



## REPORTE BREVE N° 02-2022



### EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19



*Última actualización: Marzo, 2022*

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19****EQUIPO REDACTOR**

- 
1. Eric Ricardo Peña Sanchez – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
  2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
  3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
  4. Ricardo Abraham Gálvez Arévalo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
  5. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
- 

**CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

**CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 02-2022: Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana en pacientes pediátricos con el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. Lima, Perú: IETSI - EsSalud; 2022.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19****1. 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 (Marzano et al., 2022). Desde abril de 2020 se detectaron algunos niños y adolescentes con la COVID-19 que requerían de 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 (Bohn et al., 2022; Riphagen et al., 2020). Esta complicación ha sido denominada como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-N) asociado a la COVID-19 por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades<sup>1</sup> de los Estados Unidos ([CDC]; CDC 2020) y la Organización Mundial de la Salud <sup>2</sup>([OMS]; OMS 2020).



El SIM-N asociado a la COVID-19 tiene muy baja incidencia, pero aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos con la COVID-19. Se desconoce la incidencia de este síndrome a nivel mundial, pero en los Estados Unidos, hasta mayo de 2020, la incidencia aproximada era 2 por 100,000 personas, y más del 70 % de los casos ocurrían en niños y adolescentes con obesidad o asma (Davies et al., 2020; Dufort et al., 2020; Gottlieb et al., 2021). La tasa de mortalidad del SIM-N asociado a la COVID-19 hasta finales del 2020 fue del 1.9 %, que era hasta diez veces mayor que la tasa de mortalidad descrita en la totalidad de la población pediátrica con la COVID-19 (Acevedo et al., 2021; Yasuhara et al., 2021). Cabe resaltar que, entre el 14 de diciembre de 2020 y el 31 de agosto de 2021 solo se han identificado a 21 casos del SIM-N asociado a COVID-19 en niños y adolescentes que recibieron al menos una dosis de alguna vacuna contra la COVID-19, y de los cuales ninguno ha fallecido (Yousaf et al., 2022).



En los pacientes con el SIM-N asociado a COVID-19, 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 %) (Aronoff et al., 2020). Cabe resaltar que estos síntomas o complicaciones ocurren aproximadamente de 2 a 4 semanas después de la infección con SARS-CoV-2 (Aronoff et al., 2020; Yasuhara et al., 2021).

<sup>1</sup> Criterios diagnósticos de SIM-C según los CDC: edad = menor de 21 años; fiebre = más de 24 horas; clínica = hospitalización y afectación de múltiples órganos; inflamación = proteína C reactiva, tasa de sedimentación eritrocítica, dímero D, ferritina, ácido láctico deshidrogenasa, IL-6 o neutrófilos elevados o linfocitos reducidos o albúmina baja; SARS-CoV-2= positivo o probable exposición dentro de las 4 semanas anteriores al inicio de los síntomas.

<sup>2</sup> Criterios diagnósticos de SIM-C según OMS: edad= menor de 19 años; fiebre = 3 días o más; clínica = al menos 2 eventos de: a) erupción, conjuntivitis o inflamación mucocutánea, b) hipotensión o shock, c) compromiso cardíaco, d) coagulopatía, o d) síntomas gastrointestinales; inflamación = proteína C reactiva y tasa de sedimentación eritrocítica elevada; SARS-CoV-2= positivo o probable exposición al virus.

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

Actualmente, no existe un protocolo de manejo estandarizado y usado universalmente para el SIM-N asociado a COVID-19, pero la mayoría de los pacientes son tratados con la inmunoglobulina humana (IH) y/o los corticoesteroides que tienen potenciales efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (Yasuhara et al., 2021). La elección de estos tratamientos, se basan en la experiencia de manejo de la enfermedad de Kawasaki (EK) (Alsaied et al., 2021). Esto sucede porque esta enfermedad comparte algunos síntomas o secuelas similares con el SIM-N asociado a COVID-19 que incluyen la fiebre, síntomas cutáneos, anormalidades de la función cardíaca o los aneurismas de la arteria coronaria; de hecho, el 44.3 % de los pacientes con SIM-N asociado a COVID-19 cumplen con los criterios diagnósticos de la EK (Alsaied et al., 2021).

El manejo de los pacientes pediátricos con el SIM-N asociado a la COVID-19 por parte de los especialistas de EsSalud, ha consistido en el manejo oxigenatorio, pronación y el uso de corticoesteroides. Dado que también se propone a la IH como terapia de este síndrome, el presente reporte breve tuvo como objetivo analizar su eficacia y seguridad en pacientes con SIM-N asociado a la COVID-19. Para guiar esta evaluación se ha formulado la siguiente pregunta PICO.

**Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista.**

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población</b>    | Pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Intervención</b> | Inmunoglobulina humana <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Comparador</b>   | Mejor terapia de soporte <sup>(3)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Desenlaces</b>   | 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 coronarias</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 OMS o CDC; referido a cualquier severidad.

