



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N° 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE INMUNOGLOBULINA HUMANA EN
PACIENTES CON POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE
INFLAMATORIA CRÓNICA IDIOPÁTICA Y RESPUESTA INADECUADA
A CORTICOIDES E INMUNOSUPRESORES**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACEÚTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y
OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Veronica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
5. Matilde Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
6. Paula Alejandra Burela Prado Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
7. Elder Vicente Quispe Huamaní – Médico Neurólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 032-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAN	Asociación Americana de Neurología
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
PDIC	Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FESN	Federación Europea de Sociedades Neurológicas
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
INCAT	Grupo para la Causa y Tratamiento de las Neuropatías
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OSCE	Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado
RS	Revisión Sistemática
SGB	Síndrome de Guillain-Barré

CONTENIDO

I.	Resumen ejecutivo	5
II.	Introducción.....	5
	A. Antecedentes	7
	B. Aspectos generales.....	8
	C. Tecnología sanitaria de interes.....	12
III.	Metodología.....	13
	A. Estrategia de búsqueda	13
	B. Terminos de búsqueda.....	13
	D. Criterios de elegibilidad	14
IV.	Resultados	15
	A. Sinopsis de la evidencia.....	16
	B. Descripción de la evaluación de la evidencia	16
	i. Guías de práctica clínica	16
	ii. Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias	18
	iii. Revisiones sistemáticas	19
V.	Discusion.....	32
VI.	Conclusiones.....	35
VII.	Recomendaciones.....	37
VIII.	Referencias Bibliograficas	38

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática es una enfermedad heterogénea adquirida. Esta condición causa alteraciones sensitivas, síntomas de sensores positivos, así como debilidad motora debido a un proceso de desmielinización de los nervios periféricos. Usualmente las regiones involucradas son las áreas proximales y distales del sistema nervioso periférico.
- Dado el curso progresivo de la enfermedad, los desenlaces evaluados en los estudios publicados comprenden diversas escalas de mejora de la discapacidad y funcionalidad, las cuales constituyen desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, cuya calidad de vida se ve seriamente afectada con la progresión del tiempo.
- En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con inmunosupresores y corticoesteroides (i.e. prednisona, azatioprina) como tratamiento de primera línea en el manejo de esta enfermedad. Aquellos pacientes que fallen al tratamiento con dichas terapias estándar requieren una alternativa para el manejo de su condición, la cual empeora rápidamente al no ser tratada adecuadamente.
- Por ello, el presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana (IgIV) en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores.
- A la fecha, no se ha evaluado la eficacia y seguridad de IgIV en pacientes refractarios a corticoides o inmunosupresores, por lo que la evidencia encontrada responde a la pregunta PICO de interés de la presente evaluación de manera indirecta. Se encontraron dos GPCs, una ETS, y dos RS de ECAs de buena calidad metodológica que sustentan la eficacia y seguridad de IgIV en pacientes recientemente diagnosticados con PDIC. La evidencia encontrada indica que la terapia con IgIV mejora el estado de paciente medido en escalas de discapacidad y funcionalidad frente a placebo.
- A pesar de ser evidencia indirecta, la magnitud del efecto observado (i.e. RR 2.4; 95% CI 1.72-3.36) de IgIV frente a placebo para el desenlace primario de eficacia aporta suficiente evidencia como para sugerir que IgIV pueda ser eficaz en la población de pacientes con PDIC refractarios al tratamiento con corticoides e inmunosupresores, a pesar de las limitaciones metodológicas que los estudios pudieran presentar. Las diferencias encontradas en los ECAs individuales, así

como los efectos ponderados en cada RS evaluada, son consistentes entre sí y siempre a favor de IgIV frente a placebo.

- De las RS evaluadas, el estudio de Hughes 2008 incluido en ambas RS, contó con una muestra representativa de pacientes y empleó una escala validada de medición de la discapacidad, la cual puede ser empleada en la práctica clínica para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

- Actualmente en EsSalud, no existe alternativa de tratamiento para pacientes que no remiten con corticoides o inmunosupresores disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. El grupo de pacientes no respondedores a corticoides e inmunosupresores que no reciban terapia alternativa sufrirían un deterioro serio en su calidad de vida por la degeneración de la percepción sensorial y función neurológica a la que la PDIC conlleva, según la opinión de los expertos en neurología mencionados en la autoría del presente Dictamen.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de su fecha de publicación.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada acerca de eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores.

De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, el Dr. Max Molina Jara a través de la Red Asistencial Almenara, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud con la siguiente pregunta PICO:

P	Caso índice: varón de 67 años con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) idiopática, progresiva y refractaria a corticoides y azatioprina.
I	Inmunoglobulina humana
C	Corticoides
O	Remisión clínica No discapacidad Funcionalidad Calidad de vida Efectos adversos

Luego de reuniones técnicas con el médico especialista en neurología Dr. Elder Vicente Quispe Huamaní, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se evaluaron los términos una pregunta PICO que satisfaga la necesidad de los casos de los pacientes con la siguiente condición clínica:

P	Pacientes adultos con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores.
I	Inmunoglobulina Humana IV
C	Placebo o terapia de soporte
O	Funcionalidad Remisión clínica (Discapacidad)

	Déficit sensorial Calidad de vida Eventos adversos
--	--

B. ASPECTOS GENERALES

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es la neuropatía crónica autoinmune más común (Dalakas 2011). Tiene una incidencia de 0.15 por 100 000 habitantes en el mundo con una prevalencia de 1 a 1.9 por 100 000. Su mortalidad es del 3% y genera secuelas en el 60% de los casos, de los cuales el 20% sufre secuelas invalidantes (Hernández 2012). Es una enfermedad heterogénea adquirida, la cual debido a un proceso de desmielinización de los nervios periféricos causa alteraciones sensitivas, síntomas de sensores positivos, así como debilidad motora, afectando por lo general a las áreas próximas y distales del sistema periférico (Mahdi-Rogers y Rajabally 2010). Sin embargo, aún no se ha identificado la patogénesis exacta en la PDIC.

La PDIC se define a menudo en términos clínicos, como la continuación lenta y progresiva del Síndrome de Guillain-Barré (SGB) debido a diversos procesos electrofisiológicos, histológicos y similitudes inmunes. En la teoría expuesta en las guías de práctica clínica, los expertos reportan en consenso que la PDIC se distingue del SGB principalmente por el transcurso del tiempo para alcanzar la máxima gravedad de la enfermedad, el modo de evolución, el pronóstico, y la respuesta a tratamiento con esteroides (Dalakas 2011, Ruts et al., 2005). El curso puede ser recurrente-remitente, de forma constante progresiva o monofásica (Ruts et al., 2005).

Sin embargo, en la práctica clínica, puede ser difícil distinguir entre un paciente con GBS y uno con PDIC. Por ejemplo, existe mucha similitud en términos de características de la enfermedad, entre un paciente con SGB remitente que ha mejorado o ha alcanzado estabilidad inicial dentro de las primeras semanas o meses después del inicio de la enfermedad y un paciente que tiene un segundo episodio de debilidad debido a PDIC (Ruts et al., 2005). Los pacientes quienes inicialmente tienen un curso de enfermedad compatible con el SGB pueden más adelante desarrollar exacerbaciones y remisiones, y ser en última instancia, diagnosticado como pacientes con PDIC (Ruts et al., 2005). Es sumamente importante distinguir entre estas dos variantes tempranamente debido a que el esquema de tratamiento y el pronóstico difieren considerablemente (Ruts et al., 2005).

A menudo esta enfermedad es confundida también con otras afecciones del sistema nervioso periférico, de manera que el paciente empeora rápidamente al no poder ser tratado adecuadamente (Hernández 2012). Diferentes grupos de investigadores han propuesto definiciones más precisas para diagnosticar esta neuropatía, como por ejemplo los criterios de la Asociación Americana de Neurología (AAN), los criterios de Saperstein

y los criterios del Grupo para la Causa y Tratamiento de las Neuropatías (INCAT, por sus siglas en inglés). Estos criterios se detallan más extensamente a continuación.

Tabla 1 – Criterios clínicos para diagnosticar polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Característica	Criterios de la AAN	Criterios Saperstein	Criterios INCAT
Compromiso clínico	Disfunción motora, disfunción sensorial de más de 1 miembro o ambos.	Compromiso mayor: Debilidad simétrica próxima y distal; compromiso menor: solo debilidad distal o pérdida sensorial.	Disfunción sensorial y motora progresiva o en relapso de más de un miembro.
Tiempo de progresión	Igual o mayor a 2 meses		
Reflejos	Reducido o ausente		
Resultados de pruebas electrodiagnósticas	Cualquiera de 3 de los 4 criterios: a) bloqueo parcial ¹ de la conducción motora en 1 o más nervios motores; b) velocidad de conducción nerviosa disminuida ² en al menos 2 nervios motores; c) latencia distal prolongada ³ en 2 o más nervios motores; d) alteración de la onda F ⁴ en 2 o más nervios.	Al menos 2 de los 4 de los criterios electrodiagnósticos de la AAN.	Bloqueo parcial de la conducción motora en 2 o más nervios motores y velocidad de conducción nerviosa anormal o latencia distal o latencia de la onda F en algún otro nervio; o en la ausencia de bloqueo de conducción parcial, velocidad de conducción nerviosa anormal o latencia distal o latencia de la onda F en 3 nervios motores; o anomalías electrodiagnósticas indicando desmielinización en 2 nervios y evidencia histológica de desmielinización
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	Conteo de glóbulos blancos <10/mm ³ , prueba de sífilis negativa; niveles de proteína sérica elevados (de apoyo).	Aumento de las proteínas en LCR mayor de 45mg/Dl; Conteo de glóbulos blancos <10/mm ³	Análisis de LCR recomendado pero no obligatorio.

¹ Bloqueo parcial: aumento de la caída de amplitud pico-pico mayor o igual al 20% con dispersión mayor o igual al 15% en duración entre el área de estimulación distal y próximo.

² Velocidad de conducción nerviosa: velocidad menor o igual al 70-80% del límite inferior de normalidad, si el potencial de acción compuesto (PAC) es mayor al 80% del límite inferior de normalidad o menor que el 70% del límite inferior.

³ Latencia distal prolongada: latencia mayor al 125% del límite superior de normalidad cuando la amplitud del CAP es mayor al 80% del límite inferior de normalidad o mayor al 150% del límite superior cuando la amplitud del CAP es menor al 80% del límite inferior.

⁴ Alteración de la onda F: ausencia o prolongación, mayor o igual al 120-150% del límite superior de normalidad cuando la amplitud del PAC es mayor al 80% del límite inferior o si la latencia es mayor al 150% del límite superior cuando la amplitud del CAP es menor al 80% del límite inferior.

