



Sobre la escasa transparencia en los documentos técnicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Perú

Regarding the lack of transparency in technical documents for the treatment of patients with COVID-19 in Peru

Alvaro Taype-Rondan^{1,a}, Percy Herrera-Añazco^{2,b}, Germán Málaga^{3,c}

¹ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico cirujano, magíster en Epidemiología; ^b médico nefrólogo, magíster en Docencia en educación superior; ^c médico internista, magíster en Medicina.

Correspondencia

Alvaro Taype-Rondan
alvaro.taype.r@gmail.com

Recibido: 07/05/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 18/06/2020

Citar como: Taype-Rondan A, Herrera-Añazco P, Málaga G. Sobre la escasa transparencia en los documentos técnicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Perú. *Acta Med Peru.* 2020;37(2):215-22. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.982>

RESUMEN

El Ministerio de Salud peruano (MINSA) ha publicado resoluciones ministeriales (RM) con el objetivo de normar el tratamiento de personas afectadas por la COVID-19. Estas RM incluyen el uso de fármacos específicos para la COVID-19, como tocilizumab, corticoides, enoxaparina, hidroxiclороquina e ivermectina. Estos lineamientos no dejan claro qué proceso se siguió para tomar decisiones, cómo se justificó cada una de estas decisiones, ni quiénes son sus autores ni sus potenciales conflictos de interés. Resulta importante hacer un esfuerzo por transparentar estos datos, especialmente en un tema en el cual aún no se cuenta con mucha evidencia como es el caso de COVID-19. En el presente artículo presentamos controversias sobre el uso de fármacos específicos para la COVID-19 establecidos por el MINSA, así como recomendaciones sobre el proceso de toma de decisiones.

Palabras clave: Medicina basada en la evidencia; Toma de decisiones clínicas; COVID-19 (fuente: DeCS).

ABSTRACT

The Peruvian Ministry of Health (MINSA, in Spanish) has published ministerial resolutions (MR) with the aim of regulating the treatment of people affected by COVID-19. These MR include the use of specific drugs for COVID-19, such as tocilizumab, corticosteroids, enoxaparin, hydroxychloroquine, and ivermectin. These guidelines do not make clear what process was followed to make decisions, how each of these decisions was justified, who their authors are or their potential conflicts of interest. It is important to make an effort to promptly make these data transparent, especially in a subject in which there is still not much evidence, such as COVID-19. In this article, we present controversies on the use of specific drugs for COVID-19 established by MINSA, as well as recommendations on the decision-making process.

Keywords: Evidence-based medicine; Clinical decision-making; COVID-19 (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud peruano (MINSa) ha publicado resoluciones ministeriales (RM) con el objetivo de normar el tratamiento de personas afectadas por COVID-19. Las RM emitidas hasta el 29 de abril de 2020 se resumen en la Tabla 1. Dichas RM brindan documentos técnicos «de aplicación obligatoria en las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPRESS) públicas del Ministerio de Salud (...); del Seguro Social de Salud – EsSalud; de las Sanidades de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú; así como de las IPRESS privadas»^[1].

Si bien puede resultar beneficioso estandarizar el manejo de la COVID-19 a nivel nacional, el beneficio que estos lineamientos brinden a nuestros pacientes dependerá del proceso que se siguió para la toma de estas decisiones. Sin embargo, la toma de decisiones en salud pocas veces es sencilla, pues se necesita una evaluación adecuada de beneficios, daños, costos, factibilidad, aceptabilidad e inequidad^[2]. Pero resulta aún más retadora en el contexto de la pandemia por la COVID-19, pues se dispone de poca evidencia científica, y la disponible mayormente es de mala calidad. De igual forma, se tiene alto riesgo de desabastecimiento de fármacos, existen intereses económicos (por ejemplo, la industria farmacéutica que posee el monopolio de ciertos medicamentos)^[3], e incluso intereses políticos (por ejemplo, la hidroxiquina como arma política en Estados Unidos)^[4].

