

Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / julio de 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Dirección General

Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2113

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento del Viceministerio de Salud Pública del Ministerio de Salud, en atención a un pedido formulado por el Congreso de la República.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población.

Autores

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Nora Reyes¹

- ¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Julio de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 21-2020.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	11
II.	OBJETIVO.....	12
III.	MÉTODO.....	12
	3.1 Formulación de pregunta PICO	12
	3.2 Criterios de elegibilidad.....	12
	3.3 Estrategia de búsqueda	13
	3.4 Selección de evidencia y extracción de datos.....	13
	3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia	13
IV.	RESULTADOS.....	14
	4.1. Características del estudio incluido	14
	4.2. Principales hallazgos	15
	4.3. Evaluación de la calidad	17
	4.4. Estudios en curso	17
V.	CONCLUSIONES	17
VI.	CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	18
VII.	DECLARACIÓN DE INTERÉS	18
VIII.	FINANCIAMIENTO	18
IX.	REFERENCIAS.....	19
	ANEXO 1. Estrategia de búsqueda	22
	ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios	25
	ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	26
	ANEXO 4. Características de los estudios	27
	ANEXO 5. Perfil de evidencias GRADE.....	28
	ANEXO 6. Estudios en curso sobre el uso de IVIg para el tratamiento de COVID-19.....	33

MENSAJES CLAVE

- La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud y en la actualidad nuestro país registra un total de 302 718 casos y 10 589 fallecidos. No se dispone hasta el momento de ningún tratamiento farmacológico científicamente probado contra el COVID-19.
- El objetivo de la presente revisión fue describir la literatura científica disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con COVID-19.
- Se identificó un estudio de cohortes retrospectivo desarrollado en China que evaluó el uso de IVIg para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 y condición clínica severa o crítica, en comparación con un grupo control que no recibió tratamiento con IVIg.
- El tratamiento con IVIg no redujo la mortalidad hospitalaria a los 28 y 60 días, y aumentó la duración de la estancia hospitalaria y del curso total de la enfermedad, comparado con un grupo control que no recibió tratamiento con IVIg.
- En el análisis de subgrupos, el tratamiento con IVIg redujo la mortalidad dentro de los 28 días de hospitalización solo en pacientes críticos. En pacientes con condición clínica severa, no se observó diferencias en la mortalidad a los 28 y 60 días.
- El estudio no informó resultados respecto a la seguridad de la intervención.
- La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja por alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y datos perdidos por ausencia de información de registros médicos.
- La evidencia actual es insuficiente y de baja calidad para justificar el uso de IVIg como alternativa terapéutica contra el COVID-19. Actualmente, se encuentran en ejecución seis ensayos clínicos aleatorizados de IVIg frente a placebo u otros comparadores activos para el tratamiento de COVID-19 que proporcionarán mayor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la intervención.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES.

Los coronavirus son una familia de virus causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales. A fines de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan, China una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos, la cual recibió el nombre de SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 se ha extendido a más de 212 países y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se ha reportado 302 718 casos y 10 589 fallecidos. En la actualidad, se han propuesto diversas alternativas terapéuticas, aunque los resultados de estudios en la población no son concluyentes y no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente al COVID-19.

OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre la eficacia y seguridad del uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) en pacientes con COVID-19.

MÉTODO

Búsqueda electrónica de estudios publicados en idioma español o inglés en Medline (Pubmed), Cochrane Library, base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS, y medRxiv entre el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 04 de julio de 2020. La calidad de los desenlaces fue evaluada mediante la metodología GRADE.

RESULTADOS

Se identificó un estudio de cohortes retrospectivo desarrollado en ocho hospitales de las ciudades de Wuhan, Guangzhou y Shenzhen en China. El estudio incluyó 325 participantes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba de PCR o prueba de detección de anticuerpos, con tratamiento hospitalario ≥ 72 horas y condición clínica severa o crítica. El grupo tratado con IVIg estuvo conformado por 174 pacientes, mientras que el grupo control (No IVIg) estuvo conformado por 151 pacientes.

Mortalidad dentro de los 28 días de hospitalización

No se observó diferencias en la proporción de fallecidos dentro de los 28 días de hospitalización, entre el grupo tratado con IVIg y un grupo control tratado sin IVIg (12,6% vs. 13,2%; $p=0,872$). En el subanálisis según condición clínica, solo se observó una reducción del riesgo de muerte en pacientes críticos tratados con IVIg, en comparación con el grupo control.

