

Lima, agosto de 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 04-2022

# Inmunoglobulina humana para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos



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 humana para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos**

Ciudad de Lima / Perú / Agosto de 2022

---

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes  
pediátricos*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 04-2022*

**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 en respuesta a un requerimiento del Seguro Integral de Salud.

*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

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## Revisor

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.gob.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 humana para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Junio de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 04-2022.

## TABLA DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| MENSAJES CLAVE .....                                 | 7  |
| RESUMEN EJECUTIVO .....                              | 8  |
| I. INTRODUCCIÓN .....                                | 11 |
| II. OBJETIVO .....                                   | 13 |
| III. MÉTODO .....                                    | 13 |
| IV. RESULTADOS.....                                  | 15 |
| V. CONCLUSIONES .....                                | 18 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES..... | 19 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....                    | 19 |
| VIII. FINANCIAMIENTO .....                           | 19 |
| IX. REFERENCIAS.....                                 | 20 |
| X. ANEXOS .....                                      | 24 |

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Seguro Integral de Salud.
- La encefalitis autoinmune (EA) comprende un grupo heterogéneo de trastornos en que el sistema inmunitario se dirige a antígenos expresados en el sistema nervioso central. Sus manifestaciones clínicas incluyen convulsiones, trastornos del movimiento, cambios de comportamiento y estado de ánimo, psicosis, deterioro cognitivo, disfunción autonómica y alteración del nivel de conciencia.
- La inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) es una solución estéril de anticuerpos polivalentes concentrados extraídos del plasma. Las dosis empleadas para EA varían entre 2 g/kg durante 2-5 días, o 1-2 g/kg durante 1-2 días en forma de ciclos mensuales para casos severos. Eventos adversos graves como meningitis aséptica, shock anafiláctico, trombosis, accidente cerebrovascular o deterioro de la función renal pueden ocurrir en 4-6% de pacientes.
- IVIg no cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para EA. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios (RS) vigentes, y tres RS con vigencia prorrogada provisional.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de IVIg para el tratamiento de EA en pacientes pediátricos.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune (EA); **I:** inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg); **C:** corticosteroides; **O:** mejoría clínica, recaídas y eventos adversos.
- Se identificó una revisión sistemática (RS), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) y una guía de práctica clínica (GPC). La RS se enfocó en encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR y desarrolló un meta-análisis de estudios observacionales con 46.3% de participantes menores de 18 años.
- El uso combinado de IVIg y corticosteroides incrementó la probabilidad de alcanzar mejoría clínica a los 12 meses, mientras que el uso de solo IVIg o corticosteroides no produjo beneficios clínicos. Las recaídas posteriores a 24 meses no se asociaron con el uso de IVIg o corticosteroides, solos o en combinación. No se reportaron resultados respecto a los eventos adversos de la intervención.
- Una ETS desarrollada por DIGEMID (2017) concluye que no existe evidencia suficiente para justificar el uso de IVIg 10% con prolina (excipiente) para el tratamiento de encefalitis autoinmune.
- Una GPC de la Autoimmune Encephalitis Alliance (AEA) basada en un consenso de expertos recomienda el uso de corticosteroides + IVIg en niños con enfermedad grave o que no muestren mejoría después de una semana de haber recibido corticosteroides.
- La RS fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los desenlaces de mejoría clínica y recaídas fueron considerados como nivel de certeza muy bajo. La GPC incluida obtuvo 53,6% en la valoración global de calidad y solo 28,6% en el dominio de rigor de elaboración.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Seguro Integral de Salud; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune (EA); **I:** inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg); **C:** corticosteroides; **O:** mejoría clínica, recaídas y eventos adversos.

#### a. Cuadro clínico

La EA comprende un grupo heterogéneo de trastornos en los que el sistema inmunitario del huésped se dirige a los antígenos propios expresados en el sistema nervioso central. Sus manifestaciones clínicas incluyen convulsiones, trastornos del movimiento, cambios de comportamiento y estado de ánimo, psicosis, deterioro cognitivo, disfunción autonómica y alteración del nivel de conciencia. Los autoanticuerpos relacionados con la EA incluyen NMDAR, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, AMPA, receptores de glicina, LGI1, CASPR2, GAD, entre otros. La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR es la más prevalente en la población pediátrica. Las terapias de primera línea incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.

#### b. Tecnología sanitaria

La IVIg es una solución estéril de anticuerpos polivalentes concentrados extraído del plasma humano. Su mecanismo de acción en la modulación inmune se relacionaría con alteraciones en la función de receptores en leucocitos y células endoteliales, activación del complemento y producción de citocinas. Para la EA se sugiere emplear 2 g/kg durante 2-5 días, o 1-2 g/kg durante 1-2 días en forma de ciclos mensuales para casos severos, en quienes se deba iniciar inmunoterapia prolongada (3-12 meses). Eventos adversos frecuentes incluyen cefalea, escalofríos y fiebre, náuseas, hipotensión leve o hipertensión, y artralgias leves. IVIg no cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para EA. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes y tres con vigencia prorrogada provisional.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos.



## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Ovid), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ECA, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, Newcastle-Ottawa para para estudios no aleatorizados, la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

## RESULTADOS

Se identificó una RS, una ETS y una GPC que respondieron a la pregunta PICO de interés.

### *Mejoría clínica (probabilidad de alcanzar un desenlace funcional bueno [mRS 0-2]):*

- El uso aislado de corticosteroides o IVIg no incrementó la probabilidad de alcanzar mejoría clínica a los 12 meses en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR (**solo corticosteroides**: odds ratio [OR]: 0.61; IC 95%: 0.22-1.65; **solo IVIg**: OR: 0.46; IC 95%: 0.13-1.50). El uso combinado de corticosteroides e IVIg fue la única terapia de primera línea que predijo un desenlace funcional bueno a los 12 meses (OR: 0.37; IC 95%: 0.15-0.91; p=0.03).

### *Recaídas a los 24 meses*

- Las recaídas posteriores a los 24 meses en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR no estuvieron asociadas al uso de corticosteroides (OR: 0.86; IC 95%; 0.34-2.10), IVIg (OR: 1.36; IC 95%: 0.33-10.92), ni al uso combinado de ambas terapias (OR: 1.16; IC 95%; 0.55-2.42).