Lamentablemente, los documentos técnicos del MINSa no son transparentes en aspectos como quiénes son sus autores, sus potenciales conflictos de interés, qué metodología han usado para llegar a sus decisiones, ni cuál fue la lógica para cada una de estas. Esta falta de transparencia resulta preocupante, pues impide entender y aplicar adecuadamente las recomendaciones brindadas.

Para ejemplificar las controversias que se pueden dar en cada recomendación, se discute brevemente algunas controversias referentes a la inclusión de fármacos específicos para pacientes con COVID-19 (modificadores de la enfermedad o antivirales) en las RM del MINSa para tratamiento de personas con COVID-19. Finalmente, se plantean recomendaciones sobre el proceso de toma de decisiones y su transparencia.

SOBRE LA INCLUSIÓN DE CIERTOS FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA PACIENTES CON COVID-19

Para este análisis, se obtuvo los costos de los fármacos del Observatorio de Productos Farmacéuticos del MINSa^[5] y mostramos también lo que mencionan las guías de COVID-19 de la National Institutes of Health (NIH)^[6] y de la Infectious Diseases Society of America (IDSA)^[7]. En la Tabla 2 se resumen la recomendación del MINSa, el costo, beneficio, daño, y se hace la comparación con otras GPC.

A continuación, se exponen los beneficios y daños de los fármacos específicos para pacientes con COVID-19 (modificadores de la enfermedad o antivirales) que son recomendados en las RM del MINSa. Para motivos del presente artículo no se analizan artículos científicos en condición de *pre print*.

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6), usado para la artritis reumatoide^[8]. Roche tiene la patente de exclusividad de este fármaco hasta el año 2028^[9].

Beneficios: A la fecha de emisión del documento del MINSa, no se habían publicado resultados de estudios controlados para pacientes con COVID-19.

Daños: se sabe que tiene efectos adversos, como aumentar el riesgo de infecciones agregadas^[10], incluyendo reactivación de hepatitis B. Además, daño hepático y perforación intestinal^[11].

Controversias: Se trata de un medicamento de alto precio, para el cual el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) del Seguro Social del Perú (EsSalud) realizó una revisión publicada el 18 de marzo, concluyendo que no se cuenta con evidencia robusta que permita sustentar una recomendación, y sugiere esperar para ello a los ensayos clínicos que culminan en mayo. Posteriormente, publica una actualización de esta revisión el 29 de abril manteniendo esta postura^[12].

Corticoides

Los corticosteroides tienen efecto antiinflamatorio al inhibir una gran cantidad de genes proinflamatorios que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión celular y enzimas inflamatorias, y a menudo se usan como tratamiento auxiliar en casos de neumonía viral^[13]. Sin embargo, estos potenciales efectos fisiológicos también pueden inhibir la respuesta inmune y la eliminación de patógenos^[14].

Beneficios: si bien al momento de la publicación de las RM del MINSa se contaba con estudios controlados publicados en pacientes con COVID-19, estos no ajustan por confusores tales como la severidad de la enfermedad y presentaron resultados contradictorios: algunos a favor de su uso^[15,16], otros en contra^[17], y otros no encontraron efecto a favor ni en contra^[18,19]. Asimismo, se tienen dos revisiones sistemáticas: una en SARS-CoV en general que encuentra tres ensayos clínicos aleatorizados de los cuales dos no encuentran efecto y uno no es concluyente^[20], y otra en coronavirus en general (que incluye dos estudios en COVID-19) que tampoco encuentra beneficios^[13].

Daños: la revisión realizada en coronavirus encuentra en sus meta-análisis mayor mortalidad, estancia hospitalaria, riesgo de infecciones bacterianas e hipokalemia en el grupo que recibió corticosteroides. Sin embargo, debido a que incluye estudios observacionales no ajustados, este resultado es muy propenso a presentar confusión^[13]. Asimismo, el uso de

Tabla 1. Resoluciones Ministeriales sobre el tratamiento de personas afectadas por COVID-19 emitidas por el Ministerio de Salud del Perú hasta el 29 de abril de 2020.

