

Lima, Junio de 2023

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA Nº 01-2023

**Inmunoglobulina humana para el
tratamiento de pacientes pediátricos con
encefalitis autoinmune, que no mejoran
con respuesta a pulsos de
metilprednisolona y/o plasmaféresis**



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 pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis

Ciudad de Lima / Perú / Junio de 2023

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune,
que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
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.

***Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune,
que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N°01-2023***

Equipo metodológico

Andrea Mercedes Rivera Santillan¹

Revisores

Karen Huaman¹

¹ 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://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/218>



<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 pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis. Elaborado por Andrea Mercedes Rivera Santillan: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune,
que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I INTRODUCCIÓN	12
a. Cuadro clínico	12
b. Tecnología sanitaria	13
II OBJETIVO	15
III MÉTODO.....	16
a. Formulación de pregunta PICO.....	16
b. Estrategia de búsqueda	16
c. Selección de evidencia y extracción de datos	17
d. Evaluación de la calidad.....	18
IV RESULTADOS	19
a. Selección de estudios	19
b. Principales resultados	21
c. Evaluación de la calidad.....	21
V CONCLUSIONES	22
VI CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	22
VII DECLARACIÓN DE INTERESES.....	22
VIII FINANCIAMIENTO	22
IX REFERENCIAS	23
X ANEXOS	26

MENSAJES CLAVE

- La encefalitis autoinmune es causada por un mecanismo de autoinmunidad en el que el sistema inmune reacciona frente a antígenos propios expresados en el sistema nervioso central. La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR es la más prevalente en la población pediátrica.
- La inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) es una solución estéril de inmunoglobulinas humanas concentradas derivadas de donantes sanos; más del 90% de la preparación de IgIV corresponde a la IgG siendo el componente principal requerido para el efecto terapéutico. El mecanismo de acción de la IgIV aún no está claro, pero se presume que tiene un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Los efectos secundarios graves incluyen meningitis aséptica, shock anafiláctico, trombosis, accidente cerebrovascular y deterioro de la función renal; y el 6 % de los pacientes reportan eventos adversos serios.
- Los efectos potenciales de la IgIV han llevado al aumento de su uso "fuera de etiqueta" para tratar una serie de afecciones neurológicas y neuromusculares, entre ellas la encefalitis autoinmune.
- Los pacientes con encefalitis autoinmune suelen recibir como terapia de primera línea esteroides, inmunoglobulina y/o plasmaféresis; sin embargo, alrededor del 46 % de niños (menores de 18 años) pueden fracasar con estos tratamientos de primera línea.
- El objetivo de la Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida (ETS-R) fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la IgIV más metilprednisolona en pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis.
- La pregunta PICO formulada fue **P:** pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis; **I:** IgIV más metilprednisolona; **C:** mejor terapia de soporte (continuar con pulsos de metilprednisolona); **O:** mejoría clínica, recaída, calidad de vida, número de crisis convulsivas, tiempo de estancia hospitalaria, frecuencia de infecciones y eventos adversos.
- Tras la búsqueda sistemática de la evidencia se identificó una GPC que brinda recomendaciones para la población objetivo basada únicamente en consenso de expertos. Esta guía recomienda tanto la intervención como el comparador (prolongar el uso de metilprednisolona).
- No se cuenta con evidencia procedente de estudios tipo ECA u observacionales comparativos que evalúen la eficacia y seguridad de IgIV más metilprednisolona en la población objetivo, ni en el contexto de primera línea. No se disponen de ETS ni evaluaciones económicas que respondan a la pregunta PICO de la presente revisión.
- Se espera que los resultados de ensayos clínicos en curso puedan brindar nueva información que permita responder a la pregunta de la presente revisión en evaluaciones futuras.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este informe de ETS-R corta se realizó a solicitud del Seguro Integral de Salud; el cual motivó la formulación de la pregunta PICO conjuntamente con médicos y especialistas del Instituto Nacional del Niño de Breña, **P:** pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis; **I:** IgIV más metilprednisolona; **C:** mejor terapia de soporte (continuar con pulsos de metilprednisolona); **O:** mejoría clínica, recaída, calidad de vida, número de crisis convulsivas, tiempo de estancia hospitalaria, frecuencia de infecciones y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

La encefalitis autoinmune incluye un grupo heterogéneo de trastornos de tipo autoinmunitario en los que el sistema inmune reacciona frente a antígenos propios expresados en el sistema nervioso central. Los anticuerpos anti neuronales pueden estar dirigidos a la superficie celular (antígenos sinápticos en neuronas y glía) o a antígenos intracelulares. Los principales autoanticuerpos presentes en la encefalitis autoinmune son aquellos contra las moléculas NMDAR, GABA_A, GABA_B, AMPA, receptores de glicina, LGI1, CASPR2, GAD, entre otros. Las 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 encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR es la más prevalente en la población pediátrica. Las opciones terapéuticas consideradas como primera línea incluyen a los corticoides, la inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) y/o la plasmaféresis.

b. Tecnología sanitaria

La IgIV es una solución estéril de inmunoglobulinas humanas concentradas derivadas de donantes sanos; más del 90% de la preparación de IgIV corresponde a la IgG siendo el componente principal requerido para el efecto terapéutico. El mecanismo de acción de la IgIV aún no está claro, pero se presume que tienen un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Los efectos secundarios graves incluyen meningitis aséptica, shock anafiláctico, trombosis, accidente cerebrovascular y deterioro de la función renal; y el 6 % de los pacientes reportan eventos adversos serios.