Mortalidad dentro de los 60 días de hospitalización

No se observó diferencias en la proporción de fallecidos dentro de los 60 días de hospitalización, entre el grupo tratado con IVIg y un grupo control tratado sin IVIg (19% vs. 14%; $p=0,222$). En el subanálisis según condición clínica, no se halló diferencias entre IVIg y el grupo control en el riesgo de muerte de pacientes críticos, ni de pacientes con condición severa.

Duración de la hospitalización

Los pacientes tratados con IVIg tuvieron mayor duración de hospitalización que aquellos pacientes no tratados con IVIg ($p<0,001$). Similares resultados se observaron en pacientes con cuadro clínico severo y crítico.

Duración del curso total de la enfermedad

Los pacientes tratados con IVIg tuvieron mayor duración del curso total de la enfermedad que aquellos pacientes no tratados con IVIg ($p<0,001$). Similares resultados se observaron, en pacientes con cuadro clínico severo, mientras que no se observaron diferencias en pacientes con cuadro clínico crítico.

Eventos adversos

No se reportaron resultados sobre eventos adversos u otro desenlace relacionado con la seguridad de la intervención.

Evaluación de la calidad

Los diferentes desenlaces evaluados fueron considerados como nivel de evidencia baja o muy baja, principalmente debido a un alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte

de medicación adicional empleada en ambos grupos y datos perdidos por ausencia de información al tratarse de una revisión de registros médicos.

CONCLUSIONES

- La presente revisión rápida reporta resultados de un estudio de cohortes retrospectivo desarrollado en China con 325 participantes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 y condición clínica severa o crítica.
- El tratamiento con IVIg no redujo la mortalidad hospitalaria a los 28 y 60 días, y aumentó la duración de la estancia hospitalaria y del curso total de la enfermedad, comparado con un grupo control que no recibió tratamiento con IVIg.
- En el análisis de subgrupos, el tratamiento con IVIg redujo la mortalidad dentro de los 28 días de hospitalización solo en pacientes críticos. En pacientes con condición clínica severa, no se observó diferencias en la mortalidad a los 28 y 60 días.
- El estudio no informó resultados respecto a la seguridad de la intervención.
- La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja por alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y datos perdidos por ausencia de información de registros médicos.
- La evidencia actual es insuficiente y de baja calidad para justificar el uso de IVIg como alternativa terapéutica contra el COVID-19. Actualmente, se encuentran en ejecución seis ensayos clínicos aleatorizados de IVIg frente a placebo u otros comparadores activos para el tratamiento de COVID-19 que proporcionarán mayor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la intervención.

PALABRAS CLAVES: Infecciones por Coronavirus, inmunoglobulinas intravenosas, Terapéutica.

I. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia de virus de ARN monocatenario, envueltos, de sentido positivo, causantes de enfermedades respiratorias, digestivas, y del sistema nervioso en humanos y animales (1,2), responsables de dos epidemias mundiales de enfermedades infecciosas respiratorias graves en los últimos 20 años: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2002 a 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (2).

A finales del año 2019, en la provincia de Wuhan, China se identificó una cepa de coronavirus no encontrada antes en humanos, denominada como 2019-nCoV y posteriormente nombrada oficialmente como SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) (1–3). Esta enfermedad fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020 (4), habiéndose extendido a 212 países y territorios, reportando más de 10 millones de casos y 509 779 muertes (5). En nuestro país, se han reportado hasta el 5 de julio de 2020, 302 718 casos (\approx 50% casos en la región de Lima) y un total de 10 589 fallecidos (6).

El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (7,8). En la actualidad, se han propuesto diversas alternativas terapéuticas, aunque los resultados de estudios en la población no son concluyentes y no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente a COVID-19.

Un objetivo principal del tratamiento de pacientes con COVID-19 es controlar los potentes estímulos inflamatorios, la activación inmune adaptativa descontrolada y las anomalías de coagulación que caracterizan los cuadros clínicos severos (9,10). Las altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) contienen un gran conjunto de anticuerpos humanos y se han utilizado de forma segura durante décadas para tratar enfermedades autoinmunes, y ciertas infecciones bacterianas y virales (11,12). Los mecanismos moduladores de la inflamación inducidos por las IVIg (12) y el incremento consistente observado del nivel de inmunoglobulinas conforme avanza el curso de la enfermedad (11), plantea la posibilidad de que la terapia con IVIg pueda mejorar el pronóstico clínico y ayudar a acelerar la recuperación de pacientes con COVID-19 (11,12).

II. OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre la eficacia y seguridad del uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) en pacientes con COVID-19.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) en pacientes con COVID-19?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19
Intervención	Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg)
Comparación	Placebo, cualquier otro fármaco activo o ningún comparador
Desenlaces	Eficacia: Mortalidad, admisión en UCI, uso de ventilación mecánica, negativización del ARN viral, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios. Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

3.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas o ensayos clínicos. De no identificar ningún estudio con este tipo de diseño, se elegirán estudios de cohortes o series de casos con más de 10 pacientes.
- Estudios desarrollados en humanos con infección confirmada por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, causado por SARS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.

- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos, reporte de casos o guías clínicas.
- Estudios donde se describa el uso de las intervenciones consideradas, pero sin reportar algún desenlace de interés.

3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en Medline (vía PubMed), Cochrane Library, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS, y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) de estudios publicados en inglés o español. La búsqueda incluye el periodo desde el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 04 de julio de 2020. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperados. La estrategia de búsqueda se muestra en el **Anexo 1**.

3.4 Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas fue efectuada con la herramienta AMSTAR2 (13). El riesgo de sesgo de estudios primarios fue evaluado con las siguientes herramientas:

- Riesgo de sesgo de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (14)
- ROBINS-I para estudios no aleatorizados (15)

Posteriormente, la calidad de la evidencia para cada desenlace fue evaluado según la metodología GRADE, tomando en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales

factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales) (16,17). De acuerdo al sistema GRADE, existen cuatro niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Tabla 2. Niveles de evidencia según GRADE

Calidad o certeza	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia para cada pregunta PICO fue realizada con el software GRADEpro (18).

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó un total de 497 referencias potencialmente relevantes. Tras la remoción de duplicados, y lectura de títulos y resúmenes, se seleccionó 13 referencias para lectura a texto completo, de las cuales se seleccionó 01 estudio que cumplió los criterios de elegibilidad para la presente revisión (19). El proceso de selección de estudios se muestra en los **Anexos 2 y 3**.

4.1. Características del estudio incluido

El único estudio incluido (19) correspondió a un estudio de cohortes retrospectivo desarrollado en ocho hospitales de las ciudades de Wuhan, Guangzhou y Shenzhen en China, incluyendo cuatro Unidades de Cuidados Intensivos y cuatro salas de hospitalización general.

El estudio incluyó 325 participantes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba de PCR o prueba de detección de anticuerpos, con tratamiento hospitalario ≥ 72 horas y condición clínica severa o crítica. El grupo tratado con IVIg estuvo conformado por 174 pacientes, mientras que el grupo control (No IVIg) estuvo conformado por 151 pacientes. En comparación con el grupo control, los pacientes tratados con IVIg tuvieron un mayor promedio de edad, mayor porcentaje de personas de sexo masculino, una mediana de temperatura corporal superior, y mayor puntaje APACHE II.

Las características detalladas de ambos estudios se presentan en el **Anexo 4**.

4.2. Principales hallazgos

El resumen de resultados se presenta en el **Anexo 5**.

4.2.1. Mortalidad dentro de los 28 días de hospitalización

No se observó diferencias en la proporción de fallecidos dentro de los 28 días de hospitalización, entre el grupo tratado con IVIg y un grupo control tratado sin IVIg (12,6% vs. 13,2%; $p=0,872$). En el subanálisis según condición clínica, solo se observó una reducción del riesgo de muerte en pacientes críticos tratados con IVIg, en comparación con el grupo control (27% vs. 53%; $p=0,009$). Asimismo, los pacientes tratados con IVIg en dosis superiores a 15 g/día tuvieron un riesgo significativamente más bajo de muerte que aquellos tratados con IVIg en dosis iguales o menores a 15 g/día (7% vs. 17%; $p=0,044$). No se observó diferencias en el riesgo de muerte entre pacientes tratados con IVIg durante más de 7 días, y aquellos tratados durante 7 días o menos (19).

4.2.2. Mortalidad dentro de los 60 días de hospitalización

No se observó diferencias en la proporción de fallecidos dentro de los 60 días de hospitalización, entre el grupo tratado con IVIg y un grupo control tratado sin IVIg (19% vs. 14%; $p=0,222$). En el subanálisis según condición clínica, no se halló diferencias entre IVIg y el grupo control en el riesgo de muerte de pacientes críticos, ni de pacientes con condición severa. Los pacientes tratados con IVIg en dosis superiores a 15 g/día tuvieron un riesgo de

muerte más bajo que aquellos tratados con IVIg en dosis igual o menor a 15 g/día (12% vs. 24%; $p=0,049$). El riesgo de muerte fue mayor en pacientes tratados con IVIg durante más de 7 días que en aquellos tratados durante 7 días o menos (44% vs. 17%; $p=0,008$) (19).

