

Lima, julio de 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 03-2022

# **Inmunoglobulina endovenosa vs. plasmaféresis para el tratamiento del Sd. Guillain- Barré relacionado a infección por Zika en población clave**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

## **Inmunoglobulina endovenosa vs. plasmaféresis para el tratamiento del Sd. Guillain-Barré relacionado a infección por Zika en población clave**

Ciudad de Lima / Perú / Julio de 2022

**Dr. Víctor Javier Suárez Moreno**  
Jefe  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dr. Luis Fernando Donaires Toscano**  
Director General  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Maricela Curisínche Rojas**  
Responsable  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado a solicitud de la Estrategia sanitaria nacional de prevención y control de enfermedades metaxénicas y otras transmitidas por vectores

*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. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Autor

Maria Calderon<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutiérrez<sup>1</sup>

Maricela Curisinche<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gov.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 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 endovenosa vs. plasmaféresis para el tratamiento del Sd. Guillain-Barré relacionado a infección por Zika en población clave. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, julio de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 03-2022.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN .....	12
II. OBJETIVO .....	14
III. METODOLOGÍA.....	14
IV. RESULTADOS .....	17
V. CONCLUSIONES .....	25
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	25
VII. DECLARACIONES DE INTERÉS .....	26
VIII. FINANCIAMIENTO.....	26
IX. REFERENCIAS .....	26
Anexo 1: Estrategias de búsqueda.....	29
Anexo 2: Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR .....	30
Anexo 3: Evaluación de la calidad del ensayo clínico incluido según herramienta Risk of Bias Cochrane .....	31

## MENSAJES CLAVE

- El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno autoinmune poco frecuente en el que el propio sistema inmunitario de una persona ataca a los nervios periféricos, y que en aproximadamente dos tercios de los casos presenta una infección respiratoria o entérica previa, como el virus del Zika (ZIKV).
- La inmunoterapia por administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y la plasmaféresis (PE) son dos tratamientos que han sido usados para el tratamiento del SGB relacionado a infección previa por ZIKV. La IgIV fue aprobada para la indicación del SGB por la EMA en 2006, por la FDA en 2008, y por la DIGEMID en Perú en 2016. El uso de la PE para el tratamiento del SGB fue descrito por primera vez entre el 1978 y 1981.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso de la IgIV y PE en el tratamiento del SGB relacionado a infección por Zika en adultos, gestantes y niños.
- La evidencia con respecto al tratamiento del SGB con IgIV o PE en adultos es abundante y se basa en una multitud de ensayos clínicos aleatorizados y no-aleatorizados. No hay evidencia que el tratamiento del SGB relacionado a infección previa por Zika debe ser distinto al tratamiento estándar del SGB. Ambos tratamientos son igual de eficaces para el tratamiento del SGB, y el uso de distintas dosis o combinación de tratamientos no demostraron tener un beneficio significativo ante el tratamiento estándar de PE (4-5 sesiones) o de IgIV (0.4-0.5g/kg/día por 4-5 días).
- Algunos estudios observacionales indican que las complicaciones y el tiempo de hospitalización en pacientes tratados con PE pueden ser mayores, lo que también afecta a los costos totales del paciente, siendo mayores en pacientes tratados con PE comparado con aquellos tratados con IgIV, a pesar de que los costos directos del medicamento y sanitarios sean menores para el tratamiento con PE. Debido a esto, la mayoría de las guías de práctica clínica nacionales e internacionales recomiendan el tratamiento del SGB con IgIV o PE de acuerdo a la disponibilidad, costo, viabilidad de la administración y ausencia de contraindicaciones a los tratamientos.
- La evidencia con respecto al tratamiento del SGB con IgIV o PE en embarazadas y niños es limitada, aunque no hay evidencia actual de contraindicaciones de estos tratamientos en estos grupos. A pesar de ello, por su mayor facilidad de administración y tolerancia, tiende a haber una preferencia para el uso de IgIV en embarazadas y niños.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Estrategia sanitaria nacional de prevención y control de enfermedades metaxénicas y otras transmitidas por vectores

#### a. Cuadro clínico

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno autoinmune poco frecuente en el que el propio sistema inmunitario de una persona ataca a los nervios periféricos. Aproximadamente dos tercios de personas con SGB presentan una infección respiratoria o entérica previa entre 2 y 4 semanas antes del inicio de los síntomas. Mientras que en el año 2016, se estableció una relación causal entre virus del Zika (ZIKV) y el desarrollo del SGB. La inmunoterapia por administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y la plasmaféresis (PE) son dos tratamientos que han sido usados para el tratamiento del SGB relacionado a infección previa por ZIKV, habiéndose extrapolado esta práctica de la experiencia al tratar el SGB no relacionado a ZIKV.

#### b. Tecnología sanitaria

Existen varios medicamentos aprobados contra el SGB como la IgIV. IgIV fue aprobada para la indicación del SGB en Europa en el 2006 por la European Medicines Agency (EMA), en los Estados Unidos en el 2008 por la United States Food and Drug Administration (FDA), y en el Perú en 2016 por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), aunque en este último caso sólo para la inmunoglobulina humana normal 5% inyectable para la indicación del SGB agudo. El uso de la PE, por otro lado, para el tratamiento del SGB fue descrito por primera vez entre el 1978 y 1981.

### OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso de la IgIV y PE en el tratamiento del SGB relacionado a infección por Zika en adultos, gestantes y niños.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las



principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

## **RESULTADOS**

Se seleccionaron una RS, una ECA, 4 evaluaciones económicas, y un estudio observacional. Se identificaron 8 guías de práctica clínica y una ETS.

Lin et al. publicaron una revisión sistemática para comparar la eficacia de varios tratamientos para el SGB en octubre de 2021. Se incluyeron ECAs y ensayos clínicos no aleatorizados con adultos y niños con SGB de todos los grados de severidad (28 estudios; n=2474). El análisis indicó que la IgIV y la PE eran ambas eficaces para el tratamiento del SGB y, aunque la IgIV fue el tratamiento más efectivo, no hubo una diferencia significativa comparado con la PE (diferencia de medias [DM] = 0,073; IC95% – 0,26 – 0,41. El uso de distintas dosis de PE o IgIV, y la combinación de PE y IgIV, no demostraron tener un beneficio significativo ante el tratamiento estándar de PE (4-5 sesiones) o de IgIV (0,4-0,5g/kg/día por 4-5 días).

Se encontró además otro ECA no incluido en la RS anterior (n=41, edad promedio=37.4 ± 9.2 años), publicada en 2014 que encontró que el tiempo de hospitalización era significativamente menor en los pacientes tratados con IgIV (p=0,03), además de poder ser retirados de la ventilación mecánica antes (p=0.01) y tener un tiempo hasta el inicio de la recuperación motora menor (p=0.04) comparado con pacientes tratados con PE.

Un estudio observacional publicado en los Estados Unidos en 2020 coincide con el ECA anterior y encontró que los pacientes tratados con PE tenían un tiempo de hospitalización mayor (PE = 17,78 días vs. IgIV = 10,24 días), unos costos totales mayores (PE: US\$149 143 vs. IgIV: US\$103 223), y una tasa de mortalidad mayor (PE = 3,8% vs. IgIV = 1,4%; OR = 2,78) comparado con los pacientes tratados con IgIV.