Dado su potencial mecanismo de acción, la IgIV ha sido utilizada en indicaciones fuera de etiqueta, tales como la encefalitis autoinmune. Actualmente, la IgIV cuenta con la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de inmunodeficiencia humoral primaria (IgIV al 5 %) y/o

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N°01-2023*

para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune crónica en pacientes de 15 años o más; o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en adultos (IgIV al 10 %). A pesar de no contar con indicación para el uso en encefalitis autoinmune, se ha reportado su uso en pacientes pediátricos con esta condición. La dosis de IgIV para el tratamiento de la encefalitis autoinmune se establece empíricamente en 2 mg/kg seguido de una dosis mensual de mantenimiento de 1 g/kg que se ajusta según la respuesta clínica del paciente; o en 0.4 g/kg/día durante 5 días con o sin esteroides.

OBJETIVOS

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline/PubMed, 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) de ECA, estudios observacionales comparativos, 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 revisiones sistemáticas, la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos, la escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados incluyendo cohortes y estudios de casos y controles, y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Tras la búsqueda sistemática se identificaron 207 artículos de los cuales 11 pararon a revisión a texto completo. De estos 11 documentos solo uno (GPC) correspondió con la pregunta PICO de interés. No se identificaron ECA o estudios observacionales comparativos, evaluaciones económicas, ni ETS que respondieran a la pregunta PICO de interés.

La GPC identificada brinda recomendaciones para la población objetivo de la pregunta PICO.

Recomendaciones de la GPC:

La GPC elaborada por la *Autoimmune Encephalitis Alliance* (AEA), basándose en un consenso de expertos, recomienda a) considerar el uso de IgIV más corticoides o recambio plasmático más corticoides en un paciente pediátrico 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 los corticosteroides. (96 % de acuerdo con 25 votantes); y b) La inmunoterapia de primera línea prolongada se puede ofrecer hasta por 3 a 12 meses, según la gravedad y la mejoría (es decir, 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 3 a 4 IgIV semanales (independientemente del inicio de la segunda línea) (92 % de acuerdo con 24 votantes).

Por lo descrito, el consenso de expertos recomienda tanto la intervención (la recomendación incluye a IgIV más metilprednisolona) como al comparador (prolongar el uso de metilprednisolona). Estas recomendaciones están basadas en la opinión y/o experiencia del panel de expertos, y no sustentado en evidencia o estudios clínicos.

Evaluación de la calidad metodológica:

La GPC incluida obtuvo 53,6% en la valoración global de calidad y solo 28,6% en el dominio de rigor de elaboración.

Finalmente, se identificó un ECA de fase 3 en curso (NCT05177939) cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de IgIV en comparación con continuar con pulsos de metilprednisolona en pacientes pediátricos (15 a 17 años) y adultos con encefalitis autoinmune refractaria a pulsos de metilprednisolona. Si bien no evalúa exactamente la combinación IgIV más metilprednisolona, se espera que este ensayo clínico pueda brindar información de mayor relevancia de la que se dispone actualmente.

CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la IgIV más metilprednisolona en pacientes pediátricos con encefalopatía autoinmune no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis (población objetivo).
- Se identificó solo una GPC que brinda recomendaciones para la población objetivo basada únicamente en consenso de expertos. Esta guía recomienda tanto la intervención como el comparador (prolongar el uso de metilprednisolona).

- No se cuenta con evidencia procedente de estudios tipo ECA u observacionales comparativos que evalúen la eficacia y seguridad de IgIV más metilprednisolona en la población objetivo, incluso ni en el contexto de primera línea.
- No se disponen de ETS ni evaluaciones económicas que respondan a la pregunta PICO de la presente revisión.
- Se espera que los resultados de ensayos clínicos en curso puedan brindar nueva información que permita responder a la pregunta de la presente revisión.

PALABRAS CLAVES: inmunoglobulina humana intravenosa, metilprednisolona, encefalitis autoinmune, evaluación de la tecnología sanitaria

I INTRODUCCIÓN

Este informe de ETS-R se realiza a solicitud del Seguro Integral de Salud (SIS). 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 del INSN Breña que requirieron la tecnología sanitaria, se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

El cuadro clínico de la encefalitis autoinmune ha sido descrito previamente en un informe de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) del INS (1). Brevemente, la encefalitis autoinmune incluye un grupo heterogéneo de trastornos en los que el sistema inmunitario del ser humano reacciona frente a antígenos propios expresados en el sistema nervioso central (SNC). Los anticuerpos anti neuronales que atacan al SNC pueden clasificarse en dos categorías: aquellos que se dirigen a la superficie celular (antígenos sinápticos en neuronas y glía) y aquellos que se dirigen a antígenos intracelulares. Los principales autoanticuerpos presentes en la encefalitis autoinmune son aquellos contra las moléculas N-metil-D-aspartato (NMDAR), GABA_A, GABA_B, 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 similar 2 asociada a contactina (CASPR2); y enzimas que catalizan la formación de neurotransmisores como GAD. La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR es la más prevalente en la población pediátrica.