4.2.3. Duración de la hospitalización

Los pacientes tratados con IVIg tuvieron mayor duración de hospitalización (mediana: 23.5 días [RIC: 16.0-33.0]) que aquellos pacientes no tratados con IVIg (mediana: 16 días [RIC: 13.0-22.0]) ($p<0,001$). Similares resultados se observaron en pacientes con cuadro clínico severo, y con cuadro clínico crítico. Del mismo modo, la duración de hospitalización fue mayor en el grupo tratado con IVIg durante más de 7 días (mediana: 31,0 días [RIC: 23,0-39,8]), en comparación con aquellos tratados con IVIg durante 7 días o menos (mediana: 22,0 días; [RIC: 16,0-32,0]) ($p=0,025$). No se halló diferencias entre pacientes tratados con IVIg en dosis mayores a 15 g/día, en comparación con dosis iguales o menores a 15 g/día (19).

4.2.4. Duración del curso total de la enfermedad

La duración del curso total de la enfermedad, definida como el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte o el alta hospitalaria, fue mayor en pacientes tratados con IVIg (mediana: 31 días [RIC: 23.0-39.0]) que en pacientes no tratados con IVIg (mediana: 23 días [RIC: 17.0-31.0]) ($p<0,001$). Similares resultados se observaron, en pacientes con cuadro clínico severo, mientras que no se observaron diferencias en pacientes con cuadro clínico crítico. No se observó diferencias en la duración del curso total de la enfermedad en el grupo tratado con IVIg durante más de 7 días, en comparación con aquellos tratados con IVIg durante 7 días o menos, ni entre pacientes tratados con IVIg en dosis mayores a 15 g/día, en comparación con dosis iguales o menores a 15 g/día (19).

4.2.5. Eventos adversos

No se reportaron resultados sobre eventos adversos u otro desenlace relacionado con la seguridad de la intervención.

4.3. Evaluación de la calidad

Los diferentes desenlaces evaluados fueron considerados como nivel de evidencia baja o muy baja, principalmente debido a un alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos, datos perdidos por ausencia de información de registros médicos. Los Perfiles de Evidencia GRADE se presentan en el **Anexo 5**.

4.4. Estudios en curso

En la actualidad, se encuentran en ejecución 06 ensayos clínicos aleatorizados que buscan evaluar la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de COVID-19, en comparación con placebo u otros tratamientos activos. Estos estudios se desarrollan en España, Estados Unidos, México, Francia y Colombia, siendo la fecha final prevista de recolección de datos para la medida de desenlace primario entre julio y diciembre del presente año. El detalle de los estudios en curso se presenta en el **Anexo 6**.

V. CONCLUSIONES

- La presente revisión rápida reporta resultados de un estudio de cohortes retrospectivo desarrollado en China con 325 participantes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 y condición clínica severa o crítica.
- El tratamiento con IVIg no redujo la mortalidad hospitalaria a los 28 y 60 días, y aumentó la duración de la estancia hospitalaria y del curso total de la enfermedad, comparado con un grupo control que no recibió tratamiento con IVIg.
- En el análisis de subgrupos, el tratamiento con IVIg redujo la mortalidad dentro de los 28 días de hospitalización solo en pacientes críticos. En pacientes con condición clínica severa no se observó diferencias en la mortalidad a los 28 y 60 días.
- El estudio no informó resultados respecto a la seguridad de la intervención.
- La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja por alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad,

diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y datos perdidos por ausencia de información de registros médicos.

- La evidencia actual es insuficiente y de baja calidad para justificar el uso de IVIg como alternativa terapéutica contra el COVID-19. Actualmente, se encuentran en ejecución seis ensayos clínicos aleatorizados de IVIg frente a placebo u otros comparadores activos para el tratamiento de COVID-19 que proporcionarán mayor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la intervención.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA diseñó la estrategia de búsqueda, realizó la lectura crítica de artículos y redactó la versión preliminar del documento. NR revisó y aprobó la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Jia, X, Zhang, P, Tian, Y, Wang, J, Zeng, H, He, K. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. medRxiv. 2020;
2. Zhang, J, Liu, J, Li, N, Liu, Y, Ye, R, Qin, X, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing. medRxiv. 2020;
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
4. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. BMJ. 2020;368:m1036.
5. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado el 6 de julio de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. Perú. Ministerio de Salud. Sala Situacional Covid-19 Perú [Internet]. [citado el 6 de julio de 2020]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
7. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol. 2020;
8. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;101623.
9. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIg) be beneficial? Autoimmun Rev. 2020;19(7):102559.
10. Scoppetta C, Di Gennaro G, Polverino F. Editorial - High dose intravenous immunoglobulins as a therapeutic option for. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(9):5178–9.
11. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. Int Immunopharmacol. 2020;84:106560.
12. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! Clin Immunol Orlando Fla. 2020;216:108459.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ

- [Internet]. 2011 [citado el 6 de julio de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 6 de julio de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
 16. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401–6.
 17. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1311–6.
 18. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.org
 19. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. medRxiv. el 20 de abril de 2020;2020.04.11.20061739.
 20. Díez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. Immunotherapy. 2020;12(8):571–6.
 21. Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S, Ansari S, Shafiee E, Bastani E, et al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment: A case series. Virology. 2020;548:1–5.
 22. Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, Annunziata A, Di Spirito V, Novella C, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. IDCases. 2020;21:e00794.
 23. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD013600.
 24. Gasparyan AY, Misra DP, Yessirkepov M, Zimba O. Perspectives of Immune Therapy in Coronavirus Disease 2019. J Korean Med Sci. 2020;35(18):e176.
 25. Kow CS, Hasan SS. Glucocorticoid versus immunoglobulin in the treatment of COVID-19-associated fulminant myocarditis. Infection. 2020;1–2.
 26. Zhang J, Yang Y, Yang N, Ma Y, Zhou Q, Li W, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review. Ann Transl Med. 2020;8(10):625.

27. Tamburello A, Marando M. Immunoglobulins or convalescent plasma to tackle COVID-19: buying time to save lives - current situation and perspectives. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20264.
28. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;
29. Zhu T, Xu A, Bai X, He Y, Zhang H. [Effect of convalescent plasma and immunoglobulin on patients with severe acute respiratory syndrome: a systematic review]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020;32(4):435–8.
30. AminJafari A, Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2020;83:106455–106455.
31. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa102.

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

Nº	Consulta	Ítems
#1	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	57382
#2	immunoglobulin* [tiab] OR "immune globulin" [tiab] OR Immunoglobulins, Intravenous [mh] OR IVIG [tiab]	163420
#3	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (immunoglobulin* [tiab] OR "immune globulin" [tiab] OR Immunoglobulins, Intravenous [mh] OR IVIG [tiab])	598
#4	#3 AND ("2020/03/21"[PDAT] : "2020/07/04"[PDAT])	163

Cochrane Library

Nº	Consulta	Ítems
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	240
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	27
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	175
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	20
#7	coronavir*	582
#8	coronavirus*	3
#9	"corona virus"	54
#10	"virus corona"	1
#11	"corono virus"	8
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	13
#14	"COVID-19"	879
#15	covid19*	76
#16	"covid 19"	879
#17	"2019-nCoV"	12
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	19
#22	ncov*	65
#23	"sars-cov-2"	53
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	128
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	428
#26	"SARS-CoV"	57
#27	"SARS Cov"	57
#28	"sars-coronavirus"	26
#29	"severe acute respiratory syndrome"	318
#30	hcov	10
#31	"mers-cov"	2
#32	"mers cov"	2
#33	"middle east respiratory syndrome"	43
#34	"middle-east respiratory syndrome"	43
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR	1224

	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	
#36	(immunoglobulin*OR “immune globulin” OR IVIG):ti,ab,kw	1315
#37	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	833
#38	#35 AND (#36 OR #37)	8
#39	#38 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Jul 2020, in Cochrane Reviews and Trials	6

Medrxiv

N°	Consulta	Ítems
1	for abstract or title "COVID-19 AND immunoglobulin" (match all words) and posted between "01 Dec, 2019 and 04 Jul, 2020"	251

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?lang=en>

Fecha de búsqueda: 18 de junio 2020

Límites de búsqueda: Abril-Junio 2020

Términos	Ítems
(tw:((COVID-19 OR coronavirus))) AND (tw:(immunoglobulin)) AND (da:(201912 OR 202001 OR 202002 OR 202003 OR 202004 OR 202005 OR 202006 OR 202007)) Filters applied: Language: English, Spanish; Clinical aspect: Therapy	68