### *Evaluaciones de tecnología sanitaria:*

- Una ETS desarrollada en el año 2017 por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú concluye que no existe evidencia suficiente para justificar el uso de IVIg al 10% con prolina (excipiente) para el tratamiento de encefalitis autoinmune, sin hacer referencia explícita a la población pediátrica.

### **Recomendaciones en GPC:**

- Una GPC de la Autoimmune Encephalitis Alliance (AEA) basada en un consenso de expertos recomienda el uso de corticosteroides + IVIg en niños con enfermedad grave o que no muestren mejoría después de una semana de haber recibido corticosteroides.

### **Evaluación de la calidad metodológica:**

La RS fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los desenlaces de mejoría clínica y recaídas fueron considerados como nivel de certeza muy bajo. La GPC incluida obtuvo 53,6% en la valoración global de calidad y solo 28,6% en el dominio de rigor de elaboración.

## **CONCLUSIONES**

- La evidencia que responde a la pregunta de investigación fue limitada y procedió de un meta-análisis de estudios no exclusivos en población pediátrica (46.3% de niños) y enfocada únicamente en encefalitis pediátrica por anticuerpos anti-NMDAR. La única GPC incluida correspondió a un consenso de expertos.
- El uso de solo IVIg o solo corticosteroides no se asoció con mayor probabilidad de alcanzar un desenlace funcional bueno a los 12 meses (puntaje 0 a 2 en la escala Rankin modificada) en niños con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. La combinación de IVIg + corticosteroides fue la única terapia de primera línea que predijo un desenlace funcional bueno a los 12 meses.
- El uso de IVIg o corticosteroides, solos o en combinación, no se asoció con una reducción de recaídas a los 24 meses.
- Una ETS desarrollada por DIGEMID (2017) concluye que no existe evidencia suficiente para justificar el uso de IVIg 10% con prolina (excipiente) para el tratamiento de encefalitis autoinmune.
- Las GPC de la la Autoimmune Encephalitis Alliance (AEA) recomienda corticosteroides intravenosos como primera línea. En casos de enfermedad grave o que no responde al uso de corticosteroides intravenosos por una semana, se recomienda la combinación de corticosteroides intravenosos más IVIg o plasmaféresis.
- La RS fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los desenlaces de mejoría clínica y recaídas fueron considerados como nivel de certeza muy bajo. La GPC incluida obtuvo 53,6% en la valoración global de calidad y solo 28,6% en el dominio de rigor de elaboración.

**PALABRAS CLAVES:** inmunoglobulinas intravenosas, encefalitis, evaluación de la tecnología biomédica.

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### a. Cuadro clínico

La encefalitis autoinmune (EA) comprende un grupo heterogéneo de trastornos en los que el sistema inmunitario del huésped se dirige a los antígenos propios expresados en el sistema nervioso central (1). La EA comienza como una respuesta inmunitaria mediada por células, anticuerpos o ambas, provocada por una infección, neoplasia o factores desencadenantes genéticos y ambientales desconocidos, que finalmente da como resultado un proceso autoinmune dirigido al cerebro (2). Los anticuerpos antineuronales que afectan al sistema nervioso central pueden clasificarse en dos categorías principales: aquellos que se dirigen a la superficie celular o antígenos sinápticos en neuronas y glía, y aquellos que se dirigen a antígenos intracelulares (3).

Las manifestaciones clínicas de la EA son amplias e incluyen convulsiones, trastornos del movimiento, cambios de comportamiento y estado de ánimo, psicosis, deterioro cognitivo, disfunción autonómica y alteración del nivel de conciencia (2). Estas manifestaciones dependen de la ubicación del antígeno, tipo de sinapsis y regiones cerebrales afectadas (3,4). Los síndromes encefalíticos se desarrollan a partir de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos y receptores sinápticos como N-metil-D-aspartato (NMDAR), GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, AMPA y receptores de glicina; proteínas que estabilizan el complejo de canales de potasio regulado por voltaje en la membrana, como la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1) y proteína símil 2 asociada a contactina (CASPR2); y enzimas que catalizan la formación de neurotransmisores como GAD (5). La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR es la más prevalente en la población pediátrica (2).

Las terapias de primera línea para la EA incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Las terapias de segunda línea incluyen rituximab y ciclofosfamida, así como micofenolato mofetilo y azatioprina. Para pacientes refractarios a las terapias de primera y segunda línea, se viene estudiando el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a células B e IL-6 (1,2,6). El

inicio temprano de la terapia se relaciona con mejores resultados. Con un tratamiento adecuado, se puede producir una mejora sustancial o una recuperación completa hasta en el 75% de pacientes. Sin embargo, pueden ocurrir recaídas en aproximadamente el 25% de los niños incluso después de la resolución (7).

## **b. Tecnología sanitaria**

La inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) es una solución estéril de anticuerpos polivalentes concentrados (aproximadamente 95% IgG) extraído del plasma humano de donantes saludables. El mecanismo de acción de la IVIg en la modulación inmune no está claro, pero estaría relacionado con alteraciones en la función de los receptores en los leucocitos y las células endoteliales, la activación del complemento y la producción de citocinas (8).

Existen varias marcas de IVIg, cada una de las cuales se considera un producto distinto con una composición única y diferentes excipientes. Los productos difieren con respecto al proceso de producción, inactivación viral, purificación, contenido de IgA, contenido de sodio y estabilizadores aplicados, y están asociados con diferentes riesgos de efectos adversos, dependiendo principalmente del contenido de IgA, la osmolaridad y los estabilizadores utilizados (9).

Las dosis de IVIg para el tratamiento de la EA generalmente se ajustan según respuesta clínica. Sin embargo, se sugiere emplear 2 g/kg durante 2-5 días, o 1-2 g/kg durante 1-2 días en forma de ciclos mensuales para casos severos en quienes se deba iniciar inmunoterapia prolongada (3-12 meses) (7). Tras su aplicación, los niveles séricos de IgG aumentan hasta cinco veces, pero disminuyen en un 50 % dentro de las 72 horas y regresan a niveles previos al tratamiento después de 21 a 28 días, similar a la vida media de la IgG nativa (5).