Fecha	Resolución Ministerial	Descripción	Indicaciones a resaltar
30 de marzo	RM 139-2020-MINSA	Aprueba el «Documento Técnico: Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú»	Se indica considerar el uso de hidroxycloquina solo para casos moderados o severos
14 de abril	RM 193-2020-MINSA	Deroga la RM previa y aprueba el «Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú»	Se amplía el potencial uso de fosfato de cloroquina, hidroxycloquina (con o sin azitromicina) a casos leves y como estrategia de profilaxis en profesionales de salud
20 de abril	RM 209-2020-MINSA	Modifica el documento técnico del 14 de abril	Se retira hidroxycloquina como profiláctico
29 de abril	RM 240-2020-MINSA	Modifica el documento técnico del 14 de abril	Se pone a consideración el uso de tocilizumab, corticoides y enoxaparina
6 de mayo	RM 254-2020-MINSA	Aprueba el «Documento Técnico: Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica, que forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial»	Se pone a consideración el uso de tocilizumab, corticoides y enoxaparina
8 de mayo	RM 270-2020-MINSA	Modifica el documento técnico del 14 de abril	Se pone a consideración el uso de hidroxycloquina e ivermectina para casos leves, moderados y severos
9 de junio	RM 375-2020-MINSA	Aprueba el «Documento Técnico: Manejo Ambulatorio de personas afectadas por COVID-19 en el Perú»	Se pone a consideración el uso de hidroxycloquina e ivermectina para casos leves ambulatorios

RM: Resolución Ministerial.

corticoides se ha asociado a mayor mortalidad en neumonías contra la influenza ^[21].

Controversias: a la fecha de publicación del lineamiento del MINSA en cuestión, la evidencia para beneficios es contradictoria, y los daños potenciales pueden ser peligrosos (disminución de la inmunidad que puede aumentar el riesgo de complicaciones o muerte). Asimismo, puesto que las dosis y duración del tratamiento fueron heterogéneos en los estudios analizados ^[22], no queda claro por qué en las RM del MINSA se eligió brindar pulsos de metilprednisolona.

Enoxaparina

La fisiopatología de la COVID-19 implica varios mecanismos directos e indirectos que promueven alteraciones en la coagulación ^[23], de manera que entre 25 y 69% de pacientes tienen eventos tromboembólicos ^[24] y entre el 20 y 30% hacen cuadros de embolia pulmonar aguda ^[25]. Asimismo, los pacientes pueden presentar coagulación intravascular diseminada (CID), con lo cual su riesgo de mortalidad llega a 71% ^[23].

Beneficios: el único estudio controlado publicado es uno observacional cuyo análisis no fue ajustado por confusores, y encuentra menor mortalidad en quienes recibieron

anticoagulantes ^[26] solo en el subgrupo de pacientes con coagulopatía o con dímero D >3 ug/mL, y no encuentra beneficios en los demás pacientes.

Daños: el principal evento adverso es el sangrado mayor, cuya frecuencia se estima en alrededor de 2 a 3% por anticoagulación con enoxaparina, aun usando este fármaco en periodos cortos ^[23,27,28]. Este efecto podría ser especialmente importante a la luz de los reportes de hemorragia gastrointestinal en pacientes con COVID-19 ^[29,30]

Controversias: en pacientes con coagulopatía existe un estudio de evidencia limitada que sugiere un beneficio. Sin embargo, existe heterogeneidad respecto a los fármacos, dosis y esquemas especificados por los consensos ^[31-33], por lo cual es necesario justificar las dosis usadas y cuándo se pueden usar dosis alternativas. Por otro lado, no existe evidencia alguna de beneficios en pacientes ambulatorios, en quienes el sangrado mayor podría producir iatrogenias innecesarias ^[34].