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

<sup>3)</sup> Soporte oxigenatorio, pronación, corticoesteroides.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LA INMUNOGLOBULINA HUMANA



La IH se elabora con anticuerpos que se extraen de la sangre de donantes sanos y, por sus mecanismos de acción, tiene potenciales efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (NIH, 2020). Sus mecanismos de acción consisten en la modulación de la expresión y función de los receptores Fc, la interferencia con la activación del complemento y la red de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, la provisión de anticuerpos anti idiotípicos y la modulación de la activación, diferenciación y funciones efectoras de las células T y B (Bayry et al., 2003; Williams et al., 2020). Estos mecanismos de acción simulan las funciones de las inmunoglobulinas circulantes en el mantenimiento de la tolerancia a la homeostasis inmunitaria propia en individuos sanos (Bayry et al., 2003).



La mayoría de los eventos adversos (EA) identificados con el uso de la IH en población pediátrica son leves pero frecuentes, llegando a ocurrir en el 40 % de los pacientes, e incluyen la fiebre, escalofríos, sofocos, dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor torácico, broncoespasmo, náuseas, mialgias, meningitis aséptica (Guo et al., 2018). Sin embargo, se reportan EA serios como la insuficiencia renal aguda, neurodegeneración y eventos tromboembólicos, entre el 2 % al 6 % de pacientes de cualquier edad con enfermedades como la EK, la inmunodeficiencia primaria o la púrpura trombocitopénica idiopática, entre otras, tras el uso de la IH (Perez et al., 2017).



En el Perú, la IH tiene registros sanitarios con vigencias prorrogadas (Tabla 2), aprobados por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas ([DIGEMID]; DIGEMID, 2022). Las fichas técnicas de la IH aprobadas por DIGEMID mencionan que esta tecnología está indicada como tratamiento inmunomodulador para la púrpura trombocitopénica inmune, el síndrome de Guillain-Barre y la EK (DIGEMID, 2017a, 2017b, 2020a, 2020b). En el Petitorio Farmacológico de EsSalud (hasta resolución N° 10-2022), se menciona que la IH está indicada para una amplia gama de enfermedades, pero no para el tratamiento del SIM-N asociado a la COVID-19, ni para la EK (EsSalud, 2022); cabe resaltar que los protocolos de tratamiento de la EK son usados como referencia para el manejo del SIM-N asociado a la COVID-19 (Yasuhara et al., 2021). Por otro lado, la IH no es mencionado dentro del Norma técnica de atención y manejo clínico de casos de COVID-19 ni del Listado de Bienes Esenciales para el Manejo y Tratamiento de la COVID-19 aprobado por el Ministerio de Salud (MINSA, 2020b, 2020a).

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

**Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de la inmunoglobulina humana en Perú.**

| N° | Registro sanitario | Nombre                          | Titular                    | Precio unitario (₺)                                 | Fecha de vencimiento |
|----|--------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| 1  | BE00760            | Immunorel® 5% (*)               | Droguería MK Lab S.A.C.    | S/ 570.00 precio mínimo – S/ 2,360.12 precio máximo | 22/10/2020(†)        |
| 2  | BE00833            | Privigen 10 % (*)               | Mega Labs LATAM S.A.       | S/ 5,601.62                                         | 02/01/2017(†)        |
| 3  | BE00880            | I.V. Globulin®. SN 50 mg/mL (*) | Laboratorios AC Farma S.A. | S/ 615.00 precio mínimo – S/ 4,189.50 precio máximo | 24/08/2017(†)        |
| 4  | BE01010            | Hizentra 20 % (**)              | Mega Labs LATAM S.A.       | -                                                   | 31/07/2020(†)        |

(\*) Forma farmacéutica = solución inyectable; presentación = caja frasco de 50 ml en 1 unidad.

(\*\*) Forma farmacéutica = solución inyectable; presentación = caja frasco de 20 ml en 1 unidad.

(₺) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 19 de marzo de 2022. No se encontró información sobre el costo del Hizentra 20%.

(†) La vigencia del registro sanitario de la IH se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de DIGEMID; revisado el 19 de marzo de 2022 en <https://www.digemid.minsa.gob.pe>.

## 3. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva, 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.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica 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 GPC, ETS, RS o ECA fase III que respondan a la pregunta PICO de interés, los criterios de selección se ampliaron para poder incluir otros tipos de estudios (ECA fase II y estudios observacionales) que evalúen el uso la IH versus cualquier otro comparador.