Hallazgos anatómo-patológicos (biopsia)	Evidencia de desmielinización y remielinización.	Signos predominantes de desmielinización, inflamación (no requerida).	No obligatorio (excepto en casos con anomalías electrodiagnósticas en solo 2 nervios motores).
--	--	---	--

Fuente: Köller et al., 2005. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*. *New England Journal of Medicine* (352); 1343-56(Köller, y otros 2005)

Adicionalmente, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (FESN), cuenta con criterios diagnósticos para identificar a un paciente con PDIC o con cuadro de sospecha de PDIC, los cuales difieren ligeramente de los otros grupos mencionados. La FESN reporta que se debe considerar un cuadro de un de PDIC en cualquier paciente con un cuadro progresivo simétrico o polirradiculoneuropatía asimétrica con un curso clínico de recaídas y remitencias o enfermedad que progresa durante más de 2 meses, especialmente si hay síntomas sensoriales positivos, debilidad proximal, areflexia sin desperdicio, o pérdida de vibración o el sentido de la posición de la articulación. En estos casos, las pruebas electrodiagnósticas son obligatorias y las principales características se enumeran a continuación.

Tabla 2 – Criterios electrodiagnósticos que definen PDIC

Criterios electrodiagnósticos
<p>(1) Definido: cumple uno de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Prolongación de latencia distal motora $\geq 50\%$ por encima de LSN⁵ en dos nervios (excluyendo la neuropatía mediana en la muñeca del síndrome del túnel carpiano), o b) Reducción de la velocidad de conducción motora $\geq 30\%$ por debajo de LIN⁶ en dos nervios, o c) Prolongación de la latencia de la onda F $\geq 30\%$ por encima de LSN en dos nervios ($\geq 50\%$ si la amplitud del pico negativo distal CMAP $< 80\%$ de LLNvalores), o d) Ausencia de ondas F en dos nervios si estos nervios tienen amplitudes CMAP de pico negativo distal $\geq 20\%$ de LLN + ≥ 1 otras desmielinizantes parámetros en > 1 otro nervio, o e) Bloqueo de conducción motora parcial: Reducción de $\geq 50\%$ de la amplitud del pico proximal negativo CMAP relativo a distal, si el pico distal negativo con CMAP es $\geq 20\%$ del LIN, en dos nervios, o en un nervio + ≥ 1 otro parámetro desmielinizante en ≥ 1 otro nervio, o f) Dispersión temporal anormal ($> 30\%$ de aumento de la duración entre el pico CMAP proximal y distal negativo) en ≥ 2 nervios, o g) La duración distal del CMAP (intervalo entre el inicio del primer pico negativo y el retorno a la línea base del último pico negativo) aumenta en ≥ 1 nervio (Mediano $\geq 6,6$ ms, ulnar $\geq 6,7$ ms, peroneal $\geq 7,6$ ms, tibial $\geq 8,8$ ms) + ≥ 1 otro parámetro desmielinizante en ≥ 1 otro nervio <p>(2) Probable</p>

⁵ LSN = Límite superior de normalidad

⁶ LIN = Límite inferior de normalidad

- $\geq 30\%$ de reducción de amplitud del pico proximal negativo CMAP relativo a distal, excluyendo el nervio tibial posterior, si pico distal negativo CMAP $\geq 20\%$ de LIN, en dos nervios, o en un nervio + ≥ 1 otro parámetro desmielinizante en ≥ 1 otro nervio
- (3) Posible
- Como en (1) pero en sólo un nervio motor

La sensibilidad de los criterios electrodiagnósticos puede mejorar al examinar más de cuatro nervios motores incluyendo la estimulación proximal en los miembros superiores y mediante la examinación de los nervios sensoriales. Los potenciales somato-sensoriales puede ser útiles para demostrar anomalía proximal, conducción sensorial, particularmente en la PDIC sensorial. Si los criterios electrodiagnósticos para identificar un cuadro definitivo de PDIC no se cumplen inicialmente, la FESN recomienda repetir el estudio en una fecha posterior.

La terapia estándar durante muchos años para el manejo de esta enfermedad ha sido el uso de inmunosupresores (i.e. corticoesteroides) y la terapia de plasmaféresis, cuya eficacia ha sido reportada en múltiples ensayos clínicos aleatorizados (Eftimov et al., 2009). El tratamiento está basado en la suposición que la patogénesis de la enfermedad es mediada a través de mecanismos inmunológicos.

El tratamiento con esteroides se administra en dosis de hasta 120 mg diarios por vía oral. Según su mecanismo de acción, supone la supresión de la respuesta inflamatoria y disminución la acción de los auto anticuerpos y células T. (Hernández 2012).

Otra alternativa es la inmunoglobulina humana endovenosa (IgIV), la cual ha pasado a ser la terapia estándar de primera línea en muchos países del primer mundo. Se ha reportado también el uso de interferón y de ciclofosfamida en algunas series de casos aislados; sin embargo, los resultados no corresponden a estudios con niveles de evidencia de buena calidad, lo cual no ha sido suficiente para establecerse como terapias de uso estándar en la práctica clínica, y por lo tanto no superan el del uso de la IgIV y los esteroides. Dado que es una enfermedad degenerativa crónica, la eficacia del tratamiento con IgIV se mide usualmente hasta los tres meses (a corto plazo) y luego, en caso de mostrar eficacia, de manera continua a largo plazo durante el resto de vida.

Los del tipo citostático se emplean en pacientes que no han tenido una respuesta satisfactoria a inmunoglobulina humana endovenosa, a la plasmaféresis o al tratamiento esteroideo. Entre ellos los más usados son: la azatioprina 2-3 mg kg/día, la ciclofosfamida 1.5-2 mg kg/día y la ciclosporina 3-6 mg kg/día (Hernández 2012).

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

La inmunoglobulina humana intravenosa está compuesta por inmunoglobulina intravenosa (IgIV) que consiste de IgG, el cual es obtenido de miles de donantes de plasma sanos. Esta molécula ha sido empleada por primera vez para el manejo de púrpura trombocitopenica idiopática, tras lo cual ha sido empleada para otras enfermedades autoinmunes.

El mecanismo de acción es complejo; se cree que regula la expresión y función de los receptores Fc, lo cual interfiere con la cascada de activación de complemento y citoquinas; así como con el crecimiento celular y la neutralización de auto-anticuerpos circulantes en el plasma. Se estipula que la IgIV conduce a cambios en los siguientes procesos del sistema inmune: a) inactivación del sistema de complemento, b) acción sobre los linfocitos T CD4 y CD8, compitiendo con el reconocimiento de los antígenos, c) posee acción sobre los linfocitos B, d) disminuye la producción de anticuerpos, e) bloquea al receptor Fc, produciendo interferencia en la fagocitosis mediada por receptor, f) impide la acción de los autoanticuerpos, g) inactiva los autoanticuerpos circulantes, h) disminuye la producción de citocinas y las inactiva, j) estimula la remielinización (Hernández 2012).

Según los especialistas en neurología de la institución, en la práctica clínica se administra los primeros días del mes, durante cinco días seguidos en ciclos mensuales a dosis de aproximadamente 0.4 gramos por kg/día. En un paciente promedio de 70kg, esto significa aproximadamente 5.6 ampollas al día, 28 ampollas en un mes y 336 ampollas en un año de manera crónica. Sin embargo, los especialistas mencionan que de no observar una mejora de la discapacidad o funcionalidad en el paciente (estado de la enfermedad invariable o progresión), se suspende el tratamiento después de tres ciclos de no obtener respuesta. Actualmente de acuerdo al observatorio de precios DIGEMID⁷ cuenta con la información sobre el precio por ampolla de IgIV por lo cual el cálculo⁸ aproximado de uso para un paciente con diagnóstico de PDIC es el siguiente:

Tabla 3 – Costo aproximado del tratamiento con IgIV por paciente

Dosis diaria requerida	Costo de tratamiento por 3 meses	Costo de tratamiento anual por paciente
0.4 gramos por kg/día	84 ampollas x S/ 1,437.00 = S/. 120,708	336 ampollas x S/ 1,437.00 = S/. 482,832

⁷Observatorio de precios Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas: Consulta realizada el 12 de mayo del 2017. http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=2206*3&total=1*1&con=5* @&ffs=16&ubigeo=15&cad=INMUNOGLOBULINA*HUMANA*5* @*Inyectable

⁸ Sólo se encontró disponible información sobre el precio en el sector privado, el cálculo se realizó en base al precio más bajo.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores.

Para la búsqueda primaria se revisó en primer lugar la información disponible por entes reguladoras y normativas de autorización comercial como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú.

Seguidamente, se emplearon los motores de búsqueda de los metabuscadores Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Epistemonikos y Health Systems Evidence (HSE). Asimismo, se buscó información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline Clearinghouse (NGC) de Estados Unidos, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de Canadá, Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia, Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS) de Colombia, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina.

Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de las bases de datos Pubmed, EMBASE, y The Web of Science que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov y www.clinicaltrialsregister.eu para identificar estudios primarios en proceso que no hayan sido publicados aún, tanto en Estados Unidos como en Europa.

