

Lima, octubre de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 21-2020

Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis autoinmune



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

Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis autoinmune

Ciudad de Lima / Perú / octubre 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
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 la solicitud de la Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

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. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

María Calderón¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Nora Reyes¹

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://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). Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis autoinmune. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, setiembre 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 21-2020.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| MENSAJES CLAVE | 7 |
| RESUMEN EJECUTIVO | 8 |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| II. OBJETIVO..... | 13 |
| III. MÉTODO..... | 13 |
| IV. RESULTADOS..... | 16 |
| V. CONCLUSIONES..... | 23 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES | 23 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS..... | 24 |
| VIII. FINANCIAMIENTO | 24 |
| IX. REFERENCIAS | 24 |

MENSAJES CLAVE

- La encefalitis autoinmune (EA) es un tipo de enfermedad inflamatoria del encéfalo que se caracteriza por ser mediada por anticuerpos, los cuales dirigen la respuesta inmune contra las diferentes estructuras del sistema nervioso central.
- La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) es una solución estéril de globulinas, que se obtiene del plasma de donadores sanos y que contiene, principalmente, inmunoglobulinas tipo G hasta en 90% e IgA en niveles bajos para evitar reacciones anafilácticas en pacientes con deficiencia IgA y anticuerpos.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa para pacientes con encefalitis autoinmune.
- La evidencia comparativa con respecto a IVIG en EA es escasa. Basados en RS de estudios principalmente retrospectivos se evidencia que existe beneficios clínicos de la inmunoterapia (donde se incluye IVIG) comparada con el no uso de ésta, mejorando principalmente síntomas neurológicos y llegando hasta remisión. En general, los documentos de GPC recomiendan el uso de la inmunoterapia, la cual incluye a la IVIG, sin embargo, no se menciona a este tratamiento preferencialmente a otras terapias de primera línea como corticoesteroides o intercambio terapéutico de plasma.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas

a. Cuadro clínico

La encefalitis autoinmune (EA) es un tipo de enfermedad inflamatoria del encéfalo que se caracteriza por ser mediado por anticuerpos, los cuales dirigen la respuesta inmune contra las diferentes estructuras del sistema nervioso central. El sistema límbico es el mayor afectado, aunque también se ven involucrados el neocórtex, estriado, cerebro posterior, la espina y el sistema nervioso periférico. El tratamiento está enfocado en la eliminación de los anticuerpos responsables de la reacción inflamatoria. El tratamiento se basa en el uso de inmunoterapia de primera línea, que incluye corticosteroides, inmunoglobulina y plasmaféresis y para casos resistentes inmunoterapia de segunda línea, sin tener un consenso específico para su uso.

b. Tecnología sanitaria

La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) es una solución estéril de globulinas, que se obtiene del plasma de donadores sanos y que contiene, principalmente, inmunoglobulinas tipo G hasta en 90% e IgA en niveles bajos para evitar reacciones anafilácticas en pacientes con deficiencia IgA y anticuerpos. Las subclases de inmunoglobulinas deben mantenerse similares al plasma normal sanguíneo. Actualmente, se utiliza para el tratamiento de un amplio rango de enfermedades, llegando a ser usado en más del 75% para pacientes con condiciones autoinmunes e inflamatorias.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis autoinmune

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neurología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS, una revisión panorámica y dos GPC. No se encontraron ETS, evaluaciones de económicas de Perú o de la región acerca de la tecnología de interés.

Una RS (2017) evaluó las características clínicas, tratamientos y resultados de pacientes con EA por anti-R-NMDA. La RS incluyó 83 estudios (N=83, edad media=22) hasta diciembre del 2015. Se compararon pacientes que tuvieron inmunoterapia versus los que no la tuvieron. Se reportaron los tipos de inmunoterapia como de primera línea, incluyendo IVIG; de segunda línea con otros inmunomoduladores como rituximab y en algunos casos cirugía. No se encontraron diferencias significativas en los resultados para pacientes que recibieron inmunoterapia y los que no la recibieron ($p=0.7672$). No se encontró diferencia significativa entre los grupos que tuvieron inmunoterapia de primera línea sola versus inmunoterapia de primera línea junto con la de segunda línea ($p=0.5226$). No hubo diferencias significativas entre la terapia combinada versus tratamiento secuencial ($p=0.7277$), ni tampoco entre usar corticosteroides primero o IVIG primero ($p=0.5422$).

Una RS (2015) evaluó el uso de la inmunoterapia en el tratamiento de EA. Se incluyeron estudios principalmente retrospectivos encontrados hasta Setiembre del 2015, los resultados principales fueron reportados mayormente con la ERm o descripciones cualitativas. El tratamiento de primera línea fue el más usado en los estudios. Se encontraron beneficios en el uso de la inmunoterapia para las EA por anticuerpos anti-R-NMDA, anti-LGI 1, anti-Caspr2, anti-AMPA, anti-GABAAR, anti-GABABR, anti-GlyR, anti-DPPX, anti-D2R. En el caso de la EA con anti-R-NMDA la mejoría clínica fue mayor para el grupo con causa no paraneoplásica de la EA ($p<0.0001$). En la EA por anti-LGI 1 se encontraron beneficios en la reducción de las convulsiones. La excepción fue la EA con anticuerpos anti-IgLON5 donde a pesar del uso temprano empírico de inmunoterapia, no se encontró mejoría clínica en ninguno de los casos.

