

Inmunoglobulina humana intravenosa (Ivlg) para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal

Ciudad de Lima / Perú / Mayo de 2020

Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

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

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

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

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Mayo de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 03-2020.

Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2020

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	20
VIII. FINANCIAMIENTO	20
IX. REFERENCIAS.....	21
X. ANEXOS.....	24

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas.
- La neuropatía motora multifocal (MMN) es una neuropatía motora pura, caracterizada por debilidad asimétrica progresiva que involucra principalmente a las extremidades superiores, con deterioro sensorial mínimo o nulo. A nivel mundial, se estima una prevalencia menor a 1 por cada 100 mil. En Perú, no existen datos estadísticos a nivel nacional de esta enfermedad.
- La inmunoglobulina intravenosa (IVIg) es una preparación estéril de anticuerpos concentrados de inmunoglobulina IgG obtenidos del plasma humano de donantes sanos. Se recomienda una dosis inicial de 2 g/kg, administrada en 2-5 días consecutivos, seguida por dosis de mantenimiento ajustadas según respuesta clínica. IVIg cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para MMN desde el 2012. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes y cuatro registros con vigencia prorrogada provisional.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de la neuropatía motora multifocal.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** adultos con neuropatía motora multifocal (MMN); **I:** Inmunoglobulina intravenosa (IVIg); **C:** placebo, terapia de soporte, o inmunoglobulina subcutánea (SCIg); **O:** Mejoría de la fuerza muscular, mejoría de la discapacidad, resolución de al menos un bloqueo de conducción y eventos adversos.
- Comparado con placebo, el tratamiento con IVIg incrementó significativamente la proporción de pacientes con mejoría en la fuerza muscular, sin diferencias significativas en la mejoría de la discapacidad, ni en la resolución de al menos un bloqueo de conducción. El riesgo de desarrollar eventos adversos (EA) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con IVIg.
- La probabilidad de alcanzar una mejoría de la fuerza muscular fue similar entre IVIg y SCIg, aunque la probabilidad de EA sistémicos o moderados fue menor en pacientes tratados con SCIg.
- La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue considerada baja o muy baja, tanto para las comparaciones entre IVIg y placebo, como para las comparaciones entre IVIg y SCIg.
- Las dos GPC incluidas coinciden en recomendar IVIg como tratamiento para la MMN.
- La ETS de IETSI recomienda aprobar el uso de IVIg, considerando que es la única opción de tratamiento autorizada y que la evidencia sugiere que es eficaz y segura. Su recomendación se extiende para las presentaciones de IVIg al 5% y 10%.
- La evidencia sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de MMN proviene de una revisión sistemática (RS) considerada como nivel de confianza alto, y una RS restante considerada como nivel de confianza bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 62% y 62,6%.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas; la pregunta PICO fue la siguiente: **P:** adultos con neuropatía motora multifocal (MMN); **I:** Inmunoglobulina intravenosa (IVIg); **C:** placebo, terapia de soporte, o inmunoglobulina subcutánea (SCIg); **O:** Mejoría de la fuerza muscular, mejoría de la discapacidad, resolución de al menos un bloqueo de conducción y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

La neuropatía motora multifocal (MMN) es una neuropatía motora pura, caracterizada por debilidad asimétrica progresiva que involucra principalmente a las extremidades superiores, con deterioro sensorial mínimo o nulo. Se estima una prevalencia menor a 1 por cada 100 mil, siendo tres veces más común en hombres, y afectando principalmente a mayores de 50 años. En Perú, no existen datos estadísticos a nivel nacional de esta enfermedad. El único tratamiento autorizado para pacientes con MMN es IVIg. Algunos pacientes obtienen remisión prolongada después del tratamiento, pero la mayoría requiere tratamiento a largo plazo. El pronóstico de la MMN suele ser bueno. Sin embargo, considerando su curso crónico puede tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.

b. Tecnología sanitaria

La inmunoglobulina intravenosa (IVIg) es una preparación estéril de anticuerpos concentrados de inmunoglobulina G obtenidos del plasma humano de donantes sanos. Su mecanismo de acción estaría relacionado con alteraciones en la función de los receptores en los leucocitos y las células endoteliales, la activación del complemento y la producción de citocinas. La dosis es 2 g/kg administrada en 2-5 días consecutivos, seguida por dosis de mantenimiento ajustadas según respuesta clínica. Los EA más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, mareos, fatiga, cambios en la presión arterial, dolor de cabeza y síntomas similares a los de la gripe. IVIg cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para MMN desde el 2012. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de la neuropatía motora multifocal.

METODOLOGÍA

Búsqueda sistemática en Ovid Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y LILACS, complementada con la búsqueda en

Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2020

páginas de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ECA, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando AMSTAR 2 para RS, la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para las GPC.

RESULTADOS

Mejoría de la fuerza muscular

Comparado con placebo, IVIg incrementó significativamente la proporción de pacientes con mejoría de la fuerza muscular (riesgo relativo [RR]: 11,00; IC 95%: 2,86 a 42,25). No se observó diferencias entre IVIg y SCIG en la mejoría de la fuerza muscular, evaluada mediante el cambio en el puntaje promedio de la escala MRC sum score (diferencia de medias [DM]: 0,65; IC 95%: -0,31 a 1,61).

Mejoría de la discapacidad

No se observaron diferencias significativas entre IVIg y placebo respecto a la probabilidad de alcanzar una mejoría significativa de la discapacidad (RR: 3,00; IC 95%: 0,89 a 10,12).