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Mesh

Caprylates

Cross-Over Studies

Disability Evaluation

Immunoglobulins, Intravenous/isolation & purification

Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use*

Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating/therapy*

Recurrence

Research Design

Treatment Outcome

Tipos de publicación

Randomized Controlled Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't

Lenguaje libre

Polineuropatía crónica desmielinizante

Refractory / refractario

Corticosteroids/Corticoides

Immunoglobulin/inmunoglobulina

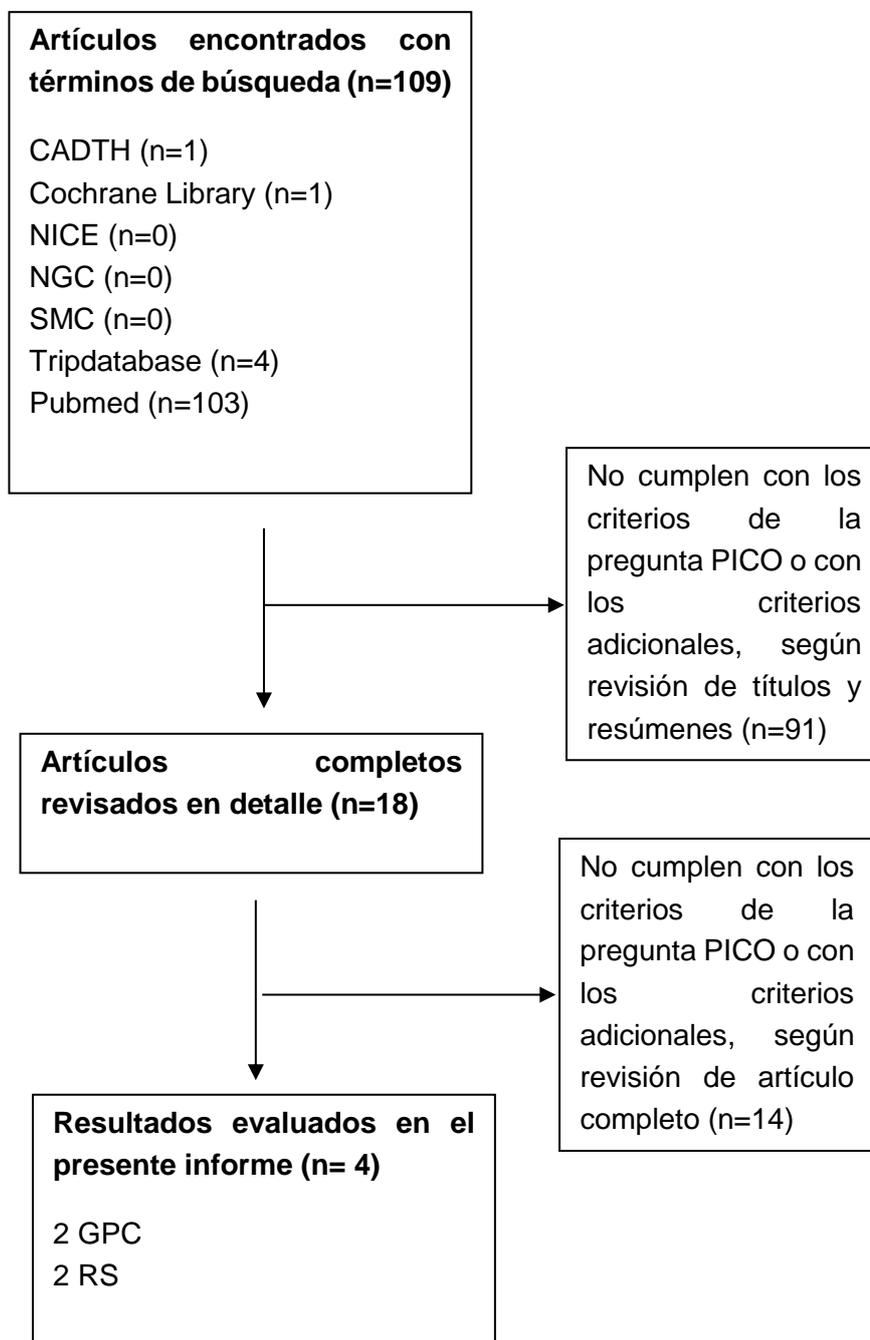
Clinicalpracticeguidelines/guías de práctica clínica

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores. No se encontraron estudios acerca del uso de IgIV como segunda línea de tratamiento en pacientes con PDIC refractarios. Debido a que los ECAs incluidos en la evidencia presentada por las RS y GPC a continuación, excluyen a pacientes previamente tratados con corticoides o inmunosupresores, la evaluación de dichos estudios responde de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés.

Guías de práctica clínica (GPC): Se encontró la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Neurología (AAN) del 2012 y la guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (FESN) del 2010

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA): Se encontró la RS Cochrane de Eftimov et al., 2009 y la RS de Gaebel et al., 2010.

Ensayos clínicos (EC): Los ensayos clínicos existentes que responden a la pregunta PICO de interés, se encuentran incluidos en las revisiones sistemáticas evaluadas anteriormente, sin embargo, se presentó una tabla y una descripción breve de los resultados principales y características de dichos ECAs. No se encontraron ensayos clínicos adicionales que no hayan sido no incluidos en las RS mencionadas.

B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

American Academy of Neurology (AAN) – “Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology”, 2012

Los miembros de la AAN tuvieron como objetivo generar una guía basada en evidencia científica que resuma las recomendaciones acerca del uso de IgIV en el tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares. Los investigadores consultaron las bases de datos Medline, Web of Science y Embase de 1966 a 2009 para la búsqueda sistemática de estudios.

Con respecto al manejo de PDIC, la recomendación es la siguiente: "La IgIV debe ser ofrecida para el tratamiento a largo plazo de PDIC" (Clasificación de recomendación A⁹). La evidencia que apoya esta recomendación está basada en dos estudios de nivel de evidencia clase I¹⁰ y dos estudios de nivel de evidencia clase II¹¹. Los estudios Clase I son el ensayo clínico transversal de Hughes et al., 2008 (Hughes, y otros 2008) y Mendell et al., 2001 (Mendell, y otros 2001). Los estudios Clase II corresponden a los ensayos de Hahn et al., 1996 (Hahn, y otros 1996) y Vermeulen et al., 1993 (Vermeulen, y otros 1993). Los cuatro ensayos clínicos fueron incluidos en el meta-análisis del grupo Cochrane del 2009 (Eftimov, y otros 2009), el cual será descrito más adelante. Basado en los resultados de estos cuatro estudios, los autores de la guía de la AAN concluyen que los dos estudios Clase I muestran que "IgIV es efectivo para el tratamiento a largo plazo de PDIC". Los investigadores mencionan que la dosificación, frecuencia y duración de la terapia con IgIV para PDIC puede variar según el contexto clínico y el manejo del médico tratante. También se reporta que no hay suficiente data a la fecha de publicación de la guía para concluir acerca de la eficacia relativa de otros tratamientos activos para PDIC como esteroides, plasmaféresis e inmunosupresores.

Si bien la guía realizó una clasificación de niveles de evidencia y grados de recomendación, no se encontró una descripción de la metodología empleada para la elaboración de la guía. Además, se declaró que todos los investigadores autores de este reporte (Dr. Patwa, Dr. Chadbury, Dr. Katzberg, Dr. Rae-Grant, Dr. So) tienen conflictos de interés; de ellos, el único pertinente Dr. Patwa fue parte del equipo investigador de uno de los ECAs (6) usados como evidencia para la recomendación elaborada.

La recomendación de la GPC de AAN sobre el uso de IgIV como tratamiento de largo plazo de PDIC responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar únicamente con respecto al tratamiento y la condición de interés. Sin embargo, la recomendación coloca al tratamiento con IgIV como primera línea, mientras que la población de la pregunta PICO involucra a pacientes con respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores (i.e. segunda línea de tratamiento). A pesar de ello, dado que la evidencia que respalda el uso de IgIV como primera línea es de mayor calidad y con una magnitud de efecto grande, que la que respalda el uso de corticoides e inmunosupresores (primera línea en EsSalud), y los mecanismos de acción son

⁹ Recomendación A – Establecido como efectivo, ineficaz o dañino (o establecido como útil / predictivo o no útil / predictivo) para la condición dada en la población especificada. (La calificación de Nivel A requiere al menos dos estudios consistentes de Clase I.)

¹⁰ Clase I – Evidencia provista por un ensayo clínico aleatorizado, controlado de la intervención de interés con la evaluación de resultados enmascarados u objetivos, en una población representativa. Se presentan características basales relevantes y son sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o con un ajuste estadístico apropiado para las diferencias encontradas.

¹¹ Clase II – Evidencia provista por un ensayo clínico controlado aleatorizado de la intervención de interés en una población representativa con evaluación de resultados enmascarada u objetiva que carece de un criterio de buena metodología de la Clase I, o de un estudio prospectivo de cohortes con evaluación de resultados enmascarado u objetiva en una población representativa que cumple. Se presentan características basales relevantes y son sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o hay un ajuste estadístico apropiado para las diferencias.

diferentes entre dichos medicamentos, es posible que IgIV sea una alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes que han recibido ya tratamiento con corticoides e inmunosupresores.

Federación Europea de Sociedades Neurológicas (FESN) – “European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision”, 2010

Los investigadores revisaron las publicaciones en las bases Medline y Cochrane Library entre el 2004 y 2009 para estudios acerca del diagnóstico, tratamiento y recomendaciones para el manejo de PDIC.

En esta guía los autores indican que para el manejo de PDIC, aquellos pacientes con síntomas muy leves que no interfieren con las actividades de la vida diaria, pueden continuar sin tratamiento farmacológico. A aquellos pacientes con enfermedad moderada o severa se les debe manejar con corticoesteroides o IgIV como primera línea de tratamiento. Plasmaféresis también es una alternativa igualmente eficaz según los autores, pero puede que sea menos tolerable. La primera dosis usual de IgIV es 2.0 g/kg administrado durante 2-5 días consecutivos.

Las contraindicaciones a los corticosteroides influirán en la elección hacia IgIV y viceversa. Para el tipo de PDIC motora pura, el tratamiento con IgIV debe ser la primera opción. Aquellos pacientes que inicien con corticosteroides se recomienda un curso de hasta 12 semanas. Aquellos pacientes que comiencen con IgIV deben ser monitorizados muy de cerca para reportar oportunamente la ocurrencia y duración de la respuesta al primer curso con IgIV, antes de catalogar incorrectamente una refractariedad al tratamiento. La guía reporta que aproximadamente entre el 15% y el 30% de los pacientes requieren sólo un solo curso de IgIV con lo cual muestran mejora.

Con respecto al tratamiento a largo plazo, la guía menciona que no se han hecho recomendaciones ya que la evidencia disponible en los ensayos clínicos no se ha evaluado el uso de ningún tratamiento a largo plazo. IgIV administrado a dosis de 1g / kg durante 1 a 2 días cada 3 semanas ha demostrado ser eficaz según los autores durante 24 semanas con mejoría en escalas de fuerza de agarre, discapacidad y calidad de vida relacionada con la salud (estudios de Hughes et al 2008 y Merkies et al 2009).

Los investigadores reportan la evidencia sobre la cual se basan las recomendaciones hechas, es de la revisión sistemática con meta-análisis de Cochrane de Eftimov et al., 2009 de cuatro ECAs doble ciegos (van Doorn et al.,1990, Vermeulen et al.,1993 , Hahn et al.,1996, Mendell et al.,2001) , la cual fue clasificada como evidencia Clase I con recomendación Nivel A. Asimismo, se mencionó el ECA de Hughes et al 2008, el cual mostró la eficacia del tratamiento inicial con IgIV administrado de 2 a 4 días, seguido de dosis de mantenimiento de 1g /kg (durante 1 a 2 días cada 3semanas).