Una revisión panorámica en España (2019) evaluó la respuesta de la EA por anti-IgLON5 con inmunoterapia (N=46, edad media de inicio de síntomas=60.2). La búsqueda se realizó hasta agosto del 2019, se incluyeron metaanálisis, RS, reportes y series de casos y casos clínicos. El resultado primario fue respuesta a inmunoterapia. La cantidad de pacientes que respondió a la inmunoterapia de primera línea fue 32.6%. El porcentaje de respuesta y respuesta al último seguimiento para IVIG fue 42.8% (9/21) y 23.3% (5/21) en monoterapia y combinación, respectivamente. La respuesta a la inmunoterapia fue más frecuente en aquellos con terapia combinada, en un 66.6%, y al momento del último seguimiento se mantuvo mayor para el grupo de terapia combinada con un 47.6% en comparación a 22.7% con monoterapia.

Dos GPC (España 2013) y la sociedad Internacional de EA (2018) publican guías de tratamiento donde consideran a la inmunoterapia como la terapia de primera línea en donde se encuentran corticosteroides, IVIG e intercambio de plasma. Sin embargo, no sugieren el uso de una tecnología por encima del otro. Se menciona que comúnmente se utiliza primero los corticosteroides combinados con los otros dos tratamientos, pero no se presenta evidencia para esta recomendación. Añaden, que en pacientes pediátricos donde no sea posible el uso de los corticosteroides, IVIG sería de elección debido a tener un mejor perfil de seguridad y ser más costo efectivo que el intercambio de plasma.

CONCLUSIONES

La evidencia comparativa con respecto a IVIG en EA es escasa. Basados en RS de principalmente estudios retrospectivos se evidencia que existe beneficios clínicos de la inmunoterapia (donde se incluye IVIG) comparada con el no uso de ésta mejorando principalmente síntomas neurológicos y llegando hasta remisión. En general, los documentos de GPC recomiendan el uso de la inmunoterapia, la cual incluye a la IVIG, sin embargo, no se menciona a este tratamiento preferencialmente a otras terapias de primera línea como corticosteroides o intercambio terapéutico de plasma.

PALABRAS CLAVES: inmunoglobulina humana, encefalitis autoinmune

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

La encefalitis es un desorden inflamatorio del encéfalo y una causa importante de secuelas neurológicas, especialmente en personas jóvenes. (1) La incidencia anual de todos los tipos de encefalitis es de 5 a 8 por 100 000 habitantes y en Europa se determinó que las encefalitis autoinmunes (EA) ocupan el tercer lugar de frecuencia después de las encefalitis infecciosas y encefalomiелitis aguda diseminada. (2)

El término EA se refiere a una familia de enfermedades que comparten características clínicas y hallazgos en neuroimagen pero que se diferencian por subtipos específicos de anticuerpos que dirigen la respuesta inmune contra las diferentes estructuras del sistema nervioso central. Estos ataques contra las estructuras neuronales desencadenarían una respuesta inflamatoria localizada. La disfunción límbica es el mayor hallazgo de la EA, pudiendo también verse involucrados el neocórtex, cuerpo estriado, cerebro posterior y el sistema nervioso periférico. (3)

Según el tipo de inmunidad y antígeno, las EA se pueden subdividir en: EA producidas por anticuerpos contra antígenos intracitoplasmáticos y EA producidas por anticuerpos contra antígenos de la superficie neuronal. Los anticuerpos contra proteínas intracitoplasmáticas, también llamados anticuerpos onconeuronales, como Hu, Ma, y Ri, usualmente están acompañadas de algún tipo de cáncer, por lo cual esta EA es llamada paraneoplásica. Los pacientes con este tipo de anticuerpos responden pobremente a la inmunoterapia, pero el tratamiento del cáncer subyacente mejora los resultados. (4) El otro grupo incluye los EA producidas por anticuerpos contra la superficie neuronal. Estos anticuerpos se dirigen hacia zonas extracelulares diversas, los más comunes son los anti-R-NMDA, **ver Anexo 1**. (5) A comparación al primer grupo, se relacionan en menor manera a algunos tipos de cánceres y se poseen una buena respuesta a la inmunoterapia con mejor pronóstico. Existe un tercer grupo de EA que se producen por inmunidad contra antígenos no esclarecidos como la encefalomiелitis (con asociación variable con anticuerpos anti MOG), la encefalitis lúpica y la encefalitis de Hashimoto. (1, 4)

Los pacientes con EA usualmente no tienen un cuadro clínico definido. En comparación a las encefalitis infecciosas, suelen tener un inicio más insidioso, subagudo, poca fiebre, menor inflamación del líquido céfalo-raquídeo (LCR), y presentan más frecuentemente síntomas psiquiátricos, crisis epilépticas e inestabilidad autonómica con alteraciones en la memoria, síntomas psiquiátricos y estado mental alterado. En el 2016, Graus publicó una estandarización del estudio y diagnóstico de la encefalitis autoinmune dando énfasis a la presentación clínica y hallazgos en el estudio complementario (**ver Anexo 2**). (1)

El tratamiento tiene como objetivo final la eliminación de los anticuerpos responsables de la patogenia de la enfermedad. La primera línea de tratamiento incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides, plasmaféresis, o combinaciones de las previas; por lo regular, la respuesta efectiva a las terapias comentadas es evidentes en las primeras cuatro semanas posteriores a la administración. Los casos refractarios a la primera línea de tratamiento pueden ser tratados con la llamada inmunoterapia de segunda línea, la cual incluye: anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab), inmunosupresores potentes como ciclofosfamida, o tratamiento de mantenimiento con otros inmunosupresores (e.g. ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato). (6)