Hidroxycloquina

Hidroxycloquina fue uno de los fármacos que se propusieron para el manejo de la COVID-19, debido a su efecto antiviral ^[35] e inmunomodulador ^[36].

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones del Ministerio de Salud del Perú sobre tocilizumab, corticoides, enoxaparina (según Resolución Ministerial 240-2020-MINSA), hidroxiclороquina e ivermectina (según Resolución Ministerial 270-2020-MINSA y 375-2020-MINSA).

Fármaco	Tocilizumab	Corticoides	Enoxaparina	Hidroxiclороquina	Ivermectina
Resumen de recomendación del MINSA	En los casos severos de COVID-19 con SDRA e incremento de IL-6 o dímero D >1500 ng/ml o en incremento, se pone a consideración el uso de tocilizumab	En los casos moderados (hospitalizados) de COVID-19 que presenten ciertas características, se pone a consideración el uso de metilprednisolona, o en su defecto dexametasona	Uso de acuerdo a escenario clínico: plena para casos severos, intermedia para casos moderados con factores de riesgo, y «profiláctica» para casos moderados sin factores de riesgo o casos leves con manejo ambulatorio	En casos leves (ambulatorios o no), moderados y severos	En casos leves (ambulatorios o no), moderados y severos
Costo	Tocilizumab (amp 200 mg): costo mínimo de 1630 soles	Metilprednisolona (amp 500 mg): costo mínimo 16,0 soles en el sector público Dexametasona (amp 4 mg): costo mínimo de 0,22 soles en el sector público	Enoxaparina (amp 60 mg): costo mínimo de 9,9 soles en el sector público	Hidroxiclороquina (cap 400 mg): costo mínimo de 0,82 soles en el sector público	Ivermectina (solución 6 mg): costo mínimo de 38 soles en el sector público
Beneficios	Al momento de haberse emitido las RM 240 y 254: No se habían publicado resultados de estudios controlados	Al momento de haberse emitido las RM 240 y 254: Se cuenta con estudios observacionales controlados, pero brindan resultados contradictorios	El único estudio controlado publicado es un observacional que no ajusta por confusores, y solo encuentra beneficios en pacientes con coagulopatía.	Al momento de haberse emitido la RM 375: Hay al menos 8 estudios (tres ensayos clínicos) que no muestran beneficio en hospitalizados. Aun no hay estudios específicos en pacientes leves	Al momento de haberse emitido la RM 375: No cuenta con estudios clínicos.
Daños	Infecciones agregadas, incluyendo reactivación de hepatitis B, anafilaxia, daño hepático, perforación intestinal	Riesgo de inmunosupresión	Se ha reportado que 2% a 3% de personas tendrán sangrado mayor, con seguimientos cortos	Ataque cardíaco, muerte, daños neurológicos, entre otros	Artralgia, dolor abdominal, vómitos, diarrea, urticaria, síntomas de neurotoxicidad, entre otros
Otras GPC con metodología sistemática	NIH e IDSA mencionan que no se puede recomendar su uso	NIH e IDSA mencionan que no se puede recomendar su uso	NIH e IDSA no lo han abordado	NIH e IDSA mencionan que no se puede recomendar su uso	NIH e IDSA no lo mencionan

MINSA: Ministerio de Salud; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo; GPC: guías de práctica clínica; NIH: National Institutes of Health; IDSA: Infectious Diseases Society of America; RM: Resolución Ministerial; amp: ampolla.

Beneficios: al momento de emitirse las RM 270 y 375, ya se contaba con estudios que evaluaron el beneficio de la hidroxiloroquina en pacientes con COVID-19, incluyendo tres ensayos clínicos ^[19,37,38], que no encontraban beneficios clínicos.

Daños: reportes de vigilancia farmacológica han encontrado que, dar hidroxiloroquina a pacientes con COVID-19 se ha asociado a eventos adversos como alargamiento del segmento QT, arritmias ventriculares y muertes cardiovasculares ^[39].