Los eventos adversos están relacionados con la antigenicidad, rastros de IgA, presencia de agregados, anticuerpos patógenos y moléculas que no se eliminan durante el fraccionamiento y estabilizantes empleados. El perfil de efectos secundarios varía de una marca a otra. Los efectos adversos más frecuentes incluyen dolor de cabeza, escalofríos y fiebre, náuseas, hipotensión leve o hipertensión, y artralgias leves. Los efectos secundarios graves incluyen meningitis aséptica, shock anafiláctico, trombosis, accidente cerebrovascular y deterioro de la función renal. La incidencia de eventos adversos graves en estudios post-comercialización ocurre en menos del 4% de pacientes. En ensayos aleatorios, los eventos secundarios graves ocurren en un 6% de pacientes, siendo comparable a los participantes tratados con prednisolona (7%), recambio plasmático terapéutico (12%) o placebo (7%) (9).

IVIg no cuenta con aprobación de *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la EA (10). En Perú, IVIg cuenta con tres registros sanitarios vigentes y tres registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, en concentraciones de 5%, 10% y 20% (11).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (11), el costo de un primer ciclo de tratamiento con IVIg de cinco días en un paciente pediátrico de 25 kg asciende a S/. 30 000,00 sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Costos del medicamento por cinco días de tratamiento\*.

| Nombre del medicamento                         | Dosis   | Dosis total | N° de viales | Costo unitario (S/.) | Costo total (S/.) |
|--|---------|-------------|--------------|----------------------|-------------------|
| <b>Paciente pediátrico de 25 kilos de peso</b> |         |             |              |                      |                   |
| Inmunoglobulina humana normal 5 % (5g/100 ml)  | 2 gr/kg | 250 gr      | 25           | 1 200,00             | <b>30 000,00</b>  |

\* Los precios corresponden al más bajo en el sector privado. No se encontraron precios en el sector público.

**Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos.

## III. MÉTODO

### a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de IVIg para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos? (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Pregunta PICO.

|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | Pacientes pediátricos (0-18 años) con diagnóstico de encefalitis autoinmune   |
| <b>I</b> | Inmunoglobulina humana intravenosa  |
| <b>C</b> | Corticosteroides  |
| <b>O</b> | <b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mejoría clínica, recaídas</li></ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos</li></ul> |

**b. Estrategia de búsqueda**

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (OVID), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 22 de mayo de 2022. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

**c. Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de no hallar ECA o RS, se pudieron incluir estudios observacionales comparativos, que hubieran analizado sus resultados ajustando por potenciales factores de confusión.

#### **d. Evaluación de calidad**

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (12). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

**Ensayos clínicos aleatorizados:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (13), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

**Estudios observacionales:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados, incluyendo cohortes y estudios de casos y controles (14). Esta herramienta evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición/desenlace.

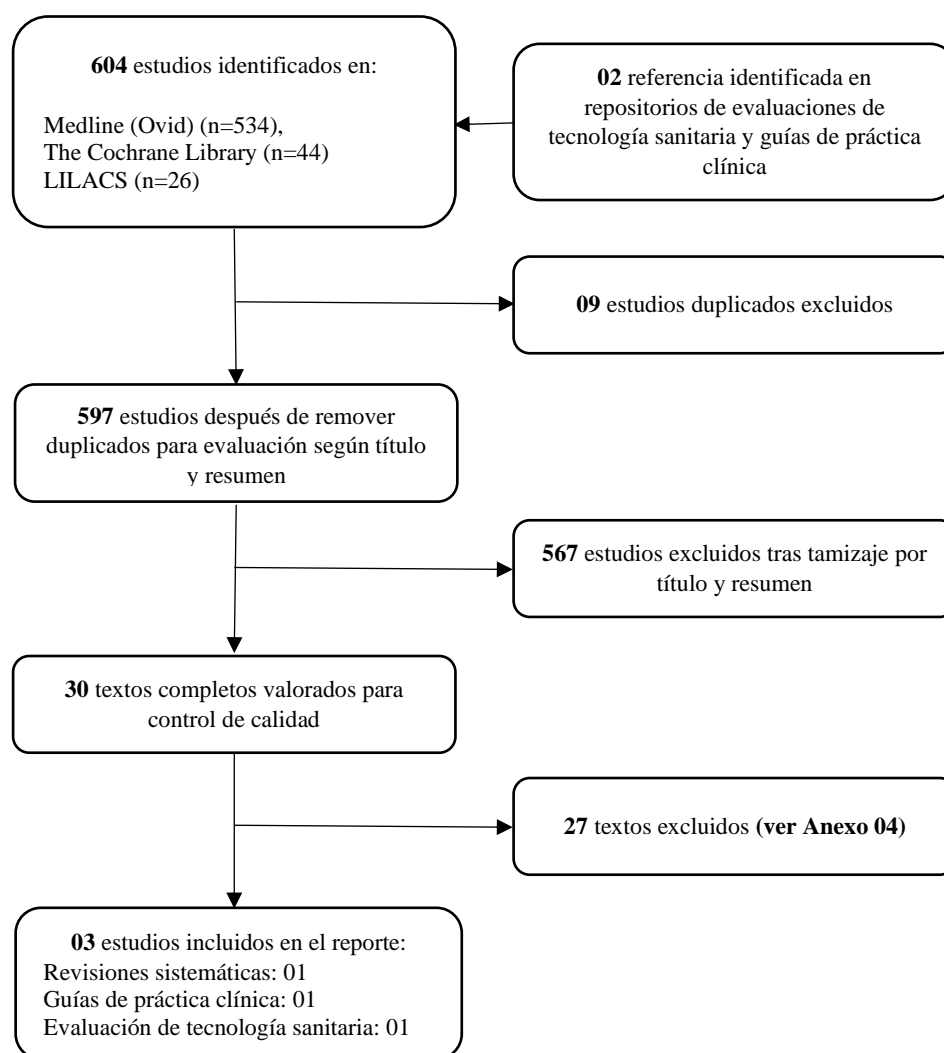
**Guías de práctica clínica:** se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (15), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## **IV. RESULTADOS**

### **a. Selección de estudios**

Se identificó una revisión sistemática (16), una guía de práctica clínica (17) y una evaluación de tecnología sanitaria (18) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos.



La revisión sistemática (16) fue publicada en el año 2021 y tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de inmunoterapias en personas con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. La revisión sistemática desarrolló un meta-análisis de datos de pacientes individuales, incluyendo en el conjunto de datos final información de un total de 1526 participantes, de los cuales 707 correspondieron a menores de 18 años de edad (46.3%). Los desenlaces evaluados fueron la mejoría clínica a los 12 meses (considerando como desenlace funcional bueno a alcanzar puntajes 0 a 2 en la escala Rankin modificada [mRS]) y las recaídas a los 24 meses.