Existen varias GPC para el diagnóstico y tratamiento del SGB. La más reciente se publicó en Argentina en octubre de 2021 y indica que la IgIV (0,4g/kg/día durante 5 días) y la PE (200-250ml/kg en 5 sesiones) son tratamientos igualmente eficaces para el SGB. La guía indica que ambos tratamientos conllevan riesgos comparables a eventos adversos, aunque la PE tiene más probabilidades de interrumpirse que la IgIV. Debido a esto, y dado que la IgIV también es más fácil de administrar y, en general, tiene una mayor disponibilidad que la plasmaféresis, suele ser el tratamiento de elección. La guía también indica que aunque la evidencia en embarazadas y niños es limitada, no existen contraindicaciones de estos tratamientos en estos grupos. Sin embargo, dado que la PE requiere consideraciones y seguimiento adicionales, y como la PE solo está disponible en centros con experiencia

en su uso y parece producir mayor malestar y mayores tasas de complicaciones que la IgIV en niños, se tiende a preferir el uso de IgIV en estos grupos. Estas recomendaciones coinciden con las descritas en la guía de práctica clínica para el SGB en niños y adolescentes desarrollada por expertos en Alemania, publicada en enero de 2020. Adicionalmente, esta guía indica que en caso de contraindicaciones a la IgIV en niños y adolescentes con SGB severo, o si el tratamiento con IgIV es ineficaz, se recomienda el uso de PE, aunque no se recomienda el inicio de la PE en las 2 semanas precedentes al tratamiento con IgIV.

Se encontraron otras 4 GPC internacionales: guía publicada en 2021 en Brasil por la CONITEC (por sus siglas en portugués Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), guía internacional publicada en 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), guía europea publicada en 2008 por la EFNS (por sus siglas en inglés European Federation of the Neurological Societies), y guía publicada en 2003 en los Estados Unidos por la AAN (por sus siglas en inglés American Academy of Neurology). Todas estas guías coinciden con las recomendaciones descritas anteriormente. Cabe recalcar que la guía publicada por la OMS es la única en la que se encontró recomendaciones para el diagnóstico y manejo del SGB relacionado específicamente a infección previa por ZIKV. En este contexto, y después de recomendar el uso de IgIV y la PE debido a su misma eficacia, la OMS recomendó lo siguiente: 1) la selección del tratamiento debe basarse en la disponibilidad, costo y viabilidad de la administración, 2) se requiere entrenamiento en la administración apropiada de ambos tratamientos, y 3) antes de la administración de IgIV debe realizarse un muestreo de sangre para el ZIKV y otros flavivirus.

También se encontraron dos GPC recientes para SGB peruanas: la primera publicada en 2018 por la oficina de calidad y el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) del Ministerio de Salud (MINS), y la segunda publicada en 2019 por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Ambas guías coinciden con las recomendaciones en las guías anteriores.

Se seleccionó un estudio de minimización de costos entre el uso de la IgIV vs. PE en pacientes con SGB realizado en Colombia y publicado en 2016. El estudio encontró una diferencia significativa ( $p=0,002$ ) en el costo total de la atención de los pacientes tratados con IgIV (9,976 US\$) comparado con PE (23,354 US\$). El costo de la atención de los pacientes tratados con PE se vio afectado por el alto costo en cuanto a complicaciones y mayor estancia hospitalaria en este grupo, ya que no se encontraron diferencias significativas en el costo del procedimiento. Por otro lado, un estudio de minimización de costos en Brasil concluyó que los costos directos estimados para el tratamiento con IgIV eran significativamente mayores al tratamiento con PE. Sin embargo, este estudio solamente incluyó los costos directos del tratamiento con IgIV o PE, y excluyó costos indirectos como aquellos relacionados con complicaciones del tratamiento.

## CONCLUSIONES

La evidencia con respecto al tratamiento del SGB con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o plasmaféresis (PE) en adultos es abundante y se basa en ensayos clínicos aleatorizados y no-aleatorizados. No hay evidencia que el tratamiento del SGB relacionado a infección previa por Zika debe ser distinto al tratamiento estándar del SGB. Una RS analizando ECAs publicados indicó que ambos tratamientos son igual de eficaces para el tratamiento del SGB, y que el uso de distintas dosis o combinación de tratamientos no demostraron tener un beneficio significativo ante el tratamiento estándar de PE o de IgIV. Por otro lado, estudios observacionales indican que las complicaciones y el tiempo de hospitalización en pacientes tratados con PE son mayores, lo que también afecta a los costos totales del paciente, siendo mayores en pacientes tratados con PE comparado con aquellos tratados con IgIV, a pesar de que los costos directos del medicamento y sanitarios sean menores para el tratamiento con PE. Debido a esto, la mayoría de las GPC nacionales e internacionales recomiendan el tratamiento del SGB con IgIV o PE de acuerdo a la disponibilidad, costo, viabilidad de la administración y ausencia de contraindicaciones a los tratamientos.

La evidencia con respecto al tratamiento del SGB con IgIV o PE en embarazadas y niños es limitada, aunque no hay evidencia actual de contraindicaciones de estos tratamientos en estos grupos. A pesar de ello, por su mayor facilidad de administración y tolerancia, tiende a haber una preferencia para el uso de IgIV en embarazadas y niños.

**PALABRAS CLAVE:** Zika, síndrome de Guillain-Barré, SGB, inmunoglobulina intravenosa, IgIV, plasmaféresis

## I. INTRODUCCIÓN

### a. Cuadro clínico

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno autoinmune poco frecuente en el que el propio sistema inmunitario de una persona ataca a los nervios periféricos. Esto puede resultar en debilidad, dolor muscular y alteración de sensibilidad en las extremidades pudiendo extenderse a otras partes del cuerpo. En algunas personas, los síntomas pueden resultar en parálisis de las extremidades o músculos faciales y, en el 20-30% de los casos, se pueden ver afectados los músculos del pecho, causando dificultades respiratorias. El SGB tiende a ser autolimitante, por lo que la mayoría de las personas afectadas se recuperan al cabo de unas semanas sin complicaciones a largo plazo o consecuencias neurológicas severas. Aun así, aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan falla respiratoria y requieren ventilación mecánica y pueden quedar con una discapacidad significativa. La progresión de la enfermedad también puede ser rápida, y la mayoría de los pacientes alcanzan su máxima discapacidad en un plazo de dos semanas. Se estima que un 3-5% de las personas afectadas fallecen globalmente debido a sus complicaciones.(1, 2)

Globalmente, la incidencia del SGB fluctúa entre 1 a 2 por cada 100 000 habitantes, por lo general afecta más a los hombres que a las mujeres, y su incidencia aumenta con la edad.(3) Un estudio epidemiológico en Perú reportó que la incidencia nacional del SGB era del 0,91 por cada 100 000 habitantes en el 2017, siendo más alta en adultos mayores y en hombres. Lima fue el departamento que concentró más del 40% de casos del SGB y Cusco, Lima, Callao, Lambayeque y Arequipa tuvieron la mayor incidencia.(4)