Las 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. Dichas manifestaciones dependen de la ubicación del antígeno, tipo de sinapsis y regiones cerebrales afectadas (2).

Dentro de las opciones de tratamiento de primera línea se encuentran los corticosteroides, la inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis. Las terapias de segunda línea incluyen rituximab y ciclofosfamida, así como micofenolato mofetilo y azatioprina (3). Sin embargo, las opciones de segunda línea o el esquema de uso secuencial de primera y segunda línea de las diferentes alternativas aún no está establecido (4). Comenzar tempranamente con terapia se relaciona con mejores resultados (3). Con un tratamiento adecuado, se puede producir una mejora sustancial; no obstante, se reporta que alrededor del 46 % de niños (menores de 18 años) pueden fracasar con

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*

la inmunoterapia de primera línea (esteroides, inmunoglobulina, plasmaféresis)(5). Asimismo, pueden ocurrir recaídas en aproximadamente 12% a 15% de los niños incluso después de la resolución (5,6). En la práctica clínica actual el uso de los tratamientos con esteroides, inmunoglobulina y/o plasmaféresis en monoterapia o combinada entre ellas es variable (7). Por lo cual, especialistas en neurología pediátrica Seguro Integral de Salud (SIS) sugieren que en escenarios de refractariedad a los corticoides (como primera línea) el uso secuencial de una terapia combinada de corticoides con inmunoglobulina podría ser una opción de tratamiento.

b. Tecnología sanitaria

La Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) es una solución concentrada, estéril, de inmunoglobulinas humanas combinadas derivadas de donantes sanos. La IgG comprende más del 90% de las proteínas en una preparación de IgIV y es el componente principal requerido para el efecto terapéutico.

El mecanismo de acción no está determinado aún, pero estaría relacionado a las propiedades de la IgG. Respecto a su potencial acción inmunomoduladora a dosis altas para condiciones autoinmunes e inflamatorias se presume que tienen un efecto de tipo inmunosupresor y antiinflamatorio; a través de mecanismos como neutralización de autoanticuerpos, neutralización de anafilotoxinas (C3a y C5a), unión e inhibición de las proteínas del complemento, bloqueo de receptores Fc de células inmunitarias, modulación de inmunidad celular, modulación de la proliferación de células endoteliales, inhibición de apoptosis, entre otros (8).

Dado su potencial mecanismo de acción, la IgIV ha sido utilizada en indicaciones fuera de etiqueta, tales como la encefalitis autoinmune. Actualmente, la IgIV cuenta con la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de inmunodeficiencia humoral primaria (IgIV al 5 %) (9) y/o para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune crónica en pacientes de 15 años o más; o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en adultos (IgIV al 10 %) (10). A pesar de no contar con indicación para el uso en encefalitis autoinmune, se ha reportado su uso en pacientes pediátricos con esta condición (11–17).

La dosis de IgIV para el tratamiento de la encefalitis autoinmune se establece empíricamente en 2 mg/kg seguido de una dosis mensual de mantenimiento de 1 g/kg que se ajusta según la respuesta clínica del paciente (18); o en 0.4 g/kg/día durante 5 días con o sin esteroides(4). Las reacciones adversas más comunes incluyen dolor de cabeza, fiebre, escalofríos y fatiga, los cuales

pueden ser atribuibles a los excipientes y estabilizadores contenidos en la preparación. Las reacciones adversas graves más comunes incluyen dolor de cabeza, mialgia, dolor de espalda, náuseas, vómitos, sarpullido, fatiga, malestar general, taquicardia, eritema, sofocos, fiebre, hipotensión o hipertensión y sobrecarga de líquidos. Los efectos secundarios graves poco comunes incluyen urticaria, dolores de cabeza intensos, disnea, prurito, eventos tromboembólicos y reacciones hemolíticas. Los efectos raros graves son lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, insuficiencia renal aguda, anafilaxia a anticuerpos IgE o IgG a IgA (en deficiencia de IgA), arritmias, meningitis aséptica, artritis, hepatitis, derrame pleural u otras manifestaciones dermatológicas (8). La incidencia de eventos adversos serios en ensayos clínicos ocurre en el 6% de los pacientes comparable con el grupo de pacientes que reciben prednisona (7%) (19).

En el mercado existen varias marcas de IgIV, 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 (19).

Al momento de la presente evaluación, la IgIV no cuenta con aprobación de la FDA, ni de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento de la encefalitis autoinmune; sino para otras condiciones inmunológicas (9,10). En Perú, IgIV cuenta con seis registros sanitarios vigentes, en concentraciones de 5% y 10% según el portal web de registros sanitarios de la DIGEMID¹ (**Tabla 1**).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID (20), consultado el 03/06/2023, el costo de un ciclo de tratamiento con IgIV de cinco días en un paciente pediátrico de 25 kg oscila entre S/. 6,480.00 soles y S/. 17,722.00, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 2**). Tomando en cuenta que el objetivo de la presente revisión es evaluar el uso combinado de la IgIV con metilprednisolona, es relevante mencionar que el costo de la metilprednisolona a una dosis de 30 mg/kg/día (21) es de S/. 115.00².

