



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Validez del panel de anticuerpos para el diagnóstico de dermatomiositis

Noviembre de 2014

Reporte N° 83

Grupo desarrollador

Autores

Leonardo Arregocés. Médico Cirujano, Maestría en Planeación y financiamiento de políticas de salud.

Carlos Fernando Grillo-Ardila. Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Auxiliar Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Editor “Diagnostic Test Accuracy Cochrane Working Group”.

Marcela Torres Amaya. Química Farmacéutica. Maestría en Epidemiología Clínica. Doctorado en Salud Pública (e). Gerente Grupo de Evaluación de Tecnología y Políticas en Salud. Gerente Editorial Grupo Cochrane Infecciones de Transmisión Sexual. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Gerardo Quintana López, Médico y Cirujano general. Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Maestría en Epidemiología Clínica. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá Colombia.

Asesor

Carlos Jaime Velásquez Franco. Médico Especialista en Medicina Interna y Reumatología de la Universidad de Antioquia. Profesor Asociado de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Reumatólogo Clínica Universitaria Bolivariana y Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Representante de ASOREUMA.

Agradecimientos

Jhon Feliciano, el Coordinador de Búsquedas del Grupo Cochrane de ITS.

Revisión por pares

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, en el marco del Convenio de asociación 1003 de 2013.

Conflictos de interés

Este reporte fue elaborado y revisado con la participación de todos los autores citados, quienes declaran bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte del grupo desarrollador.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Arregocés L, Grillo-Ardila C, Torres M, Quintana. Validez del panel de anticuerpos para el diagnóstico de dermatomiositis. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Tabla de contenido

Grupo desarrollador	2
Agradecimientos	2
Revisión por pares	2
Fuentes de financiación	2
Conflictos de interés	3
Declaración de independencia editorial	3
Derechos de autor	3
Citación	3
Correspondencia	3
Resumen ejecutivo	6
Introducción	7
1. Condición de salud y tecnología de interés	8
1.1. Condición de salud de interés.....	8
1.2. Tecnologías en salud de interés	10
2. Pregunta de evaluación	12
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación	12
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	13
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	14
3. Metodología	14
3.1. Criterios de elegibilidad.....	14
3.1.1. Criterios de inclusión	15
3.1.2. Criterios de exclusión	16
3.2. Búsqueda de evidencia	16
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	16
3.2.2. Otros métodos de búsqueda.....	17
3.2.3. Gestión documental.....	17
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	18

3.4.	Evaluación de la calidad de la evidencia	18
3.5.	Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	18
3.6.	Análisis estadístico.....	18
4.	Resultados	19
4.1.	Búsqueda de evidencia	19
4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
4.3.	Calidad de la evidencia	20
4.4.	Descripción de los estudios.....	21
4.5.	Síntesis de la evidencia	24
5.	Discusión	29
6.	Conclusiones	31
	Referencias bibliográficas	32
	Anexos	34
Anexo 1.	Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	34
Anexo 2.	Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	35
Anexo 3.	Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	40
Anexo 4.	Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.	42
Anexo 5.	Listado de estudios incluidos en la evaluación.	43
Anexo 6.	Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	43
Anexo 7.	Características de los estudios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación.	45
Anexo 8.	Calidad de los estudios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (QUADAS-2).	51
Anexo 9.	Análisis estadístico.....	53

Resumen ejecutivo

Introducción: la dermatomiositis es una de las formas clínicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas y se caracteriza por inflamación del musculo esquelético lo cual lleva a disfunción crónica y discapacidad en jóvenes y adultos. Bohan y Peter en el año de 1975 establecieron el diagnóstico de dermatomiositis con base en cinco criterios diagnósticos. Recientemente, la detección de anticuerpos en suero ha surgido como una herramienta diagnóstica para la confirmación de miositis autoinmunes.

Objetivo: evaluar la validez diagnóstica del panel de anticuerpos para el diagnóstico de dermatomiositis.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en MEDLINE, EMBASE, la librería Cochrane, LILACS, páginas y revistas especializadas y literatura gris. Se seleccionaron los estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Cada estudio fue evaluado con la herramienta QUADAS-2 y los datos fueron extraídos y sintetizados en tablas de evidencia, de forma narrativa y mediante el programa Meta-Disc se calcularon las características operativas.