Aproximadamente dos tercios de personas con SGB presentan una infección respiratoria o entérica previa entre 2 y 4 semanas antes del inicio de los síntomas.(3) El patógeno más frecuentemente asociado al SGB es *Campylobacter jejuni*, aunque también se han descrito casos relacionados a otras infecciones bacterianas como el *Mycoplasma pneumoniae*, y a infecciones virales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cytomegalovirus, virus de hepatitis E y virus de Epstein-Barr.(5) Más recientemente, el SGB ha sido relacionado a infección previa por el virus del Zika (ZIKV), lo cual fue postulado por primera vez durante la segunda epidemia de Zika en la Polinesia Francesa durante el 2013-2014.(6, 7) En Marzo de 2016, después de que la transmisión autóctona de ZIKV fuera reportada por primera vez un año antes en Brasil y se extendiera rápidamente a la mayoría de países de América, la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó que había suficiente evidencia de una relación causal entre ZIKV y el desarrollo del SGB.(8) Se postula que el mecanismo de acción más probable del SGB causado por ZIKV (ZIKV-SGB) sea el mimetismo molecular (resultando en la reactividad cruzada de anticuerpos de ZIKV y las proteínas de los nervios periféricos).(9)

El SGB es considerado generalmente como un espectro clínico que incluye múltiples formas o variantes de expresión. Las variantes mejor definidas por estudios electrofisiológicos son la

polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP por sus siglas en inglés), polirradiculoneuropatía axónica aguda (motora [AMAN por sus siglas en inglés] y motora-sensitiva [AMSAN por sus siglas en inglés]) y el síndrome de Miller Fisher (SMF). El tipo de infección previa parece afectar a la variante del SGB desarrollada. La infección por *C. jejuni*, por ejemplo, está más frecuentemente asociada a la variante AMAN,(10, 11) mientras que la infección por ZIKV parece estar más frecuentemente asociada a la variante PDIA.(12) Sin embargo, también se han descrito diferencias geográficas dentro de cada tipo de infección previa; la variante AMAN era la presentación más frecuente durante la epidemia de ZIKV en la Polinesia Francesa, mientras que la variante AIDP era más frecuente en la epidemia de ZIKV en Latinoamérica.(13) Estas diferencias geográficas pueden ser debido a factores del huésped, medioambientales, o diferencias en la cepa de ZIKV.(14, 15)

En el Perú se registró un incremento de casos del SGB en el 2018, 2019 y 2020 en varias regiones del país. En febrero de 2020 se emitió una alerta epidemiológica después de que se notificaran 263 casos de SGB hasta el 20 de febrero del mismo año, habiendo 236 casos más notificados que el 2019 en el mismo periodo. El 89.3% de los casos se concentraron en los siete departamentos: Lima, Piura, Junín, La Libertad, Cajamarca, Ancash y Lambayeque.(16, 17) Estos hechos recalcaron la necesidad de guías para el tratamiento del SGB en el Perú.

La inmunoterapia por administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV)(18) y la plasmaféresis (PE)(19) son dos tratamientos específicos que han sido usados para el tratamiento del ZIKV-SGB, habiendo extrapolado de la experiencia al tratar el SGB no relacionado a ZIKV, y que muestran una efectividad similar. Al día de hoy, ningún otro tratamiento ha demostrado ser efectivo para el SGB.(20)

## **b. Descripción de la Tecnología**

Existen varios medicamentos aprobados para uso como IgIV contra el SGB. La IgIV contiene principalmente inmunoglobulina humana G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a agentes infecciosos purificados a partir del plasma de miles de donantes de sangre sanos, y modula la respuesta inflamatoria que daña a los nervios periféricos.

Se encontró que la IgIV fue aprobada para la indicación del SGB en Europa en el 2006 por la European Medicines Agency (EMA) y en los Estados Unidos en el 2008 por la United States Food and Drug Administration (FDA) bajo los nombres comerciales Kiovig®(22) y Gamunex®-C respectivamente. Ambos están disponibles en presentación de inmunoglobulina humana normal de 100 mg/mL (10%) en solución para infusión para su uso (pureza de IgG  $\geq$  98%). Se utilizan, con mayor relevancia, como inmunomodulación en adultos y niños (0 a 18 años) con SGB, PDIC y síndrome de Kawasaki entre otros. La dosificación de inmunoglobulina humana normal en adultos para el tratamiento del SDB es de 400 mg/kg IV una vez al día durante 5 días.(23) Existen varios otros medicamentos para uso como IgIV

contra el SGB, estos incluyen Bivigam®, Gammaplex®, Flebogamma®, Gammagard®, Gammagard S/D®, Gammaked™, Octagam®, Cariumune NF®, y Privigen®.(24)

La IgIV fue también aprobada en el Perú en 2016 por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), aunque sólo para la inmunoglobulina humana normal 5% inyectable para la indicación del SGB agudo. La dosis recomendada por DIGEMID es de 2g/kg administrados durante 5 días en adultos, principalmente aquellos que requieran ayuda para deambulaci3n dentro de 2 o 4 semanas desde el inicio de los sntomas. La inmunoglobulina humana normal 10% con L-prolina inyectable no fue incluida en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurol3gicas al Petitorio Nacional 3nico de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a la incertidumbre respecto a su seguridad.(25)

La PE, o el intercambio de plasma, consiste en separar el plasma de las c3lulas utilizando la filtraci3n por membrana o centrifugaci3n. Las c3lulas se reinsertan para que el cuerpo produzca m3s plasma, o se le aade una sustituci3n del plasma que usualmente consiste en prote3nas purificadas y cristaloides. El objetivo de la PE es eliminar anticuerpos del plasma del paciente que podr3an estar relacionados al SGB. La PE para el tratamiento del SGB fue descrito por primera vez entre el 1978 y 1981,(26-30) y el tratamiento ha sido usado con variedades de administraci3n: se han descrito t3cnicas de flujo continuo e intermitente, y variaciones en el volumen de plasma intercambiado, material sustitutivo, frecuencia y duraci3n del tratamiento.

Aunque la IgIV y PE muestran igual eficacia para el tratamiento del SGB, ambos tienen un alto costo, en especial la IgIV. Por otro lado, la administraci3n de PE es complicada y requiere de varias sesiones, y por su mayor incomodidad, existe un riesgo de interrupci3n o suspensi3n del tratamiento.

## II. OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, as3 como documentos relacionados a la decisi3n del uso de la IgIV y PE en el tratamiento del SGB relacionado a infecci3n por Zika en adultos, gestantes y ni os.

## III. METODOLOGIA

### a. Formulaci3n de pregunta PICO

Se presenta la pregunta PICO (por sus siglas en ingl3s Patient, Intervention, Comparison, Outcome) de investigaci3n en la **Tabla 1**.

**Tabla 1: Pregunta PICO**

Población	❖ Población clave: adultos, gestantes y niños.
Intervención	❖ Inmunoglobulina endovenosa (IgIV) para el tratamiento del Sd. Guillain-Barré.
Comparador	❖ Plasmaféresis para el tratamiento del Sd. Guillain-Barré.
Outcome/Desenlace	❖ Tratamiento del Sd. Guillain-Barré. ❖ Aceptabilidad de esquema. ❖ Adherencia al esquema. ❖ Eventos adversos asociados.
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs). ❖ Revisiones Sistemáticas (RS). ❖ Estudios de calidad de vida comparativos. ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC). ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS). ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región.