Resolución de al menos un bloqueo de conducción

No se observaron diferencias significativas entre IVIg y placebo en la proporción de pacientes que alcanzan la resolución de al menos un bloqueo de conducción después del tratamiento (RR: 7,00; IC 95%: 0,95 a 51,7).

Eventos adversos

IVIg incrementó significativamente el riesgo de desarrollar eventos adversos atribuibles al tratamiento, en comparación con placebo (RR: 10,33; IC 95%: 2,15 a 49,77). Asimismo, el riesgo de eventos adversos moderados o sistémicos en pacientes con neuropatía autoinmune crónica, incluyendo MMN y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, fue significativamente más bajo en aquellos tratados con SCIG en comparación con IVIg (RR: 0,28; IC 95%: 0,11 a 0,76).

Recomendaciones en GPC:

Las GPC de la American Academy of Neurology (AAN), y del grupo de trabajo de la European Federation of Neurological Societies y The Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) recomiendan el uso de IVIg en pacientes con MMN. Sin embargo, difieren en la fuerza de la recomendación, siendo considerada probablemente eficaz para la GPC de la AAN, y eficaz para la GPC de EFNS/PNS.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

La ETS de IETSI aprueba el uso de IVIg para el tratamiento de pacientes con MMN, basado en ser la única opción de tratamiento con indicación autorizada y con evidencia que sugiere ser un tratamiento eficaz y seguro. Su aprobación se extiende, tanto para la presentación de IVIg de 5% y 10%.

Evaluación de la calidad metodológica:

La revisión sistemática de Racosta *et al.*, fue considerada como nivel de confianza bajo, mientras que la revisión de van Schaik *et al.*, fue considerada como nivel de confianza alto. Las GPC de AAN y EFNS/PNS obtuvieron un puntaje de 62,0% y 62,6%, respectivamente en la valoración global de calidad. La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue baja o muy baja, tanto para las comparaciones entre IVIg y placebo, como para las comparaciones entre IVIg y SCIg.

CONCLUSIONES

- Comparado con placebo, el tratamiento con IVIg incrementó significativamente la proporción de pacientes con mejoría en la fuerza muscular, sin diferencias significativas en la mejoría de la discapacidad, ni en la resolución de al menos un bloqueo de conducción. El riesgo de desarrollar eventos adversos fue significativamente mayor en los pacientes tratados con IVIg.
- La probabilidad de alcanzar una mejoría de la fuerza muscular fue similar entre IVIg y SCIg, aunque la probabilidad de eventos adversos sistémicos o moderados fue menor en los pacientes tratados con SCIg.
- La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue considerada baja o muy baja, tanto para las comparaciones entre IVIg y placebo, como para las comparaciones entre IVIg y SCIg.
- Las dos GPC incluidas coinciden en recomendar IVIg como tratamiento para la MMN, aunque discrepan en la fuerza de la recomendación, siendo considerada eficaz para la GPC de la AAN, y probablemente eficaz para la GPC de EFNS/PNS.
- La ETS del IETSI recomienda aprobar el uso de IVIg, considerando que es la única opción de tratamiento autorizada y que la evidencia sugiere que es eficaz y segura. Su recomendación se extiende para las presentaciones de IVIg al 5% y 10%.
- Una RS fue considerada como nivel de confianza alto, mientras que la RS restante fue considerada como nivel de confianza bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 62,0 % y 62,6%.

PALABRAS CLAVES: inmunoglobulinas intravenosas, neuropatía motora multifocal, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

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

a. Cuadro clínico

Las neuropatías inmunomediadas abarcan un grupo de trastornos inflamatorios de los nervios periféricos, las cuales pueden dividirse en cuatro categorías principales: síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y sus variantes, neuropatía motora multifocal y neuropatía vasculítica (1).

La neuropatía motora multifocal (MMN) es una neuropatía motora pura, caracterizada por debilidad asimétrica progresiva que involucra principalmente a las extremidades superiores, con deterioro sensorial mínimo o nulo. Las pruebas electrodiagnósticas revelan desmielinización en nervios motores, a menudo con bloqueo de conducción característico (1–3).

La MMN es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de menos de 1 por cada 100 mil. La población afectada se encuentra mayormente en el rango de edad entre 20 y 70 años, siendo más común en mayores de 50 años. Asimismo, es casi tres veces más común en hombres que en mujeres (1–5). En Perú, no existen datos estadísticos a nivel nacional de esta enfermedad.

Se cree que la patogénesis de la MMN está mediada por el sistema inmunitario debido a su asociación con anticuerpos IgM anti-GM1, y su capacidad de respuesta a la inmunoglobulina intravenosa (IVIg). Se cree que los anticuerpos anti-GM1 alteran las corrientes de los canales de sodio y potasio en los axones motores mielinizados, causando cambios en la estructura o función nodal y perinodal, que compromete la conducción nerviosa (5).

La MMN tiene opciones de tratamiento farmacológico limitadas (5). El tratamiento de elección sigue siendo IVIg (2,4). Algunos pacientes obtienen remisión prolongada después del tratamiento, pero la mayoría requiere tratamiento a largo plazo (4). Debido a que generalmente la Ig debe administrarse por

periodos de tiempo largos, a menudo durante años, la vía de administración subcutánea podría ser una opción segura y efectiva (3–5). El uso de otros agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, como micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, interferón beta-1a y rituximab no ha demostrado ser claramente efectivo en la MMN (4,5). Los esteroides y plasmaféresis son ineficaces, y pueden empeorar la condición motora (2,3,5).