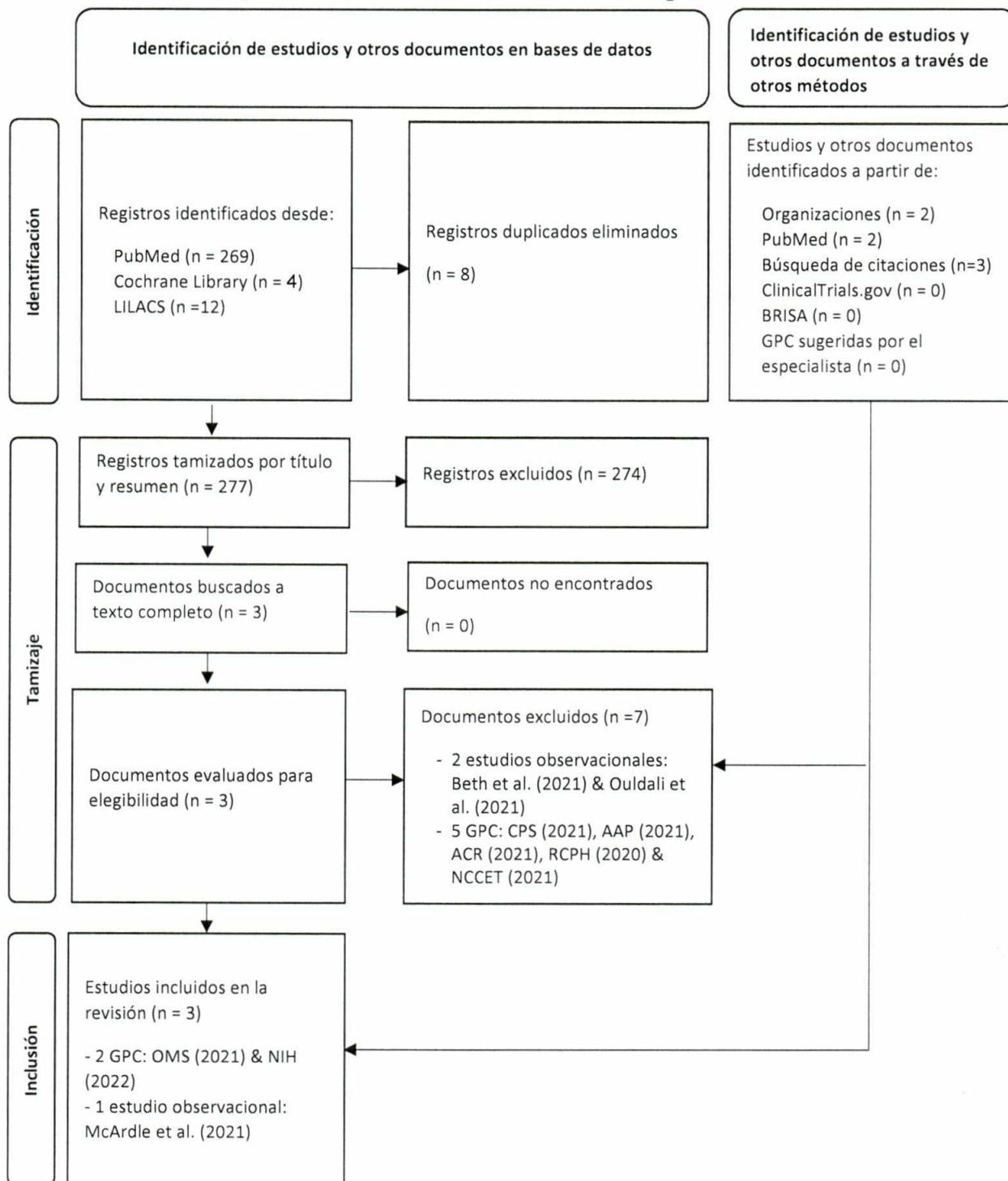
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la 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 el 21 de marzo para hallar nuevos documentos que cumplan con los criterios de inclusión del presente reporte breve. Los términos utilizados y resultados obtenidos se pueden encontrar en el Material Suplementario, donde la Tabla 1, 2 y 3 refieren a la búsqueda inicial el 16 de febrero de 2022 y la Tabla 4 refiere a la actualización de la búsqueda en PubMed el 21 de marzo de 2022.



EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

## 4. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección inicial de la bibliografía encontrada.



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. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71 (Page et al. 2021).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se menciona la evidencia identificada según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Organización Mundial de la Salud. "Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021" (OMS, 2021).
- National Institutes of Health. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: February 24, 2022 (NIH, 2022).

#### Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes GPC fueron excluidas debido a que no realizaron al menos una búsqueda de evidencia científica y no aplicaron un sistema de gradación para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia.

- The Canadian Paediatric Society. "Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (spring 2021 update)" (CPS, 2021).
- American Academy of Pediatrics. "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance" (AAP, 2020).
- American College of Rheumatology. "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" (Henderson et al., 2021).
- Royal College of Paediatrics and Child Health. "Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians" (RCPCH, 2020).
- National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. "Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce" (Navarro et al., 2021).

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se identificaron ETS que abordaran la pregunta PICO de interés.

### Ensayos clínicos aleatorizados fase III publicados

No se encontraron ECA fase III publicados que abordaran la pregunta PICO de interés.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19****Estudios observacionales**Publicación incluida en la evaluación de la evidencia:

- McArdle et al., 2021. "Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children" (McArdle et al., 2021).