**b. Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta junio del 2022 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el Anexo 1.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Guidelines International Network (GIN)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA)

### **c. Selección de estudios**

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)(31). Adicionalmente, se decidió incluir estudios observacionales de la tecnología de interés.

Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP y la Estrategia de Enfermedades Metaxénicas del Ministerio de Salud. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis.(32, 33)

### **d. Extracción de datos**

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

### **e. Evaluación de calidad metodológica**

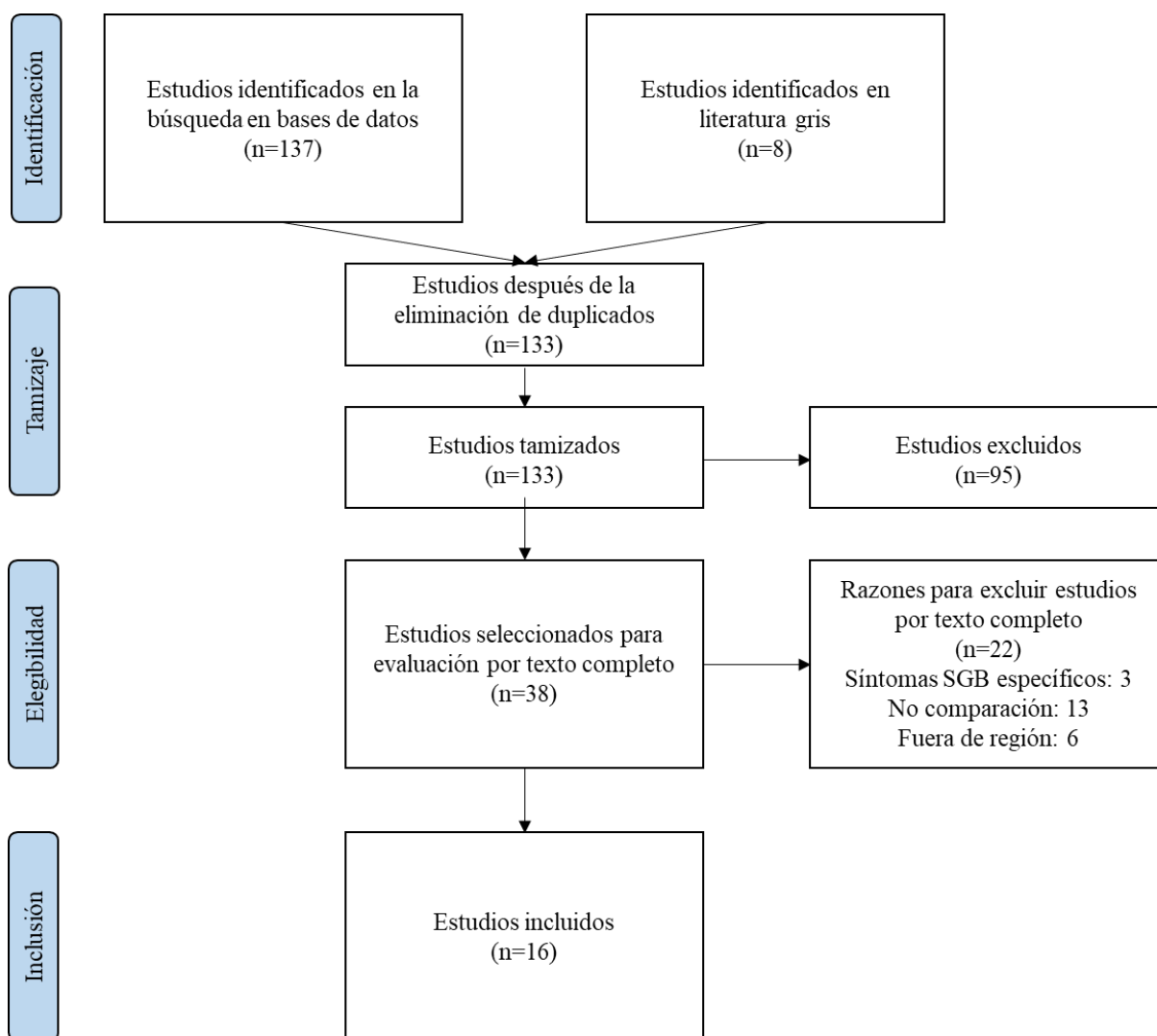
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews).(34) Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.



#### IV. RESULTADOS

Se seleccionaron una RS, una ECA, 4 evaluaciones económicas, y un estudio observacional. Se identificaron 8 GPC y una ETS.

**Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección**



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

### **a. Revisiones sistemáticas**

Lin et al. publicaron una RS para comparar la eficacia de varios tratamientos para el SGB en un meta-análisis en octubre de 2021 (protocolo registrado en PROSPERO [CRD: 42019119178]). El análisis incluyó ECAs y ensayos clínicos no aleatorizados que investigaban la efectividad de una variedad de tratamientos, y evaluó a los pacientes utilizando dos desenlaces: 1) cambio en el grado de discapacidad después de 4 semanas, y 2) índices de mejora en  $\geq 1$  grados de la escala de discapacidad después de 4 semanas. Los estudios incluían adultos y niños con SGB de todos los grados de severidad.(35) La RS incluyó un total de 2474 pacientes de 28 ensayos clínicos, los cuales investigaban la eficacia de 15 tipos de terapias para el SGB. La estrategia de búsqueda finalizó en enero de 2019. Para nuestros objetivos sólo mencionaremos los resultados de nuestras terapias de interés. La PE (2 sesiones), la PE (4-5 sesiones), IgIV (0.4-0.5g/kg/día por 4-5 días), IgIV (1g/kg/día por 2 días) y la PE más IGIV, todos demostraron ser eficaces para tratar el SGB comparado con placebo. La IgIV fue el tratamiento más efectivo, aunque no hubo una diferencia significativa comparado con la PE (DM = 0,073; IC95% -0,26 a 0,41). El uso de distintas dosis de PE o IgIV, y la combinación de PE y IgIV, no demostraron tener un beneficio significativo ante el tratamiento estándar de PE (4-5 sesiones) o de IgIV (0.4-0.5g/kg/día por 4-5 días).(35)

### **b. Ensayos clínicos/estudios observacionales comparativos**

Charra et al. publicó una ECA adicional a las incluidas en la RS previamente descrita en 2014, comparando la eficacia de la IgIV y PE en adultos con SGB bajo ventilación mecánica en una UCI en Marruecos entre 2006 y 2010.(36) Se realizó un ensayo clínico no aleatorizado prospectivo, en el que se incluyeron 41 pacientes divididos en dos grupos: 1) pacientes tratados con IgIV (21 pacientes; 0.4g/kg/día por 5 días) y 2) pacientes tratados con PE (20 pacientes; 4 sesiones durante 10-14 días). La elección del tratamiento dependió del nivel económico de cada paciente y la presencia de contraindicaciones a alguno de los tratamientos. El 75,4% de los pacientes eran hombres, y la edad media era de  $3,4 \pm 9,2$  años. No se identificó una diferencia significativa en edad entre los dos grupos. En total, 33 (80,5%) de los pacientes presentaron con la variante AIDP, y 8 (19,5%) con la variante AMAN. El tiempo de hospitalización fue significativamente menor en el grupo tratado con IgIV ( $p=0,03$ ) además de poder ser destetados de la ventilación mecánica antes ( $p=0,01$ ) comparado con el grupo tratado con PE. Adicionalmente, el tiempo hasta el inicio de la recuperación motora era significativamente menor en el grupo tratado con IgIV ( $p=0,04$ ) comparado con el grupo tratado con PE. No se identificaron complicaciones relacionadas al tratamiento en ninguno de los dos grupos.