1.2 Descripción de la tecnología

La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) es una solución estéril de globulinas, que se obtiene del plasma de donadores sanos y que contiene, principalmente, inmunoglobulinas tipo G. (7) La producción de IVIG sigue una guía general establecida por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La fuente del material debe ser plasma obtenido de una base de al menos 1000 donantes y este debe ser analizado para VIH 1 y 2, anticuerpos para hepatitis C, antígeno de superficie para hepatitis B, y títulos altos de anticuerpos ABO para reducir el riesgo de reacciones hemolíticas. Los niveles de concentración de los complejos IgG e IgA deben ser mantenidos en bajos niveles para evitar sobreestimulación del sistema inmune y reacciones anafilácticas en pacientes con deficiencia IgA y anticuerpos anti-IgA. El producto final deberá contener al menos 90% de IgG intacto y las subclases se deben presentar en proporciones similares a aquellas en el plasma normal sanguíneo. Existen 4 subclases en humanos (IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4), nombrados en orden de abundancia en el suero. (8)

La IVIG fue estudiada desde el año 1980 por Imbach como tratamiento para la trombocitopenia autoinmune obteniendo buenos resultados. Actualmente, la IVIG es usada para el tratamiento de un amplio rango de enfermedades, llegando a ser usado en más del 75% para pacientes con condiciones autoinmunes e inflamatorias en Estados Unidos. Debido a su estudio en ensayos clínicos randomizados, la IVIG es ahora reconocida como primera línea de tratamiento en pacientes con síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria, y neuropatía multifocal motora. A pesar de su amplia eficacia, los mecanismos antiinflamatorios o inmunomoduladores en enfermedades autoinmunes, son poco comprendidos. (8)

La inmunoterapia temprana, mejora el pronóstico, y por lo tanto no debería retrasarse en la EA. La dosis para IVIG en EA es 2 gr/kg durante 5 días (400 mg/kg/día). El tratamiento temprano se relaciona con un mejor pronóstico y menos admisiones a la unidad de cuidados intensivos. El ratio de respuesta y recaída varía entre pacientes. La mitad de los pacientes con EA anti-R-NMDA

no responden a la inmunoterapia inicial, por lo cual, se podrían requerir opciones de tratamiento de segunda línea, con recaídas hasta en un 12%. (9)

El tratamiento con IVIG es aceptado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) para las siguientes enfermedades: inmunodeficiencia primaria humoral, neuropatía multifocal motora, leucemia linfocítica crónica de células B, púrpura trombocitopénica inmune, síndrome de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante crónica. (10) Las contraindicaciones para su uso incluyen historia de anafilaxia severa l reacciones de hipersensibilidad, pacientes con AC contra IgA e historia de hipersensibilidad. (11) En Estados Unidos, la FDA aprobó por primera vez la IVIG producida por Cohn fraction II® en 1981. (12) La European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso de la IVIG con el nombre de Privigen en el 2008. (13) En Perú, IVIG cuenta con 5 registros sanitarios activos con presentaciones de solución inyectable para administración intravascular de 10mL, 20mL, 25mL, 50mL, 100mL y 200mL. (14)

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de la inmunoglobulina humana para encefalitis autoinmune.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la tabla 1

Tabla 2: Pregunta PICO

| | |
|-------------------|---|
| Población | ❖ Pacientes adultos con encefalitis autoinmune |
| Intervención | ❖ Inmunoglobulina humana |
| Comparador | ❖ Metilprednisolona, intercambio de plasma/inmunoabsorción y placebo |
| Outcome/Desenlace | ❖ Mortalidad ❖ Discapacidad ❖ Recaídas ❖ Eventos adversos |
| Diseño de estudio | ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Estudios observacionales |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región |
|--|--|

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neurología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta julio del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 3**.

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

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (15). Debido a que en

búsquedas preliminares se identificó la escasez de ECAs, se decidió incluir estudios observacionales de la tecnología de interés.

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

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (16, 17)

