentes <sup>30-33</sup>. Por otro lado, una RS mostró que el uso de corticoesteroides está relacionado a la reducción de la aparición posterior de anomalías de las arterias coronarias relacionadas en pacientes pediátricos con la EK, sin eventos adversos resultantes (ningún evento de 737 participantes) ni mortalidad (ningún evento en 915 participantes), comparado con otros tratamientos como la IH y el ácido acetilsalicílico <sup>15</sup>.

De esta manera, hasta la fecha 20 de abril de 2022 no se encuentra disponible algún ECA que evalúe la eficacia y seguridad de la IH en pacientes pediátricos con el SIM asociado a COVID-19. La única evidencia que permite contestar la pregunta PICO se limita a un estudio observacional que no encontró beneficios adicionales del uso de la IH en monoterapia comparado con los corticoesteroides en monoterapia donde el 43 % de los participantes cumplían con criterios completos o incompletos de la EK. Por consiguiente, no se justificaría el uso de la IH en monoterapia como tratamiento de primera línea en la población pediátrica con el SIM; sin embargo, el MINSa desde el 3 de abril de 2022 recomienda el uso de la IH en pacientes pediátricos con el SIM a través de una Norma Técnica Nacional <sup>18</sup>.

Cabe resaltar que, se ha identificado un ECA fase III (RECOVERY) que se encuentra en proceso de reclutamiento de participantes, y buscará comparar el efecto del corticoesteroide metilprednisolona (en dosis de 10 mg/kg y 2 mg/kg) con la IH en la

mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, duración de estancia hospitalaria, deterioro de la función cardíaca y aneurisma en pacientes con SIM. Es necesario estar a la expectativa de la publicación de los resultados de RECOVERY en curso, que permita concluir sobre la eficacia y seguridad de la IH en monoterapia.

La presente ETS tiene algunas limitaciones. Aplicando la estrategia de búsqueda bibliográfica anteriormente descrita, solo se encontró un estudio primario que usó el diseño descriptivo; dado que el análisis del efecto de la IH en los resultados terapéuticos en la población de interés no proviene de estudios aleatorios, no se tendría certeza de los beneficios de la IH. Otra limitación es que para la selección de evidencia de esta ETS no se contempló la búsqueda en otras bases de datos bibliográficos que no sean PubMed, Cochrane Library o LILACS, por lo que pudieran existir otros estudios publicados que respondan a la pregunta PICO y que no estén incluidos en la presente revisión. Asimismo, para la búsqueda de los ECA que aún se encuentran en desarrollo o aún no publicados en la página de ClinicalTrials.gov, no se realizó el proceso de revisión por pares por lo tanto existe riesgo de no haber incluido alguno no contemplado para esta ETS.

## Conclusión

A la fecha 20 de abril del 2022, se concluye que no hay evidencia de que el uso de la IH en monoterapia sea más eficaz o segura que el uso de corticoesteroides para el tratamiento del SIM. Esto considerando que no hay un ECA que evidencie la eficacia y seguridad de la IH en manejo de este síndrome y que un estudio observacional no encontró diferencias entre el uso de la IH y los corticoesteroides en la necesidad de recibir ventilación mecánica, necesidad de recibir inotrópicos, deterioro de la función cardíaca, aneurisma y EA. Se espera una actualización de esta ETS donde se añada los resultados reportados por el ECA fase III RECOVERY que comparará los resultados terapéuticos tras el uso de la IH con los corticoesteroides en pacientes pediátricos con el SIM. Dicha actualización estará disponible en la página web del IETSI: <https://ietsi.essalud.gob.pe/reportes-covid-evaluacion-tecnologica/>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Marzano AV, Cassano N, Moltrasio C, Verdoni L, Genovese G, Vena GA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. *Dermatology*. 2022;238(1):1. doi:10.1159/000515449
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
3. Bohn MK, Yousef P, Steele S, Sepiashvili L, Adeli K. MultiInflammatory Syndrome in Children: A View into Immune Pathogenesis from a Laboratory Perspective. *J Appl Lab Med*. 2022;7(1):311-321. doi:10.1093/JALM/JFAB114
4. CDC. Reporting Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Published online 2020. Accessed March 5, 2022. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>

5. OMS. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. OMS; 2020 [Cited 2022 april 05]. Available from: <https://bit.ly/3H6yRrt>
6. Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;49:148. doi:10.1016/J.AJEM.2021.05.076
7. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347-358. doi:10.1056/NEJMOA2021756
8. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):669-677. doi:10.1016/S2352-4642(20)30215-7
9. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(5):837-848. doi:10.1002/PPUL.25245
10. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Mazzillo L, Ardila IJ, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1-12. doi:10.1186/S12887-021-02974-9/TABLES/4
11. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM, et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12–20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;0(0). doi:10.1016/S2352-4642(22)00028-1
12. Aronoff SC, Hall A, del Vecchio MT. The Natural History of SARS-Cov-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2020;9(6):746–51. doi:10.1093/jpids/piaa112/5905175
13. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 2021;143(1):78-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836

14. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(3):S1-S46. doi:10.1016/J.JACI.2016.09.023
15. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RMR. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(1). doi:10.1002/14651858.CD011188.PUB2
16. MINSA. Resolución Ministerial N° 315-2020-MINSA [Internet]. Ministerio de Salud; 2020 [citado el 25 de Marzo del 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3UvTQXL>
17. MINSA. Documento técnico de atención y manejo clínico de casos de COVID-19. Resolución Ministerial N° 139-2020-MINSA [Internet]. Ministerio de salud; 2020 [citado el 25 de Marzo del 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3OZakq8>
18. MINSA. Resolución Ministerial N° 282-2022-MINSA - Gobierno del Perú [Internet]. Ministerio de salud; 2022 [citado el 25 de Marzo del 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3XUnuZy>
19. CPS. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (spring 2021 update). The Canadian Paediatric Society [Internet]. 2021 [cited 2022 March 25]. Available from: <https://bit.ly/3XUrTf6>
20. AAP. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2022 [Cited 2022 March 05]. Available from: <https://bit.ly/3Fq9cZt>
21. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):e13-e29. doi:10.1002/ART.41616
22. RCPCH. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians [Internet]. RCPCH; 2020 [Cited 2022 March 05]. Available from: <https://bit.ly/3VQNCTu>
23. Navarro D, Tendal B, Tingay D, Vasilunas N, Anderson L, Best J, et al. Guideline summary Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Medical Journal of Australia*. 2021;216(5):255–63. doi:10.5694/mja2.51305
24. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa2102605.

25. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021;325(9):855-864. doi:10.1001/JAMA.2021.0694
26. OMS. Living guidance for clinical management of COVID-19 [Internet]. World Health Organization; 2022 [Cited 2022 April 05]. Available from: <https://bit.ly/3Upb3C4>
27. Malmivaara A. Methodological considerations of the GRADE method. *Ann Med*. 2015;47(1):1. doi:10.3109/07853890.2014.969766
28. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):11-22. doi:10.1056/NEJMOA2102968
29. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health; 2022 [Cited 2022 April 06]. Available from: <https://bit.ly/3UrwFh7>.
30. DIGEMID. Hizentra 20%. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas>.
31. DIGEMID. I.V. Globulin ® SN 50mg/mL. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas>.
32. DIGEMID. Privigen 10 %. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas>.
33. DIGEMID. Immunorel® 5%. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas>.

