

**Pregunta 10. En pacientes pediátricos con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad?**

**Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
11	Pacientes pediátricos con COVID-19	• Tocilizumab / No tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Necesidad de VMI</li> <li>• Resolución o mejoría de los síntomas</li> <li>• Hospitalización</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Considerando que actualmente se carece de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen intervenciones en población pediátrica con COVID-19. Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021) (3). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 26 ECA. La tabla de resúmenes de evidencia (SoF) de esta presenta se presenta en el material suplementario 3.

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):**

Presentación:

<b>Pregunta 10: En pacientes pediátricos con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad?</b>	
<b>Población:</b>	Pacientes pediátricos con COVID-19
<b>Intervención:</b>	Tocilizumab
<b>Comparador:</b>	Atención estándar o placebo
<b>Desenlaces principales:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Necesidad de VMI</li> <li>• Resolución o mejoría de los síntomas</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica – poblacional
<b>Conflictos de intereses:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	El GEG consideró que, a pesar que el tocilizumab podría reducir el riesgo el mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva; y aumentar la probabilidad de resolución de los síntomas. Sin embargo, los miembros del GEG mencionaron que la frecuencia de inflamación sistemática en pacientes pediátricos es baja. Por ello, el efecto de la intervención se consideró trivial.
	Mortalidad a los 28 días	20 ECA	RR: <b>0.85</b> (0.79 a 0.93)	<b>24 menos por 1000</b> (de 34 menos a 11 menos)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	20 ECA	RR: <b>0.83</b> (0.78 a 0.90)	<b>29 menos por 1000</b> (de 38 menos a 17 menos)	
	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	6 ECA	RR: <b>1.10</b> (1.02 a 1.20)	<b>61 más por 1000</b> (de 12 más a 121 más)	
<b>Daños:</b>					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varía</li> <li>● Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	El GEG consideró que los efectos adversos severos fueron similares en pacientes con COVID-19 que reciben tocilizumab comparado con aquellos que reciben cuidados usuales o placebo. Sin embargo, debido a que en el contexto peruano las sobreinfecciones bacterianas son frecuentes, el GEG considera que, en base a la evidencia disponible, se desconocen los daños de la intervención.
	Efectos adversos graves	12 ECA	RR: <b>0.94</b> (0.85 a 1.05)	<b>6 menos por 1000</b> (de 15 menos a 5 más)	
<b>Certeza de la evidencia:</b>					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>● Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ No se evaluaron estudios</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Certeza</b>	<b>Importancia</b>		Para la certeza global de la evidencia, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza global de la evidencia fue baja.
	Mortalidad a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		
Efectos adversos graves	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO			
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>					
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>● Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> </ul>					El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad, ventilación mecánica. Sin embargo, debido a que se desconocen los efectos adversos de la intervención en nuestro contexto peruano, probablemente

		no se considera los desenlaces importantes para los pacientes.
<b>Balance de los efectos:</b>		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el uso de tocilizumab podría disminuir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Sin embargo, se desconocen los daños que puede producir esta intervención. Además, considerando que la evidencia proporcionada es en población de pacientes adultos y que es poco frecuente una inflamación sistémica en los pacientes pediátricos, el GEG consideró que el balance probablemente favorece al comparador.
<b>Uso de recursos:</b>		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Gastos de la intervención frente al comparador:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Costo aproximado de tocilizumab (Actemra) 80mg/4mL INY oscila entre S/ 601 a S/ 1 397.</li> <li>● Costo aproximado de tocilizumab (Actemra) 200mg/10mL INY oscila entre S/ 1 349 a S/ 3 493.</li> </ul> <b>Fuente:</b> Observatorio DIGEMID. Disponible en: <a href="http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/">http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</a>	El GEG consideró que brindar el tratamiento con tocilizumab elevaría los costos para el sistema de salud en comparación con la atención estándar.
<b>Inequidad:</b>		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que de preferir la intervención en lugar del comparador probablemente se reduciría la equidad, principalmente por las barreras de acceso al producto farmacéutico existentes, en términos geográficos y económicos.
<b>Aceptabilidad:</b>		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre beneficios y daños del uso de tocilizumab, la mayoría de los profesionales de la salud probablemente no aceptaría brindar esta intervención.  <b>Pacientes:</b> El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los potenciales beneficios y daños del uso de tocilizumab, un grupo

		importante de pacientes no aceptarían la intervención sobre los cuidados usuales.
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que, debido a la alta demanda de pacientes con COVID-19 en nuestro país, probablemente se vea afectada la implementación de la intervención y sea variable por temporadas, y según zonas geográficas, dada las limitaciones del suministro del producto farmacéutico.

**Resumen de los juicios:**

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN</b>	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

<b>Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación</b>	<b>Recomendación</b>
<p><b>Dirección:</b> En la población pediátrica, la evidencia que se tiene hasta el momento es indirecta debido a que la población es en adultos. El GEG consideró que, en base a la evidencia actual disponible, no se puede asegurar que tocilizumab tenga un beneficio importante, y podría causar daños. Por este motivo, se optó por emitir una recomendación en contra del uso de tocilizumab.</p> <p><b>Fuerza:</b> A pesar de que la certeza de la evidencia fue baja, el GEG consideró que la intervención conllevaría a un uso de recursos extensos, probablemente reduce la equidad en salud y no sería aceptado por los profesionales de la salud. Por este motivo, el GEG decidió asignarle una fuerza fuerte a esta recomendación.</p>	<p>En pacientes pediátricos con COVID-19 recomendamos no administrar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte en contra</b> <b>Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</b></p>