3.4 Extracción de datos

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

3.5 Evaluación de calidad metodológica

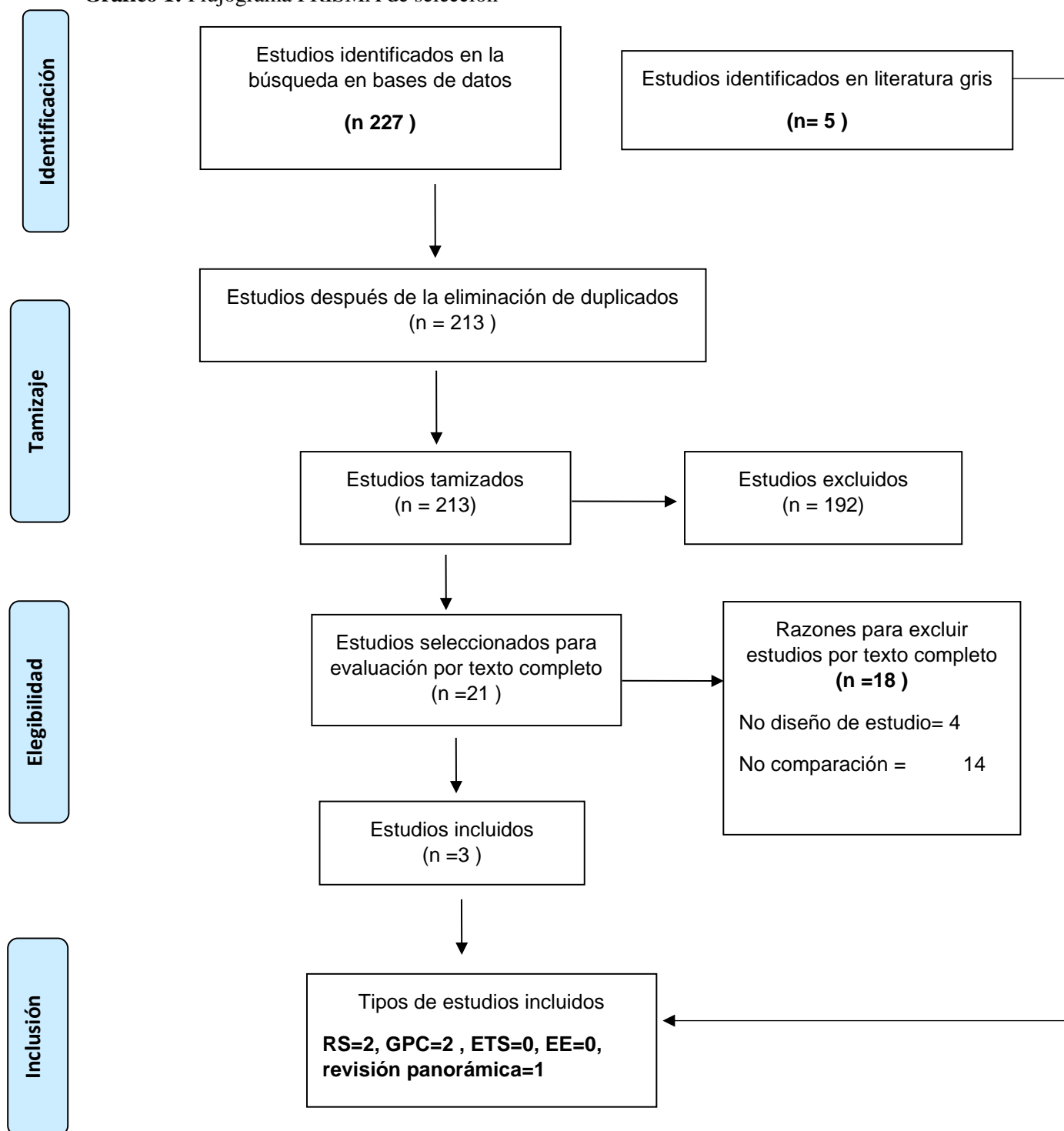
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (18). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS, una revisión panorámica y dos GPC. No se identificaron ETS o EE de la región.

El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Grafico 1**.

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



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

4.1 Estudios de eficacia y seguridad

En el 2015, Nosadini et al. (19) publica una RS exhaustiva evaluando la inmunoterapia en el tratamiento de EA. Se incluyeron estudios hasta setiembre del 2015, los resultados principales fueron reportados mayormente utilizando la escala ERm (ver **Anexo 4**), o a través de descripciones cualitativas. Se describieron los hallazgos según el tipo de anticuerpo involucrado en la EA:

Anticuerpos anti-R-NMDA: Se incluyeron 8 estudios (N=905, edad de inicio=0.7-85 años), un estudio prospectivo y 7 series de estudios retrospectivos no controlados. Un 92.4% (766/829) de pacientes recibieron terapia inmune: a) corticosteroides 83.3%, b) IVIG 66% y c) intercambio de plasma 31.1%. A continuación, se describen narrativamente los estudios que compararon inmunoterapia de primera línea específicamente. En el estudio de cohorte de Irani et al, el uso de terapia inmune (sin especificar cual) se asoció a un mejor resultado, sobre todo, en el grupo de EA no paraneoplástica ($p<0.0001$). En el estudio de Titulaer et al, 29% de 29 pacientes que no recibieron cirugía ni terapia inmune tuvieron un pobre resultado (ERm 3-6) en comparación al 21.3% de pacientes de la cohorte completa (N=501); además, el uso de la terapia inmune para el primer episodio de EA se asoció con una menor frecuencia de recaídas ($p=0.038$).

Anticuerpos anti-LGI 1: Se incluyeron 8 artículos (N=168, edad=28-92 años), una serie de casos prospectiva y 7 estudios retrospectivos. Un 97.2% (103/106) de pacientes recibieron terapia inmune. Los tratamientos de primera línea se dieron en 97.1% (102/105): corticosteroides en 89.5% (94/105), IVIG en 50% (52/106) e intercambio de plasma en 14.1% (15/106). En las series de casos prospectivas de 10 pacientes con convulsiones distónicas faciobraquiales, se encontró una reducción de estas en >20% durante el primer mes de terapia inmune en 9 casos que fueron refractarios al tratamiento antiepiléptico (media=30 días, $p=0.006$). Shin et al, encontró en el subgrupo de pacientes inicialmente tratados con corticosteroides e IVIG tuvo un mejor resultado y mayores ratios de recuperación completa (ERm 0) que el subgrupo que inicialmente recibió sólo corticosteroides ($p=0.042$).