Si bien la guía realizó una clasificación de niveles de evidencia y grados de recomendación, no se encontró una descripción de la metodología empleada para la elaboración de la guía. Además, se declaró que todos los investigadores autores de este reporte tienen conflictos de interés, más ninguno de ellos es relativo al laboratorio fabricante de IgIV. Por ello, es necesario tomar las recomendaciones de la guía con sus respectivas limitaciones, e interpretar dichas recomendaciones con cautela.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, la GPC de FESN recomienda el uso de IgIV como primera línea de tratamiento al mismo nivel que corticosteroides y plasmaferesis, sin mencionar que alguno sea más eficaz que otro. Dicha recomendación responde a la pregunta PICO de interés del dictamen únicamente con respecto al tratamiento y la condición de interés al igual que la GPC de la AAN. La población de la pregunta PICO involucra a pacientes con respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores (i.e. segunda línea de tratamiento). A pesar de ello, dado que la evidencia que respalda el uso de IgIV como primera línea es de mayor calidad y con una magnitud de efecto grande, que la que respalda el uso de corticoides e inmunosupresores (primera línea en EsSalud), y los mecanismos de acción son diferentes entre dichos medicamentos, es posible que IgIV sea una alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes que han recibido ya tratamiento con corticoides e inmunosupresores.

ii.Revisiones sistemáticas

Gaebel et al., 2010 – “Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis.”

El objetivo de esta RS de ECAs publicados fue evaluar la eficacia clínica y seguridad de IgIV para el tratamiento de PDIC. El punto de partida para la búsqueda primaria estuvo basada en una ETS no publicada realizada por la CADTH en el año 2008 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2008). Posteriormente se ajustaron los términos de búsqueda para identificar todos los ECAs, RS con o sin meta-análisis y ETS publicados hasta el año 2009 que evaluaran el uso de IgIV en PDIC. La búsqueda incluyó las bases de datos MEDLINE, Embase, CINAHL, Cochrane Library, y Thomson’s BIOSIS.

Los estudios seleccionados incluyeron ECAs, pacientes con PDIC confirmada o probable; ensayos clínicos de comparación de cualquier dosis de IgIV versus placebo, corticoesteroides o plasmaféresis; ensayos clínicos que reporten cambios en escalas de discapacidad o algún desenlace electrofisiológico (i.e. velocidad conductual, latencia, potencial de acción neuronal o muscular). No se definieron escalas de discapacidad o de desenlaces electrofisiológicos específicos a priori. Se revisaron los datos extraídos por

dos investigadores independientes; sin embargo, no hubo un tercer investigador que resolviera discrepancias. La calidad de los estudios fue evaluada con una escala Jadad y se empleó el cuestionario de Schulz para evaluar el cegamiento de asignación. Se consideraron solo ECAs con un puntaje Jadad mayor a tres y que reportaran cambios promedio a partir de la línea de base en desenlaces de discapacidad, para la estimación del efecto ponderado del tratamiento con IgIV. Se realizaron análisis de sensibilidad para examinar la variación del efecto de IgIV con respecto al diseño y calidad del estudio.

Los investigadores de esta RS identificaron un total de 495 referencias de las cuales se seleccionaron 11 estudios incluyendo 9 ECAs y dos abstractos después de aplicar los criterios de exclusión. Los nueve ECAs significaron 312 pacientes con PDIC, de los cuales 3 ECAs compararon la terapia con IgIV frente a un comparador activo (plasmaféresis (Dyck, y otros 1994), inmunoadsorción corporal (Zinman, y otros 2005) o prednisona oral (Hughes, y otros 2001)). Los otros seis ECAs compararon IgIV contra con placebo, los cuales corresponden a los estudios de Hahn et al., 1996 (10), Hughes et al 2008 (11), Mendell et al., 2001 (12), Thompson et al 1996 (13), Van Doorn et al 1990 (14), Vermeulen et al 1993 (15). Estos seis ensayos fueron de buena calidad, obteniendo más de 4 puntos en la escala de Jadad con respecto a su metodología, excepto por un estudio (Hughes et al 2008), el cual no contó con un adecuado enmascaramiento de la asignación de la intervención. Dos estudios usaron un diseño por grupos paralelos (i.e. Mendell et al y Vermeulen et al) y los otros cuatro fueron *cross-over* (i.e.: Hahn 1996, Hughes 2008, Thompson 1996, y Van Doorn 1990,).

Todos los ensayos *cross-over* contaron con un diseño condicionado dependiente de la respuesta del paciente al primer tratamiento: aquellos pacientes que respondan positivamente al tratamiento, permanecían en ese grupo y no eran reasignados al segundo tratamiento hasta observar deterioro de la enfermedad. Los periodos *wash-out* también variaron con respecto a la duración entre los estudios (i.e.: Van Doorn et al: 8 días; Thompson et al: 4 semanas).

De los estudios identificados, se seleccionó la data de solo cuatro ensayos contra placebo para el meta-análisis (i.e. Hahn 1996, Hughes 2008, Mendell 2001 y Vermeulen 1993). Los resultados revelaron un efecto del tratamiento a favor de IgIV de SMD 0.65 (95%CI 0.23- 1.08; sin valor p; n=227). La proporción de pacientes que presentaron respuesta al tratamiento (mejora en la escala de discapacidad, la cual fue favorable para el uso de IgIV frente a placebo (RR 2.74 95%CI 1.80-4.16; sin valor p; n=255). Al analizarlos resultados individuales de cada ECA se evidencia que cinco de los seis ensayos controlados con placebo mostraron que la terapia con IgIV fue mejor que placebo en base a diversos resultados de discapacidad o deterioro (en términos de mayor proporción de pacientes con una respuesta, mejora significativa o mejora numéricamente mayor. Sólo 3 ensayos (Hahn, Hughes, Vermeulen) demostraron una mejora mayor en alguno de los parámetros electrofisiológicos con la terapia de IgIV en comparación con placebo.

Una de las grandes limitaciones en esta RS es la definición de sus desenlaces primarios y secundarios. El desenlace principal a evaluar no fue definido claramente en la sección

metodológica del estudio; solo se reporta en la sección resultados un RR que fue la proporción de pacientes con "respuesta al tratamiento" más no queda claro que escala de discapacidad se empleó para definir respuesta. Se describieron los resultados de los estudios individualmente, y se menciona en el abstracto de la publicación, que, en el análisis ponderado, la respuesta al tratamiento fue definida según la escala empleada por cada estudio (no se realizó una conversión de todas las escalas a una estándar). No se encontraron definiciones de desenlaces secundarios. Por ello, no es posible determinar la relevancia clínica de los resultados de dichos estudios.

Es importante tomar en cuenta que los efectos encontrados en el meta-análisis han sido afectados por alta variabilidad en la medición de los desenlaces. Los cuatro ensayos incluidos en el meta-análisis reportaron cambios a partir de la línea de base en diferentes escalas de discapacidad, las cuales miden niveles de fuerza y debilidad bajo diferentes criterios (escala Rankin, MRC *sum score*, MRC *sum score* modificada, criterios INCAT, escala NDS). De hecho, los autores reportan que en total se emplearon 14 escalas diferentes a través de la medición de todos los desenlaces de los 9 ECAs seleccionados para la RS. Algunas escalas enfatizaron el criterio de movilidad (i.e. escala de funcionalidad de Hughes y escala Rankin), y otras combinaron la funcionalidad de las extremidades (i.e. criterios INCAT). Las escalas *sum score* (MRC *sum score*) enfatizaron la fuerza muscular, mientras que la NDS provee puntajes individuales de debilidad muscular (i.e. NDS *weakness subscore*).

Debido a la variabilidad de escalas de medición del desenlace, la definición de respuesta clínica al tratamiento tampoco fue estándar entre los estudios: Hahn, Hughes y Mendell definieron la respuesta al tratamiento como mejora en el puntaje de una sola escala, mientras que por ejemplo Thompson et al. definió respuesta como mejora en 3 de 6 criterios electrofisiológicos. Asimismo, los criterios de inclusión de pacientes con PDIC también fueron definidos por diferentes escalas de criterios diagnósticos. Por ejemplo, los estudios de Hahn et al., Mendell et al., y Thompson et al., emplearon los criterios diagnósticos de la AAN para definir PDIC, mientras que Hughes et al., usaron el score INCAT. Asimismo, Van Doorn et al. y Vermeulen et al., definieron PDIC según el test de sintomatología y electrofisiología.

Adicionalmente a las diversas escalas de medición de desenlace y diagnósticas, hubo otros factores que contribuyeron a que se observara una gran diferencia en el tamaño del efecto entre los estudios seleccionados. Se observó que la duración del tratamiento varió considerablemente entre los estudios (entre 8 días y 6 meses dependiendo del estudio), sin contar la variabilidad en dosis y regímenes de administración. Hubo relativa diferencia en esquemas de tratamiento y falta de periodos *wash-out* en algunos ensayos *cross-over*; algunos ensayos permitieron el uso de medicamentos concomitantes y otros no. Los autores de la RS no realizaron un análisis de sensibilidad, pero si reportaron un $I^2=50\%$ y $X^2=6.01$ para el SMD calculado en el meta-análisis.

A pesar de las limitaciones mencionadas en esta RS, el tamaño de los efectos encontrados a favor del uso de la terapia con IgIV, tanto en los estudios individuales como

en el cálculo ponderado, es suficiente para indicar que IgIV significa una mejora del paciente en escalas de discapacidad y movilidad en comparación con placebo. El detalle de los resultados y características individuales de los estudios analizados en esta RS se describen en detalle en la siguiente sección de ensayos clínicos aleatorizados.

Eftimov et al., 2009 – Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

La presente RS es una revisión elaborada por el grupo Cochrane la cual tuvo el objetivo de recabar la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados acerca de la eficacia y seguridad de inmunoglobulina intravenosa en poliradiculoneuropatía inflamatoria crónica desmielinizante.

Los criterios de inclusión de estudios fueron todos los ensayos clínicos aleatorizados o quasi-aleatorizados que evalúen el efecto de IgIV en PDIC. Los participantes incluyeron pacientes con PDIC probable o confirmada definida como enfermedad con síntomas de polineuropatía en la ausencia de enfermedad sistémica.

Se seleccionaron siete ECAs (Hahn 1996, Hughes 2008, Mendell 2001 y Vermeulen 1993, Thompson 1996, Hughes 2001, Dyck 1994) recabando un total de 287 participantes con PDIC. De estos ECAs, sólo cinco se analizaron en el meta-análisis para la comparación contra placebo (Hahn 1996, Hughes 2008, Mendell 2001 y Vermeulen 1993, Thompson 1996). Los investigadores evaluaron la calidad de la evidencia con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane, con la cual determinaron que el estudio de mayor tamaño muestral es el de Hughes 2008.