Controversias: resulta controversial recetar un medicamento para COVID-19 cuando varios estudios muestran que no tiene beneficios, y se ha asociado con daños mortales. Además, el IETSI viene publicando revisiones rápidas periódicas (ocho a la fecha) en las que repetidamente ha informado sobre la falta de estudios que prueben su eficacia ^[40].

Ivermectina

Se ha hipotetizado que en humanos, la ivermectina puede inhibir la replicación de SARS-CoV-2, como se ha encontrado *in vitro* ^[41].

Beneficios: no se cuentan con estudios clínicos publicados sobre este fármaco.

Daños: aunque los eventos adversos son relativamente raros, su uso se ha asociado a artralgia, dolor abdominal, vómitos, diarrea, urticaria, síntomas de neurotoxicidad, entre otros ^[42].

Controversias: resulta controversial recetar un medicamento sin estudios clínicos que evalúen sus beneficios, ni siquiera por evidencia indirecta; y que tiene potencial de causar ciertos daños. Además, el IETSI viene publicando revisiones rápidas periódicas (tres a la fecha) en las que repetidamente ha informado sobre la falta de estudios que prueben su eficacia ^[43].

PROCESO DE TOMA DE DECISIONES

Resulta importante realizar una toma de decisiones sistemática, reproducible, clara, transparente y que minimice el efecto de los potenciales conflictos de interés. Para ello, se necesitan: un esquema sistematizado para la toma de decisiones, una presentación amigable pero informativa del informe final, y una declaración de los conflictos de interés de los autores.

Esquema sistematizado

Existen diversas metodologías para la toma de decisiones, aunque suelen coincidir en los siguientes pasos:

- 1) Organizar un equipo multidisciplinario.
- 2) Plantear la pregunta que se quiere responder.
- 3) Realizar una búsqueda sistemática.
- 4) Evaluar la evidencia para balancear beneficios/daños.
- 5) Agregar otros factores (costos, factibilidad, aceptabilidad, equidad, etc.).
- 6) Tomar la decisión.

- 7) Definir el proceso de actualización total o parcial del documento (posiblemente involucrando una búsqueda activa de estudios).

Cada una de estas fases debe estar sistematizada, para lo cual se pueden usar herramientas multicriterio. Este proceso puede ser más o menos complejo de acuerdo a la factibilidad en recursos y tiempo que tenga el equipo. Asimismo, el resumen técnico de cómo se ha realizado cada paso debe ser publicado para que distintos actores sociales puedan evaluar el proceso y los posibles conflictos de interés involucrados.

Cabe resaltar que tomar decisiones en base a plausibilidad fisiopatológica (por razonamiento fisiopatológico; o por estudios *in silico*, *in vitro* o en modelos animales) por lo general no es razonable, pues la mayoría de fármacos con plausibilidad fisiopatológica finalmente causan más daños que beneficios. Un ejemplo de ello es que, de 100 fármacos con plausibilidad fisiopatológica que se comienzan a estudiar (ensayos clínicos fase 1), solo siete pasan a fase 4 ^[44], de los cuales, varios se retiran luego de su comercialización por concluirse, en estudios posteriores, que causaban más daños que beneficios ^[45].

Asimismo, la experiencia clínica resulta muy limitada y suele ser engañosa para la toma de decisiones. Esto debido a que existen muchas variables que pueden alterar las observaciones (sesgo de memoria, falta de un grupo control adecuado, dificultad para recolectar sistemáticamente las variables necesarias, tendencia a reforzar ideas preconcebidas, etc.) ^[46].

Presentación del informe final

La directiva actual del MINSA solo menciona las recomendaciones finales sin mencionar mayor información sobre las intervenciones. Sin embargo, pone a consideración del juicio del médico tratante el uso de diversos medicamentos.