¹ Enlace: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (criterios de consulta: i) búsqueda por composición: inmunoglobulina humana; ii) estado: vigente).

² Se tomó en cuenta el precio mínimo de la metilprednisolona para el sector público según el portal web de la DIGEMID. Así, el costo por vía de 500 mg de metilprednisolona en polvo para preparar solución de infusión es de S/. 11.50. Fecha de consulta: 03/06/2023 (<https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>).

Tabla 1. Registros sanitarios de inmunoglobulina en el Perú

N° de registro sanitario	Nombre	Titular	Fecha de vencimiento
BE00833	PRIVIGEN 10	MEGA LABS LATAM S.A.	02/01/2027
BE00843	OCTAGAM 5 50mg mL	GREY INVERSIONES S.A.C.	17/02/2027
BE00850	OCTAGAM 10 100 mg mL	GREY INVERSIONES S.A.C.	05/03/2027
BE00880	I V GLOBULIN SN 50mg mL	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	24/08/2027
BE01173	BLAUIMUNO 50 mg mL	BLAU FARMACEUTICA PERU S.A.C.	29/07/2025
BE01237	EUGAMMA SN 10	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	21/12/2026

Fuente: DIGEMID (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>)

Tabla 2. Costo del medicamento por cinco días de tratamiento

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Dosis	Dosis total*	Costo unitario por vial (S/) **	N° viales	Costo total (S/)
Inmunoglobulina humana normal 5% (5g/100ml)	2 g/kg	50 g	648.00 a 1,722.00	10 viales	6,480.00 a 17,200.00

*Se tomó en cuenta como referencia un peso de 25 kg

**El rango de precios corresponden al más bajo y más alto para 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 la Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis.

III MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de la Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis? (Tabla 2).

Tabla 2. Pregunta PICO validada

Población	Pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune, que no mejoran* con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Intervención	Inmunoglobulina humana intravenosa (2/kg de dosis total) más Metilprednisolona (30mg/kg)
Comparador	Mejor terapia de soporte **
Desenlaces	Mejoría clínica Recaída Calidad de vida Numero de crisis convulsivas Tiempo de estancia hospitalaria Frecuencia de infecciones Eventos adversos

*Sin resolución de síntomas asociados a la encefalitis autoinmune que incluyen aquellos de tipo neurológicos

**continuar con pulsos de metilprednisolona

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre eficacia y seguridad del uso de la IgIV más metilprednisolona para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 27 de mayo de 2023. 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)

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*

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

EL proceso de selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollado por un solo revisor conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando la plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa.

Inicialmente, la búsqueda de estudios se limitó a revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO de la presente evaluación. Al no encontrar ECA de fase III, se optó por ampliar los criterios de selección e incluir EC de fase II comparativos o estudios observacionales con grupo control. No obstante, al no identificar tampoco este tipo de estudios, se optó por incluir estudios observacionales de un solo brazo que incluyera a la población objetivo y la intervención de interés planteados en la pregunta PICO validada.

Al no encontrar ningún estudio que evaluara específicamente a la población objetivo de la presente evaluación (en pacientes pediátricos que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis) se optó por ampliar a la población de estudio e incluir estudios comparativos que evaluaron a la intervención (IgIV más metilprednisolona) en pacientes pediátricos en general.

Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

En cuanto a las guías de práctica clínica (GPC), se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías que son de referencia para el servicio de neurología de Instituto Nacional de Salud

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N°01-2023*

del Niño - Breña. Asimismo, se incluyeron evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) que evaluaran la población e intervención de interés para la presente evaluación.

d. Evaluación de la 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 *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR 2) (22). 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 *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (23), 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 (24). Esta herramienta evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición/desenlace.