Desenlaces principales evaluados por la RS

Discapacidad a las seis semanas de tratamiento: definido como la proporción de pacientes con mejora significativa en discapacidad a los seis meses de tratamiento. La data se extrajo de las escalas de medición de respuesta originales de cada estudio. Este fue un desenlace clave definido en nuestra pregunta PICO de interés.

Se seleccionaron 5 ECAs (Vermeulen et al., Hahn et al., Thompson et al., Mendell et al., Hughes et al.) los cuales tuvieron diseños de grupos paralelos y *cross-over*, recabando un total de 235 participantes. Los investigadores separaron 141 tratamientos administrados con IgIV y 128 tratamientos con placebo. Se observó mejora en 78 de los 141 tratamientos con IVg y 30 de los 128 con placebo, lo cual se traduce en una mayor proporción de pacientes que mejoran al recibir IgIV después de 6 semanas en comparación con placebo (RR 2.40; 95% CI 1.72 – 3.36). Según esta proporción, se necesitan tratar 3.3 pacientes para producir mejora en un paciente (NNT 3.30; 95% CI 2.33 – 4.55). Asimismo, el efecto ponderado calculado de los estudios por grupos paralelos es congruente con el RR calculado con los estudios *cross-over* (RR 2.14; 95% CI 1.48 – 3.09): se observó una mayor proporción de pacientes que mejoraron en la escala de Rankin de discapacidad tras el tratamiento de seis meses con IgIV que con placebo.

Mejora en uno o más puntos en la escala de Rankin: Los resultados de estos estudios fueron transformados a la escala de Rankin para medir el efecto ponderado de manera estándar. Los resultados de los estudios de Hahn y Hughes no pudieron ser transformados a la escala Rankin, por lo que no fueron incluidos en el análisis de este desenlace. Este fue un desenlace clave definido en nuestra pregunta PICO de interés.

Se analizaron 90 tratamientos administrados en 84 pacientes (6 pacientes fueron de ensayos cross-over), de los cuales 50 fueron IgIV y 40 con placebo. Se reportó una mejora en la escala de Rankin en 16 de los 50 tratamientos con IgIV y 5 de los 40 tratamientos con placebo. Estos resultados significaron una mejora clínicamente significativa en el grupo de IgIV comparado con placebo, siendo el RR 2.4 (95% CI 0.98-5.83). Sin embargo, la diferencia estadística encontrada fue marginalmente significativa. El número de pacientes a tratar fue 5.26 (95%CI 2.78 – 50.0)

Calidad de vida: No se evaluó este desenlace, el cuál fue clave para nuestra pregunta PICO de interés.

Desenlaces secundarios evaluados por la RS

Como desenlaces secundarios de eficacia se tomaron en cuenta criterios intermedios que no son relevantes desde la perspectiva del paciente, ni tampoco para la pregunta PICO de interés. A continuación, solo se listarán los desenlaces secundarios (intermedios):

- Cambio en puntaje promedio de discapacidad usado en estudios originales
- Cambio en puntaje promedio de discapacidad en escala Rankin
- Cambio en puntaje promedio MRC sum score
- Cambio en puntaje promedio de discapacidad a las 24 semanas o más

iii. Ensayos clínicos aleatorizados

A continuación, se presenta una tabla con el resumen de las principales características de los ECAs existentes incluidos en las dos RS mencionadas anteriormente, con la comparación de interés IgIV versus placebo (Plc). La calidad de los estudios fue evaluada según una escala Jadad del 0 al 5 y según el cuestionario de enmascaramiento de la distribución de la intervención de Schulz (Schulz y Grimes 2002), donde A= adecuado, I= inadecuado y U=no claro.

Estudio	Total	n (IgIV)	N (comparador)	Esquema de tratamiento	Calidad
Vermeulen et al 1993	28	15	13	0,4g/kg diario por 5díasVs. Plc	5A
Mendell et al 2001	53	30	23	1,0g/kg diario por 2 d, repetir en el día 21 Vs. Plc	5A
Hughes et al 2008	117	59	58	2,0g/kg durante 2-4d seguido por mantenimiento con 1g/kg durante 1-2 días cada 3 semanas por 24 semanas Vs Plc	4U
Hahn et al 1996	30	25	25	0,4g/kg diario por 5díasVs. Plc	4A
Thompson et al 1996	7	7	7	0,4g/kg diario por 5díasVs. Plc	4A
Van Doorn et al 1990	7	7	7	0,4g/kg diario por 5díasVs. Plc	4A

Adaptado de: Gaebel et al., 2010 – "Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis."

Resultados de desenlaces principales y su traducción en calidad de vida

Vermeulen et al., 1993 – "Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind placebo controlled study".

Escala de medición del desenlace primario	Traducción en mejora de la calidad de vida
<p><u>Escala Rankin</u>¹²</p> <p>0 = asintomático</p> <p>1 = síntomas no-discapacitantes que no interfieren con el estilo de vida</p> <p>2 = síntomas de discapacidad menor, restringen en algo el estilo de vida, pero no interfiere con la capacidad de cuidarse a sí mismo</p> <p>3 = discapacidad moderada: requiere cierta ayuda, pero permite caminar sin asistencia.</p>	<p><u>Escala Rankin</u></p> <p>Mide independencia global y permite comparar entre diferentes niveles de déficit neurológico en actividades diarias incluyendo al aire libre.</p>

¹² Escala validada en pacientes con stroke por Van Swieten et al., 1988. Interobserver agreement for the assessment of hándicap in stroke patients. (van Swieten, y otros 1988)

<p>4 = síntomas de discapacidad severa a moderada que previenen independencia, pero no requieren atención las 24 horas</p> <p>5 = discapacidad severa: postrado en cama, incontinencia y requiere cuidado médico intensivo constante.</p> <p><u>Puntaje MRC sum score modificado¹³</u></p> <p>0 = No hay contracción visible</p> <p>1 = Contracción visible sin movimiento de la extremidad (no</p> <p>2 = Movimiento de la extremidad, pero no contra la gravedad</p> <p>3 = Movimiento contra la gravedad sobre (casi) toda la gama</p> <p>4 = Movimiento contra la gravedad y la resistencia</p> <p>5 = Normal</p>	<p><u>Puntaje MRC sum score modificado:</u></p> <p>Mide la fuerza de 6 grupos de músculos en ambos lados del cuerpo: Abducción del brazo, Flexión del antebrazo, Extensión de la muñeca, Flexión de la pierna, Extensión de la rodilla, Flexión dorsal del pie. El rango va de 0 (paralítico) a 60 (fuerza normal)¹⁴.</p>
--	--

El resultado primario fue la proporción de pacientes que mostraron una mejora de 1 punto o más en la escala de Rankin, a pesar de que dicha escala no ha sido validada en estudios en los que se muestre como los cambios mínimos en este desenlace son clínicamente relevantes para este desenlace, el resultado fue similar entre los 2 grupos de tratamiento (26.7% para el grupo IgIV versus 23% para el grupo placebo; sin valor p reportado). La media de mejora en MRC *sum score* también fue similar para los ambos grupos: SMD 1.60 [SD 3.04] para el grupo IgIV versus 1.23 [SD 3.2] para el grupo placebo (sin valor p reportado). Vermeulen et al. concluyeron que no se encontraron diferencias entre los grupos de comparación y que no se pueden demostrar un beneficio clínico para el paciente con el tratamiento con IgIV sobre placebo. Los autores determinaron que la medición del desenlace no explica la falta de efecto observado por IgIV, ya que según indican, la mejora definida como la disminución de un punto en la escala de Rankin es un desenlace clínicamente relevante. Se empleó incluso una escala más sensible para así detectar diferencias más pequeñas que pueden haber pasado desapercibidas con la escala Rankin, sin embargo, tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos IgIV

¹³ Escala validada para el síndrome de Guillain-Barré por Kleyweg et al., 1991. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré Syndrome (Kleyweg, Van der Meché y Schmitz 1991).

¹⁴ El MRC sum score comprende un rango de 0 a 60 puntos: 5 puntos por cada grupo de músculos (6 grupos) y sumado en ambos lados derecho e izquierdo del cuerpo.

y placebo en la escala MRC sum score.

Mendell et al 2001 – “Randomized controlled trial of IgIV in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy”

Escala de medición del desenlace primario	Traducción en mejora de la calidad de vida
<u>Average Muscle Strength (AMS)</u> No se encontró la descripción por ítems ni valores de la escala	<u>Average Muscle Strength (AMS)</u> Mide la fuerza muscular numérica promedio de 34 músculos evaluados
<u>Hughes functional disability scale (HFDS)</u> No se encontró la descripción por ítems ni valores de la escala	<u>Hughes functional disability scale (HFDS)</u> No se encontró la traducción de la escala
<u>Exámenes por electromiografía:</u> Estudio de conducción nerviosa (NCS)	<u>Exámenes por electromiografía:</u> Miden disfunción neural, disfunción muscular, o problemas con baja transmisión neuro-muscular

El resultado primario fue la fuerza muscular medida según la escala MRC *sum score* modificada, llamada fuerza muscular media según los autores. La fuerza muscular media mejoró significativamente con la terapia con IgIV (SMD 0.44, SD de 0.21, $p = 0.045$). El porcentaje de pacientes con una mejora de por lo menos 1 grado en la escala de Hughes de discapacidad funcional fue mayor para el grupo IgIV (34,0% vs. 9,5%) con significancia estadística para este resultado ($p = 0.019$). Los grupos no difirieron en términos de estudios de conducción nerviosa motora en los nervios ulnar, peroneo y tibial. No hubo eventos adversos graves y sólo 1 paciente abandono del estudio debido a un evento adverso en el grupo IgIV. Las proporciones más altas de pacientes que recibieron IgIV experimentaron los eventos adversos comunes de dolor de cabeza, náuseas, escalofríos y fiebre, y proporciones comparables de los dos grupos de tratamiento experimentaron hipotensión transitoria.

Hughes et al., 2008 – “Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial”

Escala de medición del desenlace primario	Valoración en la calidad de vida
<p><u>INCAT score</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntaje en brazos 0 = Normal, 5 = Síntomas severos y signos en ambos brazos previenen todos los movimientos útiles • Puntaje en piernas 0 = El caminar no se ve afectado 7 = Restringido a la silla de ruedas o e cama la mayor parte del día, previniendo todos los movimientos útiles 	<p>Items discapacidad en brazos: Vestirse sin ayuda, girar llaves en la cerradura, usar cubiertos, abotonar sin ayuda</p> <p>Items discapacidad en piernas: Problemas para caminar, uso de bastón, uso de silla de ruedas,</p>

El desenlace primario en este ensayo fue la proporción de pacientes que muestren respuesta al tratamiento. De los 59 pacientes inicialmente aleatorizados a IgIV, 23 no mostraron respuesta al tratamiento y cruzaron al grupo placebo, de los cuales 16 no respondieron y 5 si presentaron respuesta posteriormente. De los 58 pacientes inicialmente asignados al azar a recibir placebo, 45 no respondieron y pasaron al tratamiento IgIV. De los 45 pacientes 16 pacientes no obtuvieron respuesta y 26 si respondieron al tratamiento. Así, el grupo IgIV tuvo una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta que el grupo placebo (54% vs 21%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0002$).