Resultados: se identificaron 5 estudios con evidencia para los anticuerpos Anti-Mi2 y Anti-Jo1 como herramienta diagnóstica de DM. La evidencia fue de baja calidad por limitaciones en el riesgo de sesgo, la precisión de los resultados y en la inconsistencia. El uso del anticuerpo Mi-2 obtuvo un rango de sensibilidad del 18 al 100% y de especificidad del 99 al 100%. El uso del anticuerpo Jo-1 obtuvo un rango de sensibilidad del 11 al 45% y de especificidad del 45 al 100%.

Conclusiones: la evidencia no permite afirmar de manera concluyente que el panel de anticuerpos específico para dermatomiositis tenga validez en el proceso diagnóstico de dermatomiositis.

Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), en el marco del Artículo 6, Ley 1392 de 2010, que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas para enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, viene realizando un proceso extraordinario de actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS), en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo MSPS. Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las Sociedades Científicas y Universidades del país, para validar en primera instancia, las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación. Igualmente participaron los delegados de asociaciones de pacientes con enfermedades huérfanas, quienes expresaron su preferencia en el orden de evaluación de las ayudas diagnósticas para este tipo de patologías.

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su validez diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal, entre las cuales se encuentra el panel de anticuerpos para el diagnóstico de dermatomiositis. En particular, esta evaluación de tecnología contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

La Dermatomiositis (DM) es una de las formas clínicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas y se caracteriza por inflamación del músculo esquelético lo cual lleva a disfunción crónica y discapacidad en jóvenes y adultos.

La DM es considerada una enfermedad rara o de poca frecuencia con una incidencia anual estimada entre 1.9 a 7.7 casos por 1.000.000 de habitantes. Esta enfermedad es más común en mujeres con razón de 2 a 1 y el diagnóstico se confirma en promedio a los 40 años.

Bohan y Peter en el año de 1975 establecieron el diagnóstico de dermatomiositis con base en cinco criterios diagnósticos: histopatología de biopsia muscular, manifestaciones clínicas, electromiografía, análisis enzimáticos y manifestaciones cutáneas.

Recientemente, la detección de anticuerpos en suero ha surgido como una herramienta diagnóstica para la confirmación de miositis autoinmunes. Se parte del supuesto que el 80% de los pacientes presentan anticuerpos, la mayoría de estos se comparten con otras enfermedades autoinmunes y algunos de ellos son específicos de dermatomiositis. El patrón de oro para la evaluación de nuevas tecnologías es biopsia muscular y electrodiagnóstico. En esta evaluación de tecnología se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez diagnóstica del panel de anticuerpos para el diagnóstico de dermatomiositis. Los resultados de esta evaluación serán empleados como

uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con la posible inclusión de tecnologías en el POS, en el marco de su actualización extraordinaria del año 2014.

1. Condición de salud y tecnología de interés

1.1. Condición de salud de interés

Las miopatías idiopáticas inflamatorias (MII) están conformadas por un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación del músculo estriado y por ser de origen autoinmune. Las MII son enfermedades sistémicas, adquiridas, crónicas que llevan a la disfunción muscular y discapacidad. Dentro de este grupo de enfermedades se distinguen la polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y las miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Se presentan de manera aislada o pueden asociarse con otras enfermedades autoinmunes, neoplasias y en ocasiones con procesos infecciosos o exposiciones ambientales (1).

Las MII se caracterizan clínicamente por la debilidad muscular proximal que es simétrica y progresiva, elevación de las enzimas que manifiestan daño muscular, anormalidades en la electromiografía y en la biopsia muscular se aprecia un infiltrado inflamatorio. La debilidad muscular es de inicio agudo o subagudo, insidioso y progresivo, simétrico y central, con afectación de los flexores del cuello, cintura escapular o cintura pélvica. El carácter sistémico las lleva a comprometer otros órganos, más frecuentemente la piel, pulmones, corazón y esófago (2). Las pruebas para detección de auto anticuerpos son utilizadas en el proceso de evaluación y su positividad se ha asociado con confirmación diagnóstica, como es el caso de anti-Jo, pero en general para definir su pronóstico, en relación a potencial compromiso visceral y para considerar la coexistencia de procesos neoplásicos (como es el caso del anti p155/140) (1).