Publicaciones **no** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Los siguientes estudios observacionales se excluyeron porque usaron, como tratamiento comparador, la combinación de la IH con los corticoesteroides; en ese sentido, estos estudios no responden a la pregunta PICO de interés.

- Son et al., 2021. "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes" (Son et al., 2021).
- Ouldali et al., 2021. "Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children" (Ouldali et al., 2021).

**Ensayos clínicos fase III en curso o aún no publicados en ClinicalTrial.gov**Publicación incluida en la evaluación de la evidencia:

- Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) in Children With PIMS-TS in Switzerland (NCT04826588) (ClinicalTrials.gov, 2021).

**B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA BÚSQUEDA****i. Guías de práctica clínica****Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 (OMS, 2021)**

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-N asociado a COVID-19. 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<sup>3</sup> (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La

<sup>3</sup> La metodología GRADE permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones; de esta manera, las recomendaciones se pueden catalogar como fuertes o condicionales, y la certeza de la evidencia puede ser alta, moderada, baja o muy baja.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

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.

Recomendaciones de la OMS para el SIM-N asociado a COVID-19

El panel hace dos recomendaciones con respecto al tratamiento a los pacientes con SIM-N asociado a COVID-19. En la primera recomendación, el panel sugiere el uso de corticosteroides además de la atención de apoyo, en lugar de la terapia de soporte con o sin la IH, en pacientes hospitalizados de 0 a 18 años que cumplan con los criterios diagnósticos para el SIM-N asociado a COVID-19. En la segunda recomendación, para los pacientes que además de tener SIM-N asociado a COVID-19 y también cumplan con los criterios de diagnóstico para la EK, el panel sugiere usar los corticosteroides además del tratamiento estándar para la EK. Cabe resaltar que, ambas recomendaciones son condicionales de certeza muy baja<sup>4</sup>.

Evidencia que respalda la recomendación:

Para realizar las recomendaciones, la GPC incluyó en su cuerpo de evidencia 3 estudios de cohorte que se realizaron en población con SIM-N asociado a COVID-19. Estos hicieron las siguientes comparaciones: a) la IH en monoterapia vs. la IH combinada con un corticosteroide (3 de 3 estudios; McArdle 2021; Son 2021 & Ouldali 2021) y b) la IH en monoterapia vs. el corticosteroide en monoterapia (1 de 3 estudios; McArdle 2021); y los desenlaces de interés para la GPC de la OMS fueron la mortalidad, necesidad de ventilación mecánica invasiva dos días después del inicio del tratamiento, necesidad de soporte hemodinámico dos días después del inicio del tratamiento, dilatación de la arteria coronaria, disfunción ventricular izquierda aguda 2 días después del inicio del tratamiento y reducción de la fiebre 2 días después del inicio del tratamiento.

El panel consideró que la evidencia era 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 (McArdle 2021; Son 2021 & Ouldali 2021). 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 corticosteroide en monoterapia que es de interés para responder a la pregunta PICO del presente reporte breve; 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 se apoyó en que el cuerpo de evidencia se reporta menos casos de mortalidad, necesidad de ventilación

<sup>4</sup> Según la metodología GRADE, para que la recomendación sea condicional el panel debe concluir que los efectos deseables del cumplimiento de una recomendación probablemente superen los efectos indeseables, pero no está seguro. Además, para que la certeza de la evidencia sea muy baja el panel debe concluir que tiene muy poca confianza en la estimación del efecto.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

mecánica y soporte hemodinámico (20.5 %; indicador compuesto de las tres variables) en los pacientes que recibieron los corticoesteroides en monoterapia, comparado con los que recibieron 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 en la *sección ii*). También los miembros del panel mencionaron que, sus propias experiencias clínicas con otras afecciones parecidas al SIM-N asociado a COVID-19 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-N asociado a la COVID-19 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.

**Análisis crítico**

La GPC de la OMS presenta algunas fortalezas metodológicas<sup>5</sup> que incluyen el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, la descripción explícita de los métodos utilizados para formular las recomendaciones y la evaluación de las fortalezas y limitaciones los estudios incorporados en el cuerpo de evidencia.

La GPC de la OMS también presenta limitación, uno de ellos es que algunos argumentos que empleó el panel para justificar las recomendaciones condicionales no están respaldados por la evidencia. En primer lugar, el panel menciona que en el cuerpo de evidencia se muestra una reducción de la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y la 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 en los que recibieron corticoesteroides y 20.9 % en los que recibieron la IH), y cuando los autores del estudio observacional (McArdle et al. 2021) 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 y de la IH. En segundo lugar, el panel recurrió a sus experiencias clínicas en el manejo de otras afecciones parecidas al SIM-N asociado a COVID-19 para

<sup>5</sup> Identificado con la lista de chequeo *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation- AGREE II* (2016)

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

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 (NIH, 2022)**

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 la SIM-N asociado a COVID-19. 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.