Para poder aplicar un juicio adecuado, los médicos necesitan entender los beneficios y daños potenciales de cada intervención. Sin embargo, es de esperar que, por la carga asistencial actual, tengan poco tiempo para revisar adecuadamente la evidencia y sacar sus propias conclusiones al respecto. Por ello, es necesario brindarles un resumen de los beneficios y daños y el razonamiento usado para incluir en los lineamientos cierto medicamento, de manera que los médicos puedan tomar la mejor decisión e individualizar el manejo cuando sea necesario.

Es importante presentar esta información de una manera sencilla, corta y amigable. Para lo cual, se pueden usar plataformas web, como lo usado por la guía del grupo de trabajo nacional para COVID-19 de Australia, que se actualiza periódicamente ^[47].

Al respecto, a manera de ejemplo, presentamos una comparación entre lo mencionado por el documento técnico del MINSA y por la guía de IDSA ^[7] (que tiene un formato informativo, pero a la vez amigable) sobre el uso de tocilizumab (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre el documento técnico del Ministerio de Salud del Perú y la guía de la *Infectious Diseases Society of America*.

Característica	Documento técnico del MINSA	Guía de IDSA*
Recomendación	«En los casos severos de COVID-19, con SDRA, e incremento de interleucina (IL-6 >40 pg/mL) o dímero D > 1500 mg/mL o en incremento), se pone a consideración el uso de tocilizumab bajo la siguiente pauta: • Tocilizumab en dosis única EV, peso ≥ 75 Kg: 600 mg, peso > 75 Kg: 400 mg Tocilizumab no se recomienda en casos de neutropenia (<500), plaquetopenia (<50000), o sepsis por patógenos no COVID-19. El uso de tocilizumab, en COVID-19, debe valorarse en cada caso, de manera individual, evaluando los riesgos y beneficios de su indicación.»	«En pacientes que han ingresado en el hospital con COVID-19, el panel de la guía de IDSA recomienda usar Tocilizumab solo en el contexto de un ensayo clínico (brecha de conocimiento).»
Criterios para tomar decisiones (beneficios, daños y otros)	No menciona	« Resumen de la evidencia Los estudios que informan sobre la patogénesis del SARS-CoV-1 y MERS-CoV sugieren una liberación de citocinas proinflamatorias, incluidas las interleucinas-6 (IL-6) [75] durante la enfermedad clínica. Nuestra búsqueda identificó un estudio [75] que informó sobre 21 pacientes graves o críticos con COVID-19 tratados con Tocilizumab, un bloqueador de IL-6 (aquí cita la tabla de <i>Summary of Findings</i>). Este estudio no tuvo grupo de control. Para estimar los resultados en el grupo control de pacientes que no recibieron tratamiento con Tocilizumab, Xu et al. describieron los hallazgos de Yang 2020, que sugerían una tasa de mortalidad inicial del 60% en pacientes críticos y del 11% en pacientes graves ingresados en la UCI [76]. Beneficios Estimamos que los pacientes en Xu 2020 (21 pacientes, 4 críticos y 17 graves) tendrían un riesgo de mortalidad basal del 20% según la gravedad. Por lo tanto, el tratamiento con Tocilizumab puede haber reducido la mortalidad ya que no se informaron muertes de 21 pacientes. Sin embargo, esta conclusión sigue siendo altamente incierta dada la falta de un control contemporáneo o ajustes para factores de confusión. De 21 pacientes, 19 fueron dados de alta del hospital, lo que sugiere una tasa de fracaso clínico del 9,5% de mejoría clínica en los hallazgos de la tomografía computarizada. Daños Xu y col. no informaron eventos adversos graves [75]. Sin embargo, los pacientes que reciben Tocilizumab a menudo tienen un mayor riesgo de infecciones graves (bacterianas, virales, infecciones fúngicas invasivas y tuberculosis) y reactivación de la hepatitis B [77]. Se han notificado casos de anafilaxia, reacciones alérgicas graves, daño hepático grave e insuficiencia hepática, y perforación intestinal después de la administración de Tocilizumab en pacientes sin COVID-19. Tocilizumab no es metabolizado por el sistema isoenzimático del citocromo P450, sin embargo, se ha demostrado que los niveles elevados de IL-6 observados en estados inflamatorios inhiben estas enzimas, lo que ralentiza el metabolismo de los fármacos a través de estas vías. Como la vía 3A4 es responsable del metabolismo de muchos medicamentos de uso común, la administración de inhibidores de IL-6 como el Tocilizumab puede aumentar el metabolismo de los fármacos que utilizan el sistema citocromo P450 [78, 79]. Otras consideraciones El panel determinó que la certeza general de la evidencia era muy baja debido a las preocupaciones de alto riesgo de sesgo debido a confusión, indirecta e imprecisión. Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación. El panel de la guía recomendó Tocilizumab solo en el contexto de un ensayo clínico. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para informar la investigación sobre la efectividad del tratamiento con Tocilizumab para pacientes con COVID-19.»
Justificación de cómo se emitió la recomendación		
Estrategias de búsqueda y lista de estudios incluidos	No menciona	Se menciona en un capítulo especial las estrategias de búsqueda y la lista de estudios usados para justificar beneficios y daños
Autores y conflictos de interés	No menciona	Se menciona los nombres de los autores, su cuáles fueron metodólogos, el autor corresponsal, y los potenciales conflictos de interés de cada uno