Aunque clínicamente pueden tener un cuadro clínico similar, las diferencias pueden apreciarse a nivel histopatológico e inmunológico. Las PM y las MCI son enfermedades mediadas por células T, mientras que las DM es una enfermedad microangiopática mediada por el complemento (2, 3). El origen de este grupo de enfermedades es aún desconocido y se ha relacionado con factores infecciosos, hormonales, genéticos e inmunes en el inicio y desarrollo de la enfermedad (4). Dentro de los factores genéticos se encuentra el antígeno leucocitario humano (HLA). El daño que se observa en las MII es de tipo inflamatorio autoinmune, con participación de los sistemas humorales y celulares, donde se han podido observar la presencia de anticuerpos e infiltrados celulares, compuestos por células T y macrófagos (PM) y linfocitos B (DM) (5).

Estudios en poblaciones angloparlantes, usando los criterios propuestos por Bohan, encuentran una incidencia de las MII de 2-10 casos por millón de habitantes por año (6). La prevalencia ha sido estimada en 8 casos/100.000 habitantes, que se traduce en 0.4 casos por 5000 habitantes. Dentro de las MII, la PM y DM tienen una mayor frecuencia de presentación en las mujeres con una relación de 2:1, y una distribución en dos picos en menores de 15 años y entre los 45-54 (7). Según la Resolución 430 de 2013, la dermatomiositis es considerada una enfermedad rara en Colombia. No se conocen aun datos de la prevalencia para Colombia.

El proceso diagnóstico es inicialmente clínico al sospecharse la enfermedad por el cuadro agudo o subagudo de debilidad muscular central y simétrica, que suele respetar la musculatura facial. Se acompaña de mialgias en la mitad de los casos y concurren síntomas

de respuesta inflamatoria sistémica como fatiga o fiebre en una menor proporción. Las lesiones cutáneas características de la DM permiten distinguirla de la PM, particularmente el exantema heliótrofo -coloración violácea simétrica de los párpados- y el signo de Gottron -eritema macular pápulo escamoso violáceo que descama en las prominencias óseas generalmente de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas- (8).

La creatin-fosfoquinasa (CPK) apoya el diagnóstico de miopatía inflamatoria pero no es específica de estas enfermedades. En los pacientes con DM los niveles de CPK pueden estar elevados o ser normales. La electromiografía apoya el diagnóstico aunque tampoco es específica. La biopsia es esencial en el diagnóstico de miopatía inflamatoria, la que a su vez ayuda en diferenciar la PM de la DM. En la DM se encuentra el infiltrado de predominio perimisial y perivascular de células T CD4+ y B (1,8).

En el diagnóstico de la PM/DM existen tres grupos de criterios (B y P, Dalakas y el grupo Europeo), en la actualidad se trabaja bajo un consorcio internacional para el desarrollo de unos nuevos criterios. El criterio más utilizado, descrito por Bohan y Peter, se compone de 5 criterios mayores: 1. Debilidad muscular proximal simétrica; 2. Evidencia en la biopsia muscular de necrosis, fagocitosis, infiltrado inflamatorio y atrofia perifascicular; 3. Elevación de enzimas musculares, en especial la CK; 4. Electromiografía con evidencia de lesión muscular; y 5. Lesiones cutáneas características de DM. Cuando se cumplen 2 criterios se clasifica como posible, con 3 criterios probables y con 4 criterios definida. Si a los primeros 4 se añaden las lesiones en piel descritas en el último criterio se clasifican como DM (9).

El estudio de la etiología autoinmune de este grupo de enfermedades ha permitido identificar diferentes anticuerpos y los antígenos a los cuales se dirigen. La presencia de Anti Jo-1, Anti-Mi2 o Anti SRP apoyarían el diagnóstico por ser los anticuerpos más frecuentemente encontrados (10).