La ETS fue desarrollada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú, en el año 2017.



La Guía de Práctica Clínica seleccionada fue publicada en el 2021, y correspondió a un consenso de expertos sobre el tratamiento de encefalitis pediátrica por anticuerpos anti-NMDAR, convocado por la Autoimmune Encephalitis Alliance (AEA) a reuniendo de los cinco 27 profesionales continentales (19).

## **b. Principales resultados**

### **Resultados relacionados con la eficacia**

#### **Mejoría clínica**

El uso aislado de corticosteroides o IVIg no se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar un desenlace funcional bueno (mRS 0-2) a los 12 meses en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR (**solo corticosteroides:** odds ratio [OR]: 0.61; IC 95%: 0.22-1.65; **solo IVIg:** OR: 0.46; IC 95%: 0.13-1.50). El uso combinado de corticosteroides e IVIg correspondió a la única terapia de primera línea que predijo un desenlace funcional bueno a los 12 meses (OR: 0.37; IC 95%: 0.15-0.91;  $p=0.03$ ) (16).

#### **Recaídas**

Las recaídas posteriores a los 24 meses en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR no estuvieron asociadas al uso de corticosteroides (OR: 0.86; IC 95%: 0.34-2.10), IVIg (OR: 1.36; IC 95%: 0.33-10.92) o al uso combinado de ambas terapias (OR: 1.16; IC 95%: 0.55-2.42) (16).

### **Resultados relacionados con la seguridad**

#### **Eventos adversos**

No se reportaron resultados acerca de los eventos adversos asociados con la intervención.

#### **Evaluaciones de tecnología sanitaria**

Una ETS desarrollada en el año 2017 por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú concluye que no existe evidencia suficiente para justificar el uso de IVIg al 10% con prolina (excipiente) para el tratamiento de encefalitis autoinmune, sin hacer referencia explícita a la población pediátrica (18).

## **Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**

El consenso de expertos convocado por la Autoimmune Encephalitis Alliance (AEA) (19) recomienda el uso de corticosteroides intravenosos como terapia de primera línea (o corticosteroides orales en caso los intravenosos no estén disponibles o estén contraindicados). En niños con enfermedad grave o que no muestren mejoría después de una semana de haber recibido corticosteroides, se debe considerar una inmunoterapia de primera línea distinta (es decir, corticosteroides + plasmaféresis, o corticosteroides + IVIg). En ausencia de recaída, la duración general de la inmunoterapia (incluida toda la primera línea, la segunda línea y el mantenimiento) depende de la gravedad del cuadro clínico, la respuesta a la inmunoterapia de primera y segunda línea, y las reacciones adversas al tratamiento.

## **Evaluaciones económicas**

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otros países de América Latina.

### **c. Evaluación de calidad**

La RS de Nosadini fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo por la presencia de debilidades críticas relacionadas con la ausencia de un protocolo previo a la investigación, una búsqueda no exhaustiva de evidencia, así como ausencia de evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos y del sesgo de publicación (**Anexo 07a**). La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue considerada como muy baja para todos los desenlaces evaluados debido a riesgo de sesgo serio, imprecisión y evidencia indirecta por no tratarse de un análisis exclusivo en pacientes pediátricos (**Anexo 06**). La GPC de AEA tuvo un puntaje de 53,6% en la valoración global de calidad y 28,6% en el dominio de rigor de elaboración (**Anexo 07b**).

## **V. CONCLUSIONES**

- La evidencia limitada que responde a la pregunta de investigación fue limitada y procedió de un meta-análisis de estudios no exclusivos en población pediátrica (46.3% de niños) y enfocada únicamente en encefalitis pediátrica por anticuerpos anti-NMDAR. La única GPC incluida correspondió a un consenso de expertos.

- El uso de solo IVIg o solo corticosteroides no se asoció con mayor probabilidad de alcanzar un desenlace funcional bueno a los 12 meses (puntaje 0 a 2 en la escala Rankin modificada) en niños con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. La combinación de IVIg + corticosteroides fue la única terapia de primera línea que predijo un desenlace funcional bueno a los 12 meses.
- El uso de IVIg o corticosteroides, solos o en combinación, no se asoció con una reducción de recaídas a los 24 meses.
- Una ETS desarrollada por DIGEMID (2017) concluye que no existe evidencia suficiente para justificar el uso de IVIg 10% con prolina (excipiente) para el tratamiento de encefalitis autoinmune.
- Las GPC de la la Autoimmune Encephalitis Alliance (AEA) recomienda corticosteroides intravenosos como primera línea. En casos de enfermedad grave o que no responde al uso de corticosteroides intravenosos por una semana, se recomienda la combinación de corticosteroides intravenosos más IVIg o plasmaféresis.
- La RS fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los desenlaces de mejoría clínica y recaídas fueron considerados como nivel de certeza muy bajo. La GPC incluida obtuvo 53,6% en la valoración global de calidad y solo 28,6% en el dominio de rigor de elaboración.

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

AA 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. DECLARACIÓN 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. Smets I, Titulaer MJ. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2022;
2. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2018;4(1):14-28.
3. Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *J Autoimmun*. 2019;104:102339.
4. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617722347.
5. Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuroautoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2021;18(4):2397-418.
6. Bien CG, Bien CI. Autoimmune encephalitis in children and adolescents. *Neurol Res Pract*. 2020;2:4.
7. Remy KE, Custer JW, Cappell J, Foster CB, Garber NA, Walker LK, et al. Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review with Pooled Analysis and Critical Care Emphasis. *Front Pediatr*. 2017;5:250.
8. Archer M, Steinvoort C, Oderda G. Immune Globulin Agents (Human) Drug Class Review: Final Report. Utah, Estados Unidos; 2015.
9. Dezsi L, Horvath Z, Vecsei L. Intravenous immunoglobulin: pharmacological properties and use in polyneuropathies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(11):1343-58.
10. Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2 de octubre de 2017;10:CD011367.
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
13. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
14. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
15. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>

16. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1333-44.
17. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2021;8(5).
18. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA: Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable con L-prolina para encefalitis autoinmune. Lima, Perú: DIGEMID; 2017.
19. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-63.
20. Lee ST, Lee HS, Lee WJ, Cha HA, Kim SH, Shin SY, et al. The safety and efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(5):610-21.
21. Gong X, Luo R, Liu J, Guo K, Li A, Liu X, et al. Efficacy and tolerability of intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone treatment in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Eur J Neurol.* 2022;29(4):1117-27.
22. Zhang B, Yu D, Zhu Q, Ruan H, Yu B, Cui C, et al. Protein A immunoabsorption for the treatment of refractory anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A single-center prospective study. *J Neurol Sci.* 2021;428(jbj, 0375403):117568.
23. Wang J, Lin J, Wang M, Meng Z, Zhou D, Li J. High Dose Steroids as First-Line Treatment Increased the Risk of In-Hospital Infections in Patients With Anti-NMDAR Encephalitis. *Front Immunol.* 2021;12(101560960):774664.
24. Li TR, Zhang YD, Wang Q, Shao XQ, Li ZM, Lv RJ. Intravenous methylprednisolone or immunoglobulin for anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody autoimmune encephalitis: which is better?. *BMC Neurosci.* 2020;21(1):13.
25. Dubey D, Britton J, McKeon A, Gadoth A, Zekeridou A, Lopez Chiriboga S, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy. *Ann Neurol.* 2020;87(2):313-323.
26. Sai Y, Zhang X, Feng M, Tang J, Liao H, Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med.* 2018;16(2):1442-8.
27. Kinsella JA, Irani SR, Hollingsworth R, O'Shaughnessy D, Kane P, Foster M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalitis: audit of the NHS experience. *JRSM Open.* 2018;9(9):2054270418793021.
28. Ho ACC, Chan SHS, Chan E, Wong SSN, Fung STH, Cherk SWW, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: Incidence and experience in Hong Kong. *Brain Dev.* 2018;40(6):473-9.

29. Erazo R, González J, Quintanilla C, Devaud C, Gayoso C, Toledo X, et al. Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato: Serie de 13 casos pediátricos. Rev Chil Pediatr. diciembre de 2016;87(6):487-93.
30. Bagdure D, Custer JW, Rao S, Messacar K, Dominguez S, Beam BW, et al. Hospitalized Children With Encephalitis in the United States: A Pediatric Health Information System Database Study. Pediatr Neurol. 2016;61(aa5, 8508183):58-62.
31. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. J Neurol. 2015;262(8):1859-66.
32. Wright S, Hacothen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. Arch Dis Child. 2015;100(6):521-6.
33. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. Expert Rev Neurother. 2015;15(12):1391-419.
34. NCT02308982. Investigating the Role of Early Intravenous Immunoglobulin Treatment for Children With Encephalitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308982> [Internet]. 2014; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02042436/full>
35. Chakrabarty B, Tripathi M, Gulati S, Yoganathan S, Pandit AK, Sinha A, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: experience of a tertiary care teaching center from north India. J Child Neurol. 2014;29(11):1453-9.
36. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(2):157-65.
37. Radja GK, Cavanna AE. Treatment of VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis: a systematic review. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2013;25(4):264-71.
38. Chou IJ, Wang HS, Lin JJ, Kuo CF, Lin KL, Chou ML, et al. Limbic encephalitis in Taiwanese children and adolescence: a single center study. Pediatr Neonatol. 2013;54(4):246-53.
39. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. J Pediatr. 2013;162(4):850-856.e2.
40. Bhatt GC, Sankar J, Kushwaha KP. Use of intravenous immunoglobulin compared with standard therapy is associated with improved clinical outcomes in children with acute encephalitis syndrome complicated by myocarditis. Pediatr Cardiol. 2012;33(8):1370-6.
41. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. J Clin Apheresis. 2011;26(6):320-5.
42. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol. 2009;66(1):11-8.
43. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008;7(12):1091-8.

44. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain J Neurol.* 2010;133(Pt 6):1655-67.
45. Hacoheh Y, Absoud M, Hemingway C, Jacobson L, Lin JP, Pike M, et al. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2014;1(1):e2.

## **X. ANEXOS**



**ANEXO 01**  
**DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA**

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)**

| N° | Términos de búsqueda   | Resultado |
|----|--|-----------|
| 1  | exp encephalitis/ not exp Infectious Encephalitis/   | 26640     |
| 2  | (encephaliti* adj3 autoimmune).ti,ab.  | 2264      |
| 3  | (encephaliti* and (NMDA* or anti-NMDA* or anti-N-methyl-D-aspart* or N-methyl-D-aspart*)),ti,ab.   | 2366      |
| 4  | (encephaliti* and (LGI1* or anti-LGI1* or "anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1" or "leucine-rich glioma-inactivated protein 1")),ti,ab. | 429       |
| 5  | (encephaliti* and (antiCASPR2 or "anti-contactin-associated protein-like 2" or "contactin-associated protein-like 2")),ti,ab.                      | 90        |
| 6  | (encephaliti* and ("anti-glycine" or glycine receptor* or GlyRs)).ti,ab.   | 45        |
| 7  | (encephaliti* and (anti-GAD* or "anti-glutamic acid decarboxylase")).ti,ab.  | 119       |
| 8  | (encephaliti* and (GABA* or "anti-gamma-aminobutyric")).ti,ab.   | 323       |
| 9  | (encephaliti* and (GluR? or "glutamate receptor" or AMPAR or anti-AMPAR)).ti,ab.   | 237       |
| 10 | (encephaliti* and (anti-D2R or D2R or "anti-dopamine D2 receptor")).ti,ab.   | 8         |
| 11 | (encephaliti* and (anti-HU or "anti-Ma2" or "Ma2")).ti,ab.   | 252       |
| 12 | or/1-11  | 28538     |
| 13 | exp Immunoglobulins, Intravenous/  | 14874     |
| 14 | immunoglobulin*.ti,ab.   | 166804    |
| 5  | IVIG.ti,ab.  | 8512      |
| 16 | "immune globulin".ti,ab.   | 3421      |
| 17 | or/13-16   | 175257    |
| 18 | 12 and 17  | 1229      |
| 19 | (case or cases or report or patient).ti. or "case reports".pt.   | 3170507   |
| 20 | 18 not 19  | 534       |

Fecha de búsqueda: 22 de mayo de 2022

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS**

| N° | Términos de búsqueda   | Resultado |
|----|--|-----------|
| 1  | encephalitis OR encefalitis [Palabras del resumen] and immunoglobulin\$ OR immunoglobulin\$ [Palabras del resumen] | 26        |