Anticuerpos anti-Caspr2: Se evaluaron 6 artículos observacionales (N=71, edad 8-77 años). La mayoría de los pacientes recibió terapia inmune (92.5%, 37/40) y los tratamientos de primera línea fueron: corticosteroides en 61.9% (13/21), IVIG en 38.1% (8/21) e intercambio de plasma en 14.3% (3/21). Uno de los estudios reporta que los 4 pacientes que recibieron terapia inmune tuvieron una buena recuperación (ERm 0-1) mientras que el paciente no tratado tuvo un resultado pobre (ERm 4). Lancaster et al, reportó que los 2 pacientes que no recibieron terapia inmune tuvieron un peor resultado (0% de recuperación completa, 50% de secuela severa) en comparación a los pacientes que recibieron terapia inmune (24% de recuperación completa, 12.5% de secuela severa). En las series de casos de Irani et al, todos los pacientes recibieron inmunoterapia, pero la ERm sólo se redujo significativamente en los pacientes sin presencia de tumor.

Anticuerpos anti-AMPA: Se evidenciaron 8 artículos (N=43). La mayoría de los pacientes recibió terapia inmune durante el primer episodio de la enfermedad (95.2%, 40/42). Corticosteroides fueron administrados en 80.9% de pacientes (34/42), IVIG en un 52.4% (22/42) e intercambio de plasma en 23.8 (10/42). Se encontró que 10.8% de pacientes tuvo una recuperación completa (ERm 0, 3/37), mientras que la mayoría presentó una recuperación parcial (67.6%, 25/37). Recaídas se presentaron en 23.8% de los participantes y 21.6% murieron.

Anticuerpos anti-GABAAR: Se incluye una serie de casos (N=66, edad de inicio= 2-74 años). Sólo 54.5% (18/33) recibieron terapia inmune. El ratio del tratamiento fue particularmente bajo en la serie retrospectiva de Pettingill et al, con 26.7% (4/15), relacionado probablemente a la heterogeneidad de la presentación clínica, poco sugestiva de EA. La inmunoterapia de primera línea se administró en 54.5%: corticosteroides en 42.4% (14/33), IVIG en 27.3% (9/33) e intercambio de plasma en 18.2% (6/33). Los pacientes que recibieron terapia inmune tuvieron mejores resultados que los que no la recibieron (ERm 0: 2/18, 11.1% versus 0/12, 0%). En toda la cohorte, hubieron 13.3% de recaídas.

Anticuerpos anti-GABABR: Se incluyen 6 artículos retrospectivos no controlados (N=79, edad de inicio=16-85 años). La mayoría de los pacientes recibió inmunoterapia, los tratamientos de primera línea fueron administrados en 79.1% (53/67): corticosteroides en 64.2% (43/67), IVIG en 43.3% (29/67) e intercambio de plasma en 19.4% (13/67). En el estudio de Lancaster et al, se reportó que la mayoría de los pacientes con inmunoterapia tuvieron gran mejoría (76.9%, 10/13) en comparación a los que no recibieron la inmunoterapia (0%) (p=0.005). Otro estudio de Boronat et al, encontró que 90% (9/10) de pacientes con inmunoterapia y tratamiento para cáncer, mostraron mejoría neurológica mientras que ninguno en el grupo de los 4 pacientes que no recibieron inmunoterapia o cuyo tratamiento de tumor no fue completado (p=0.005). Los pacientes que recibieron inmunoterapia en el primer episodio tuvieron mejores resultados que los que no lo tuvieron (ERm 0-1: 23/51, 45.1% versus 1/13, 7.7%), y menores tasas de muerte (12/51, 23.5% versus 8/11, 76.9%), a pesar de un alto número de recaídas (2/36, 5.5% versus 0/9, 0%).

Anticuerpos anti-GlyR: Se evaluaron 7 estudios retrospectivos (N=112, edad de inicio=3-75 años). Un 77.3% (58/75) de los pacientes recibieron inmunoterapia. Los agentes de primera línea se usaron en 79.4% (54/68) de esos pacientes: 66.2% (45/68) corticosteroides, 42.6% (29/68) IVIG e intercambio de plasma en un 29.4% (20/68). Los pacientes que recibieron la terapia tuvieron mayor recuperación que los que no fueron tratados (ERm 0-1: 25/44, 56.8% versus 3/10, 30%) y una mortalidad ligeramente menor (3/44, 6.8% versus 1/10, 10%). La recaída se presentó en 24% (12/50) de los pacientes en los 133 meses de seguimiento, 5.3% (4/75) murieron y 21.3% (13/61) tuvieron un buen resultado (ERm 0).

Anticuerpos anti-DPPX: se evaluaron 5 artículos (N=31, edad de inicio=13-67 años). Se usó inmunoterapia de primera línea en el primer episodio en 64.3% (18/28) de pacientes: corticosteroides en 64.3% (18/28), IVIG en 28.6% (8/28) e intercambio de plasma en 21.4%

(6/28). Los pacientes que no recibieron inmunoterapia en el primer episodio tuvieron peores resultados que los pacientes que sí la recibieron (ERm 0-1: 0/9, 0% versus 7/18, 38.9%) y mayor mortalidad (2/9, 22.2% versus 1/18, 5.5%) a pesar de menores recaídas (1/10, 10% versus 7/18, 38.9%). En general se presentaron 28.6% de recaídas en el seguimiento de 18 años.