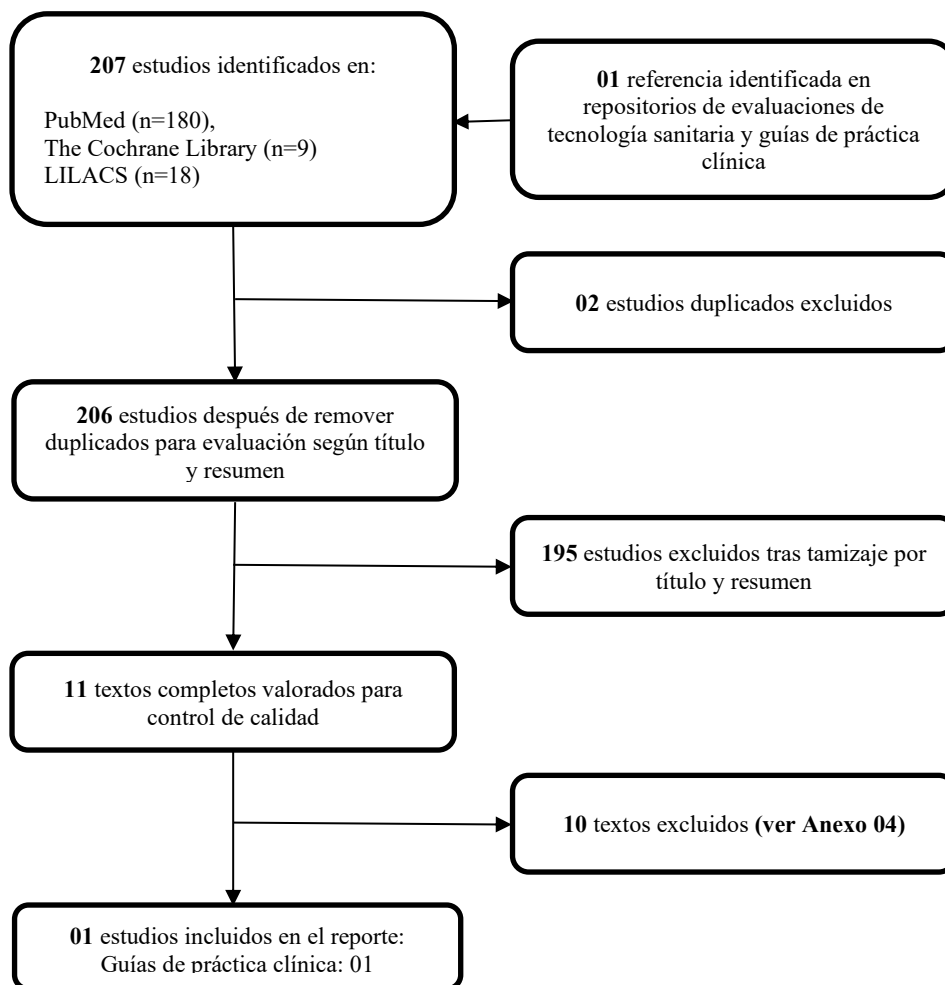
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (25), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó una guía de práctica clínica (GPC) (26) que presentó recomendaciones para la población de la pregunta PICO de interés. No se identificaron estudios primarios (ECA u observacionales), ni ETS o evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



Por otro lado, dado que no se encontraron estudios de tipo ECA u observacionales que respondieran a la pregunta PICO, se revisaron estudios que evaluaran la intervención

(IgIV más metilprednisolona) en una población más amplia, es decir en pacientes con encefalitis autoinmune indistintamente de que sean o no refractarios a corticoides. Esto con el fin de verificar la existencia de estudios comparativos en una población pediátrica más amplia. Sin embargo, tampoco se identificaron estudios (ECA u observacionales) que compararan IgIV más metilprednisolona frente a metilprednisolona solo o algún otro corticoide. Los estudios que evaluaron el uso de IgIV más metilprednisolona como tratamiento de primera línea (13,15,16), si bien incluyen pacientes pediátricos, presentan resultados únicamente descriptivos; sin comparación con algún otro tratamiento. Por lo tanto, dichos resultados no permiten establecer una relación de causa-efecto entre el tratamiento recibido y los desenlaces evaluados; por lo que no brindan información que permita responder a la pregunta PICO de interés de la presente revisión.

Cabe precisar que también se identificó y revisó una ETS elaborada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* (7). Si bien esta ETS revisó evidencia sobre el uso de IgIV con o sin corticoide en pacientes con condiciones neurológicas; en el contexto de encefalitis identifiqué estudios que evaluaron pacientes con encefalitis en general (incluyendo encefalitis viral, que no corresponde con la población objetivo). Además, ninguno de los estudios incluidos por esta ETS, en el contexto de encefalitis especificó que sean pacientes con encefalitis autoinmunes; tampoco se precisó que sean pacientes refractarios a los corticoides, y solo evaluaron el uso de IgIV más placebo o en monoterapia.

Finalmente, se ha identificado un ensayo clínico de fase 3 en curso (NCT05177939) cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de IgIV en comparación con continuar con pulsos de metilprednisolona en pacientes pediátricos (15 a 17 años) y adultos con encefalitis autoinmune refractaria a pulsos de metilprednisolona. Si bien no evalúa exactamente la combinación IgIV más metilprednisolona, se espera que este ensayo clínico pueda brindar información de mayor relevancia de la que se dispone actualmente. Este ECA inició el 3 de marzo de 2022 y tienen una fecha de término aproximada para el 31 de octubre de 2024.

b. Principales resultados

Recomendaciones de la Guía de práctica clínica (26)

Esta GPC 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 (26).

El consenso de expertos convocado por la AEA recomienda:

Recomendación N°2.2.7: Considerar el uso de IgIV más corticoides o recambio plasmático más corticoides en un paciente pediátrico 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 los corticosteroides (96 % de acuerdo con 25 votantes).

Recomendación N°2.2.9: La inmunoterapia de primera línea prolongada se puede ofrecer hasta por 3 a 12 meses, según la gravedad y la mejoría (es decir, 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 3 a 4 IgIV semanales (independientemente del inicio de la segunda línea). (92 % de acuerdo con 24 votantes).