**Recomendaciones de la NIH para el SIM-N asociado a COVID-19**

El panel no recomienda el uso rutinario de monoterapia con IH para el tratamiento de SIM-N asociado a COVID-19 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). Aunque, el panel recomienda usar la IH solo si es en combinación con dosis bajas a moderadas de los corticoesteroides para niños hospitalizados con SIM-N asociado a COVID-19 (clasificación de la recomendación A = fuerte; clasificación de la evidencia IIb = ensayos no aleatorizados o estudios observacionales de cohortes).

**Evidencia que respalda la recomendación:**

Esta GPC incluyó 3 estudios observacionales a su cuerpo de evidencia, de los cuales siguen un diseño de cohorte que se realizaron en población con SIM-N asociado a COVID-19. Los 3 estudios compararon los resultados terapéuticos usando a) la IH en monoterapia vs. la IH combinada con un corticosteroide (3 de 3 estudios; McArdle 2021; Son 2021 & Ouldali 2021) y b) la IH en monoterapia vs. el corticosteroide en monoterapia (1 de 3 estudios; McArdle 2021).

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

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 IH.

**Análisis crítico**

La presente GPC presenta algunas fortalezas metodológicas <sup>6</sup> 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 (Son 2021) encontró que con la terapia combinada hay mayor recuperación de la función cardíaca que con la IH en monoterapia, mientras que el otro estudio (McArdle 2021) 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 (Ouldali 2021).

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 el presente reporte breve y que lo reporta el artículo de McArdle (el detalle de sus resultados se mostrará en la descripción individual del estudio observacional en la *sección ii*).

<sup>6</sup> Identificado con la lista de chequeo *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation- AGREE II* (2016)

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

### ii. Estudios observacionales

#### McArdle et al., 2021. "Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children"

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-N 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, a pesar de que algunos pacientes de todos los grupos recibieron tratamientos adicionales en el segundo día de seguimiento (el detalle de los tratamientos adicionales se encuentra en la sección de *Resultados*).

Se reclutó la información, de manera retrospectiva, de pacientes con SIM-N 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-N 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<sup>7</sup> mediante

<sup>7</sup> Las variables confusoras fueron: 1) traslado vs. ingreso. 2) traslado al hospital de referencia. 3) Edad. 4) Sexo. 5) Peso para la edad z-score mayor a 2. 6) Antecedentes médicos significativos. 7) Días desde fiebre al ingreso. 8) Días de ingreso a tratamiento. 9) Número total de características clínicas importantes notificadas hasta el día 0. 10) Estado de COVID: serología y PCR. 11) Nivel máximo de atención hasta el día 0. 12) Dirección del cambio en el nivel de atención el día 0. 13) proteína C reactiva elevada máxima hasta el día 0. 14) Dirección del cambio en proteína C

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

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 la enfermedad.

**Resultados**

Dos de los tres grupos del estudio usaron la IH en monoterapia o los corticoesteroides en monoterapia en pacientes con SIM-N asociado a COVID-19, y la comparación de sus desenlaces terapéuticos es de interés para el presente reporte breve.

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. 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

reactiva elevada en el día 0. 15) Troponina máxima hasta el día 0. 16) Pruebas de péptidos natriuréticos máxima hasta el día 0. 17) Dímero D máximo hasta el día 0. 18) Estado del aneurisma hasta el día 0.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

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-N 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  $p = 0.22^8$ ).

**Análisis crítico**

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-N asociado a COVID-19 en los desenlaces de interés del presente reporte. 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. alguna de estas variables no incluidas en el análisis ajustado son los antecedentes de obesidad y asma del paciente, o el diagnóstico simultaneo 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, recibieron 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,

<sup>8</sup> Cálculo realizado por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa STATA versión 14.0 y el siguiente comando: `csi 16 9 395 399, exact`

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

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-N asociado a COVID-19 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 mortalidad, necesidad de terapia de reemplazo renal, resultados cardíacos a largo plazo, eventos trombóticos, resultados neurológicos a largo plazo y una evaluación compuesta de muerte o 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.

## 5. DISCUSIÓN

El objetivo del presente reporte breve fue evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha (21 de marzo de 2022) sobre la eficacia y seguridad de la IH en población pediátrica con el SIM-N asociado a COVID-19. La evidencia incluida en el presente reporte breve se limita a dos GPC, un estudio observacional y un ECA fase III en curso.

La GPC de la OMS (2021) 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-N 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

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

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. Además, en otra justificación del panel, se 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 el acceso a la IH puede ser limitado. Esto va de la mano con el contexto peruano donde la metilprednisolona forma parte del Listado de Bienes Esenciales para el Manejo y Tratamiento de la COVID-19 aprobado por el Ministerio de Salud (MINSA, 2020). Mientras que, la IH no se encuentra ese listado ni tampoco está indicado para el tratamiento del SIM-N asociado a COVID-19 ni a la EK en EsSalud (EsSalud, 2022).