El pronóstico de la MMN suele ser bueno. Aproximadamente, 80% de pacientes responden al tratamiento con IVIg, de los cuales un 20% logra remisión a largo plazo, mientras que el resto requiere tratamiento periódico; incluso entre los que no responden, la debilidad muscular progresa lentamente y la mayoría de pacientes pueden realizar actividades de la vida diaria. La MMN rara vez es mortal, debido a la preservación de los músculos craneales y respiratorios, siendo la mayor parte de complicaciones relacionada con el tratamiento (2). Sin embargo, considerando su curso crónico puede tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente (4).

b. Tecnología sanitaria

La inmunoglobulina intravenosa (IVIg) es una preparación estéril de anticuerpos concentrados de inmunoglobulina G (IgG) obtenidos del plasma humano de donantes sanos (5). Otros componentes menores incluyen IgA, IgM, moléculas solubles de CD4, CD8 y HLA, citocinas y bajas cantidades de factores de coagulación (6). Las preparaciones de IVIg difieren respecto al proceso de producción, inactivación viral, purificación, contenido de IgA, contenido de sodio y estabilizadores aplicados (7).

Su mecanismo de acción no está claramente establecido, pero estaría relacionado con la neutralización de anticuerpos patógenos y superantígenos, inhibición de la producción de anticuerpos por parte de las células B, aceleración del catabolismo de anticuerpos, supresión de mediadores proinflamatorios producidos por las células T, inhibición de la inflamación y daño mediados por el complemento, inducción del bloqueo de los receptores Fc en los macrófagos, y regulación de la proliferación y adhesión de las células T (3).

La IVIg en pacientes con MMN generalmente se inicia con una dosis estándar de 2 g/kg distribuida en 2 a 5 días consecutivos, seguida por infusiones de mantenimiento ajustadas según la respuesta clínica, que generalmente pueden variar entre 0,4 g/kg una vez a la semana hasta 1 a 2 g/kg cada 2 a 8 semanas (5). La infusión intravenosa en dosis de 2 g/kg da como resultado un aumento de 4 veces en los niveles de IgG en suero. Después de 48-72 horas, los niveles séricos de IgG disminuyen en un 50% como

resultado de la distribución en el líquido extracelular. La IgG se cataboliza y tiene una vida media de un máximo de 21-30 días (7).

Los efectos secundarios asociados al tratamiento con IVIg incluyen náuseas, vómitos, mareos, fatiga, cambios en la presión arterial, dolor de cabeza y síntomas similares a los de la gripe. Los efectos secundarios graves incluyen principalmente anafilaxia, infarto cardíaco y cerebral, embolia pulmonar, insuficiencia renal, meningitis aséptica y anemia hemolítica (5). La incidencia de eventos adversos graves ocurre en 4% a 6% de pacientes (7). Los eventos adversos están relacionados con la antigenicidad, rastros de IgA, presencia de agregados, anticuerpos patógenos y moléculas que no se eliminan durante el fraccionamiento y estabilizantes empleados (7).

La IVIg es el único tratamiento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la MMN desde el año 2012, bajo la denominación comercial de Gammagard Liquid® (8). En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes y cuatro registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, en concentraciones de 5%, 10%, 16,5% y 20% (9).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (10), el costo del medicamento para una dosis de 2 g/kg en un paciente de 70 kilos, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes es de aproximadamente S/. 36 309.00. Esta dosis debe administrarse como inducción y posteriormente cada dos meses como terapia de mantenimiento (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costo del medicamento* en un paciente adulto de 70 Kg.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de viales	Costo total (S/.)
Dosis inicial				
Inmunoglobulina humana 5% (5g/100 ml)	1296,75	2 g/kg, distribuidos entre 2-5 días → 140 g	28	36 309.00
Dosis de mantenimiento				
Inmunoglobulina humana 5% (5g/100 ml)	1296,75	2 g/kg cada 2 meses → 140 g	28	36 309.00

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

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

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de la neuropatía motora multifocal.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de IVIg para el tratamiento de la neuropatía motora multifocal? (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pregunta PICO.

P	Pacientes adultos con neuropatía motora multifocal (MMN)
I	Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)
C	<ul style="list-style-type: none">• Placebo o terapia de soporte• Inmunoglobulina subcutánea (SCIg)
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mejoría de la fuerza muscular• Mejoría de la discapacidad• Resolución de al menos un bloqueo de conducción. <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos.

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de la neuropatía motora multifocal, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Ovid Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 14 de mayo de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados, con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

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

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

d. Evaluación de calidad

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

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (11). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (12), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