También hubo una mejoría clínica y estadísticamente significativa a favor de la terapia con IgIV frente a placebo en la escala de fuerza de agarre (13.2 puntos para IgIV [SD 19,3] versus 1,5 puntos para placebo [SD 15,6] $p = 0.0008$). En la escala MRC sum score se observó una mejora de 3.3 puntos para el grupo IgIV [SD 5.6] versus 0.2 puntos para placebo [SD 4.5], con significancia estadística ($p = 0.001$). La probabilidad de recaída fue menor para los pacientes que fueron asignados al IgIV que para los asignados al placebo (13% vs. 45%; sin valor p) y el tiempo hasta la siguiente recaída fue significativamente más largo para los pacientes que recibieron IgIV que para los que recibieron placebo ($p=0.011$).

Hahn et al., 1996—"Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study"

Escala de medición del desenlace primario	Traducción en mejora de la calidad de vida
<u>Neurological disability score (NDS) modificado¹⁵</u> 0 = no hay deficit 1 = deficit leve 2 = deficit moderado 3 = déficit severo 4 = ausencia completa de función o déficit severo	<u>Neurological disability score (NDS) modificado</u> Evaluación de ambos lados de: nervios craneales, debilidad muscular, reflejos, Sensación (dedo índice y dedo gordo del pie). Los puntajes de ambos lados (derecho e izquierdo) se suman. Diseñado para medir los déficits que afectan el sistema nervioso periférico

La respuesta para el desenlace principal se predefinió como un cambio en la escala NDS de 20 puntos o más, o la mejora al menos 1 grado clínico en la definición de PDIC. Tanto para la escala NDS como para el grado clínico PDIC se encontró una diferencia entre los grupos IgIV y placebo. Los autores también reportaron una mejora significativa en el tratamiento con IgIV comparado con placebo (6.3 para IgIV [SD 1.7] versus -0.8 para placebo [SD 0.9], siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$).

Con respecto a los criterios electrofisiológicos, se observaron las siguientes diferencias: velocidad de conducción motora 15,3 puntos para IgIV (SD 44,1) versus -13,2 puntos (SD 39,9; $p < 0,0001$) y latencia distal del motor 3,9 puntos para IgIV (SD 14,5) versus -1,2 puntos para placebo (SD 15,4) ($p < 0,04$).

Este estudio incluyó 14 pacientes con PDIC refractario.

Thompson et al., 1996—"A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy"

Escala de medición del desenlace primario	Valoración en la calidad de vida
<u>Puntaje MRC sum score modificado¹⁶</u> 0 = No hay contracción visible 1 = Contracción visible sin movimiento de la extremidad (no	<u>Puntaje MRC sum score modificado:</u> Mide la fuerza de 6 grupos de músculos en ambos lados del cuerpo: Abducción del brazo, Flexión del antebrazo, Extensión

¹⁵ Escala modificación de la escala NDS original de Dyck et al 1980.

¹⁶ Escala validada para el síndrome de Guillain-Barré por Kleyweg et al., 1991. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré Syndrome (Kleyweg, Van der Meché y Schmitz 1991).

<p>2 = Movimiento de la extremidad, pero no contra la gravedad 3 = Movimiento contra la gravedad sobre (casi) toda la gama 4 = Movimiento contra la gravedad y la resistencia 5 = Normal</p> <p><u>Hammersmith Motor Ability Score¹⁷</u></p> <p>0 = Sin contracción 1 = Sólo parpadeo o traza de contracción 2 = Movimiento activo sólo con gravedad 3 = Movimiento activo contra la gravedad 4 = Movimiento activo contra la gravedad y resistencia 5 = Potencia normal</p> <p><u>Ambulationindex</u></p> <p>0 = asintomático, completamente activo 1 = camina normal, pero reporta fatiga que interfiere con actividades atléticas o demandantes 2 = paso anormal o desbalance episódico, notorio por familiares; puede caminar 8 metros en 10 segundos o menos 3 = camina independientemente; puede caminar 8 metros en 20 segundos o menos 4 = requiere soporte unilateral (baston o una muleta) para caminar; camina 8 metros en 20 segundos o menos 5 = Requiere soporte bilateral (bastones, muletas o caminador) y camina 8 metros en 20 segundos o menos; o requiere soporte unilateral, pero camina 8 metros en más de 20 segundos 6 = requiere soporte bilateral y camina 8 metros en más de 20 segundos; usa ocasionalmente silla de ruedas</p>	<p>de la muñeca, Flexión de la pierna, Extensión de la rodilla, Flexión dorsal del pie. El rango va de 0 (paralítico) a 60 (fuerza normal).</p> <p><u>Hammersmith Motor Ability Score</u></p> <p>Mide la fuerza de 32 grupos de músculos: flexión y extensión del cuello, adducción, abducción, flexión y extensión del hombro, flexión y extensión del codo, flexión y extensión del tronco, adducción, abducción, flexión y extensión de la cadera, flexión y extensión de las rodillas, flexión y extensión del tobillo.</p> <p><u>Ambulationindex</u></p> <p>Mide cambios cuantitativos en el caminar</p>
--	---

¹⁷ Escala validada para la enfermedad de Duchenne. por Scott et al., 1982. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular distrofia (Scott, Goddard y Dubowitz 1982)

<p>7 = caminar limitado a varios pasos con soporte bilateral; incapaz de caminar 8 metros; usa silla de ruedas para la mayoría de actividades</p> <p>8 = restringido al uso de silla de ruedas; puede movilizarse independientemente</p> <p>9 = restringido al uso de silla de ruedas; incapaz de movilizarse independientemente</p> <p><u>Tiempo de caminata de 10 metros</u> No se encontró la descripción por ítems ni valores de la escala</p> <p><u>Nine-holepeg test</u> No se encontró la descripción por ítems ni valores de la escala</p> <p><u>Exámenes por electromiografía</u> HMAS, CMAP Latencia distal motora, MCV, Latencia de onda F</p>	<p><u>Tiempo de caminata de 10 metros:</u> medición manual del tiempo en que demora caminar 10 metros</p> <p><u>Exámenes por electromiografía:</u> Miden disfunción neural, disfunción muscular, o problemas con baja transmisión neuro-muscular</p>
---	--

Los autores definieron una respuesta como al menos 3 de los siguientes: mejoría de al menos 1 grado en el índice de deambulación, mejoría de más de 2 segundos en el tiempo de caminata de 10 metros, mejora de 4 o más unidades en el puntaje de la suma MRC ampliada, mejora de más de 3 segundos en el tiempo para la prueba de clavija de 9 agujeros, mejora de 10% o más en la puntuación media de miómetro para 2 grupos musculares individuales y mejora de al menos 2 puntos en la puntuación de habilidad motora de Hammersmith. Thompson y colaboradores habían asignado 4 pacientes al tratamiento IgIV y 3 pacientes al placebo (con ambos grupos cruzando al segundo tratamiento, IgIV o placebo) para el momento en que se publicó el ensayo de Hahn y colegas, Thompson y sus colegas detuvieron su juicio. Informaron que el 43% de los 7 pacientes mostraron mejoría en 3 de las 6 medidas de resultado.

Van Doorn et al.,1990 - "High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, crossover study"

Escala de medición del desenlace primario	Traducción en mejora de la calidad de vida
<p><u>Escala de Rankin</u> (descrita anteriormente)</p> <p><u>Exámenes por electromiografía</u> CMAP, NCV</p>	<p><u>Escala Rankin</u> Mide independencia global y permite comparar entre diferentes niveles de déficit neurológico en actividades diarias incluyendo al aire libre.</p> <p><u>Exámenes por electromiografía:</u> Miden disfunción neural, disfunción muscular, o problemas con baja transmisión neuro-muscular</p>

Los investigadores en este estudio reportaron como desenlace principal el tiempo hasta progresión de la enfermedad, el cual fue mayor para los pacientes en el grupo de IgIV que en el grupo placebo (6.4 semanas con IgIV [SD 3.0] versus 1,3 semanas con placebo [SD 1.3]; estadísticamente significativo con $p = 0.02$).

V. DISCUSION

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica es una neuropatía autoinmune en la que los pacientes que la padecen experimentan una degeneración sensitiva y motora. La alteración sensitiva y motora y discapacidad adquirida se deben a la desmielinización de los nervios motores, lo cual afecta su calidad de vida en todos sus ámbitos. Si bien la PDIC no afecta la sobrevivencia global, la enfermedad progresa debilitando las extremidades y generando en última instancia discapacidad mayor y una dependencia de terceros de por vida.

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con inmunosupresores y corticoesteroides (i.e. prednisona, azatioprina) los cuales son empleados en nuestro contexto nacional como primera línea de tratamiento para el manejo de esta enfermedad. Sin embargo, existen casos de pacientes, que no responden a estas terapias convencionales. Así, la pregunta PICO del presente Dictamen se enfocó en presentar evidencia que evalúe directamente el uso de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores.

A la fecha (mayo 2017), se encontraron dos GPCs, una ETS, y dos RS de ECAs de buena calidad metodológica que sustentan la eficacia y seguridad de IgIV en pacientes recientemente diagnosticados con PDIC. Debido a que los ECAs incluidos en la evidencia presentada por las RS, ETS y GPC excluyen a pacientes previamente tratados con corticoides o inmunosupresores, la evaluación de dichos estudios responde de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés. Las dos GPC de la FESN y AAN sustentan sus recomendaciones sobre los resultados de la RS de ECAs elaborada por el grupo Cochrane en el 2009, en la cual se muestra la eficacia de IgIV sobre placebo, para el desenlace principal de mejora de la discapacidad a las seis semanas de tratamiento. Basado en esta evidencia, las dos GPC recomiendan el uso de IgIV como terapia de primera línea con calidad de evidencia y fuerza de recomendación A1. Adicionalmente, se evaluó en el presente Dictamen otra RS de Gaebel 2010, cuyos resultados son consistentes con las diferencias encontradas en la RS Cochrane para desenlaces de mejora en la discapacidad y funcionalidad, los cuales son desenlaces relevantes desde la perspectiva clínica del paciente dado el curso de esta enfermedad. Los estudios no encontraron diferencias entre ambos grupos en términos de seguridad.