Además se identificó un estudio observacional nacional publicado en los Estados Unidos en 2020 por Beydoun et al. que comparaba la utilización de IgIV y PE en el tratamiento de pacientes con SGB y su desenlace.(37) Se realizaron análisis secundarios de datos de muestreo de pacientes hospitalizados a

***Inmunoglobulina endovenosa vs. plasmaféresis para el tratamiento del Sd. Guillain-Barré relacionado a infección por Zika en población clave***

***Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2022***

Página 18 de 31

nivel nacional entre 2002 y 2014, y se identificaron 6586 pacientes con SGB tratados con IgIV (n=3969) o PE (n=2617). Los resultados indicaron que los pacientes mayores de 10 años tenían una probabilidad mayor incremental de ser tratados con PE (vs. IgIV). Se identificaron diferencias significativas en el tiempo de hospitalización, siendo mayor en pacientes tratados con PE (17,78 días [IC95% 17,07 a 18,49]) comparado con IgIV (10,24 días [IC95% 9,87–10,61]), y los costos totales (expresados en dólares americanos, US\$) del paciente fueron significativamente mayores en aquellos tratados con PE (US\$149 143 [95% CI, US\$142 615 – US\$155 669]) comparado con IgIV (US\$103 223 [IC95% US\$98 753 - US\$107 693]). Adicionalmente, la tasa de mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes tratados con PE (3,8%; IC95%, 3,2% a 4,7%) comparado con IgIV (1,4%; IC95% 1,0% a 1,8%) (OR = 2,78 [IC95% 1,99 a 3,88]).

El resumen de las características relevantes de estos estudios se presenta en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: Resumen de la evidencia de estudios primarios o revisiones sistemáticas incluidas**

Se muestra el resumen de una RS, un ECA y un estudio observacional.

<b>Autor/Año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Comparación</b>	<b>Desenlaces relevantes</b>
Lin et al. 2021	RS	Adultos y niños con SGB de todos los grados de severidad (n=2474).	Eficacia de un total de 15 tipos de terapias para el SGB.	Tanto la IgIV como la PE demostraron ser eficaces para el tratamiento del SGB comparado con placebo. El uso de distintas dosis de PE o IgIV, y la combinación de PE y IgIV, no demostraron tener un beneficio significativo ante el tratamiento estándar de PE (4-5 sesiones) o de IgIV (0,4-0,5g/kg/día por 4-5 días).
Charra et al. 2014	ECA	Adultos con SGB bajo ventilación mecánica en una UCI en Marruecos (n=41).	Eficacia de la IgIV comparada con la PE para el tratamiento del SGB.	El tiempo de hospitalización fue significativamente menor en el grupo tratado con IgIV (p=0,03), además de poder ser destetados de la ventilación mecánica antes (p=0,01) y tener un tiempo hasta el inicio de la recuperación motil menor (p=0,04) comparado con el grupo tratado con PE.
Beydoun et al. 2020	Estudio observacional	Pacientes hospitalizados en los Estados Unidos con SGB tratados con IgIV o PE (n=6586).	Utilización del tratamiento con IgIV y PE en pacientes con SGB y su desenlace.	El tiempo de hospitalización fue mayor en pacientes tratados con PE (17,78 días IC95% 17,07 a 18,49) comparado con IgIV (10,24 días IC95% 9,87 a 10,61), y los costos totales del paciente fueron significativamente mayores en aquellos tratados con PE (US\$149 143 [IC95% US\$142 615 a US\$155 669]) comparado con IgIV (US\$103,223 [IC95% US\$98 753 a US\$107,693]). La tasa de mortalidad también fue significativamente mayor en los pacientes tratados con PE (3,8%; IC95%, 3,2% a 4,7%) comparado con IgIV (1,4%; IC95% 1,0%–1,8%) (OR = 2,78 [IC95% 1,99 a 3,88]).

RS: revisión sistemática, NA: no aplicable.

### **c. Guías de práctica clínica**

Existen diversas GPC para el diagnóstico y tratamiento del SGB. La más reciente se publicó en Argentina en octubre de 2021 por un grupo de expertos internacionales. Es una guía clínica aplicable a nivel mundial, con recomendaciones basadas en la evidencia de la literatura y/o opinión de expertos de los Países Bajos, Brasil y el Reino Unido. Para nuestros objetivos sólo mencionaremos las recomendaciones relacionadas a nuestras terapias de interés.(38) La guía recomienda iniciar el tratamiento con IgIV dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de síntomas y dentro de las 4 semanas para el tratamiento con PE, e indica que la IgIV (0.4g/kg/día durante 5 días) y la PE (200-250ml/kg en 5 sesiones) son tratamientos igualmente eficaces para el SGB. La guía indica que ambos tratamientos conllevan riesgos comparables a eventos adversos, aunque la PE tendría más probabilidades de interrumpirse que la IgIV. Debido a esto, y dado que la IgIV también es más fácil de administrar y, en general, tiene una mayor disponibilidad que la plasmaféresis, suele ser el tratamiento de elección. Por ello la guía indica que en entornos clínicos donde los recursos son limitados, la PE en pequeño volumen podría ser una alternativa económica y relativamente segura ante la PE convencional, pero este enfoque no puede recomendarse para uso general hasta que se haya establecido su eficacia en ensayos adicionales. También se reitera que el tratamiento combinado de PE seguida de IgIV no es más eficaz que los tratamientos independientes.(38) Se especifica que en el momento la redacción de la guía no existe evidencia con respecto al tratamiento de distintas variantes del SGB, por lo que muchos expertos administran PE o IgIV. Estos tratamientos tampoco están contraindicados durante el embarazo, sin embargo, ya que la PE requiere consideraciones y seguimiento adicionales, se tiende a preferir el uso de IgIV. Similarmente, ambos tratamientos tampoco están contraindicados para su uso en niños, aunque la evidencia sea limitada. Sin embargo, como la PE solo está disponible en centros con experiencia en su uso y parece producir mayor malestar y mayores tasas de complicaciones que la IgIV en niños, la IgIV suele ser la terapia de primera línea para niños con SGB. La guía destaca que la administración de IgIV de 0.4g/kg/día durante 2 días en niños estaba relacionada a una mayor fluctuación relacionada con el tratamiento comparado con el régimen estándar para adultos mencionado anteriormente. Adicionalmente, se menciona la posibilidad de repetir el tratamiento o cambiar a un tratamiento alternativo en situaciones donde se observa una respuesta insuficiente, y la repetición del ciclo completo de IgIV o PE y la administración de un tratamiento adicional en pacientes con fluctuaciones relacionadas con el tratamiento. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para respaldar estos enfoques.(38)