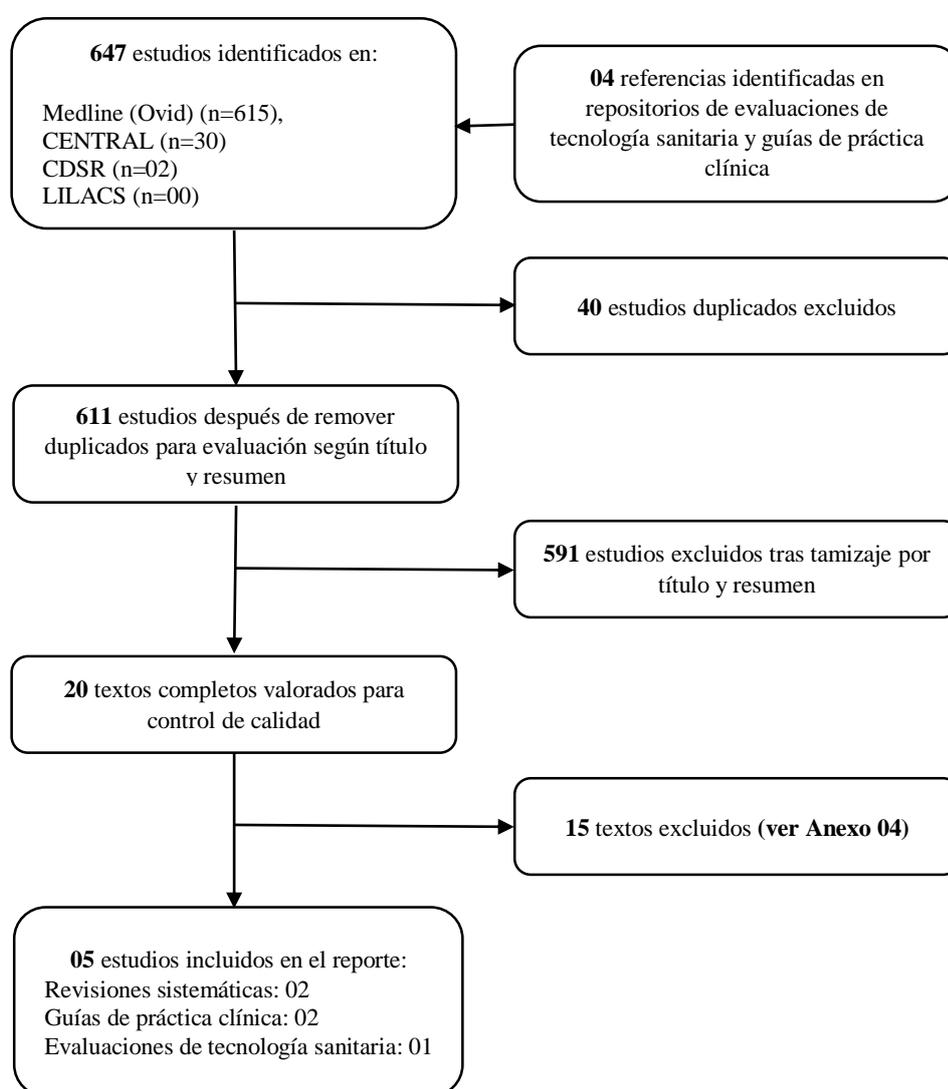
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (13), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó dos revisiones sistemáticas (14,15), dos guías de práctica clínica (16,17) y una evaluación de tecnología sanitaria (18) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



Una revisión sistemática incluida fue publicada en el año 2017 (14) y fue dirigida a evaluar la eficacia y seguridad de IVIg en comparación con SCIG en pacientes con MMN. La revisión restante fue publicada en el año 2005 y su búsqueda actualizada en el año 2007 sin encontrar nueva evidencia; esta revisión evaluó la eficacia y seguridad de IVIg comparado con placebo en pacientes con MMN (15). Las características de ambos estudios se detallan en el **Anexo 05**.

Las Guías de Práctica Clínica identificadas fueron desarrolladas por la American Academy of Neurology (AAN) en el año 2012 (16), y por un grupo de trabajo de la European Federation of Neurological Societies y The Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) en el año 2010 (17).

La evaluación de tecnología sanitaria incluida en la presente revisión fue desarrollada por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) en el año 2019 (18).

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Mejoría de la fuerza muscular

Comparado con placebo, el tratamiento con IVIg mostró un incremento significativo en la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría de la fuerza muscular (riesgo relativo [RR]: 11,00; IC 95%: 2,86 a 42,25; $p=0,000$). En pacientes tratados con IVIg, un 77,8% (21/27) mostró mejoría significativa de la fuerza muscular, en comparación con solo 3,7% (1/27) en el grupo de pacientes tratados con placebo (15).

No se observó diferencia significativa entre IVIg y SCIG en la mejoría de la fuerza muscular evaluada mediante el cambio en el puntaje promedio de la escala MRC sum score (diferencia de medias [DM]: 0,65; IC 95%: -0,31 a 1,61; $p=0,64$) (14).

Mejoría de la discapacidad

La proporción de pacientes con mejoría significativa de la discapacidad fue de 39% (7/18) en el grupo tratado con IVIg y 11% (2/18) en el grupo tratado con placebo. Estos resultados no mostraron diferencias significativas en la probabilidad de alcanzar una mejoría de la discapacidad entre ambos grupos (RR: 3,00; IC 95%: 0,89 a 10,12; $p=0,08$) (15).

Resolución de al menos un bloqueo de conducción

La proporción de pacientes que experimentó la resolución de al menos un bloqueo de conducción después del tratamiento fue de 21,4% (6/28) en el grupo tratado con IVIg, y 0% (0/28) en el grupo tratado con placebo. Estos resultados correspondieron a diferencias no significativas entre ambos grupos (RR: 7,00; IC 95%: 0,95 a 51,7; $p=0,06$) (15).

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos

El uso de IVIg incrementó significativamente el riesgo de desarrollar eventos adversos atribuibles al tratamiento, en comparación con placebo (RR: 10,33; IC 95%: 2,15 a 49,77; $p=0,000$). Los eventos adversos ocurrieron en 71,4% (15/21) de pacientes tratados con IVIg y en 4,7% (1/21) de pacientes tratados con placebo (15).