Por lo descrito, el consenso de expertos recomienda tanto la intervención (la recomendación 2.2.6 incluye a IgIV más metilprednisolona) como al comprador (prolongar el uso de metilprednisolona, recomendación 2.2.9), considerando un contexto en el que el sistema de salud aún no tiene acceso a una terapia de segunda línea distinta a corticoide, IgIV o recambio plasmático (26). Además, es importante tomar en cuenta que estas recomendaciones están basadas en la opinión y/o experiencia del panel de expertos, y no sustentado en estudios.

c. Evaluación de la calidad

La GPC de la AEA tuvo un puntaje de 53,6% en la valoración global de calidad y 28,6% en el dominio de rigor de elaboración, evaluado mediante el instrumento AGREE II (**Anexo 05**).

V CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de IgIV en pacientes pediátricos con encefalopatía autoinmune refractarios a corticoides (población objetivo).
- Se identificó solo una GPC que brinda recomendaciones para la población objetivo basada únicamente en consenso de expertos. Esta guía recomienda tanto la intervención (el uso de IgIV más corticoide) como el comparador (prolongar el uso de metilprednisolona). La Guía presentó puntajes muy por debajo de lo aceptable a la evaluación con AGREE II en el dominio de rigor en la elaboración.
- No se cuenta con evidencia procedente de estudios tipo ECA u observacionales comparativos que evalúen la eficacia y seguridad de IgIV más metilprednisolona en la población objetivo, incluso ni en el contexto de primera línea.
- No se disponen de ETS ni evaluaciones económicas que respondan a la pregunta PICO de la presente revisión.
- Se espera que los resultados de ensayos clínicos en curso puedan brindar nueva información que permitan responder a la pregunta de la presente revisión en evaluaciones futuras.

VI CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

ARS 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. KH supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII DECLARACIÓN DE INTERESES

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. INS. ETS 04-2022: Inmunoglobulina humana para el tratamiento de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos [Internet]. 2022. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3628233/ETS_04_2022_IVIG_encefalitis.pdf?v=1663176803
2. Patel A, Meng Y, Najjar A, Lado F, Najjar S. Autoimmune Encephalitis: A Physician's Guide to the Clinical Spectrum Diagnosis and Management. *Brain Sci.* 25 de agosto de 2022;12(9):1130.
3. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol.* octubre de 2021;21(5):412-23.
4. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol Seoul Korea.* enero de 2016;12(1):1-13.
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol.* febrero de 2013;12(2):157-65.
6. Bien CG, Bien CI. Autoimmune encephalitis in children and adolescents. *Neurol Res Pract.* 3 de enero de 2020;2:4.
7. CADTH. CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY WITH CRITICAL APPRAISAL Off-Label Use of Intravenous Immunoglobulin for Neurological Conditions: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0962%20Neurology%20Off-Label%20IVIG%20Final.pdf>
8. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) [Updated 2022 Jul 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554446/>
9. FDA C for BE and. OCTAGAM. FDA [Internet]. 8 de noviembre de 2022 [citado 3 de junio de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/octagam>
10. FDA C for BE and. Privigen. FDA [Internet]. 3 de abril de 2022 [citado 3 de junio de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/privigen>
11. Yang S, Yang L, Liao H, Chen M, Feng M, Liu S, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Children With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Front Pediatr.* 22 de abril de 2021;9:605042.

12. Wu PY, Chi CS, Tsai CR, Yang YL, Lee HF. Long-Term Outcome of Pediatric Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Single Center. *Children*. 18 de enero de 2023;10(2):182.
13. Guang S, Ma J, Ren X, Zhou S, Yang J, Zhang J, et al. Immunotherapies for Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: Multicenter Retrospective Pediatric Cohort Study in China. *Front Pediatr*. 29 de junio de 2021;9:691599.
14. Gowda VK, Vignesh S, Natarajan B, Shivappa SK. Anti-NMDAR Encephalitis Presenting as Stroke-like Episodes in Children: A Case Series from a Tertiary Care Referral Centre from Southern India. *J Pediatr Neurosci*. 2021;16(3):194-8.
15. Tong LL, Yang XF, Zhang SQ, Zhang DQ, Yang XR, Li BM, et al. Clinical and EEG characteristics analysis of autoimmune encephalitis in children with positive and negative anti-N-methyl- D-aspartate receptor antibodies. *Ann Palliat Med*. septiembre de 2020;9(5):2575585-2572585.
16. Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N, Someko H, Nakamura M, Ishima D, et al. Association of Progressive Cerebellar Atrophy With Long-term Outcome in Patients With Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol*. 1 de junio de 2016;73(6):706-13.
17. 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. *JAMA Neurol*. noviembre de 2021;78(11):1-12.
18. Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurotherapeutics*. octubre de 2021;18(4):2397-418.
19. Dézsi L, Horváth Z, Vécsei L. Intravenous immunoglobulin: pharmacological properties and use in polyneuropathies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. noviembre de 2016;12(11):1343-58.
20. DIGEMID. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. SISTEMA NACIONAL DE INFORMACIÓN DE PRECIOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS - SNIPPF [Internet]. 2023. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>
21. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Curr Treat Options Rheumatol*. marzo de 2018;4(1):14-28.
22. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid Actual En Práctica Ambulatoria* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 25 de marzo de 2023];21(1). Disponible en: <http://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834>
23. 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*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.