De la misma manera, la GPC de la NIH (2022) no recomienda el uso rutinario de monoterapia con IH para el tratamiento de SIM-N 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-N 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 cardíaca y menor estancia en UCIP comparado con la IH en monoterapia, pero el cuerpo de la evidencia no asegura consistencia de estos resultados ya sea por observar resultados contradictorios sobre el desenlace de recuperación de la función cardíaca o porque solo un estudio explora el desenlace de estancia en UCIP, en el cuerpo de evidencia. 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 para el presente reporte breve como mortalidad, necesidad de ventilación mecánica invasiva, anomalías de la función cardíaca, aneurisma de coronarias y EA.



El único estudio que responde a la pregunta PICO tiene diseño observacional (McArdle 2021) y no encontró diferencias entre la IH y los corticoesteroides, en desenlaces relevantes para el presente reporte breve que incluyen la mortalidad, necesidad de recibir ventilación mecánica, deterioro de la función cardíaca, aneurisma y EA. Sin embargo, 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-N asociado a COVID-19. Por otro lado, 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

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19**

finales no podrían asociarse con el tratamiento inicial recibido. Además, según el cálculo de tamaño de muestra, este estudio no tuvo la potencia estadística mínima necesaria para detectar una diferencia práctica si es que realmente existía.

La información sobre los EA tras el uso de la IH y los corticoesteroides en población pediátrica con SIM-N asociado a COVID-19 se limita a los resultados del estudio observacional de McArdle (2021) que no encontró diferencias entre los dos esquemas terapéuticos. Es importante señalar que, el uso de la IH no estaría libre de EA serios como se muestra 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 (Perez et al., 2017). Cabe resaltar que estos EA serios son advertidos por las fichas técnicas de la IH aprobadas por DIGEMID, mencionando que sus apariciones son muy infrecuentes (DIGEMID, 2017a, 2017b, 2020a, 2020b). 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 serios resultantes (ningún evento de 737 participantes) ni mortalidad (ningún evento en 915 participantes), comparado con otros tratamientos como la IH y el ácido acetilsalicílico (Wardle et al., 2017).

De esta manera, hasta la fecha 21 de marzo de 2022 no se encuentra disponible algún ECA que evalúe la eficacia y seguridad de la IH en pacientes pediátricos con el SIM-N asociado a COVID-19. La única evidencia que permite contestar la pregunta PICO del presente reporte breve se limita a un estudio observacional que no encontró beneficios adicionales del uso de la IH en monoterapia comparado con los corticoesteroides en monoterapia. Por consiguiente, no se justificaría el uso de la IH en monoterapia en la población pediátrica con el SIM-N asociado a COVID-19.

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-N asociado a COVID-19. Finalmente, el equipo evaluador del IETSI se encuentra a la expectativa de la publicación de los resultados de RECOVERY en curso, que permita brindar opinión técnica de forma objetiva en términos de eficacia y seguridad de la IH.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

## 6. CONCLUSIONES

- 
- A la fecha 21 de marzo del 2022, se concluye que no hay evidencia de beneficio en el uso de la IH respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes pediátricos con el SIM-N asociado a COVID-19. 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.
  - Esta conclusión se alinea con la GPC de la OMS que recomienda (de manera condicional y de certeza muy baja) el uso del corticoesteroide como tratamiento de primera línea del SIM-N asociado a COVID-19, y no así la IH; asimismo, también se alinea con la GPC de la NIH que no recomienda el uso de la IH en monoterapia para el manejo de este síndrome (clasificación de la recomendación A = fuerte; clasificación de la evidencia IIb = ensayos no aleatorizados o estudios observacionales de cohortes).
  - El uso de la IH no está exento de EA serios que pueden afectar gravemente la seguridad del paciente y generar costos económicos adicionales, ya que pueden conducir a la prolongación de la estancia hospitalaria y de la carga de enfermedad.
  - El equipo evaluador del IETSI se encuentra a la expectativa de la publicación de los resultados del ECA fase III RECOVERY, que permita brindar opinión técnica del beneficio neto del uso de la IH en desenlaces clínicamente relevantes como la mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, duración de estancia hospitalaria, deterioro de la función cardíaca, aneurisma y EA, comparado con el uso de corticoesteroides, en la población pediátrica con SIM-N asociado a COVID-19.
- 
- 