El riesgo de eventos adversos moderados o sistémicos en pacientes con neuropatía autoinmune crónica, incluyendo pacientes con MMN y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, fue significativamente más bajo en aquellos tratados con SCIG en comparación con IVIg (RR: 0,28; IC 95%: 0,11 a 0,76) (14).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS de IETSI (18) aprueba el uso de IVIg para el tratamiento de pacientes con MMN. Esta aprobación se basa en la consideración de que MMN es una condición rara, cuya única opción de tratamiento con indicación autorizada es la IVIg, y que la evidencia sugiere que es un tratamiento eficaz y seguro en estos pacientes. Su aprobación se extiende, tanto para la presentación de IVIg de 5% y 10%.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

Ambas GPC incluidas recomiendan el uso de IVIg en pacientes con MMN. Sin embargo, difieren en la fuerza de la recomendación: la GPC de la AAN (16) establece un nivel de recomendación B (*probablemente eficaz*), mientras que la GPC de EFNS/PNS (17) establece un nivel de recomendación A (*establecido como eficaz*). La GPC de EFNS/PNS (17) recomienda una dosis inicial de 2 g/kg administrada durante 2–5 días, y una dosis de mantenimiento guiada por la

respuesta del paciente (usualmente 1 g/kg cada 2–4 semanas o 2 g/kg cada 1–2 meses), mientras que la GPC de la AAN (16) refiere que no hay datos disponibles para establecer una dosis óptima, intervalo y duración de tratamiento. El detalle de recomendaciones se describe en el **Anexo 07**.

Evaluaciones económicas

No se encontraron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otro país de América Latina.

c. Evaluación de calidad

La revisión sistemática de Racosta *et al.* (14) fue considerada como nivel de confianza bajo, mientras que la revisión de van Schaik *et al.* (15) fue considerada como nivel de confianza alto (**Anexo 08a**). Las GPC de AAN (16) y EFNS/PNS (17) obtuvieron un puntaje de 62,0% y 62,6%, respectivamente en la valoración global de calidad. (**Anexo 08b**). La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue baja o muy baja, tanto para las comparaciones entre IVIg y placebo, como para las comparaciones entre IVIg y SCIG.

V. CONCLUSIONES

- Comparado con placebo, el tratamiento con IVIg incrementó significativamente la proporción de pacientes con mejoría en la fuerza muscular, sin diferencias significativas en la mejoría de la discapacidad, ni en la resolución de al menos un bloqueo de conducción. El riesgo de desarrollar eventos adversos fue significativamente mayor en los pacientes tratados con IVIg.
- La probabilidad de alcanzar una mejoría de la fuerza muscular fue similar entre IVIg y SCIG, aunque la probabilidad de eventos adversos sistémicos o moderados fue menor en los pacientes tratados con SCIG.
- La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue considerada baja o muy baja, tanto para las comparaciones entre IVIg y placebo, como para las comparaciones entre IVIg y SCIG.
- Las dos GPC incluidas coinciden en recomendar IVIg como tratamiento para la MMN, aunque discrepan en la fuerza de la recomendación, siendo considerada eficaz para la GPC de la AAN, y probablemente eficaz para la GPC de EFNS/PNS.
- La ETS del IETSI recomienda aprobar el uso de IVIg, considerando que es la única opción de tratamiento autorizada y que la evidencia sugiere que es eficaz y segura. Su recomendación se extiende para las presentaciones de IVIg al 5% y 10%.

- Una RS fue considerada como nivel de confianza alto, mientras que la RS restante fue considerada como nivel de confianza bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 62,0 % y 62,6%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

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

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

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

VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

1. Tobon A. The Role of Immunoglobulin in the Treatment of Immune-Mediated Peripheral Neuropathies. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc.* 2017;40(6):375-9.
2. Hameed S, Cascella M. Multifocal Motor Neuropathy (MMN). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 15 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554524/>
3. Leger J-M, Guimaraes-Costa R, Iancu Ferfoglia R. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(3):109-22.
4. Beadon K, Guimaraes-Costa R, Leger J-M. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(5):559-64.
5. Jinka M, Chaudhry V. Treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(2):269.
6. Zivkovic S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(2):84-96.
7. Dézsi L, Horváth Z, Vécsei L. Intravenous immunoglobulin: pharmacological properties and use in polyneuropathies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(11):1343-58.
8. Baxter HealthCare Corp. Gammagard Liquid®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70812/download>
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de productos farmacéuticos [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
13. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf
14. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):802-9.
15. van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004429.

16. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. 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*. 2012;78(13):1009-15.
17. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2010;15(4):295-301.
18. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Eficacia y seguridad de inmunoglobulina intravenosa en pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal. Lima, Perú: IETSI; 2019.
19. Waheed W, Ayer GA, Jadoo CL, Badger GJ, Aboukhatwa M, Brannagan TH 3rd, et al. Safety of intravenous immune globulin in an outpatient setting for patients with neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 2019;60(5):528-37.
20. Rosier C, Graveline N, Lacour A, Antoine J-C, Camdessanche J-P. Intravenous immunoglobulin for treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy in France: are daily practices in accordance with guidelines?. *Eur J Neurol*. 2019;26(4):575-80.
21. Lucke IM, Adrichem ME, Wieske L, van der Kooij AJ, Verhamme C, van Schaik IN, et al. Intravenous immunoglobulins in patients with clinically suspected chronic immune-mediated neuropathy. *J Neurol Sci*. 2019;397(jbj, 0375403):141-5.
22. Leger J-M, Alfa Cisse O, Cocito D, Grouin J-M, Katifi H, Nobile-Orazio E, et al. IqYmune R is an effective maintenance treatment for multifocal motor neuropathy: A randomised, double-blind, multi-center cross-over non-inferiority study vs Kiovig R-The LIME Study. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2019;24(1):56-63.
23. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Iwai Y, Ochi K, Suzuki H, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. Kuwabara S MM Misawa S, Iwai Y, Ochi K, Kusunoki S, Suzuki H, Kaji R, Nodera H, Matsui N, Tamaoka A, Ishi A, Sobue G, Iijima M, Toda T, Sekiguchi K, Yoshikawa H, Yamamoto A, Kanda T, Maeda T, Tahara M, Nakagawa M, Mizuno T, editor. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2018;23(2):115-9.
24. Nobile-Orazio E, Cocito D, Briani C, Plasmati R, Schenone A, Gallia F, et al. High-dose Ig VENA is well tolerated and efficacious in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2017;38(5):899-902.
25. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, IVIG in MMN Study Team, Oh M, Empson VG, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Cupler EJ LG Dimachkie M, Harati Y, Russell JW, Zochodne D, Chalk C, Melanson M, So YT, Gorson KC, Sharma K, Melamed I, Weiss M, Jakobsen J, editor. J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2013;18(4):321-30.
26. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol*. 2009;16(5):631-8.

27. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron DW, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion (Paris)*. 2005;45(10):1640-57.
28. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Leger J-M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD003217.
29. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain J Neurol*. 2001;124(Pt 1):145-53.
30. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000;55(9):1256-62.
31. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(3):248-52.
32. Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Bille-Turc F, Carles G, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994;44(3 Pt 1):429-32.
33. Donato M, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Inmunoglobulina en polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y otras condiciones neurológicas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 643. Buenos Aires, Argentina: IECS; 2018.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Motor Neuron Disease/	28191
2	"multifocal motor neuropathy".ti,ab.	812
3	(MMN and neuropath*).ti,ab.	408
4	exp Polyradiculoneuropathy/	12621
5	1 or 2 or 3 or 4	40882
6	immunoglobulin*.ti,ab.	159400
7	immune globulin.ti,ab.	3747
8	exp Immunoglobulins, Intravenous/	13948
9	IVIG.ti,ab.	8496
10	(6 or 7 or 8 or 9) not (Subcutaneous not intravenous).ti,ab.	166407
11	5 and 10	2633
12	(Letter or Comment or Conference Abstract or Editorial or Guideline or Case Reports or Observational Study or Congress or Practice Guideline or Journal: Conference Abstract or Journal: Conference Paper).pt.	4084128
13	11 not 12	1501
14	(Protocol or Guillain Barre or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy or CIDP or CIPD or report* or case* or vitro or abstract or comment or letter or conference or editorial or guideline).ti.	1847150
15	13 not 14	782
16	(eng or english or spa or spanish).lg.	27728508
17	15 and 16	647
	Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to May 7, 2020>	2
	Cochrane Central Register of Controlled Trials <April 2020>	30
	Ovid Medline(R) / PubMed(R) <1946 to Present>	615

Fecha de búsqueda: 14 de mayo de 2020

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	multifocal motor neuropathy [Palabras] and immunoglobulin [Palabras]	0

Fecha de búsqueda: 14 de mayo de 2020

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Multifocal Motor Neuropathy	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Multifocal Motor Neuropathy” Nice Guidelines	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Multifocal Motor Neuropathy	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Multifocal Motor Neuropathy Filter by product line, methods and guideline	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Neuropatía Motora Multifoca	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Neuropatía Motora Multifocal	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Neuropatía Motora Multifocal	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Neuropatía Motora Multifocal	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS), Perú	Neuropatía Motora Multifocal	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Neuropatía Motora Multifocal	0	0	
American Academy of Neurology (AAN)	Browse by trending topic: Neuromuscular	1	1	
European Federation of Neurological Societies (EFNS)	Multifocal Motor Neuropathy	1	1	

ANEXO 03

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

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Inmunoglobulina	0	0	
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Américas (BRISA)	Inmunoglobulina AND multifocal	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Inmunoglobulina	1	0	Diferente patología
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Immunoglobulin Filter by product line, Health Technology Assessment	7	0	Diferente patología (4), diferente tecnología (2), diferente tipo de publicación (1)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Inmunoglobulina	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Inmunoglobulina	3	1	Diferente patología (2)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Inmunoglobulina	5	0	Diferente patología (5)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Immunoglobulin Guidance category: Technology appraisal guidance, published	14	0	Diferente patología (14)