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS

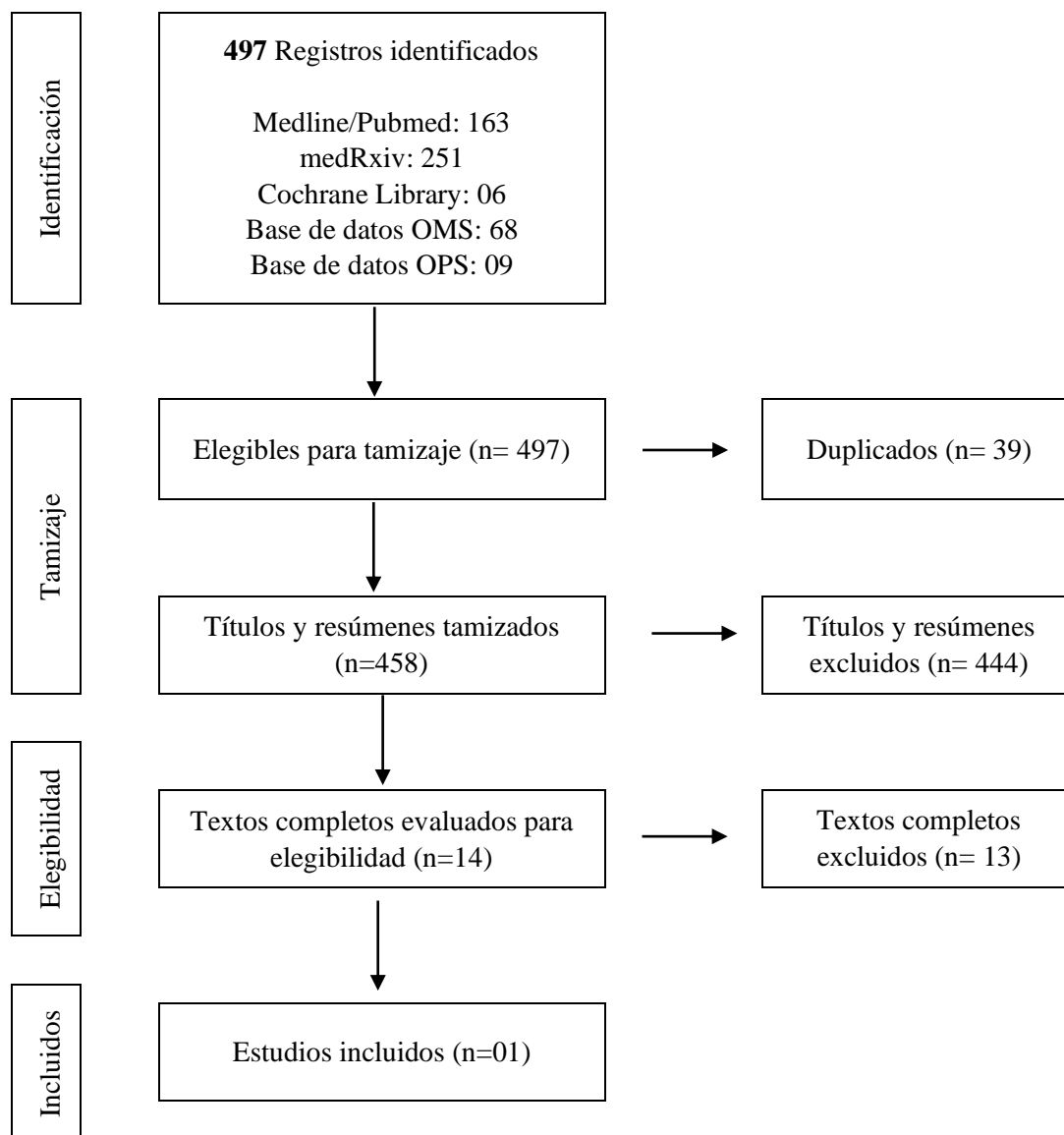
<https://covid19-evidence.paho.org/discover>

Fecha de búsqueda: 13 de junio 2020

Límites de búsqueda: Del 22-04-2020 al 18-06-2020

Términos	Ítems
(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (immunoglobulin)	9