El manejo de la enfermedad se realiza usualmente con esteroides, inmunosupresores o una combinación la cual se adapta de acuerdo a la respuesta del paciente. Adicionalmente como terapia adyuvante se puede utilizar esteroides locales. (4)

1.2. Tecnologías en salud de interés

En las MII se han encontrado una serie auto anticuerpos contra antígenos intracelulares se encuentran en el 80% de los pacientes con MII (1). Estos se han dividido en dos grupos, anticuerpos específicos de miositis (MSA) y anticuerpos asociados a la miositis (MAA). La fuerte relación entre algunos anticuerpos específicos con diferentes características clínicas de la enfermedad sugieren un papel de estos en la patogénesis de la enfermedad.

Lo que se presenta a continuación proviene de la revisión realizada por Ghirardello et al. 2013 donde resume la evidencia disponible sobre auto anticuerpos en dermatomiositis (1). Los MSA son anticuerpos altamente selectivos y generalmente son mutuamente excluyentes en los casos de MII. Los que mejor se han caracterizado están dirigidos al grupo enzimático

aminoacil-tRNA sintetasa (ARS), la proteína nuclear helicasa (Mi2) y el complejo citoplasmático de reconocimiento de señales (SRP). Estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que cada tipo de MSA define un síndrome único de MII, con sus propias características clínicas, pronóstico y respuesta al tratamiento (1).

Los anticuerpos Anti ARS son los más comunes de todos los MSA en pacientes con DM. Se han identificado anticuerpos contra 8 diferentes antígenos del complejo ARS. Los más comunes son los Anti Jo-1 que se encuentran en el 20-30% de los pacientes con DM y su importancia radica en la alta relación con la enfermedad pulmonar intersticial. Los anticuerpos anti ARS son menos frecuentes en la DM. La presencia de los anticuerpos Anti ARS marcan la presencia del llamado síndrome anti sintetasa, donde hay compromiso de múltiples órganos, enfermedad pulmonar intersticial, artritis no erosivas, fenómeno de Raynaud, fiebre y síntomas constitucionales (1).

Los anticuerpos Anti-Mi2 se asocian con mayor frecuencia a la DM, encontrándose en un 10-30% de los pacientes. La presencia de estos anticuerpos se relaciona con hallazgos al examen clínico de lesiones cutáneas típicas de la DM, como el signo de Gottron y el rash heliótopo. Estos pacientes no suelen tener compromiso pulmonar ni articular y usualmente responden bien al tratamiento con esteroides. Aunado a lo anterior, los anticuerpos Anti-Mi2 son importantes por su correlación negativa con la miositis paraneoplásica (1).

Los anticuerpos Anti SRP son menos frecuentes (4-8% de los pacientes) y se relacionan con una forma severa de miopatía necrotizante, rápidamente progresiva y de pobre respuesta al tratamiento. Los anteriores son los anticuerpos que han sido más estudiados por el mayor tiempo que ha pasado desde que fueron descritos. Nuevos anticuerpos han sido identificados y han mostrado cierta relevancia también en su relación con aspectos clínicos de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento (1).

Anti MDA5 y Anti p155 son relevantes por su especificidad para la DM. El primero ha sido descrito en poblaciones asiáticas y se ha asociado a una presentación clínica de rápido deterioro pulmonar y poco compromiso miopático. El Anti p155 radica su relevancia en su alta asociación con cuadros de neoplasias malignas. Tiene un alto valor predictivo negativo, donde su ausencia tiene una alta correlación con ausencia de neoplasia maligna.

Un aspecto importante en el estudio de los anticuerpos son los métodos de detección de estos. Las técnicas actuales se basan en métodos no estandarizados de extracción de antígenos debido a su heterogeneidad. La forma en que se obtienen los antígenos y la técnica de detección de los anticuerpos pueden jugar un papel importante en la utilidad de este tipo de pruebas como complemento a las enzimas, electromiografía y biopsia (1,10). A partir de las secciones descritas anteriormente, se puede observar que el diagnóstico de las MII tiene unos criterios definidos hace casi cuatro décadas, que no han cambiado y que son ampliamente aceptados. Sin embargo, con el advenimiento de nuevas tecnología y la mejor comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad, se ha logrado identificar una serie de nuevas tecnología (auto anticuerpos) que podrían tener cierta preponderancia al momento

de establecer el diagnóstico de esta condición, sorteando las dificultades con los criterios diagnósticos existentes (11, 12, 13) y por ende, disminuyendo la incertidumbre diagnóstica al momento de establecer la presencia de esta condición (11, 12, 13).