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Waheed <i>et al.</i> (19)	Estudio observacional retrospectivo en pacientes con enfermedades neuromusculares. No distingue pacientes con MMN
2	Rosier <i>et al.</i> (20)	Estudio observacional retrospectivo sobre adherencia a recomendaciones de una GPC en pacientes con MMN en Francia
3	Lucke <i>et al.</i> (21)	Serie de casos
4	Leger <i>et al.</i> (22)	Revisión narrativa de aspectos de seguridad del uso de inmunoglobulina
5	Kuwabara <i>et al.</i> (23)	Ensayo de etiqueta abierta, no controlado
6	Nobile-Orazio <i>et al.</i> (24)	Estudio observacional
7	Hahn <i>et al.</i> (25)	Ensayo en pacientes estables a un régimen de IVIg de al menos 3 meses
8	Harbo <i>et al.</i> (26)	Incluido en la RS de Racosta
9	Fergusson <i>et al.</i> (27)	RS desactualizada
10	Umapathi <i>et al.</i> (28)	No incluye IVIg
11	Leger <i>et al.</i> (29)	Incluido en la RS de van Schaik <i>et al.</i>
12	Federico <i>et al.</i> (30)	Incluido en la RS de van Schaik <i>et al.</i>
13	Van den Berg <i>et al.</i> (31)	Incluido en la RS de van Schaik <i>et al.</i>
14	Azulay <i>et al.</i> (32)	Incluido en la RS de van Schaik <i>et al.</i>
15	Donato <i>et al.</i> (33)	ETS no disponible a texto completo

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Racosta <i>et al.</i> (2017) (14)	PubMed, EMBASE y Scopus Periodo de búsqueda: 1990 a febrero, 2016	Estudios en idioma inglés, español o francés, desarrollados en pacientes diagnosticados con CIPD o MMN, que reporten resultados sobre la fuerza muscular con la escala MRC-SS	05 estudios (48 participantes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulina intravenosa • Inmunoglobulina subcutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio en el puntaje promedio de la escala MRC-SS • Eventos adversos moderados y/o sistémicos 	No reportado
van Schaik <i>et al.</i> (2005) (15)	Medline, Embase, ISI Periodo de búsqueda: Hasta marzo, 2007	Estudios controlados aleatorios que examinan los efectos de cualquier dosis de inmunoglobulina intravenosa versus placebo en pacientes con neuropatía motora multifocal definida o probable.	04 estudios (34 participantes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulina intravenosa • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de la fuerza muscular • Mejoría de la discapacidad • Resolución de al menos un bloqueo de conducción • Eventos adversos 	University of Amsterdam y University Medical Center Utrecht

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Pregunta: Inmunoglobulina intravenosa (IVIg) comparado con placebo para neuropatía motora multifocal

Bibliografía: van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004429.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IVIg	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mejoría de la fuerza muscular (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	21/27 (77.8%)	1/27 (3.7%)	RR 11.00 (2.86 a 42.25)	370 más por 1000 (de 69 más a 1000 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mejoría de la discapacidad (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas)												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	7/18 (38.9%)	2/18 (11.1%)	RR 3.00 (0.89 a 10.12)	222 más por 1000 (de 12 menos a 1000 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Resolución de al menos un bloqueo de conducción (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas)												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	6/28 (21.4%)	0/28 (0.0%)	RR 7.00 (0.95 a 51.70)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos relacionados con el tratamiento (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^c	no es serio	serio ^b	ninguno	15/21 (71.4%)	1/21 (4.8%)	RR 10.33 (2.15 a 49.77)	444 más por 1000 (de 55 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. En un estudio (Azulay, 1994) no hubo información para juzgar el ocultamiento de la selección, no se describió el procedimiento de aleatorización, y el personal no fue cegado.

b. IC amplios

c. Resultados de ambos estudios se contraponen (Azulay, 1994 y Federico, 2000)

Pregunta: Inmunoglobulina intravenosa (IVIg) comparado con Inmunoglobulina subcutánea (SCIg) para neuropatía motora multifocal

Bibliografía: Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. Muscle Nerve. 2017;55(6):802-9.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)	Inmunoglobulina subcutánea (SCIg)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mejoría de la fuerza muscular												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	44	48	-	MD 0.65 más alto. (0.31 menor a 1.61 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Riesgo de eventos adversos moderados o sistémicos												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^c	serio ^d	ninguno	32/87 (36.8%)	6/87 (6.9%)	RR 0.28 (0.11 a 0.76)	50 menos por 1000 (de 61 menos a 17 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Los estudios de Misbah y Effimov fueron de etiqueta abierta, El estudio de Harbo fue simple ciego. Todos los estudios tuvieron un diseño crossover con muestras pequeñas
- b. Resultados discordantes entre los estudios
- c. El desenlace combina pacientes con neuropatía motora multifocal y con polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica
- d. IC amplios

ANEXO 07

RESUMEN DE RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders, 2012 (AAN) (16)

- **Conclusión.** Según resultados consistentes de 3 estudios de Clase II, la IVIg probablemente es efectiva para el tratamiento de pacientes con MMN.
- **Recomendación.** Se debe considerar la IVIg para el tratamiento de MMN (Nivel B).
- **Contexto clínico** MMN es una enfermedad crónica que requiere tratamiento continuo. No hay datos disponibles para abordar la dosis óptima de tratamiento, el intervalo y la duración.

Nivel de recomendación

Nivel	Descripción
Nivel A (establecida como eficaz, ineficaz o dañino)	Requiere al menos dos estudios convincentes de clase I.
Nivel B (probablemente eficaz, ineficaz o perjudicial)	Requiere al menos un estudio de clase I o dos estudios consistentes de clase II.
Nivel C (posiblemente eficaz, ineficaz o perjudicial)	Requiere al menos un estudio de clase II o dos estudios consistentes de clase III.