Fecha de búsqueda: 22 de mayo de 2022

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library**

| N°  | Términos de búsqueda   | Resultado |
|-----|--|-----------|
| #1  | MeSH descriptor: [Encephalitis] explode all trees  | 329       |
| #2  | (encephaliti* NEAR/3 autoimmune):ti,ab,kw  | 38        |
| #3  | (encephaliti* and (NMDA* or anti-NMDA* or anti-N-methyl-D-aspart* or N-methyl-D-aspart*)):ti,ab,kw   | 22        |
| #4  | (encephaliti* and (LGI1* or anti-LGI1* or "anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1" or "leucine-rich glioma-inactivated protein 1")):ti,ab,kw | 9         |
| #5  | (encephaliti* and (antiCASPR2 or "anti-contactin-associated protein-like 2" or "contactin-associated protein-like 2")):ti,ab,kw                      | 3         |
| #6  | (encephaliti* and ("anti-glycine" or glycine receptor* or GlyRs)):ti,ab,kw   | 0         |
| #7  | (encephaliti* and (anti-GAD* or "anti-glutamic acid decarboxylase")):ti,ab,kw  | 0         |
| #8  | (encephaliti* and (GABA* or "anti-gamma-aminobutyric")):ti,ab,kw   | 2         |
| #9  | (encephaliti* and (GluR? or "glutamate receptor" or AMPAR or anti-AMPAR)):ti,ab,kw   | 1         |
| #10 | (encephaliti* and (anti-D2R or D2R or "anti-dopamine D2 receptor")):ti,ab,kw   | 1         |
| #11 | (encephaliti* and (anti-HU or "anti-Ma2" or "Ma2")):ti,ab,kw   | 0         |
| #12 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11   | 373       |
| #13 | MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees  | 899       |
| #14 | (immunoglobulin*):ti,ab,kw   | 14958     |
| #15 | (IVIG):ti,ab,kw  | 1509      |
| #16 | ("immune globulin"):ti,ab,kw   | 704       |
| #17 | #13 or #14 or #15 or #16   | 15435     |
| #18 | #12 and #17  | 44        |

Fecha de búsqueda: 22 de mayo de 2022

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

| Repositorio  | Término de búsqueda   | Resultado | Incluido | Motivo de exclusión |
|--|---|-----------|----------|---------------------|
| World Health Organization  | Encephalitis  | 0         | 0        |                     |
| The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido  | Encephalitis<br>Filter: Guidance                              | 0         | 0        |                     |
| Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia  | Encephalitis  | 0         | 0        |                     |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá   | Encephalitis<br>Filter by product line, methods and guideline | 0         | 0        |                     |
| Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)                           | Encefalitis   | 0         | 0        |                     |
| Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México | Encefalitis   | 0         | 0        |                     |
| Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile  | Encefalitis   | 0         | 0        |                     |
| Ministerio de Salud Pública, Ecuador   | Encefalitis   | 0         | 0        |                     |
| Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia  | Encefalitis   | 0         | 0        |                     |
| Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú  | Encefalitis   | 0         | 0        |                     |
| Ministerio de Salud, Perú  | Encefalitis   | 0         | 0        |                     |
| European Federation of Neurological Societies  | Encephalitis  | 2         | 0        | Encefalitis viral   |
| American Academy of Neurology  | Encephalitis  | 0         | 0        |                     |

### ANEXO 03

## ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

| Repositorio   | Término de búsqueda   | Resultado | Incluido | Motivo de exclusión      |
|---|---|-----------|----------|--------------------------|
| Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España | Inmunoglobulina   | 0         | 0        |                          |
| Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia   | Inmunoglobulina   | 1         | 0        | Diferente patología (1)  |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá  | Immunoglobulin Filter by product line, Health Technology Assessment | 2         | 0        | Diferente patología (6)  |
| Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina  | Inmunoglobulina   | 0         | 0        |                          |
| Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú   | Inmunoglobulina   | 4         | 0        | Diferente patología (4)  |
| Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú   | Inmunoglobulina   | 1         | 1        |                          |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido   | Immunoglobulin Filter: Technology appraisal guidance, published     | 15        | 0        | Diferente patología (15) |
| National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido   | Immunoglobulin  | 0         | 0        |                          |

## ANEXO 04

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

| Nº | Artículo excluido              | Motivo de exclusión  |
|----|--------------------------------|--|
| 1  | Lee <i>et al.</i> (20)         | Estudio en adultos   |
| 2  | Gong <i>et al.</i> (21)        | Distinto comparador  |
| 3  | Zhang <i>et al.</i> (22)       | Estudio en adultos   |
| 4  | Wang <i>et al.</i> (23)        | Estudio en adultos   |
| 5  | Li <i>et al.</i> (24)          | Estudio en adultos   |
| 6  | Dubey <i>et al.</i> (25)       | Estudio en adultos   |
| 7  | Sai <i>et al.</i> (26)         | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 8  | Kinsella <i>et al.</i> (27)    | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 9  | Ho <i>et al.</i> (28)          | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 10 | Iro <i>et al.</i>              | Revisión sistemática. No incluye estudios sobre encefalitis autoinmune |
| 11 | Erazo <i>et al.</i> (29)       | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 12 | Bagdure <i>et al.</i> (30)     | No distingue encefalitis autoinmune o viral                            |
| 13 | Zekeridou <i>et al.</i> (31)   | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 14 | Wright <i>et al.</i> (32)      | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 15 | Nosadini <i>et al.</i> (33)    | Revisión sistemática. No incluye estudios adicionales                  |
| 16 | NCT02308982 (34)               | Registro de ensayo clínico. No informa resultados.                     |
| 17 | Chakrabarty <i>et al.</i> (35) | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 18 | Titulaer <i>et al.</i> (36)    | Mediana de edad superior a los 18 años                                 |
| 19 | Radja & Cavanna (37)           | RS. No incluye estudios en población pediátrica                        |
| 20 | Chou <i>et al.</i> (38)        | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 21 | Armangue <i>et al.</i> (39)    | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 22 | Bhatt <i>et al.</i> (40)       | Encefalitis viral  |
| 23 | Pham <i>et al.</i> (41)        | Estudio en adultos   |
| 24 | Florance <i>et al.</i> (42)    | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |
| 25 | Dalmau <i>et al.</i> (43)      | Menos del 50% de la muestra son pacientes pediátricos                  |
| 26 | Irani <i>et al.</i> (44)       | Menos del 50% de la muestra son pacientes pediátricos                  |
| 27 | Hacohen <i>et al.</i> (45)     | No presenta resultados de eficacia comparativa                         |

## ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

### Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

| Autor y año de publicación         | Fuentes de información y periodo de búsqueda                 | Criterios de selección  | Nº de participantes              | Tipo de análisis desarrollado                    | Intervenciones de interés para la revisión  | Desenlaces evaluados   | Financiamiento   |
|------------------------------------|--|---|----------------------------------|--|---|--|--|
| Nosadini <i>et al.</i> (2021) (16) | PubMed<br><br><b>Periodo de búsqueda:</b> hasta 1 enero 2019 | <p><b>Inclusión</b><br/>Estudios en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR positivos en suero y/o líquido cefalorraquídeo y que proporcionaran datos de pacientes individuales sobre inmunoterapia.</p> <p><b>Exclusión</b><br/>Estudios en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR precedidos de una infección del sistema nervioso central, y cohortes grandes donde no estuvieron disponibles datos de pacientes individuales</p> | 707 pacientes menores de 18 años | Meta-análisis de datos de pacientes individuales | Inmunoterapia de primera línea <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmaféresis</li> <li>• Inmunoglobulina intravenosa</li> <li>• Corticosteroides</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría clínica (buen desenlace funcional; puntaje 0 a 2 en la escala Rankin modificada).</li> <li>• Ausencia de recaídas a los 24 meses o más desde el inicio de la enfermedad.</li> </ul> | Autoimmune Encephalitis Alliance (organización sin fines de lucro) |

## ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

**Pregunta:** IVIg con corticosteroides comparado con cualquier otra terapia para encefalitis autoinmune en población pediátrica

**Bibliografía:** Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021;78(11):1333-44

| Evaluación de certeza   |                          |                    |                |                     |                    |                       | Nº de pacientes           |                        | Efecto                          |                     | Certeza          | Importancia |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios  | Diseño de estudio        | Riesgo de sesgo    | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | IVIg con corticosteroides | cualquier otra terapia | Relativo (95% CI)               | Absoluto (95% CI)   |                  |             |
| <b>Mejoría clínica (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : puntajes 0-2 en la escala Rankin modificada)</b> |                          |                    |                |                     |                    |                       |                           |                        |                                 |                     |                  |             |
| 652   | estudios observacionales | serio <sup>a</sup> | no es serio    | serio <sup>b</sup>  | no es serio        | ninguno               | No disponible             | No disponible          | <b>OR 0.37</b><br>(0.15 a 0.91) | <b>No estimable</b> | ⊕○○○<br>Muy baja | CRÍTICO     |
| <b>Recaídas (seguimiento: 24 meses )</b>  |                          |                    |                |                     |                    |                       |                           |                        |                                 |                     |                  |             |
| 652   | estudios observacionales | serio <sup>a</sup> | no es serio    | serio <sup>b</sup>  | serio <sup>c</sup> | ninguno               | No disponible             | No disponible          | <b>OR 1.16</b><br>(0.55 a 2.42) | <b>No estimable</b> | ⊕○○○<br>Muy baja | CRÍTICO     |

**CI:** Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

*Explicaciones*

- a. Los estudios incluidos correspondieron a estudios observacionales retrospectivos con diferente tipo de diseño, se imputaron datos faltantes para el análisis.
- b. En el meta-análisis de datos de pacientes individuales solo 46.3% correspondió a menores de 18 años.
- c. Intervalos de confianza amplios.

**Pregunta:** Solo IVIg comparado con cualquier otra terapia para encefalitis autoinmune en población pediátrica

**Bibliografía:** Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021;78(11):1333-44

| Evaluación de certeza   |                          |                    |                |                     |                    |                       | Nº de pacientes           |                        | Efecto                           |                     | Certeza          | Importancia |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|----------------------------------|---------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios  | Diseño de estudio        | Riesgo de sesgo    | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | IVIg con corticosteroides | cualquier otra terapia | Relativo (95% CI)                | Absoluto (95% CI)   |                  |             |
| <b>Mejoría clínica (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : puntajes 0-2 en la escala Rankin modificada)</b> |                          |                    |                |                     |                    |                       |                           |                        |                                  |                     |                  |             |
| 652   | estudios observacionales | serio <sup>a</sup> | no es serio    | serio <sup>b</sup>  | no es serio        | ninguno               | No disponible             | No disponible          | <b>OR 0.46</b><br>(0.13 a 1.50)  | <b>No estimable</b> | ⊕○○○<br>Muy baja | CRÍTICO     |
| <b>Recaídas (seguimiento: 24 meses )</b>  |                          |                    |                |                     |                    |                       |                           |                        |                                  |                     |                  |             |
| 652   | estudios observacionales | serio <sup>a</sup> | no es serio    | serio <sup>b</sup>  | serio <sup>c</sup> | ninguno               | No disponible             | No disponible          | <b>OR 1.36</b><br>(0.33 a 10.92) | <b>No estimable</b> | ⊕○○○<br>Muy baja | CRÍTICO     |

**CI:** Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

*Explicaciones*

- a. Los estudios incluidos correspondieron a estudios observacionales retrospectivos con diferente tipo de diseño, se imputaron datos faltantes para el análisis.
- b. En el meta-análisis de datos de pacientes individuales solo 46.3% correspondió a menores de 18 años.
- c. Intervalos de confianza amplios.



**Pregunta:** Solo corticosteroides comparado con cualquier otra terapia para encefalitis autoinmune en población pediátrica

**Bibliografía:** Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021;78(11):1333-44

| Evaluación de certeza   |                          |                    |                |                     |                    |                       | Nº de pacientes           |                        | Efecto                          |                     | Certeza          | Importancia |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios  | Diseño de estudio        | Riesgo de sesgo    | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | IVIg con corticosteroides | cualquier otra terapia | Relativo (95% CI)               | Absoluto (95% CI)   |                  |             |
| <b>Mejoría clínica (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : puntajes 0-2 en la escala Rankin modificada)</b> |                          |                    |                |                     |                    |                       |                           |                        |                                 |                     |                  |             |
| 652   | estudios observacionales | serio <sup>a</sup> | no es serio    | serio <sup>b</sup>  | no es serio        | ninguno               | No disponible             | No disponible          | <b>OR 0.61</b><br>(0.22 a 1.65) | <b>No estimable</b> | ⊕○○○<br>Muy baja | CRÍTICO     |
| <b>Recaídas (seguimiento: 24 meses )</b>  |                          |                    |                |                     |                    |                       |                           |                        |                                 |                     |                  |             |
| 652   | estudios observacionales | serio <sup>a</sup> | no es serio    | serio <sup>b</sup>  | serio <sup>c</sup> | ninguno               | No disponible             | No disponible          | <b>OR 0.86</b><br>(0.34 a 2.10) | <b>No estimable</b> | ⊕○○○<br>Muy baja | CRÍTICO     |

**CI:** Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

*Explicaciones*

- a. Los estudios incluidos correspondieron a estudios observacionales retrospectivos con diferente tipo de diseño, se imputaron datos faltantes para el análisis.
- b. En el meta-análisis de datos de pacientes individuales solo 46.3% correspondió a menores de 18 años.
- c. Intervalos de confianza amplios.