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

## 7. REFERENCIAS

- AAP. (2020). *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance*. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
- Acevedo, L., Piñeres-Olave, B. E., Niño-Serna, L. F., Vega, L. M., Gomez, I. J. A., Chacón, S., Jaramillo-Bustamante, J. C., Mulett-Hoyos, H., González-Pardo, O., Zemanate, E., Izquierdo, L., Mejía, J. P., González, J. L. J., Duran, B. G., Gonzalez, C. B., Preciado, H., Marun, R. O., Alvarez-Olmos, M. I., Alzate, C. G., ... Fernández-Sarmiento, J. (2021). 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 Pediatrics*, 21(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12887-021-02974-9/TABLES/4>
- Alsaied, T., Tremoulet, A. H., Burns, J. C., Saidi, A., Dionne, A., Lang, S. M., Newburger, J. W., de Ferranti, S., & Friedman, K. G. (2021). Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*, 78–88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836>
- Aronoff, S. C., Hall, A., & del Vecchio, M. T. (2020). *The Natural History of SARS-Cov-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Systematic Review*. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa112/5905175>
- Bayry, J., Misra, N., Latry, V., Prost, F., Delignat, S., Lacroix-Desmazes, S., Kazatchkine, M. D., & Kaveri, S. v. (2003). Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfusion Clinique et Biologique*, 10(3), 165–169. [https://doi.org/10.1016/S1246-7820\(03\)00035-1](https://doi.org/10.1016/S1246-7820(03)00035-1)
- Bohn, M. K., Yousef, P., Steele, S., Sepiashvili, L., & Adeli, K. (2022). MultiInflammatory Syndrome in Children: A View into Immune Pathogenesis from a Laboratory Perspective. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 7(1), 311–321. <https://doi.org/10.1093/JALM/JFAB114>
- CDC. (2020). *Reporting Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)*. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>
- ClinicalTrials.gov. (2021). *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) in Children With PIMS-TS in Switzerland (SWISSPED-RECOVERY)* ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04826588>
- CPS. (2021). *Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (spring 2021 update)*. <https://cps.ca/documents/position/pims>
- Davies, P., Evans, C., Kanthimathinathan, H. K., Lillie, J., Brierley, J., Waters, G., Johnson, M., Griffiths, B., du Pré, P., Mohammad, Z., Deep, A., Playfor, S., Singh, D., Inwald, D., Jardine, M., Ross, O., Shetty, N., Worrall, M., Sinha, R., ... Ramnarayan, P. (2020). 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. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 4(9), 669–677. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7)
- DIGEMID. (2017a). *I.V. Globulin®* SN 50mg/mL. <https://www.Digemid.Minsa.Gob.Pe/FichasTecnicas>
- DIGEMID. (2017b). *Privigen* 10 % <https://www.Digemid.Minsa.Gob.Pe/FichasTecnicas>
- DIGEMID. (2020a). *Hizentra* 20%. <https://www.Digemid.Minsa.Gob.Pe/FichasTecnicas>
- DIGEMID. (2020b). *Immunorel®* 5%. <https://www.Digemid.Minsa.Gob.Pe/FichasTecnicas>

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19



- DIGEMID. (2022). *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos*.  
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>
- Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J., Rosenthal, E. M., Muse, A., Rowlands, J., Barranco, M. A., Maxted, A. M., Rosenberg, E. S., Easton, D., Udo, T., Kumar, J., Pulver, W., Smith, L., Hutton, B., Blog, D., & Zucker, H. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England Journal of Medicine*, 383(4), 347–358. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2021756>
- EsSalud. (2022, March). *Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 10-IETSI-ESSALUD-2022*.  
[Http://www.Essalud.Gob.Pe/letsi/Eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normativ.html](http://www.Essalud.Gob.Pe/letsi/Eval_prod_farm_otros_normativ.html)
- Gottlieb, M., Bridwell, R., Ravera, J., & Long, B. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*, 49, 148. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2021.05.076>
- Guo, Y., Tian, X., Wang, X., & Xiao, Z. (2018). Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Frontiers in Immunology*, 9(JUN), 1299. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01299>
- Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., Gorelik, M., Lapidus, S. K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Ferris, A., Kernan, K. F., Schulert, G. S., Seo, P., Son, M. B. F., Tremoulet, A. H., Yeung, R. S. M., Mudano, A. S., Turner, A. S., Karp, D. R., & Mehta, J. J. (2021). 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 & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(4), e13–e29. <https://doi.org/10.1002/ART.41616>
- Marzano, A. V., Cassano, N., Moltrasio, C., Verdoni, L., Genovese, G., & Vena, G. A. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 238(1), 1. <https://doi.org/10.1159/000515449>
- McArdle, A. J., Vito, O., Patel, H., Seaby, E. G., Shah, P., Wilson, C., Broderick, C., Nijman, R., Tremoulet, A. H., Munblit, D., Ulloa-Gutierrez, R., Carter, M. J., De, T., Hoggart, C., Whittaker, E., Herberg, J. A., Kaforou, M., Cunningham, A. J., & Levin, M. (2021). Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102968>, 385(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2102968>
- MINSA. (2020a). *Documento técnico de atención y manejo clínico de casos de COVID-19*.
- MINSA. (2020b). *Resolución Ministerial N° 315-2020-MINSA*. Ministerio de Salud.
- Navarro, D. F., Tendal, B., Tingay, D., Vasilunas, N., Anderson, L., Best, J., Burns, P., Cheyne, S., Craig, S. S., Erickson, S. J., Fancourt, N. S., Goff, Z., Kapuya, V., Keyte, C., Malyon, L., McDonald, S., White, H., Wurzel, D., Bowen, A. C., & McMullan, B. (2021). *Guideline summary Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce*. <https://doi.org/10.5694/mja2.51305>
- NIH. (2020). *Definición de inmunoglobulina intravenosa - Diccionario de cáncer del NCI*.  
- Instituto Nacional del Cáncer.  
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inmunoglobulina-intravenosa>
- OMS. (2020). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19*. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