Anticuerpos anti-IgLON5: todos los pacientes fueron adultos en una serie de casos (N=10, edad=52-76 años). La mayoría recibió inmunoterapia (90%) aunque fueran de presentación tardía. El 90% de pacientes usó tratamiento de primera línea: corticosteroides en 70%, IVIG en 40% y terapia de segunda línea en 70%. A pesar el uso de inmunoterapia, al final del seguimiento de 13 años, 70% de pacientes fallecieron y el 30% restante no tuvo cambios clínicos.

Anticuerpos anti-D2R: Se identificaron pacientes en edad pediátrica (N=14, edad=10 meses- 15 años), los cuales recibieron inmunoterapia de primera línea en 57.1% (8/14) de los pacientes (corticosteroides en 8/14, 57.1%; IVIG en 3/14, 21.4%). Se evidenciaron recaídas en 21.4% de pacientes hasta un seguimiento de 14 años, 35.7% de pacientes tuvieron mejoría completa y el resto tuvieron secuelas neurológicas.

En 2017, Zhang et al. (20) publicó una revisión sistemática de casos reportados de pacientes con encefalitis anti R-NMDA (N=432, edad media=22) con el objetivo de evaluar características clínicas y patrones de tratamiento. La búsqueda se realizó hasta diciembre del 2015. Los resultados fueron analizados como variables categóricas usando el test de Wilcoxon o el test de Chi-cuadrado con un valor significativo de p de 0.05 o menos (dos colas). Los resultados se clasificaron en 3 niveles: recuperación completa, recuperación mayor y mejoría limitada o muerte. Se denominó terapia de plasma al: intercambio de plasma, plasmaféresis e inmunoadsorción. En los resultados de tratamiento (N=432) se evaluaron pacientes sin inmunoterapia (6%), y con inmunoterapia como: IVIG sola de primera línea (70%), IVIG sola de segunda línea (0.23%), IVIG de primera línea combinado con inmunoterapia de segunda línea (24%) y resección de tumor (84%). No se encontraron diferencias significativas en los resultados para pacientes que recibieron inmunoterapia y los que no la recibieron ($p=0.7672$). Se encontró que entre los pacientes que usaron inmunoterapia de primera línea sola: 43% tuvieron mejoría completa, 49% tuvo mejoría marcada, 8% mejoría limitada o fallecieron. No se encontró diferencia significativa con respecto a la mejoría clínica entre los grupos que tuvieron inmunoterapia de primera línea sola versus inmunoterapia de primera línea junto con la de segunda línea ($p=0.5226$). El tratamiento más común fue el tratamiento combinado de corticosteroides e IVIG. Se usaron varias secuencias diferentes incluyendo tratamiento combinado temprano, y tratamiento secuencial, definido como el uso de primero corticosteroide primero o uso de IVIG primero. No hubo diferencias significativas entre la terapia combinada versus tratamiento secuencial ($p=0.7277$), ni tampoco entre usar corticosteroides primero o IVIG primero ($p= 0.5422$). Para homogenizar la muestra, se realizó un análisis entre 159 pacientes seleccionados para evaluar el ERm y similar a los anteriores

Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis

resultados no se encontraron diferencias significativas entre usar inmunoterapia de primera línea sola versus inmunoterapia de primera línea y de segunda línea juntas ($p=0.3925$) o entre corticosteroides e IVIG ($p=0.6526$). (20)

En el 2019, Cabezudo-García et al. (21) publicó en España una revisión panorámica sobre la respuesta de la enfermedad anti-IgLON5 con inmunoterapia ($N=46$, edad media de inicio de síntomas=60.2). La búsqueda se realizó hasta agosto del 2019, se incluyeron metaanálisis, RS, reportes y series de casos y casos clínicos. El resultado primario fue respuesta a inmunoterapia, medida como el número de pacientes con una mejoría mayor que leve en al menos uno de los principales síntomas y signos definidos por el fenotipo clínico después de la primera o varias terapias sucesivas; los resultados secundarios fueron respuesta al último seguimiento, respuesta a la inmunoterapia de primera línea y de segunda línea. Se usó el test chi-cuadrado, t test pareado y Mann-Whitney U para evaluar diferencias. La cantidad de pacientes que respondió a la inmunoterapia de primera línea fue 32.6% (15/46) y el porcentaje de pacientes con respuesta hasta el último seguimiento fue de 19.5% (9/46). El porcentaje de respuesta y respuesta al último seguimiento para cada medicamento fue 34.2% (12/35) y 22.8% (8/35) para corticosteroides en monoterapia y combinación, respectivamente; 42.8% (9/21) y 23.3% (5/21) para IVIG en monoterapia y combinación, respectivamente entre los más prevalentes. La respuesta a la inmunoterapia fue más frecuente en aquellos con terapia combinada, en un 66.6%, y al momento del último seguimiento se mantuvo mayor para el grupo de terapia combinada con un 47.6% en comparación a 22.7% con monoterapia. Entre el grupo de respondedores con monoterapia, 2 respondieron a corticosteroides, 1 a IVIG, 2 a intercambio de plasma y 1 a rituximab. Se llegaron a tener 17 combinaciones de medicamentos, de los cuales los más frecuentes fueron IVIG + Micofenolato en dos, IVIG + intercambio de plasma en dos y corticosteroides + Azatioprina en 2 pacientes. (21)