MINSA: Ministerio de Salud; IDSA: Infectious Diseases Society of America.
*El texto entre comillas es una traducción literal de la guía.

Conflictos de interés

Es importante tener en cuenta los conflictos de interés y las presiones (tanto monetarias y no monetarias) que suelen actuar durante la elaboración de documentos normativos ^[48], por lo cual, es esperable que se presenten durante la elaboración de lineamientos para el tratamiento de pacientes con COVID-19, donde además, se están discutiendo medicamentos de alto costo. Esto resulta importante especialmente en sistemas de salud con recursos limitados que necesitan asignarlos juiciosamente.

Para ello, resulta útil recordar casos emblemáticos como el caso del oseltamivir durante la pandemia del H1N1 ^[49]. Este fármaco fue ofertado como una gran ayuda para todos los pacientes con influenza H1N1 y fue incluido por varias guías de práctica clínica. Pero cuando se obligó al laboratorio Roche, empresa encargada de su fabricación, a revelar los resultados de los estudios que avalaron su uso, se vio que no tenía eficacia en desenlaces críticos, por lo cual fue retirado de las guías ^[49], no sin antes significar un gasto millonario para muchos países incluido Perú ^[50].

Para limitar los conflictos de interés, es necesario ser transparente durante el proceso de toma de decisiones, así como revelar los potenciales conflictos de interés de los autores del documento y otras personas involucradas.

CONCLUSIÓN

El MINSA viene normando el manejo de pacientes con COVID-19 en Perú. Sin embargo, las directivas emitidas no son transparentes en el proceso de toma de decisiones. Esto resulta importante, especialmente en un tema en el cual aún no se cuenta con mucha evidencia de calidad como es el caso de la COVID-19. Invocamos a que se adopte un enfoque basado en evidencias que busque evitar causar daños innecesarios a la población e incurrir en asignaciones indebidas de los fondos públicos.

Contribuciones de los autores: todos los autores concibieron la idea y realizaron el diseño, la búsqueda, selección y síntesis de todas las versiones del manuscrito. Todos los autores interpretaron la evidencia encontrada, revisaron críticamente el manuscrito, aprobaron la versión final y asumen responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Potenciales conflictos de interés: los autores declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: autofinanciado.