Estas recomendaciones coinciden con las descritas en la guía de práctica clínica para el SGB en niños y adolescentes desarrollada por expertos en Alemania, publicada en enero de 2020. Adicionalmente, esta guía recomienda el uso de IgIV en pacientes en los que aún se espera un deterioro significativo, debido a un inicio de los síntomas reciente y/o progresión persistente. Por otro lado, en caso de contraindicaciones a la IgIV en niños y adolescentes con SGB severo, o si el tratamiento con IgIV es ineficaz, se recomienda el uso de PE, aunque no se recomienda el inicio de la PE en las 2 semanas

precedentes al tratamiento con IgIV. A diferencia de la guía argentina, esta guía incluye comentarios adicionales con relación al uso de la PE; se especifica que la PE parece tener mayor efecto cuando se empieza dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas, que la administración de 6 sesiones no proporciona una mayor efectividad que 4 sesiones, que un flujo continuo es más efectivo que un flujo intermitente, y que la albumina es más favorable que el plasma fresco congelado como fluido de intercambio. Se señala que, según revisiones Cochrane, ya no se pueden llevar a cabo más ECAs en niños por razones éticas, por lo que la evidencia en este grupo es menor.(39)

Adicionalmente, se encontraron otras 4 GPC: guía publicada en 2021 en Brasil por la CONITEC (por sus siglas en portugués Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)(40), guía internacional publicada en 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(41), guía europea publicada en 2008 por la EFNS (por sus siglas en inglés European Federation of the Neurological Societies)(42), y guía publicada en 2003 en los Estados Unidos por la AAN (por sus siglas en inglés American Academy of Neurology)(43). Todas estas guías coinciden con las recomendaciones descritas anteriormente. Cabe recalcar que la guía publicada por la OMS es la única guía de práctica clínica que se encontró para el diagnóstico y manejo del SGB relacionado específicamente a infección previa por ZIKV. En este contexto, y después de recomendar el uso de IgIV y la PE debido a su misma eficacia, la OMS recomendó lo siguiente: 1) la selección del tratamiento debe basarse en la disponibilidad, costo y viabilidad de la administración, 2) se requiere entrenamiento en la administración apropiada de ambos tratamientos, y 3) antes de la administración de IgIV debe realizarse un muestreo de sangre para el ZIKV y otros flavivirus.(41)

Finalmente, también se encontraron dos GPC para el diagnóstico y tratamiento del SGB peruanas: la primera publicada en 2018 por la oficina de calidad y el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) del Ministerio de Salud (MINSA)(44), y la segunda publicada en 2019 por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)(45). Por lo general, ambas guías son sumamente similares. Para nuestros objetivos y por su relevancia, examinaremos las guías peruanas en mayor detalle a continuación:

Ambas guías peruanas recomiendan la inmunoterapia con IgIV o PE en pacientes con SGB de severidad moderada en adelante, según disponibilidad y ausencia de contraindicaciones. Se recomienda iniciar el tratamiento dentro de las 4 semanas del inicio de los síntomas (preferiblemente dentro de las 2 semanas) en pacientes “con enfermedad rápidamente progresiva, quienes no puedan caminar con ayuda (escala de severidad Hughes > 2) o aquellos que desarrollan debilidad progresiva en musculatura orofaríngea y ventilatoria”. Se recomienda administrar la PE siempre que se cuente con el equipo, insumos y personal entrenado para su administración, en 4 sesiones de manera interdiaria en un periodo de 8 a 10 días, con la posibilidad de ampliarse el número de sesiones según la evolución del paciente. No se recomienda el

uso de PE en pacientes con SGB leve. Se menciona la preferencia del uso de albúmina humana 5% ante el plasma fresco congelado, aunque ambos están indicados para el uso en SGB. También especifica el uso de la fórmula de Kaplan para calcular el volumen de plasma a recambiar [volumen de plasma estimados (litros) =  $0,07 \times \text{peso (kg)} \times (1 - \text{hematocrito})$ ]. Por otro lado, se recomienda administrar IgIV dividida en 0,4g/kg/día por 5 días, aunque se puede modificar este esquema de acuerdo con las condiciones clínicas y comorbilidades del paciente (la guía publicada por IETSI especifica que también se puede administrar en 1g/kg/día por 2 días). No se recomienda la combinación de tratamientos en un mismo paciente. En pacientes con fluctuaciones relacionadas al tratamiento, se indica una nueva administración de IgIV. También se indica la preferencia de la IgIV en adultos mayores por su mayor facilidad de administración y tolerancia. Adicionalmente, la guía publicada por el MINSA incluye una lista integral de contraindicaciones a la IgIV y PE.

#### **d. Evaluaciones de tecnología sanitaria**

Para su respectiva aprobación, DIGEMID publicó una ETS en año 2016 con respecto a la IgIV. En esta sólo se recomienda inmunoglobulina humana normal 5% inyectable para la indicación del SGB agudo. La inmunoglobulina humana normal 10% con L-prolina inyectable no fue incluida en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a la incertidumbre respecto a su seguridad.(25)

#### **e. Evaluaciones económicas de la región**

Suárez et al. publicaron un estudio de minimización de costos entre el uso de la IgIV vs. PE en pacientes con SGB en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, en 2016.(46) El estudio incluyó todos los pacientes que egresaron entre enero y diciembre de 2014, con diagnóstico de SGB y que hayan requerido tratamiento con IgIV o PE. El análisis estableció el costo total de la atención del paciente desde su ingreso hasta su egreso, y se agruparon en: costos de hospitalización, costos de medicamentos e insumos y costos de procedimientos. En total se incluyeron 17 pacientes, de los cuales 5 recibieron tratamiento con IgIV (edad media 31,2 años; ningún paciente de este grupo presentó complicaciones) y 12 con PE (edad media 49,6 años; 5 pacientes presentaron complicaciones). Para las comparaciones de costos se utilizaron dólares americanos, US\$. Se identificó una diferencia significativa ( $p=0,002$ ) en la comparación del costo total de la atención de los pacientes tratados con IgIV vs. PE; el costo total de los pacientes tratados con IgIV tuvo un costo total 9,976 US\$ mientras que el de los pacientes tratados con PE fue de 23,354 US\$ (el costo fue ajustado a dólares). El costo de la atención de los pacientes tratados con PE se vio afectado por el alto costo en cuanto a complicaciones; 33,049 US\$ de los pacientes con complicaciones vs. 16,429 US\$ de los pacientes sin complicaciones ( $p=0,001$ ). Incluso en pacientes sin complicaciones, el costo de medicamentos e insumos, de hospitalización, y el costo total fueron

significativamente superiores en los pacientes tratados con PE, lo cual puede estar relacionado a un mayor tiempo de estancia en los pacientes tratados con PE (10,7 días) comparado con los pacientes tratados con IgIV (6,8 días), aunque esta diferencia no fue significativa ( $p=0,149$ ). Cabe destacar que no se encontraron diferencias significativas en el costo del procedimiento, lo cual también podría estar relacionado a que el costo de la IgIV fue regulado por el estado.