Nivel de evidencia

Clase	Descripción
I	Un ensayo clínico aleatorizado y controlado de la intervención de interés con evaluación de resultados enmascarada u objetiva, en una población representativa. Se presentan características de referencia relevantes y son sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o hay un ajuste estadístico adecuado para las diferencias. También se requiere lo siguiente: (a) asignación oculta (b) resultados primarios claramente definidos (c) criterios de exclusión/inclusión claramente definidos (d) contabilidad adecuada de abandonos (con al menos el 80% de los sujetos inscritos que completan el estudio) y <i>crossovers</i> con números suficientemente bajos como para tener un potencial mínimo de sesgo (e) Para los ensayos de no inferioridad o equivalencia que pretendan demostrar eficacia para uno o ambos fármacos, también se requiere lo siguiente: (1) Los autores declaran explícitamente la diferencia clínicamente significativa que debe excluirse definiendo el umbral de equivalencia o no inferioridad, (2) El tratamiento estándar utilizado en el estudio es sustancialmente similar al utilizado en estudios anteriores que establecen la eficacia del tratamiento estándar (Ej. para un medicamento, el modo de administración, dosis y ajustes de dosis son similares a los que se ha demostrado anteriormente que son eficaces), (3) Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de pacientes y los resultados de los pacientes en el tratamiento estándar son comparables a los de estudios anteriores que establecen la eficacia del tratamiento estándar. (4) La interpretación de los resultados del estudio se basa en un análisis por protocolo que tiene en cuenta los abandonos o cruces.
II	Estudio prospectivo de cohortes de grupos emparejados en una población representativa con una evaluación enmascarada de resultados, que cumple al menos con un criterio anterior (a-e) o un ensayo controlado aleatorio en una población representativa que carece de un criterio (a-e).
III	Todos los otros ensayos controlados (incluidos los controles de historia natural bien definidos o pacientes que sirven como controles propios) en una población representativa, donde la evaluación de resultados es independiente del tratamiento del paciente.
IV	Estudios que no cumplen criterios de clase I, II o III, incluido el consenso o la opinión de expertos.

Fuente: Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. 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*. 2012;78(13):1009–15.

European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. Guideline on management of multifocal motor neuropathy, 2010 (EFNS/PNS) (17)

- IVIg (2 g/kg, administrado durante 2–5 días) debe ser el tratamiento de primera línea en pacientes con MMN, cuando la discapacidad es suficientemente grave como para justificar el tratamiento (**nivel A**).
- No se recomienda el uso de corticosteroides.
- Si el tratamiento inicial con IVIg es efectivo, se debe considerar repetir el tratamiento en pacientes seleccionados (**nivel C**). La frecuencia de la terapia de mantenimiento con IVIg debe guiarse por la respuesta. Los regímenes típicos son 1 g/kg cada 2–4 semanas o 2 g/kg cada 1–2 meses.
- Si la IVIg no es suficientemente efectiva, puede considerarse tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, ningún agente ha demostrado ser beneficioso en un ensayo clínico y los datos de las series de casos son contradictorios.
- La toxicidad hace que la ciclofosfamida sea una opción menos deseable.

Nivel de recomendación

Nivel	Descripción
Nivel A (establecida como efectiva, ineficaz o dañina)	Requiere al menos de un estudio convincente de clase I, o al menos dos estudios consistentes y convincentes de clase II.
Nivel B (probablemente efectiva, ineficaz o dañina)	Requiere al menos un estudio convincente de clase II o evidencia abrumadora de clase III.
Nivel C (posiblemente efectiva, ineficaz o dañina)	Requiere al menos dos estudios convincentes de clase III

Nivel de evidencia

Clase	Descripción
I	Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado y con potencia adecuada, con evaluación enmascarada de resultados en una población representativa; o una revisión sistemática adecuadamente ponderada de ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos con evaluación enmascarada de resultados en poblaciones representativas. Se requiere lo siguiente: (a) ocultamiento de la asignación al azar (b) resultados primarios claramente definidos (c) criterios de exclusión/inclusión claramente definidos (d) conteo adecuado de abandonos y <i>crossovers</i> con números suficientemente bajos para tener un potencial mínimo de sesgo (e) características basales relevantes y sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o existe un ajuste estadístico apropiado para las diferencias.
II	Estudio prospectivo de cohortes de grupos emparejados en una población representativa con una evaluación enmascarada de resultados, que cumple al menos con un criterio anterior (a-e) o un ensayo controlado aleatorio en una población representativa que carece de un criterio (a-e).
III	Todos los otros ensayos controlados (incluidos los controles de historia natural bien definidos o pacientes que sirven como controles propios) en una población representativa, donde la evaluación de resultados es independiente del tratamiento del paciente.
IV	Evidencia de estudios no controlados, series de casos, informes de casos u opiniones de expertos.

Fuente: Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. Eur J Neurol. 2004 Sep;11(9):577-81.

ANEXO 08

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

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (11)

Descripción del ítem	Racosta <i>et al.</i> (2017) (14)	van Schaik <i>et al.</i> (2014) (15)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Si
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si	Si
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	No	Si
Debilidades críticas	1	0
Debilidades no críticas	3	1
Nivel de confianza	Baja	Alta

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (13)

Dominio	Ítems	AAN, 2012 (16)	EFNS/PNS, 2010 (17)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	5
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	66,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	3
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	57,1
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	4
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	3
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	3
Puntaje promedio del dominio (%)	62,5	62,5	
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	5
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	71,4
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	3	5
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	42,9	53,6
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5	4
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	64,3
Valoración global de la GPC		5	5
Promedio global (%)		62,0	62,6