## ANEXO 07

### RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

#### ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (12)

| Descripción del ítem   | Nosadini, 2021<br>(16)   |
|--|--------------------------|
| ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?   | Sí                       |
| <b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>                       | No                       |
| ¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?   | No                       |
| <b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>   | No                       |
| ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?   | No                       |
| ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?   | No                       |
| <b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>  | Si parcial               |
| ¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?  | Sí                       |
| <b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>   | No                       |
| ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?   | No                       |
| <b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>   | Sí                       |
| Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?  | No                       |
| <b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>   | No                       |
| ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?  | Sí                       |
| <b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b> | No                       |
| ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?  | Sí                       |
| Debilidades críticas   | 5                        |
| Debilidades no críticas  | 5                        |
| <b>Nivel de confianza</b>  | <b>Críticamente baja</b> |

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (15)

| Dominio   | Ítems  | AEA, 2021<br>(17) |
|---|--|-------------------|
| <b>Dominio 1.<br/>Alcance y<br/>Objetivo</b>              | El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).                                      | 6                 |
|   | El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).                             | 5                 |
|   | La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita          | 5                 |
|   | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>  | <b>76,2</b>       |
| <b>Dominio 2.<br/>Participación de<br/>los implicados</b> | El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes                      | 5                 |
|   | Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)          | 3                 |
|   | Los usuarios diana de la guía están claramente definidos   | 5                 |
|   | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>  | <b>61,9</b>       |
| <b>Dominio 3.<br/>Rigor en la<br/>elaboración</b>         | Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia   | 3                 |
|   | Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad  | 3                 |
|   | Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas                                | 0                 |
|   | Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos                                  | 5                 |
|   | Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos | 5                 |
|   | Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan                | 0                 |
|   | La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación   | 0                 |
|   | Se incluye un procedimiento para actualizar la guía  | 0                 |
| <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>                   | <b>28,6</b>  |                   |
| <b>Dominio 4.<br/>Claridad de la<br/>presentación</b>     | Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas  | 5                 |
|   | Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente                  | 5                 |
|   | Las recomendaciones clave son fácilmente identificables  | 6                 |
|   | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>  | <b>76,2</b>       |
| <b>Dominio 5.<br/>Aplicabilidad</b>                       | La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación  | 0                 |
|   | La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica        | 0                 |
|   | Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos             | 4                 |
|   | La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría   | 0                 |
|   | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>  | <b>14,3</b>       |
| <b>Dominio 6.<br/>Independencia<br/>editorial</b>         | Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía                            | 4                 |
|   | Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía             | 5                 |
|   | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>  | <b>64,3</b>       |
| <b>Valoración global de la GPC</b>                        |  | <b>4</b>          |
| <b>Promedio global (%)</b>                                |  | <b>53,6</b>       |

## ANEXO 8. Resumen de recomendaciones en GPC

### **Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2021;8(5).**

- Se debe ofrecer inmunoterapia de primera línea a todos los niños con encefalitis pediátrica por anticuerpos anti-NMDAR (NMDARE), a menos que ya hayan regresado a la línea de base en el momento del diagnóstico (es decir, diagnóstico tardío o rápida mejoría y remisión).
- Si se sospecha NMDARE, la inmunoterapia debe iniciarse de inmediato, incluso antes de que estén disponibles los resultados de los anticuerpos si se han excluido razonablemente diagnósticos alternativos (es decir, encefalitis infecciosa).
- Los corticosteroides intravenosos deben ser la primera inmunoterapia utilizada (es decir, metilprednisolona intravenosa, IVMP). Si los corticosteroides intravenosos no están disponibles o están contraindicados, se deben usar corticosteroides orales (prednisona oral, OP o dexametasona, DEX).
- La prednisona oral, los pulsos de DEX orales o los pulsos de IVMP se pueden administrar como parte de una estrategia de reducción progresiva después de un curso inicial de IVMP, según la gravedad, la respuesta al tratamiento y las reacciones adversas.
- El recambio plasmático terapéutico (TPE) debe considerarse seriamente en pacientes con enfermedad grave. La TPE debe preceder a la inmunoglobulina IV (IVIg) si se usan ambas.
- La IVIg debe ser parte de las opciones de inmunoterapia de primera línea para todos los niños, especialmente en enfermedad grave, y puede administrarse con corticosteroides ante la sospecha diagnóstica.
- En un niño que solo ha recibido una inmunoterapia de primera línea y que tiene una enfermedad grave o no mejora después de 1 semana de haber iniciado corticosteroides, se debe considerar otra inmunoterapia de primera línea (es decir, corticosteroides + TPE o corticosteroides + IgIV).
- En pacientes que no logran mejorar aproximadamente 2 semanas después del inicio de 2 o más terapias de primera línea, se prefiere la terapia de segunda línea sobre otras terapias de primera línea.
- La inmunoterapia de primera línea prolongada se puede ofrecer hasta por 3 a 12 meses, según la gravedad y mejoría (especialmente en países sin acceso a terapias de segunda línea). Inmunoterapia de primera línea prolongada: corticosteroides (OP, IVMP mensual y pulsos de DEX oral) y/o IVIg 3-4 veces semanales (independientemente del inicio de la segunda línea).
- La terapia de primera línea prolongada (con IVMP, DEX e IVIG) se puede usar como una forma alternativa de inmunoterapia de mantenimiento (> 6 meses) si rituximab y micofenolato no están disponibles (es decir, en países sin acceso a otras inmunoterapias de mantenimiento).
- En ausencia de recaída clínica, la duración general de la inmunoterapia total (incluida toda la primera línea, la segunda línea y el mantenimiento) depende de la gravedad del cuadro clínico, la respuesta a la inmunoterapia de primera y segunda línea, y las reacciones adversas al tratamiento.