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Díez <i>et al.</i> (20)	Estudio diseñado con el objetivo de detectar anticuerpos contra coronavirus humanos comunes en productos IVIG que pueden reaccionar de forma cruzada con el nuevo virus SARS-CoV-2.
2	Mohtadi <i>et al.</i> (21)	Reporte de 05 casos
3	Lanza <i>et al.</i> (22)	Reporte de 01 caso
4	Valk <i>et al.</i> (23)	Revisión sistemática. No incluye ningún estudio con IVIg
5	Nguyen <i>et al.</i> (12)	Revisión narrativa
6	Gasparyan <i>et al.</i> (24)	Revisión narrativa
7	Kow <i>et al.</i> (25)	Reporte de un caso sobre el tratamiento con IVIg de un paciente con miocarditis fulminante asociada a COVID-19
8	Zhang <i>et al.</i> (26)	Revisión rápida, todos los estudios identificados han sido incluidos en la presente revisión
9	Tamburello y Marando (27)	Artículo de opinión
10	Xie <i>et al.</i> (28)	Carta al editor
11	Zhu <i>et al.</i> (29)	Artículo en idioma chino
12	AminJafari y Ghasemi (30)	Revisión sistemática. No incluye ningún estudio con IVIg
13	Cao <i>et al.</i> (31)	Reporte de tres casos

ANEXO 4. Características de los estudios

N°	Autor, año y lugar	Diseño	Población	Grupos y características	Desenlaces evaluados
1	Shao et al 2020 (19) China	Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico (n=325)	<p>Mayores de 18 años, hospitalizados, con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba de PCR o prueba de detección de anticuerpos, con tratamiento hospitalario ≥ 72 horas y condición clínica severa (frecuencia respiratoria ≥ 30/min, saturación de oxígeno en reposo ≤ 90 o $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) o crítica (insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica, shock, o falla multiorgánica y necesidad de monitoreo en UCI)</p> <p>Se excluyó casos en que existieran otras evidencias que pudieran explicar la neumonía, gestantes o mujeres dando de lactar, y aquellos casos que los investigadores consideraron inaceptables.</p> <p>En comparación con el grupo control (no IVIg), los pacientes tratados con IVIg tuvieron mayor promedio de edad, mayor porcentaje de personas de sexo masculino, una mediana de temperatura corporal superior, y mayor puntaje APACHE II.</p>	<p>IVIg (n=174) Dosis: 0.1 a 0.5 g/kg/día Duración: entre 5 a 15 días</p> <p>Dosis y duración según criterio del médico tratante. No se describe datos sobre la concentración o características del producto empleado. No se describe otros tratamientos empleados.</p> <hr/> <p>No IVIg (n=151) No se describe el tipo de tratamiento empleado en este grupo de pacientes.</p>	<p>Primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad a los 28 días • Mortalidad a los 60 días <p>Secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de la hospitalización • Duración total de la enfermedad

ANEXO 5. Perfil de evidencias GRADE

Pregunta: IVIg comparado con no usar IVIg en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 y cuadro clínico severo o crítico

Bibliografía: Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. medRxiv. el 20 de abril de 2020;2020.04.11.20061739.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IVIg	No IVIg	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad a los 28 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	22/174 (12.6%)	20/151 (13.2%)	RR 0.95 (0.54 a 1.68)	7 menos por 1000 (de 61 menos a 90 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad a los 60 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	33/174 (19.0%)	21/151 (13.9%)	RR 1.36 (0.83 a 2.52)	50 más por 1000 (de 24 menos a 211 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Duración mediana de días de hospitalización												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	23.5 (16.0-33.0)	16.0 (13.0-22.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Duración mediana del curso total de la enfermedad (evaluado con : días desde el inicio de síntomas hasta la muerte o alta hospitalaria)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	31 (23.0-39.0)	23 (17.0-31.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

a. Alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y sesgos por datos perdidos por ausencia de información al tratarse de una revisión de registros médicos

b. Intervalo de confianza amplio, no descarta beneficio o riesgo

Sub-análisis según tipo de cuadro clínico

Cuadro clínico crítico

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IVIg	No IVIg	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad a los 28 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	19/71 (26.8%)	17/53 (32.1%)	RR 0.50 (0.30 a 0.83)	160 menos por 1000 (de 225 menos a 55 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad a los 60 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	30/71 (42.3%)	18/32 (56.3%)	RR 0.75 (0.50 a 1.13)	141 menos por 1000 (de 281 menos a 73 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Duración mediana de días de hospitalización												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	27 (15.0-35.0)	17.0 (11.5-22.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Duración mediana del curso total de la enfermedad (evaluado con : días desde el inicio de síntomas hasta la muerte o alta hospitalaria)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	33 (21.0-43.0)	29 (23.3-36.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

a. Alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y sesgos por datos perdidos por ausencia de información al tratarse de una revisión de registros médicos