4.2 Guías de práctica clínica

En el año 2018, la Sociedad Internacional de EA (IAES por sus siglas en inglés International Autoimmune Encephalitis Society) (4) publica una guía estrategias de tratamiento para EA. Los agentes considerados inmunoterapia de primera línea incluyen a corticosteroides, IVIG e intercambio de plasma. No existe evidencia contundente para sugerir un tratamiento por encima del otro, pero generalmente se usan los corticosteroides de primera elección, seguidos por la IVIG y el intercambio de plasma. Cuando se usa combinaciones, se elige a los corticosteroides ya sea con IVIG o con intercambio de plasma. En pacientes pediátricos cuando no sea posible usar corticosteroides debido a condiciones médicas que lo impidan, la IVIG sería de elección. La IVIG

Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis

puede ser usada en monoterapia para EA en dosis de 2 g/kg durante 5 días (400 mg/kg/d), pero es más frecuente usada después o en combinación con corticosteroides, intercambio de plasma u otro inmunomodulador. IVIG tendría un mejor perfil de seguridad que los corticosteroides y es más costo-efectivo que el intercambio de plasma. En pacientes con falla a la inmunoterapia de primera línea, se considera empezar la inmunoterapia de segunda línea, que incluye a rituximab y ciclofosfamida como los agentes más usados. (4)

En 2013, la Sociedad y fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) publicó en España un protocolo para Encefalitis en niños. (22) Se menciona que el tratamiento más aceptado para la EA son los corticosteroides, aunque también puede tratarse con un esquema que incluya el uso de inmunoglobulinas. En algunos casos, plasmaféresis y en refractarios se han utilizado la ciclofosfamida y el rituximab. Los corticosteroides se recomiendan a dosis altas (metilprednisolona, 30 mg/kg/día, iv, máximo 1 g/día durante 3-5 días) seguidas de pautas orales prolongadas (prednisolona, 2 mg/kg/día, oral, máximo 80 mg/día, durante 1-2 meses) con descenso progresivo hasta su retirada tras 2-3 semanas. La pauta de IVIG (21) es de 2 g/kg, repartidos en una o varias dosis (entre 2 g/kg/día y 400 mg/kg/día durante 5 días). La plasmaféresis se realiza en pauta de 7 sesiones durante 14 días. El apoyo por parte de los equipos de neurología, neurofisiología y microbiología es importante para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes. (22)

4.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

No se identificaron tecnologías sanitarias.

4.4 Evaluaciones económicas de la región

No se identificaron evaluaciones económicas de Perú o de la región.

4.5 Valoración del riesgo de sesgo

Las evaluaciones de calidad de las RS incluidas se encuentran en el **Anexo 5**. Sólo se evaluaron las RS de estudios observacionales, mientras que la revisión panorámica no fue incluida en la evaluación de calidad por no contar con una herramienta validada para estos objetivos.

V. CONCLUSIONES

La evidencia comparativa con respecto a IVIG en EA es escasa. Basados en RS de principalmente estudios retrospectivos se evidencia que existe beneficios clínicos de la inmunoterapia (donde se incluye IVIG) comparada con el no uso de ésta mejorando principalmente síntomas neurológicos *Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis*

y llegando hasta remisión. En general, los documentos de GPC recomiendan el uso de la inmunoterapia, la cual incluye a la IVIG, sin embargo, no se menciona a este tratamiento preferencialmente a otras terapias de primera línea como corticosteroides o intercambio terapéutico de plasma.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. NR 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. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas %J Revista médica de Chile. 2018;146:351-61.
2. Erazo Torricelli R. [Autoimmune encephalitis. Anti-NMDA receptor and new immunophenotypes]. Medicina. 2019;79 Suppl 3:54-9.
3. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. AJNR American journal of neuroradiology. 2017;38(6):1070-8.
4. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. Therapeutic advances in neurological disorders. 2018;11:1756285617722347.

5. Guasp M, Arino H, Dalmau J. [Autoimmune encephalitis]. *Rev Neurol*. 2018;66(s02):S1-s6.
6. García-Beristáin J, Barragán-Pérez E, Choperena-Rodríguez R, Reyes-Cruz G. Encefalitis autoinmune en pediatría %J *Acta pediátrica de México*. 2017;38:274-9.
7. Rodríguez Carranza R. Inmunoglobulina humana normal: Inmunoglobulinas. *Vademecum académico de medicamentos*. sexta ed. Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2013.
8. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2016;13(1):34-46.
9. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2018;76(1):41-9.
10. Immune Globulin Intravenous (IGIV) indications U.S.: FDA; 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulin-intravenous-igiv-indications>].
11. Gammagard S/D, Immune Globulin Intravenous (Human) U.S.A.: FDA; 1994 [Available from: <https://www.fda.gov/media/78185/download>].
12. Hooper JA. The history and evolution of immunoglobulin products and their clinical indications. *LymphoSign Journal*. 2015;2(4):181-94.
13. Privigen Europe: European Medicines Agency; [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/privigen>].
14. Registro Sanitario de Productos Farmaceuticos: Direccion General de Medicamentos, Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>].
15. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
18. 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.
19. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(12):1391-419.
20. Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, Chiang SM, Shuang K, Lin MT, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav*. 2017;68:57-65.
21. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrús G, Serrano-Castro P. Response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease: A systematic review. *Acta neurologica Scandinavica*. 2020;141(4):263-70.
22. Encefalitis España: SECIP; 2013 [Available from: <http://secip.com/wp-content/uploads/2018/06/Protocolo-Encefalitis-2013.pdf>].