También se identificó una evaluación económica publicada en Brasil en 2011.(47) Este estudio realizó un análisis de minimización de costos transversal con 25 pacientes diagnosticados con SGB en un hospital de Porto Alegre entre junio de 2003 y junio de 2008, donde se incluyeron solamente los costos directos de ambos tratamientos. Se observó una diferencia significativa en cuanto a los costos directos del tratamiento (PE US\$ 6 059±1 701 vs. IgIV US\$US\$ 18 344±12 259;  $p=0,035$ ), la cual persistió, pero no de manera significativa, cuando se la añadieron otros costos sanitarios directos (PE US\$ 25 730±18 714 vs. IgIV US\$ 34 768±27 766;  $p=0,530$ ).

Es relevante mencionar que en la presente búsqueda de evidencia encontramos sólo dos documentos que incluían exclusivamente análisis de costos de esta tecnología en otras regiones del mundo, que describiremos brevemente para dar un contexto:

Una evaluación económica fue publicada en Taiwan en 2006, en la que se incluyó a 24 pacientes con SGB ingresados en un hospital entre 1999 y 2004 (7 pacientes tratados con IgIV, 10 con PE, y otros 7 recibieron tratamiento conservativo dado a síntomas leves y fueron clasificados como el grupo de control).(48) Los resultados de este estudio coinciden con los descritos en Colombia en 2016; el estudio también analizó todos los costos del paciente desde su ingreso a su egreso, y encontró que aunque los costos del medicamento eran mayores con la IgIV, los costos totales eran mayores en los pacientes tratados con PE. Los altos costos estaban relacionados al costo de complicaciones y el uso de la ventilación mecánica, los cuales ambos eran mayores en los pacientes tratados con PE.

Por otro lado, un estudio de minimización de costos publicado en los Estados Unidos en 2011(49) se centró solamente en los costos directos del tratamiento con IgIV vs. PE (el costo diario de hospitalización medio y el costo de los medicamentos), tal y como para el estudio realizado en Brasil en 2011. Se hicieron varias suposiciones con respecto al tratamiento con PE para maximizar su costo, incluyendo su administración en 5 sesiones y el uso de catéter venoso central. También se supuso que las complicaciones atribuidas a ambos tratamientos eran infrecuentes y ocurrían en una tasa similar, y que el tiempo de hospitalización sería el mismo en ambos tratamientos, con el objetivo de que estos costos no afectaran el análisis. El estudio concluyó que los costos directos estimados para el tratamiento de un adulto de 70kg con IgIV eran de US\$10 305, lo que suponía un costo aproximadamente 159% mayor al tratamiento con PE en el mismo adulto (US\$3 980).



#### **f. Evaluación de calidad de los estudios**

La evaluación de la calidad de la evidencia de los ECAs se presenta en el Anexo 3 y se basa en la herramienta Risk of Bias de la Colaboración Cochrane.

### **V. CONCLUSIONES**

La evidencia con respecto al tratamiento del SGB con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o plasmaféresis (PE) en adultos es abundante y se basa en ensayos clínicos aleatorizados y no-aleatorizados. No hay evidencia que el tratamiento del SGB relacionado a infección previa por Zika debe ser distinto al tratamiento estándar del SGB. Una RS analizando ECAs publicados indicó que ambos tratamientos son igual de eficaces para el tratamiento del SGB, y que el uso de distintas dosis o combinación de tratamientos no demostraron tener un beneficio significativo ante el tratamiento estándar de PE o de IgIV. Por otro lado, estudios observacionales indican que las complicaciones y el tiempo de hospitalización en pacientes tratados con PE son mayores, lo que también afecta a los costos totales del paciente, siendo mayores en pacientes tratados con PE comparado con aquellos tratados con IgIV, a pesar de que los costos directos del medicamento y sanitarios sean menores para el tratamiento con PE. Debido a esto, la mayoría de las GPC nacionales e internacionales recomiendan el tratamiento del SGB con IgIV o PE de acuerdo a la disponibilidad, costo, viabilidad de la administración y ausencia de contraindicaciones a los tratamientos.

La evidencia con respecto al tratamiento del SGB con IgIV o PE en embarazadas y niños es limitada, aunque no hay evidencia actual de contraindicaciones de estos tratamientos en estos grupos. A pesar de ello, por su mayor facilidad de administración y tolerancia, tiende a haber una preferencia para el uso de IgIV en embarazadas y niños.

### **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. MC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## VII. DECLARACIONES DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Organization WH. Fact sheet on Guillain-Barré syndrome (updated October 2016) 2016 [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/guillain-barr%C3%A9-syndrome>].
2. Rosales BAM, Rodriguez LJV, Guerra LIG. Caracterización del síndrome de Guillain-Barre en pacientes atendidos en un hospital en Colombia entre el año 2009 y el 2019. Neurología Argentina. 2021.
3. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. Continuum (Minneapolis, Minn). 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1295-309.
4. Munayco CV, Soto Cabezas MG, Reyes MF, Arica Gutiérrez JA, Napanga Saldaña O. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2019;36:10-6.
5. Papri N, Islam Z, Leonhard SE, Mohammad QD, Endtz HP, Jacobs BC. Guillain-Barre syndrome in low-income and middle-income countries: challenges and prospects. Nat Rev Neurol. 2021;17(5):285-96.
6. Sudre B, Danielsson N, Rakotoarivony LM, Bortel WV, Zeller H, Jansa J. Zika virus infection outbreak French Polynesia. Rapid Risk Assessment. 2014:1-12.
7. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. The Lancet. 2016;387(10027):1531-9.
8. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martinez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: systematic review. PLoS medicine. 2017;14(1):e1002203.
9. Munoz LS, Barreras P, Pardo CA. Zika Virus-Associated Neurological Disease in the Adult: Guillain-Barre Syndrome, Encephalitis, and Myelitis. Semin Reprod Med. 2016;34(5):273-9.
10. Ho T, Willison H, Nachamkin I, Li C, Veitch J, Ung H, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1999;45(2):168-73.
11. Jacobs BC, van Doorn PA, Tio-Gillen AP, Visser LH, van der Meek FG, Schmitz PI, et al. Campylobacter jejuni infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1996;40(2):181-7.
12. Dirlikov E, Major CG, Mayshack M, Medina N, Matos D, Ryff KR, et al. Guillain-Barre syndrome during ongoing Zika virus transmission—Puerto Rico, January 1–July 31, 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2016;65(34):910-4.
13. Carod-Artal FJ. Neurological complications of Zika virus infection. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2018;16(5):399-410.
14. Doets AY, Verboon C, Van Den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barre syndrome. Brain. 2018;141(10):2866-77.