ORCID:

Alvaro Taype-Rondan: <https://orcid.org/0000-0001-8758-0463>
Percy Herrera-Añazco: <https://orcid.org/0000-0003-0282-6634>
Germán Málaga: <https://orcid.org/0000-0002-7828-300X>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú 2020 [Internet]. MINSA; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582550/ANEXO_-_RM_193-2020-MINSA.PDF.
2. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi:10.1136/bmj.i2016.
3. Salud con Lupa. Monopolio: 3 medicinas prometedoras contra COVID-19 tienen derechos exclusivos 2020 [Internet]. 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://saludconlupa.com/noticias/monopolio-farmacologico-3-medicinas-prometedoras-contracovid-19-tienen-derechos-exclusivos/>.
4. Boston Review. Hydroxychloroquine and the Political Polarization of Science 2020 [Internet]. Boston Review; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <http://bostonreview.net/science-nature-politics/caillin-oconnor-james-owen-weatherall-hydroxychloroquine-and-political>.
5. Ministerio de Salud. Observatorio de Productos Farmacéuticos 2020 [Internet]. MINSA; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.
6. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines 2020 [Internet]. NIH; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
7. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. IDSA; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
8. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
9. Salud con Lupa. Tocilizumab: un fármaco en monopolio para tratar COVID-19 sin eficacia probada [Internet]. 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://saludconlupa.com/noticias/tocilizumab-un-farmaco-en-monopolio-para-tratar-covid-19-sin-eficacia-probada/>.
10. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343.
11. Genentech Inc. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use [Internet]. San Francisco CA; 2019 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf
12. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. IETSI; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/covid_19/RB_03_V2_Tocilizumab_v29Abr.pdf.
13. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
14. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30317-2.
15. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

16. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):57. doi: 10.1038/s41392-020-0158-2.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
18. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *The Journal of infection.* 2020;S0163-4453(20)30168-7. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.039.
19. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University.* 2020;49(2):215-9.
20. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
21. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care.* 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
22. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The Journal of infection.* 2007;54(1):28-39. doi: 10.1016/j.jinf.2006.01.005.
23. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e553-e. doi: 10.1136/bmj.e553.
24. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.14830.
25. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020;201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
26. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
27. Costantino G, Ceriani E, Rusconi AM, Podda GM, Montano N, Duca P, et al. Bleeding risk during treatment of acute thrombotic events with subcutaneous LMWH compared to intravenous unfractionated heparin; a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(9):e44553-e. doi: 10.1371/journal.pone.0044553.
28. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.* 2001;134(3):191-202. doi: 10.7326/0003-4819-134-3-200102060-00009.
29. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
30. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-51. doi: 10.1111/apt.15731.
31. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggan E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
32. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Brown Rvt S, Eliason JL, Arndt E, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020. doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.009.
33. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism and heparin use in COVID-19 patients: juggling between pragmatic choices, suggestions of medical societies. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. doi: 10.1007/s11239-020-02125-4.
34. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020. doi: 10.1182/blood.202006000.
35. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
36. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
37. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
38. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369. doi: 10.1136/bmj.m1849.
39. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvilllemin A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie.* 2020. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002.
40. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Uso de fosfato de cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. IETSI; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/covid_19/RB_09_v7_CLOROQUINA_HCQ_v22Mayo.pdf.
41. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
42. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Comunicado de seguridad de farmacovigilancia N° 13-3030 [Internet]. IETSI; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/farmacoytecnocovid_19/CS_FV13_Consideraciones_IVERMECTINA.pdf.
43. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Uso de ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. IETSI; 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/covid_19/RB_17_v3_ivermectina_17jun2020.pdf.
44. US Food & Drug Administration. Step 3: Clinical Research 2018 [Internet]. FDA; 2018 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
45. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2.
46. 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.* 2011;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
47. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/rec/ERBq1E>.
48. Lashner BA, Cominelli F. Conflicts of Interest in Clinical Practice Guidelines. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(4):646. doi: 10.1093/ibd/izy317.
49. Gupta YK, Meenu M, Mohan P. The Tamiflu fiasco and lessons learnt. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(1):11-6. doi: 10.4103/0253-7613.150308.
50. Pamo-Reyna OG. La pandemia y el pandemio de la influenza A (H1N1) en el Perú. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2009;22(3):111.