A Septiembre del 2014 se encontraron 5 registros sanitarios para Anti Jo-1 en la base de registros del INVIMA. En el listado de tecnologías cubiertas por el POS no se encuentran las pruebas de detección de los anticuerpos específicos para miositis inflamatorias idiopáticas que hace referencia este documento.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Se realizó una revisión preliminar de la literatura en MEDLINE, la Librería Cochrane, Tripdatabase, Ministerio de Salud y Protección Social, INVIMA, y búsqueda de laboratorios

diagnósticos con el fin de identificar Guías de práctica clínica, revisiones, documentos técnicos que permitieran apoyar la construcción de la pregunta de investigación. A partir de la información recolectada se conformó la primera versión de la pregunta PICO la cual fue ajustada en reuniones del equipo de trabajo.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

Se desarrolló una pregunta preliminar la cual fue sometida a valoración por expertos reumatólogos, microbiólogos, radiólogos, médicos internistas, patólogos, miembros de la Asociación de Genética y Asoreuma. No fue posible identificar pacientes con dermatomiositis disponibles para participar. Después de una reunión presencial de discusión de la pregunta con sus componentes se construyó la versión final que se presenta a continuación:

En pacientes mayores de 16 años de edad con debilidad muscular proximal progresiva y simétrica de inicio subagudo o insidioso, acompañada o no de exantema o en quienes se tiene sospecha diagnóstica de dermatomiositis, ¿cuál es la validez diagnóstica del panel de anticuerpos específicos para miositis comparado con la biopsia muscular o la electromiografía para confirmar el diagnóstico de la entidad?

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P

Población: pacientes mayores de 16 años de edad (de cualquier sexo) con debilidad muscular proximal progresiva y simétrica de inicio subagudo o insidioso, acompañada o no de exantema o en quienes se tiene sospecha diagnóstica de dermatomiositis

I	<p>Prueba índice: panel de anticuerpos para miositis*:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-ARS ▪ Anti-Jo-1 ▪ Anti-Mi-2 ▪ Anti-p155/p140 ▪ Anti-CADM-140 ▪ Anti-M8/NXP2 ▪ Anti-SRPAnti-HMGCR
C	<p>Comparación:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biopsia muscular ▪ Electromiografía
O	<p>Desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia o ausencia de dermatomiositis ▪ Eventos adversos ▪ Aceptabilidad de los pacientes
T	<p>Tiempo: sin ningún tipo de restricción.</p>

*Los anticuerpos seleccionados para el panel provienen de datos de frecuencia y relevancia clínica reportados (20).

La pregunta con estructura PICO se publicó en la página web del IETS, en esta consulta no se recibieron comentarios. Posteriormente se procedió a su publicación como pregunta definitiva en el protocolo de la evaluación.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Un listado preliminar de desenlaces fue identificado y priorizado por el equipo desarrollador siguiendo las recomendaciones de GRADE Working Group (21,22).

3. Metodología

La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se publicó en la página web del IETS.

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Hombres y mujeres mayores de 16 años de edad con debilidad muscular proximal progresiva y simétrica de inicio subagudo o insidioso, acompañada o no de exantema o con sospecha diagnóstica de dermatomiositis.

La población se restringió a mayores de 16 años de edad en atención a que los pacientes menores de 16 años representan un espectro diferente de la enfermedad y dado que la prevalencia y el tipo de anticuerpos pueden diferir ostensiblemente de lo observado en población adulta.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Panel de anticuerpos específicos para miositis.

A continuación se listan los anticuerpos que fueron objeto de evaluación por orden de frecuencia y relevancia:

- Anti-ARS
- Anti-Jo-1
- Anti-Mi-2
- Anti-p155/p140
- Anti-CADM-140
- Anti-M8/NXP2
- Anti-SRP
- Anti-HMGCR

Comparadores

- Biopsia muscular
- Electromiografía

Desenlaces

- Presencia o ausencia de dermatomiositis
- Eventos adversos no serios (edema, dolor, sangrado en el sitio de punción)
- Satisfacción con el abordaje diagnóstico recibido.