15. Beaver JT, Lelutiu N, Habib R, Skountzou I. Evolution of two major Zika virus lineages: implications for pathology, immune response, and vaccine development. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1640.
16. Ministerio de Salud. Situación epidemiológica del Síndrome de Guillain-Barré CDC-MINSA 2019- SE 9. In: Centro Nacional de Epidemiología PyCdE, editor. 2020.
17. Ministerio de Salud. Alerta epidemiológica frente a incremento de casos de Síndrome de Guillain-Barré en regiones del Perú (Alerta epidemiológica N°08). In: Centro Nacional de Epidemiología PyCdE, editor. 2020.
18. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(9).
19. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(7).
20. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, Bateman K, Ferreira ML, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(11):671-83.
21. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(2):136-44.
22. Kiovig European Medicines Agency [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kiovig>].
23. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JrS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116(1):8-14.
24. Immune Globulin Intravenous (IGIV) Indications: FDA; [Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulin-intravenous-igiv-indications>].
25. Ministerio de Salud. Informe Técnico SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA. In: Dirección General de Medicamentos yD, editor. 2016.
26. Brettle R, Gross M, Legg N, Lockwood M, Pallis C. Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *The Lancet*. 1978;312(8099):1100.
27. Mark B, Hurwitz B, Olanow C, Fay J, editors. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Neurology*; 1980: LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
28. Schooneman F, Janot C, Streiff F, Gerard A, Dureux J, Canton P, et al. Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: Ten cases. *Plasma Ther*. 1981;2(2):117-21.
29. Valbonesi M, Garelli S, Mosconi L, Zerbi D, Celano I. Plasma exchange as a therapy for Guillain-Barre syndrome with immune complexes. *Vox Sanguinis*. 1981;41(2):74-8.
30. Ropper A, Shahani B, Huggins C, editors. Improvement in 4 patients with acute Guillain-Barre-Syndrome after plasma-exchange. *Neurology*; 1980: LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
31. Matters E. *The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*. United Kingdom: The University of York; 2002.
32. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1-e34.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*. 2021;88:105906.
34. 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.
35. Lin J, Gao Q, Xiao K, Tian D, Hu W, Han Z. Efficacy of therapies in the treatment of Guillain-Barré Syndrome: a network meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(41).

36. Charra B, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S. Intravenous immunoglobulin vs plasma exchange in treatment of mechanically ventilated adults with Guillain-Barré syndrome. *Pan African Medical Journal*. 2014;18(1).
37. Beydoun HA, Beydoun MA, Hossain S, Zonderman AB, Eid SM. Nationwide study of therapeutic plasma exchange vs intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. *Muscle & nerve*. 2020;61(5):608-15.
38. Leonhard SE, Mandarakas MR, De Assis Aquino Gondim F, Bateman K, Brito Ferreira ML, Cornblath DR, et al. Guía basada en la evidencia. Diagnóstico y manejo del síndrome de Guillain-Barré en diez pasos. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2021;81(5):817-36.
39. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence-and consensus-based guideline. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020;25:5-16.
40. Saúde Md. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Guillain-Barré In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.
41. World Health Organisation. Assessment and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus infection: interim guidance update. 2016.
42. Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, Gilhus N, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology*. 2008;15(9):893-908.
43. Hughes R, Wijdicks E, Barohn R, Benson E, Cornblath D, Hahn AF, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;61(6):736-40.
44. Alva-Diaz C, Mori N, Pacheco-Barrios K, Velásquez-Rimachi V, Rivera-Torrejón O, Huerta-Rosario CA, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del paciente con síndrome de Guillain-Barré. *Neurología Argentina*. 2020;12(1):36-48.
45. investigación Idedtese. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de personas con síndrome de Guillain-Barré. GPC N° 23, Versión Extensa y anexos. Perú. 2019.
46. Suárez FE, Ortiz GI, Mogollón JP, Clavijo L, Ortíz PA, Rodríguez JH, et al. Minimización de costos: inmunoglobulina IV vs. plasmaféresis en síndrome de Guillain Barré. *Acta Neurológica Colombiana*. 2016;32(3):184-9.
47. Britto APMd, Ferreira MAP, Maciel PP, Moreira LB. Economic analysis of intravenous immunoglobulin and plasma exchange therapies for the treatment of Guillain-Barré syndrome in a university-based hospital in the south of Brazil. *Revista HCPA Porto Alegre Vol 31, n 3* (2011), p 275-280. 2011.
48. Tsai C-P, Wang K-C, Liu C-Y, Sheng W-Y, Lee T-C. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007;14(7):625-9.
49. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC health services research*. 2011;11(1):1-8.

## **Anexo 1: Estrategias de búsqueda**

### **PubMed = 115**

("Guillain-Barré Syndrome"[MeSH] OR "Guillain Barre Syndrome"[tiab] OR "Syndrome, Guillain-Barre"[tiab] OR "Syndrome, Guillain-Barré"[tiab] OR "Landry-Guillain-Barre Syndrome"[tiab] OR "Landry Guillain Barre Syndrome"[tiab] OR "Acute Autoimmune Neuropathy"[tiab] OR "Familial Guillain-Barre Syndrome"[tiab] OR "Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy"[tiab] OR "Inflammatory Polyneuropathy Acute"[tiab] OR "Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[tiab] OR "Acute Inflammatory Polyradiculoneuropathy"[tiab]) AND ("Intravenous Immunoglobulin"[MeSH] OR "Intravenous Antibodies"[tiab] OR "Intravenous Immune Globulin"[tiab] OR "Intravenous Immunoglobulins"[tiab] OR "Intravenous IG"[tiab] OR "IV Immunoglobulins"[tiab] OR "IGIV"[tiab] OR "IV Immunoglobulin"[tiab] OR "Human Intravenous Immunoglobulins"[tiab] OR "Immune Globulin Intravenous (Human)"[tiab] OR "Human Intravenous Immunoglobulin"[tiab]) AND (Plasmapheresis[MeSH] OR "Plasmaphereses"[tiab] OR "Therapeutic Plasmapheresis"[tiab] OR "Therapeutic Plasmaphereses"[tiab] OR "Therapeutic Immunoabsorption"[tiab] OR "Double Filtration Plasmapheresis"[tiab] OR "Double Filtration Plasmaphereses"[tiab] OR "Therapeutic Plasma Adsorption"[tiab])

### **LILACS = 14**

((MH:(Immunoglobulins, Intravenous)) OR (Immunoglobulina Intravenosa) OR (IGIV) OR (IV Immunoglobulin)) AND ((MH:(Guillain-Barré Syndrome)) OR (Syndrome de Guillain-Barré) OR (Guillain-Barré Syndrome) OR (GBS)) AND ((Plasmapheresis) OR (Plasmaferesis) OR (Plasmaferese)) AND (DB:("LILACS"))

### **COCHRANE= 8 (1 Cochrane Review y 7 ensayos clínicos)**

(MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Plasmapheresis] explode all trees)

## Anexo 2: Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR

Crterios	Lin et al.
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí
2. <b>¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	Sí
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí
4. <b>¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?</b>	Sí
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí
7. <b>¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Sí
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Sí/p
9. <b>¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	Sí
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No
11. <b>¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Sí
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí/p
13. <b>¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí
15. <b>¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	Sí
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí
<b>Resultado</b>	<b>Calidad media</b>

**Lin et al (2018).** La presente revisión sistemática, utilizando la herramienta AMSTAR 2, tiene una calidad media, ya que cumple con todos los dominios críticos, pero no cumple o cumple parcialmente más de un dominio no crítico (lo hace de forma parcial).

**Anexo 3: Evaluación de la calidad del ensayo clínico incluido según herramienta Risk of Bias Cochrane**

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Charra et al. 2014	-	-	-	-	+	+	

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo.

La evaluación de la calidad fue en su mayoría de un alto riesgo de sesgo, presentando riesgo alto en selección, realización y detección, y riesgo bajo en desgaste y notificación. No se identificaron otras fuentes de sesgo.