- OMS. (2021, November 23). *Living guidance for clinical management of COVID-19*. World Health Organization.
- Ouldali, N., Toubiana, J., Antona, D., Javouhey, E., Madhi, F., Lorrot, M., Léger, P.-L., Galeotti, C., Claude, C., Wiedemann, A., Lachaume, N., Ovaert, C., Dumortier, M., Kahn, J.-E., Mandelcwaig, A., Percheron, L., Biot, B., Bordet, J., Girardin, M.-L., ... Dalichoux, B. (2021). Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*, 325(9), 855–864. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.0694>
- Perez, E. E., Orange, J. S., Bonilla, F., Chinen, J., Chinn, I. K., Dorsey, M., El-Gamal, Y., Harville, T. O., Hossny, E., Mazer, B., Nelson, R., Secord, E., Jordan, S. C., Stiehm, E. R., Vo, A. A., & Ballow, M. (2017). Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(3), S1–S46. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2016.09.023>
- RCPCH. (2020). *Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians*. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10237), 1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Son, M. B. F., Murray, N., Friedman, K., Young, C. C., Newhams, M. M., Feldstein, L. R., Loftis, L. L., Tarquinio, K. M., Singh, A. R., Heidemann, S. M., Soma, V. L., Riggs, B. J., Fitzgerald, J. C., Kong, M., Doymaz, S., Giuliano, J. S., Keenaghan, M. A., Hume, J. R., Hobbs, C. v., ... Randolph, A. G. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 385(1), 23–34. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA2102605/SUPPL\\_FILE/NEJMOA2102605\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA2102605/SUPPL_FILE/NEJMOA2102605_DISCLOSURES.PDF)
- Wardle, A. J., Connolly, G. M., Seager, M. J., & Tulloh, R. M. R. (2017). Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188.PUB2>
- Williams, S., Drawdy, S., & Whitby, D. H. (2020). *Pharmacological Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)*.
- Wong, P. H., & White, K. M. (2016). Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 51(3), 303–314. <https://doi.org/10.1007/S12016-015-8499-2/TABLES/3>
- Yasuhara, J., Watanabe, K., Takagi, H., Sumitomo, N., & Kuno, T. (2021). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 56(5), 837–848. <https://doi.org/10.1002/PPUL.25245>
- Yousaf, A. R., Cortese, M. M., Taylor, A. W., Broder, K. R., Oster, M. E., Wong, J. M., Guh, A. Y., McCormick, D. W., Kamidani, S., Schlaudecker, E. P., Edwards, K. M., Creech, C. B., Staat, M. A., Belay, E. D., Marquez, P., Su, J. R., Salzman, M. B., Thompson, D., Campbell, A. P., ... Soslow, J. H. (2022). 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. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00028-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00028-1)

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

## 8. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.

| Base de datos | PubMed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Resultado |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|               | Fecha de búsqueda: 16 de febrero de 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |
| Estrategia    | #1 (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 Antibod*[tiab] OR IVIG[tiab] OR Flebogamma[tiab] OR Gamunex[tiab] OR Globulin[tiab] OR Intraglobin[tiab]) | 269       |

Tabla 2: Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library.

| Base de datos | Cochrane Library                                                       | Resultado |
|---------------|------------------------------------------------------------------------|-----------|
|               | Fecha de búsqueda: 16 de febrero de 2022                               |           |
| Estrategia    | #1 (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         |

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19

Tabla 3: Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS.

| Base de datos     | LILACS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Resultado |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                   | <b>Fecha de búsqueda:</b> 16 de febrero de 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |
| <b>Estrategia</b> | #1<br>(((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 Immunoglobulin\$ OR IVIG OR Flebogamma OR Gamunex OR Globulin OR Intraglobin OR ((Intraven\$) AND (Antibod\$ OR Anticuerpo\$ OR Anticorpo\$))) [Words] | 12        |

Tabla 4: Actualización de la estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.

| Base de datos     | PubMed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Resultado |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                   | <b>Fecha de búsqueda:</b> del 16 de febrero al 21 de marzo de 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |
| <b>Estrategia</b> | #1<br>(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 Antibod*[tiab] OR IVIG[tiab] OR Flebogamma[tiab] OR Gamunex[tiab] OR Globulin[tiab] OR Intraglobin[tiab])("2022/02/16"[Date - Publication] : "2022/03/21"[Date - Publication]) | 22        |