Tiempo

No aplica.

Estudios

- Formato de publicación: se incluyeron solamente estudios disponibles en texto completo. Los estudios que se recuperados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a las limitaciones que estos tienen al momento de evaluar su calidad metodológica.
- Idioma de publicación: Se seleccionaron estudios en español o inglés.
- Estado de publicación: se incluyeron estudios publicados y no publicados.
- Fecha de publicación: no hubo restricción por año de publicación.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas. Dado que no identificó ninguna revisión sistemática, se incluyeron estudios primarios de pruebas diagnósticas.

3.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios realizados en pacientes con enfermedad neurológica central o periférica, distrofias musculares, granulomatosis, miositis infecciosa, miopatías endocrinas (hipo/hiper paratiroidismo e hipo/hiper tiroidismo) o metabólicas (amiloidosis), miastenia gravis, miopatía por cuerpos de inclusión y canalopatías.

3.2. Búsqueda de evidencia

Con el objetivo de identificar evidencia relevante con relación a la pregunta de evaluación, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva por parte del Coordinador de búsquedas del grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma Ovid: incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
- EMBASE (plataforma embase.com)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (CRD Database)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Se realizó la búsqueda de estudios realizados en Colombia a través del motor de búsqueda Google, Scielo y la Revista Colombiana de Reumatología.

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave y posteriormente una estrategia final. Los términos de búsqueda que se encuentran disponibles en el Anexo 1. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados para revisiones sistemáticas y estudios primarios de pruebas diagnósticas. Esta estrategia se validó mediante la consulta con expertos temáticos y fue adaptada para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma o fecha de publicación.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente en el protocolo.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y una búsqueda en revistas especializadas: Rheumatology, Annals of Rheumatic diseases y Current opinion in rheumatology.

Adicionalmente, se desarrolló una búsqueda de literatura gris, en páginas especializadas y se consultó a los distribuidores de las tecnologías, las fuentes fueron:

- Google scholar
- Abcam www.abcam.com
- Euroimmuno www.euroimmuno.us
- The Myositis Association www.myositis.org
- Merck Sharp Dome www.pacientes.msd.com.co
- Asoreuma www.asoreuma.org
- American College of Rheumatology www.rheumatology.org

3.2.3. Gestión documental

Todos los resultados fueron entregados en forma de reporte para así garantizar su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda con sus respectivos resultados se almacenaron en formato electrónico en archivo Excel y para el software de manejo de referencias bibliográficas Endnote®.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Una vez se obtuvieron los resultados de las búsquedas, dos autores de forma independiente (LA, MT), seleccionaron los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión definidos en el protocolo. Las discrepancias fueron resueltas mediante la consulta de un tercer autor (CG). El listado de estudios incluidos y excluidos se presenta en los Anexos 4 y 5.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se aplicó la herramienta QUADAS-2 para la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos y se utilizó el programa RevMan 5.3 para la construcción de los gráficos de riesgo de sesgos.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Se construyó un formato de extracción de datos para obtener información relacionada con generalidades del estudio, participantes, tecnología de interés, comparación, resultados observados, eventos adversos, aceptabilidad de los pacientes, flujo de participantes. El formato se aplicó a cada estudio seleccionado. Dos autores de forma independiente evaluaron la pertinencia de los títulos y resúmenes recuperados mediante la estrategia de búsqueda. La decisión final de los estudios incluidos fue tomada de forma independiente por dos de los autores (LA, MT) y los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso o la consulta con un tercer autor (CG).

Así mismo, para los estudios seleccionados dos autores de forma independiente extrajeron los datos usando el formato acordado (LA, MT). Los desacuerdos acerca de los datos extraídos fueron resueltos mediante consenso o la consulta con un tercer autor (CG).

Con la información extraída, se construyeron tablas de evidencia de acuerdo al Anexo 16 del Manual metodológico para cada estudio incluido. Se presentan los resultados para cada anticuerpo comparado con el patrón de oro con relación a la cantidad y calidad de la evidencia.