La evidencia indirecta presentada por los estudios indica que la magnitud del efecto observado de IgIV frente a placebo para el desenlace primario de eficacia aportaría suficiente evidencia como para sugerir que IgIV puede ser una alternativa eficaz en la población de pacientes con PDIC refractarios al tratamiento con corticoides e inmunosupresores. Adicionalmente, el uso de IgIV propone un mecanismo de acción diferente las terapias estándar previamente empleadas en el Petitorio Farmacológico de

EsSalud, lo cual abre la posibilidad que el paciente no respondedor a corticoides e inmunosupresores responda favorablemente a IgIV.

A pesar de la evidencia favorable, los estudios evaluados contienen importantes limitaciones a considerar. Así, al analizar individualmente los ECAs de ambas RS, se evidencia que existen limitaciones en cuanto a las diferencias en diseños y escalas de medición de los desenlaces. De los nueve ECAs encontrados en las dos RS con la comparación de interés (i.e. IgIV versus placebo) se emplearon en total catorce escalas diferentes para medir la mejora de discapacidad y funcionalidad. La mayor limitación metodológica de la RS de Gaebel 2010, fue no contar con una definición clara de los desenlaces primarios y secundarios a evaluar (i.e. la escala de medición de respuesta usada). Esto no permitió interpretar las diferencias calculadas de todos los resultados incluidos de manera precisa. Así, los resultados de los desenlaces primarios no pueden ser interpretados de manera uniforme y son difícilmente comparables a través de todos los estudios.

Otra de las limitaciones de ambas RS es que casi todos los estudios incluidos en la selección para el meta-análisis, cuentan con un tamaño de muestra muy pequeño (i.e. Vermeulen 1993 [n=28], Mendell 2001 [n=53], Thompson 1996 [n=7]; Hahn 1996 [n=30]). Al tener una muestra pequeña, el análisis estadístico pierde potencia y se incrementa la probabilidad de cometer un error tipo II (i.e. falso negativo), es decir existe menor probabilidad de detectar diferencias significativas entre los grupos de comparación IgIV versus placebo. Esto conlleva a que los efectos encontrados sean difícilmente representativos de la población objetivo (pacientes con PDIC).

Sin embargo, es pertinente mencionar que, a pesar de las limitaciones mencionadas, existen algunos criterios que contrarrestan estas limitaciones. Por ejemplo, el estudio de Hughes 2008, incluido en ambas RS, si tuvo una muestra representativa de pacientes (n=117), y empleó una escala validada (Merkies et al., 2000) de medición de la discapacidad (i.e. elaborada por el grupo INCAT). Adicionalmente, a pesar de no contar con una definición precisa de "respuesta al tratamiento" el RR calculado por la RS de Gaebel 2010 (2.74; 95% CI 1.8-4.16) es consistente con el RR calculado por la RS de Cochrane (2.4; 95% CI 1.72-3.36), el cual sí fue definido concretamente como la proporción de pacientes que presentan mejora significativa en la escala de discapacidad a las seis semanas de tratamiento. Tanto los estudios individuales como la RS de Cochrane fueron calificados como alta calidad de evidencia para las recomendaciones de uso de IgIV como terapia de primera línea para pacientes con PDIC.

A pesar de ser evidencia indirecta, la magnitud del efecto observado de IgIV frente a placebo para el desenlace primario de eficacia (i.e mejora en escalas de discapacidad y funcionalidad) aporta suficiente evidencia como para sugerir que IgIV pueda ser eficaz en la población de pacientes con PDIC refractarios al tratamiento con corticoides e inmunosupresores, a pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios.

Adicionalmente, el uso de IgIV propone un mecanismo de acción diferente a las terapias estándar previamente empleadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, por lo cual es posible que el paciente no respondedor a corticoides e inmunosupresores responda favorablemente a IgIV, a pesar que la evidencia científica encontrada es indirecta. Por otro lado, los expertos en neurología añaden el hecho que la terapia estándar con corticoides no es recomendada a largo plazo. Estos dos factores, incrementan la importancia de contar con una alternativa de tratamiento a la terapia estándar como lo es IgIV, al no existir otra opción en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Finalmente, según la opinión de los expertos en neurología mencionados en la autoría del presente Dictamen, el grupo de pacientes no respondedores a corticoides e inmunosupresores que no reciban terapia alternativa sufrirían un deterioro serio en su calidad de vida por la degeneración de la percepción sensorial y función neurológica a la que la PDIC conlleva.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores.
- A la fecha, no se ha evaluado la eficacia y seguridad de IgIV en pacientes refractarios a corticoides o inmunosupresores, por lo que la evidencia encontrada responde la pregunta PICO de manera indirecta. Se encontraron dos GPCs, una ETS, y dos RS de ECAs de buena calidad metodológica que sustentan la eficacia y seguridad de IgIV en pacientes recientemente diagnosticados con PDIC. La evidencia encontrada indica que la terapia con IgIV mejora el estado de paciente medido en escalas de discapacidad y funcionalidad frente a placebo.
- A pesar de ser evidencia indirecta, la magnitud del efecto observado (i.e. RR 2.4; 95% CI 1.72-3.36) de IgIV frente a placebo para el desenlace primario de eficacia aporta suficiente evidencia como para sugerir que IgIV pueda ser eficaz en la población de pacientes con PDIC refractarios al tratamiento con corticoides e inmunosupresores, a pesar de las limitaciones metodológicas que los estudios pudieran presentar. Las diferencias encontradas en los ECAs individuales, así como los efectos ponderados en cada RS evaluada, son consistentes entre los sí y siempre a favor de IgIV frente a placebo.
- El estudio de Hughes 2008, incluido en ambas RS, contó con una muestra representativa de pacientes (n=117), y empleó una escala validada de medición de la discapacidad elaborada por el grupo INCAT, la cual puede ser empleada en la práctica clínica para la evaluación de la respuesta al tratamiento. En la escala de fuerza de agarre se observó un cambio de 13.2 puntos para IgIV [SD 19.3] versus 1.5 puntos para placebo [SD 15.6] $p = 0.0008$). En la escala MRC sum score se observó una mejora de 3.3 puntos para el grupo IgIV [SD 5.6] versus 0.2 puntos para placebo [SD 4.5], con significancia estadística ($p = 0.001$).
- Dado el curso de la enfermedad degenerativa, el desenlace de mejora en escalas de discapacidad y funcionalidad, es un desenlace clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente, cuya calidad de vida es seriamente afectada con la progresión del tiempo.
- Actualmente en EsSalud, no existe alternativa de tratamiento para pacientes que no remiten con corticoides o inmunosupresores disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. El grupo de pacientes no respondedores a corticoides

e inmunosupresores que no reciban terapia alternativa sufrirían un deterioro serio en su calidad de vida por la degeneración de la percepción sensorial y función neurológica a la que la PDIC conlleva, según la opinión de los expertos en neurología mencionados en la autoría del presente Dictamen

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de inmunoglobulina humana en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada a corticoides e inmunosupresores. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de su fecha de publicación.

VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizado el tratamiento con inmunoglobulina humana, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cabe resaltar que estos desenlaces clínicos a reportar deben ser evaluados por el médico tratante mensualmente.

El informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar:

1. Funcionalidad evidenciada en la escala de limitación global en neuropatías ONLS (Anexo 2).
2. Remisión clínica (discapacidad) evidenciada en la escala de limitación global en neuropatías ONLS (Anexo 2).
3. Déficit sensorial evidenciando con la escala de déficit sensorial ISS (Anexo 3).
4. Calidad de vida medida con el instrumento SF-36.
5. Eventos adversos.

Asimismo, los especialistas en neurología recomiendan suspender el tratamiento con IgIV después de 3 ciclos de no observar respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o de observar la enfermedad invariable, definido por las escalas de limitación de la funcionalidad y discapacidad ONLS (Graham 2006), así como por la escala de déficit sensorial ISS (Merkies et al 2000).

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American Academy of Neurology. 2012. «Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.» *Neurology*, 1009-1015.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008. «Polyclonal intravenous immunoglobulin (IGIV) in patients with immune thrombocytopenis purpura (ITP) or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a clinical systematic review.»
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015. «Rapid Response Report: Summary with critical appraisal.» *Immunomodulatory Drugs and Intravenous immunoglobulin (IgIV) for patients with chronic demyelinating polyneuropathy who are in remission: a review of clinical and cost-effectiveness and guidelines*. 13 de Marzo. Último acceso: 2 de Mayo de 2017.
4. Dalakas, Marinos C. 2011. «Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIPD.» *Nature Reviews Neurology*.
5. Dyck, P J, W J Litchy, K M Kratz, G A Suarez, P A Low, y A A Pineda. 1994. «A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.» *Annals of Nuerology*, 836-845.
6. Eftimov, F, J B Winer, M Vermeulen, R de Haan, y N van Schaik. 2009. «Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.» *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
7. Federación Europea de Sociedades Neurológicas (FESN). 2010. «European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.» *European Journal of Neurology*, 356-363.
8. Gaebel, Kathryn, Gord Blackhouse, Maitryn Campbell, Diana Robertson, Feng Xie, Nazila Assasi, Colin Chalk, Mitchell Levine, y Ron Goeree. 2010. «Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis.» *Open Medicine*.
9. Hahn, A F, C F Bolton, D Zochodne, y T E Feasby. 1996. «Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study.» *Brain*.

10. Hauser, Stephen, David Dawson, James Lehigh, Flint Beal, Sherwin Keyv, Richard Propper, John Mills, y Howard Weiner. 1983. «Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized, three-arm study of high dose intravenous cyclophosphamide plasma exchange and ACTH.» *The new England Journal of Medicine*.
11. Hernández, Hernández Ayméé. 2012. «Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Aspectos clínicos y electrofisiológicos.» *Acta Neurológica Colombiana*.
12. Hughes, R A, P Donofrio, V Bril, M C Dalakas, C Deng, y K Hanna. 2008. «Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial .» *Lancet Neurology*.
13. Hughes, R, S Bensa, H Willison, BP Van Den, G Comi, y I Illa. 2001. «Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.» *Annals of Neurology*, 195-201.
14. Kleyweg, Ruud P, Frans G Van der Meché, y Pul I Schmitz. 1991. «Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome.» *Muscle & Nerve*, 1103-1109.
15. Köller, Hubertus, Bernd C Kieseier, Sebastian Jander, y Hans-Peter Hartung. 2005. «Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.» *New England Journal of Medicine*, 1343-1356.
16. Mahdi-Rogers, Mohamed, y Yusuf A Rajabally. 2010. «Overview of the pathogenesis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulins.» *Biologics: Targets & Therapy*, 45-49.
17. Mendell, J R, R J Barohn, M L Freimer, J T Kissel, W King, y H N Nagaraja. 2001. «Randomized controlled trial of IgIV in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.» *Neurology*, 445-449.
18. Merkies, I SJ, P IM Schmitz, F GA van der Meché, J PA Samijn, y P A van Doorn. 2000. «Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies.» *Neurology*, 943-949.
19. Ruts, Liselotte, Rinske van Koningsveld, y Pieter A van Doorn. 2005. «Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations.» *Neurology*, 138-140.