24. Wells G, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. Ottawa Hospital Research Institute [Internet] [Internet]. 2023 [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
25. AGREE Next Steps Consortium. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. [Internet]. 2009. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/spanish-agree-ii.pdf>
26. 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*. 22 de julio de 2021;8(5):e1052.
27. IETS. Análisis de impacto presupuestal del uso de inmunoglobulina humana normal para los pacientes con deficiencia inmune primaria en Colombia. Reporte N° 157 [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.iets.org.co/Archivos/Reporte%20AIP-157%20Inmunoglobulina%20humana%20normal.pdf>
28. IECS. Mesa de Ayuda N° 470: Inmunoglobulinas en encefalitis autoinmune [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.iecs.org.ar/resultados-ets/?q=inmunoglobulina>
29. EsSalud. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSi). DICTAMENES SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS [Internet]. 2023. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/>
30. DIGEMID. Informe técnico inmunoglobulina humana inyectable para el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré [Internet]. 2017. Disponible en: <https://repositorio.minsa.gob.pe/handle/MINSA/79386>
31. DIGEMID. Informe técnico inmunoglobulina humana 0.1 inyectable para el tratamiento de la miastenia gravis (crisis misténica) [Internet]. 2017. Disponible en: <https://repositorio.minsa.gob.pe/handle/MINSA/79387>
32. DIGEMID. Informe técnico inmunoglobulina humana 0.1 inyectable [Internet]. 2017. Disponible en: <https://repositorio.minsa.gob.pe/handle/MINSA/79385>

X ANEXOS

ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en PubMed

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		27/05/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 27/05/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	autoimmune encephalitis [Title/Abstract]	1492
	2	"autoimmune diseases of the nervous system"[MeSH Terms]	31788
	3	antibody-mediated encephalitis[Title/Abstract]	37
	4	NMDA receptor encephalitis[Title/Abstract] OR anti-nmdar[Title/Abstract]	1000
	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	33179
Intervención	6	"Immunoglobulin* Intravenous"[Title/Abstract]	29
	7	Immunoglobulin*[Title/Abstract]	70464
	8	IVIG[Title/Abstract]	3960
	9	PRIVIGEN[Title/Abstract] OR EUGAMMA[Title/Abstract] OR OCTAGAM[Title/Abstract]	50
	10	"human immunoglobulin g"[Title/Abstract]	465
	11	"Immune Globulin Intravenous"[Title/Abstract]	45
	12	"Immune Globulin"[Title/Abstract]	1093
	13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	72000
	14	methylprednisolone[Title/Abstract]	6731
	15	corticosteroid[Title/Abstract]	18884
	16	#14 OR #15	24863
	17	#13 AND #16	1488
Final	18	#5 AND #17	180

Tabla 2. Estrategias de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos		Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
Plataforma		The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		27/05/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 27/05/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	autoimmune encephalitis	89
	2	(autoimmune encephalitis):ti,ab,kw	70

*Immunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*

	3	MeSH descriptor: [Encephalitis] explode all trees	414
	4	(encephaliti* NEAR/3 autoimmune):ti,ab,kw	49
	5	encephaliti*	1024
	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1084
Intervención	7	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	1049
	8	(immunoglobulin*):ti,ab,kw	16346
	9	(IVIG):ti,ab,kw	1598
	10	("immune globulin"):ti,ab,kw	740
	11	(PRIVIGEN):ti,ab,kw	46
	12	(EUGAMMA):ti,ab,kw	0
	13	(OCTAGAM):ti,ab,kw	29
	14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	16841
	15	(methylprednisolone):ti,ab,kw	5994
	16	(corticosteroid):ti,ab,kw	15255
	17	#15 OR #16	20161
	18	#14 AND #17	821
Final	19	#6 AND #18	9

Tabla 3. Estrategias de búsqueda en LILACS

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		27/05/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 27/05/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	(encefalitis autoinmune OR encephalitis autoimmune) AND (immunoglobulin OR immune globulin OR inmunoglobulina) AND (metilprednisolona OR methylprednisolone OR corticosteroid OR corticoide)	18

ANEXO 2

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	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Encephalitis	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Encephalitis	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	
European Federation of Neurological Societies	Encephalitis	0	0	
American Academy of Neurology	Encephalitis	0	0	
Base Internacional de Guías GRADE (BIGG)	Encephalitis	0	0	
Vanderbilt University Medical Center	Encephalitis	1	0	Se excluyó por ser solo una cartilla grafica que no presenta referencia de soporte o metodología de realización
PubMed	("encephalitis"[Title/Abstract] AND (guideline[Title/Abstract]))	23	0	Diferente patología

***Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023***

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Termino de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Immunoglobulin Filter: Technology appraisal	25	0	Diferente patología y/o intervención
Scottish Medicines Consortium, Escocia	Immunoglobulin	8	0	Diferente patología y/o intervención
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Immunoglobulin	6	0	Diferente patología (n=1), Resumen de estudios de tipo Abstract (n=2), Resumen general de otras evaluaciones rápidas (n=1)
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG), Alemania	Immunoglobulin, Immune Globulin, encephalitis	2	0	Diferente patología
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Immunoglobulina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Immunoglobulina	1	0	Diferente patología (27)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Immunoglobulina	1	0	Diferente intervención. Evaluaron inmunoglobulina como monoterapia (28).
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Immunoglobulina	5	0	Diferente patología (29)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Immunoglobulina humana	3	0	Diferente patología (n=2) o Diferente intervención (n=1) (30,31). En este último se evaluó a la inmunoglobulina al 10 % como monoterapia (32).
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Immunoglobulin	0	0	
Institute for Clinical and Economics Review, Estados Unidos	Immunoglobulin	0	0	

*Immunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Bruijstens et al. 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111481/	Revisión de literatura. No describe la metodología para el desarrollo de la recomendación de los tratamientos ni la graduación de los mismos.
2	López-Benítez et al. 2022 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054860/	Revisión de literatura. No describe la metodología para el desarrollo de la recomendación de los tratamientos ni la graduación de los mismos.
3	Yang et al 2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968840/	Evalúa pacientes no refractarios a esteroides. Describe el uso metilprednisolona y/o inmunoglobulina y/o plasmaféresis como primera línea de tratamiento. No especifican si fueron terapias combinadas o secuenciales. Compara los tratamientos recibidos (cada uno de forma individual) entre quienes obtuvieron buenos o malos resultados, pero no se evalúa el uso de la terapia combinada y dicho desenlace.
4	Wu et al. 2023 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36832312/	Evalúa pacientes no refractarios a esteroides. Describe el uso metilprednisolona y/o inmunoglobulina y/o plasmaféresis como primera línea de tratamiento. No especifican si fueron terapias combinadas o secuenciales. Es un estudio descriptivo no comparativo.
5	Guang et al. 2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268281/	No todos los pacientes recibieron una misma terapia de 1° línea. En su mayoría, 88.3 % (341/386), recibieron terapia combinada de metilprednisolona más inmunoglobulina o plasmaféresis como primera línea. Otros recibieron solo metilprednisolona (n=15) o inmunoglobulina (n=10) o prednisona oral (n=2). No se detalla el tratamiento de segunda línea en aquellos 15 pacientes que recibieron únicamente metilprednisolona como primera línea. Agrupa a los pacientes en función de la respuesta (bueno o malo) a la primera línea de tratamiento, indistintamente del tipo de terapia recibida. Describe la terapia de segunda línea sin hacer comparaciones entre tratamientos.
6	Erazo et al. 2016 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476614/	Evalúa pacientes no refractarios a esteroides. Describe el uso metilprednisolona y/o inmunoglobulina como primera línea de tratamiento sin comparar dichos resultados con otros tratamientos (estudio observacional no comparativo, n=13). No especifican si fueron terapias combinadas o secuenciales.
7	Gowda et al. 2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36160621/	Evalúa pacientes no refractarios a esteroides. Describe el uso esteroides y/o inmunoglobulina como primera línea de tratamiento sin comparar dichos resultados con otros tratamientos (estudio observacional no comparativo, n=6). No especifican si fueron terapias combinadas o secuenciales.
8	Tong et al. 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921070/	Evalúa pacientes no refractarios a esteroides. Describe el uso de la terapia combinada como primera línea de tratamiento sin comparar dichos resultados con otros tratamientos (estudio observacional no comparativo, n=28).
9	Iizuka et al. 2016 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111481/	Evalúa pacientes pediátricos y adultos de forma grupal. De los 15 pacientes incluidos solo 3 fueron pediátricos. No se reporta resultados por edad. No son pacientes refractarios a metilprednisolona. Describe el uso de la terapia combinada como primera línea de tratamiento sin comparar dichos resultados con otros tratamientos (estudio observacional no comparativo).
10	Nosadini et al 2021 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453367/	Esta revisión sistemática de estudios observacionales no evalúa a la población objetivo (pacientes refractarios a metilprednisolona). Evalúa la asociación entre los tratamientos de 2° línea y el resultado funcional (buenos/malos) indistintamente del tipo de terapia previa recibida. Además, dentro de las terapias de segunda línea o de mantenimiento no se precisa a la combinación de metilprednisolona más inmunoglobulina. Como terapia de primera línea se describe a la combinación de metilprednisolona más inmunoglobulina (274/677 [40.5 %]), o a solo corticoide (76/677 [11.2 %]), entre otros.

ANEXO 05

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

Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (25)

Dominio	Ítems	Nosadini, 2021 (26)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	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
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2
Dominio 2. Participación de los implicados	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
	Puntaje promedio del dominio (%)	61,9
Dominio 3. Rigor en la elaboración	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
	Puntaje promedio del dominio (%)	28,6
Dominio 4. Claridad de la presentación	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
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2
Dominio 5. Aplicabilidad	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
	Puntaje promedio del dominio (%)	14,3
Dominio 6. Independencia editorial	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
	Puntaje promedio del dominio (%)	64,3
Valoración global de la GPC		4
Promedio global (%)		53,6

La evaluación de esta GPC fue realizada y presentada en un informe de ETS previo (1)

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune, que no mejoran con respuesta a pulsos de metilprednisolona y/o plasmaféresis
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N°01-2023*