X. ANEXOS

Anexo 1. Principales antígenos y síndromes en las encefalitis autoinmunes (Guasp et al 2018)

| Anticuerpo | Síndrome principal; otras características | Frecuencia de tumor o cáncer | Tipo de tumor o cáncer |
|----------------------------|---|--|------------------------|
| Receptor NMDA | Encefalitis antirreceptora de NMDA | En general, 40%; hasta el 58% en mujeres de 18-45 años | Teratoma ^a |
| Receptor AMPA | Encefalitis límbica | 65% | Timoma, CPCP, otros |
| Receptor GABA _B | Encefalitis límbica con predominio de crisis epilépticas al inicio | 50% | CPCP |
| LGI1 | Encefalitis límbica, hiponatremia frecuente, HLA susceptible | 5-10% | Timoma |
| CASPR2 | Síndrome de Morvan; encefalitis límbica | En general, 20%; en síndrome de Morvan, 20-50% | Timoma ^b |
| Receptor GABA _A | Encefalitis con crisis epilépticas refractarias, estado epiléptico; alteraciones multifocales córtico-subcorticales en resonancia magnética-FLAIR | 25% | Timoma, otros |
| DPPX | Encefalitis, hiperecplexia | < 10% | Linfoma |
| Receptor dopamina-2 | Encefalitis de ganglios de la base (disonía, parkinsonismo, corea, crisis oculógiras) | 0% | No disponible |
| mGluR5 | Encefalitis | 55% | Linfoma de Hodgkin |
| Neurexina-3 α | Encefalitis | 0% | No disponible |
| IgLON5 | Trastorno del sueño no REM y REM, disfunción troncoencefálica; HLA susceptible | 0% | No disponible |

| | | | |
|------------------|--|---------|------------------------------------|
| VGCC | Ataxia cerebelosa, síndrome miasténico de Lambert-Eaton | 50-100% | CPCP |
| DNER (Tr) | Ataxia cerebelosa | > 90% | Linfoma de Hodgkin |
| mGluR1 | Ataxia cerebelosa | 60% | Linfoma de Hodgkin |
| Receptor glicina | Encefalitis progresiva con rigidez y mioclonía, síndrome de la persona rígida, encefalitis | < 5% | Timoma, pulmón, linfoma de Hodgkin |
| Anfifisina | Síndrome de la persona rígida, encefalitis | > 90% | Mama, CPCP |

Anexo 2. Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune (Gaus et al 2016)

| | |
|---|---|
| 1 | Evolución sub-aguda (progresión menor de 3 meses) de déficit de la memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos. |
| 2 | Uno de los siguientes: Convulsiones no explicadas por un desorden epiléptico previo. Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (leucocitosis en más de 5 cel por mm ³) Hallazgos de resonancia magnética sugestivos de encefalitis. Hallazgos de focalidad recientes. |
| 3 | Exclusión de otras causas alternativas |

Anexo 3. Estrategias de búsqueda

| Base de datos | Términos de búsqueda | Resultado |
|---------------------|--|-----------|
| Pubmed/ MEDLINE | ("immunoglobulins, intravenous/therapeutic use"[MeSH Terms] OR IVIG[tiab]) AND (("anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis"[MeSH Terms] OR "autoimmune encephalitis"[All Fields]) OR "Anti-NMDA encephalitis"[All Fields]) OR "Hashimoto encephalitis"[All Fields]) | 123 |
| LILACS/ IBECs | tw:((tw:(autoimmune encephalitis) OR tw:(encefalitis autoinmune)) AND (tw:(intravenous immunoglobulin*) OR tw:(inmunoglobulina humana) OR tw:(ivig))) AND (db:("IBECs" OR "LILACS")) | 14 |
| Cochrane Library | "intravenous immune globulin" OR "IVIG" in All Text AND "autoimmune encephalitis" OR "Anti-NMDA encephalitis" OR "encephalitis" in All Text - (Word variations have been searched) | 7 |

Anexo 4. Escala de Rankin modificada (ERm)

| |
|--|
| 0, Sin síntomas |
| 1, No discapacidad significativa. Puede llevar a cabo las actividades usuales, a pesar de algunos síntomas. |
| 2, Discapacidad leve. Puede encargarse de sus actividades sin asistencia, pero no puede llevar a cabo actividades previas. |
| 3, Discapacidad moderada. Requiere ayuda, pero puede caminar solo. |
| 4, Discapacidad moderada severa. No puede hacerse cargo de sus necesidades básicas, no puede caminar sin ayuda |
| 5, Discapacidad severa. Requiere constante atención y cuidado, encamado, incontinente. |
| 6, Muerte |

Anexo 5: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)

| | Nosadini et al (2015) | Zhang et al (2017) |
|--|--------------------------|-----------------------|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO? | 1 | 1 |
| 2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo? | 2 | 1 |
| 3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión? | 1 | 1 |
| 4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? | 1 | 1 |
| 5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado? | 2 | 1 |
| 6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado? | 2 | 1 |
| 7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? | 1 | 1 |
| 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? | 1 | 2 |
| 9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión? | 1 | 2 |
| 10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión? | 2 | 2 |
| 11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? | N/A | N/A |
| 12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? | N/A | N/A |
| 13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? | 1 | 1 |

| | | |
|--|-----|-----|
| 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? | 1 | 1 |
| 15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? | N/A | N/A |
| 16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión? | 1 | 1 |
| Observaciones | | |
| Puntaje global | 17 | 16 |