20. Schulz, K F, y D A Grimes. 2002. «Allocation concealment in randomised controlled trials: defending against deciphering.» *Lancet*, 614-618.
21. Scott, O M, C Goddard, y V Dubowitz. 1982. «Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular distrofia.» *Muscle & Nerve*, 291-301.
22. Thompson, N, P Choudhary, R A Hughes, y R M Quinlivan. 1996. «A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.» *Journal of Neurology*.
23. Van Doorn, P A, A Brand, P F Strengers, J Meulstee, y M Vermeulen. 1990. «High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, crossover study.» *Neurology*.
24. Van Doorn, Peter, A Brand, P A Strengers, J Meulstee, y M Vermeulen. 1990. «"High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, crossover study".» 209-212.
25. van Swieten, J C, P J Koudstaal, M C Visser, HJ A Schouten, y J van Gijn. 1988. «Interobserver agreement for the assessment of hándicap in stroke patients.» *Stroke*, 604-607.
26. Vermeulen, M, P A van Doorn, A Brand, P F Strengers, F GI Jennekens, y H F Busch. 1993. «Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. a double-blind, placebo controlled study.» *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.
27. Zinman, L H, D Sutton, E Ng, P Nwe, M Ngo, y V Bril. 2005. «A pilot study to compare the use of the Excorin staphylococcal protein immunoadsorption system and IGIV in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.» *Transfusion and Apheresis Science*, 317-324.

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir inmunoglobulina humana debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

<p>Diagnóstico/ condición de salud.</p>	<p>Paciente con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y respuesta inadecuada o evento adverso a corticoides e inmunosupresores.</p>
<p>Grupo etario.</p>	<p>Mayores de 14 años.</p>
<p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente.</p>	<p>1era autorización: 4 meses Autorizaciones posteriores: 6 meses.</p> <p><u>Tratamiento inicial:</u> De observar no respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o enfermedad invariable después de tres meses de iniciado el tratamiento, se debe suspender el uso del medicamento.</p> <p><u>Paciente continuador:</u> De observar no respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o enfermedad invariable, se debe suspender el uso del medicamento.</p>
<p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento.</p>	<p>Se debe acreditar los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de PDIC evidenciado por: <ul style="list-style-type: none"> ○ Electromiografía. ○ Punción lumbar (Citoquímico: Disociación albumino-citológica). 2. Descarte de enfermedad autoinmune. 3. Descarte de patología infecciosa. 4. Respuesta inadecuada a corticoides a altas dosis (1 mg/kg durante 12 semanas) e inmunosupresores. 5. Evento adverso por uso de corticoides o inmunosupresor reportado en hoja amarilla. 6. Evaluación de Junta Médica.

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinograma electroforético. 2. Hemograma completo. 3. Perfil bioquímico. 4. Perfil hepático.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<p>Adjuntar la siguiente información en el Anexo N° 07, al culminar el tratamiento o solicitar continuidad de tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Funcionalidad evidenciada en la escala de limitación global en neuropatías ONLS (Anexo 2). 2. Remisión clínica (discapacidad) evidenciada en la escala de limitación global en neuropatías ONLS (Anexo 2). 3. Déficit sensorial evidenciando con la escala de déficit sensorial ISS (Anexo 3). 4. Calidad de vida medida con el instrumento SF-36. 5. Eventos adversos.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad neurología de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

**ANEXO N°2: Escala de Limitación global en Neuropatía
Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)**

Nombres y Apellidos: _____

Diagnóstico: _____ Fecha: ____/____/____

Tratamiento recibido: _____

La ONLS es una escala compuesta por la suma del puntaje en miembros superiores (rango de 0 a 5) y en miembros inferiores (rango de 0 a 7). El puntaje total oscila entre 0 (No hay signos de discapacidad) y 12 (discapacidad máxima).

Instrucciones: El examinador debe **cuestionar y observar** al paciente con el fin de determinar las respuestas a las siguientes preguntas.

1.- ESCALA EN MIEMBROS SUPERIORES (MS)

¿Tiene algún síntoma en sus manos o brazos, por ejemplo: ¿Hormigueo, entumecimiento o debilidad?
(Si la respuesta es NO ir a la otra sección de Miembros inferiores) NO () SI () NO APLICABLE ()

Si el paciente tiene afectado su habilidad para:	NO afectado	Afectados, pero no impedido	Impedido
Lavado y cepillado del cabello	()	()	()
Girar una llave en una cerradura	()	()	()
Usar un cuchillo y un tenedor (Cuchara aplicable si el paciente nunca uso cuchillo y tenedor)	()	()	()
Abotonar y desabotonar, subir y bajar cremallera	()	()	()
Vestir parte superior del cuerpo (Con exclusión de los botones o cremalleras)	()	()	()

Si todas las funciones son impedidas, ¿puede realizar movimientos con un propósito? NO () SI () NO APLICABLE ()

GRADO

0 Normal

1 Síntomas o signos menores en uno o ambos MS, pero no afectan a ninguna de las funciones enumeradas.

2 Discapacidad en uno o ambos MS, pero no impiden a ninguna de las funciones enumeradas.

3 Discapacidad en uno o ambos MS impidiendo al menos una, pero no todas las funciones enumeradas.

4 Discapacidad en ambos MS impidiendo todas las funciones enumeradas, pero algunos movimientos voluntarios son posibles.

5 Discapacidad en ambos MS evitando todos los movimientos con un propósito.

SCORE: _____

2.- ESCALA EN MIEMBROS INFERIORES (MI)

	NO	SI	NO APLICABLE
¿Tiene algún problema para correr o subir escaleras?	()	()	()
¿Tiene algún problema en su caminar?	()	()	()
¿Su caminar luce anormal?	()	()	()
¿Cómo consigue movilizarse 10 metros (33pies)?			
- Sin ayuda	()	()	()
- Con un bastón o muleta o sostenerse del brazo de alguien	()	()	()
- Con dos bastones o muletas o un bastón o una muleta y sostenerse del brazo de alguien	()	()	()
- Con una silla de ruedas	()	()	()
¿Si usa una silla de ruedas, puede pararse y caminar 1 metro con ayuda de 1 persona?	()	()	()
¿Si no puede caminar lo anterior, ¿Es capaz de hacer algún movimiento voluntario en sus piernas	()	()	()
Por ejemplo: ¿Cambiar la posición de sus piernas en la cama?			
¿El paciente utiliza ortesis/apoyo en tobillo-pie?	()	() Si es si colocar el lado	

GRADO

0 Caminar/Correr/Subir escaleras no afectado

1 Caminar/Correr/Subir escaleras es afectado, pero no luce anormal.

2 Camina independientemente, pero la marcha luce anormal.

3 Usualmente requiere un soporte unilateral para caminar 10 metros (bastón, muleta, un brazo)

4 Usualmente requiere soporte bilateral para caminar 10 metros (bastones, muletas, muleta y un brazo).

5 Usualmente requiere silla de ruedas para movilizarse 10 metros, pero puede pararse y caminar 1 metro con ayuda de 1 persona

6 Restringido a silla de ruedas, incapaz de pararse y caminar 1 metro con ayuda de 1 persona, pero capaz de hacer algunos movimientos voluntarios de la pierna

7 Restringido a silla de ruedas o cama la mayor parte del día, incapaz de realizar movimientos con un propósito en las piernas.

SCORE: _____

Rango general: 0 (No hay signos de discapacidad) a 12 (discapacidad máxima).

SCORE TOTAL : _____

Si hay otra patología, patología del sistema nervioso periférico, que afecta las funciones previas Si () No ()

Si es Si describirla: _____

Fuente: *Graham R,C, Hughes R,A,C . A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:973–976*

ANEXO N°3: Escala de deficit sensorial
Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Sensory Sum Score (ISS)

Nombres y Apellidos: _____
 Diagnóstico: _____ Fecha: ___/___/___
 Tratamiento recibido: _____

La ISS oscila entre 0 (sensación normal) y 20 (déficit sensorial más severo) y se compone de la suma de las siguientes cualidades de sensación: pinchazo en el brazo (rango del 0 al 4), vibración en el brazo (rango del 0 al 4), pinchazo en la pierna (rango del 0 al 4), vibración en la pierna (rango del 0 al 4), discriminación en 2 puntos (0 al 4).

Sensación de pinchazo (sitios de examinación y grados de déficit)		Sensación de vibración (sitios de examinación y grados de déficit)		Discriminación en dos puntos (sitios de examinación y grados de déficit)
Brazos	Piernas	Brazos	Piernas	Dedo índice ^K
Sensación normal 0=en dedo índice ^A	Sensación normal 0=en dedo gordo ^F	Sensación Normal 0=en dedo índice ^A	Sensación normal 0=en dedo gordo ^F	Sensación normal 0= (≤ 4 mm)
Sensación anormal 1=en dedo índice ^B 2=en muñeca ^C 3=en codo ^D 4=en hombro ^E	Sensación anormal 1=en primer dedo del pie ^G 2=en tobillo ^H 3=en rodilla ^I 4=en ingle ^J	Sensación anormal 1=en dedo índice ^B 2=en muñeca ^C 3=en codo ^D 4=en hombro ^E	Sensación anormal 1=en primer dedo del pie ^G 2=en tobillo ^H 3=en rodilla ^I 4=en ingle ^J	Sensación anormal 1=5-9 mm 2=10-14 mm 3=15-19 mm 4= (≥ 20 mm)

SCORE: _____
SCORE TOTAL : _____

A, B: dedo índice (empalme interfalángico distal del dorso); C: proceso estilo cubital; D: epicondilo del húmero medial; E: articulación acromioclavicular; F, G: primer dedo del pie (articulación dorsal interfalangiana); H: maléolo medial; I: rótula; J: espina ilíaca anterior superior; K: dedo índice (lado ventral: falange distal).

Fuente: *Merkies I, Schmitz P, Van Der Mechè F, Van Doorn P, for the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Neurology 2000;54: 943-949.*