b. Intervalo de confianza amplio, no descarta beneficio o riesgo

Cuadro clínico severo

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IVIg	No IVIg	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad a los 28 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3/103 (2.9%)	3/119 (2.5%)	RR 1.15 (0.24 a 5.60)	4 más por 1000 (de 19 menos a 116 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad a los 60 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	3/103 (2.9%)	3/119 (2.5%)	RR 1.15 (0.24 a 5.60)	4 más por 1000 (de 19 menos a 116 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Duración mediana de días de hospitalización												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	22 (18.0-30.0)	15.0 (13-22.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Duración mediana del curso total de la enfermedad (evaluado con : días desde el inicio de síntomas hasta la muerte o alta hospitalaria)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30 (23.0-37.0)	20 (16.0-29.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

a. Alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y sesgos por datos perdidos por ausencia de información al tratarse de una revisión de registros médicos

b. Intervalo de confianza amplio, no descarta beneficio o riesgo

Sub-análisis según dosis de IVIg

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IVIg >15g/día	IVIg ≤15g/día	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad a los 28 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5/74 (6.8%)	17/100 (17.0%)	RR 0.35 (0.13 a 0.98)	111 menos por 1000 (de 148 menos a 3 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad a los 60 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	9/74 (12.2%)	24/100 (24.0%)	RR 0.44 (0.19 a 0.99)	134 menos por 1000 (de 194 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Duración mediana de días de hospitalización												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	26.5 (18.0-33.0)	22.0 (16.0-31.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Duración mediana del curso total de la enfermedad (evaluado con : días desde el inicio de síntomas hasta la muerte o alta hospitalaria)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32.0 (24.0-39.0)	30.0 (22.0-39.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

a. Alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y sesgos por datos perdidos por ausencia de información al tratarse de una revisión de registros médicos

b. Intervalo de confianza amplio, no descarta beneficio o riesgo

Sub-análisis según duración de tratamiento con IVIg

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IVIg > 7d	IVIg ≤ 7d	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad a los 28 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3/16 (18.8%)	19/158 (12.0%)	RR 1.56 (0.52 a 4.70)	67 más por 1000 (de 58 menos a 445 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad a los 60 días												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	7/16 (43.8%)	26/158 (16.5%)	RR 2.66 (1.37 a 5.13)	273 más por 1000 (de 61 más a 680 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Duración mediana de días de hospitalización												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	31.0 (23.0-39.8)	22.0 (16.0-32.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Duración mediana del curso total de la enfermedad (evaluado con : días desde el inicio de síntomas hasta la muerte o alta hospitalaria)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	41.5 (31.0-49.0)	30.0 (23.0-38.0)	-	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

a. Alto riesgo de sesgo debido a la utilización de diferentes criterios para diagnosticar la enfermedad, diferencias en las características de severidad entre los grupos, variabilidad en las dosis y periodos de tratamiento con IVIg, ausencia de reporte de medicación adicional empleada en ambos grupos y sesgos por datos perdidos por ausencia de información al tratarse de una revisión de registros médicos

b. Intervalo de confianza amplio, no descarta beneficio o riesgo

ANEXO 6. Ensayos clínicos en curso sobre el uso de IVIg para el tratamiento de COVID-19

Código	Título	Intervención	Comparador	País	Situación	Fecha prevista de culminación*
NCT04432324	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of High Dose IVIG in Hospitalized Participants With Coronavirus Disease (COVID-19)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg (Flebogamma DIF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento estándar 	España	No inició el reclutamiento	Julio 2020
NCT04411667	Study of Standard of Care Plus Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Compared to Standard of Care Alone in the Treatment of COVID-19 Infection	<ul style="list-style-type: none"> • Octagam 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento estándar 	Estados Unidos	En reclutamiento	Noviembre, 2020
NCT04381858	Convalescent Plasma vs Human Immunoglobulin to Treat COVID-19 Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma convaleciente 	México	En reclutamiento	30 Agosto, 2020
NCT04350580	Polyvalent Immunoglobulin in COVID-19 Related ARds (ICAR)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo 	Francia	En reclutamiento	Julio 2020
NCT04395170	Convalescent Plasma Compared to Anti-COVID-19 Human Immunoglobulin and Standard Treatment (TE) in Hospitalized Patients	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma convaleciente • Tratamiento estándar 	Colombia	No inició el reclutamiento	Diciembre 2020
NCT04400058	Octagam 10% Therapy in COVID-19 patients with severe disease progression	<ul style="list-style-type: none"> • Octagam 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo 	Estados Unidos	En reclutamiento	30 Diciembre, 2020

Fuente: clinicaltrials.gov

* Fecha final de recolección de datos para la medida de desenlace primario.