3.6. Análisis estadístico

Utilizando el programa RevMan 5.3, se construyeron tablas de 2x2 en donde se sintetizó la exactitud diagnóstica para cada una de las pruebas a partir de la información obtenida directamente en el texto del artículo. Cada tabla presenta la proporción de falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos y verdaderos negativos.

Posteriormente y utilizando el programa Meta-DiSc, se calcularon las características operativas del uso del panel de anticuerpos y para cada una de las pruebas para el diagnóstico de dermatomiositis. Los resultados de los estudios individuales son presentados gráficamente presentando los estimadores de sensibilidad y especificidad con su respectivo intervalo de confianza del 95% al igual que para sus cocientes de probabilidad positivos y negativos junto con su respectivo Odd Ratio Diagnóstico (DOR) con el ánimo de proporcionar una visión general de los diferentes estimadores puntuales de exactitud diagnóstica.

Se evaluó la heterogeneidad de los estudios mediante la inspección visual de las gráficas de los estimadores puntuales así como mediante la aplicación de pruebas estadísticas formales. Con el objeto de documentar potenciales diferencias entre los estudios, se utilizó el índice de inconsistencia (I^2), la prueba de χ^2 y el estadístico *tau* cuadrado (t^2) para evaluar la heterogeneidad entre estudios. Se consideró heterogeneidad sustancial la presencia de índice de inconsistencia (I^2) mayor al 30%, un estadístico Tau^2 mayor a cero o la presencia de valor de p menor a 0.10 en la prueba de χ^2 .

Dada la existencia de heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios y manifiesta mediante la heterogeneidad estadística documentada, no se consideró apropiado sintetizar la información mediante un estimador puntual. De esta forma se procedió a presentar el rango de los valores obtenidos para cada una de las medidas de exactitud diagnóstica y se construyó una tabla que presenta el resumen de los hallazgos siguiendo la metodología GRADE.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron 31 estudios de los cuales ninguno correspondió a una revisión sistemática que diera respuesta a la pregunta de investigación. De esta forma, se procedió a realizar la

búsqueda de estudios primarios de diagnóstico la cual arrojó 308 estudios después de la remoción de duplicados.

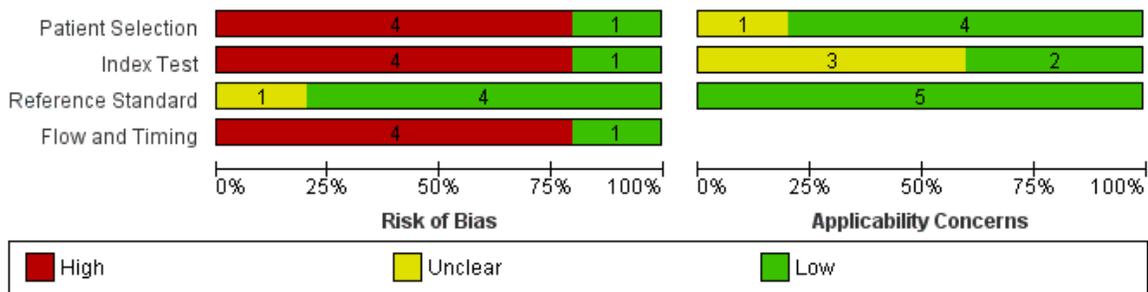
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Dado que no se encontró alguna revisión sistemática que respondiera la pregunta de investigación, se incluyeron cinco estudios primarios de pruebas diagnósticas. Los estudios fueron seleccionados para un total de 601 participantes. Los resultados se encuentran en el Anexo 2 en la tabla de estudios incluidos y excluidos. El Anexo 3 se encuentra el diagrama PRISMA muestra el proceso de selección.

4.3. Calidad de la evidencia

El Anexo 6 presenta los resultados de cada estudio. De forma general los estudios presentan una baja calidad metodológica (QUADAS-2). A continuación se presentan las tablas de riesgo de sesgo.

Figura 1. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.



	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
DeRooj 1989	-	-	+	-	+	?	+
Giarardello 2010	+	-	+	+	?	?	+
Nishikai 1989	-	-	+	-	+	?	+
Seelig 1995	-	+	+	-	+	+	+
Targoff 1985	-	-	?	-	+	+	+

	High		Unclear		Low
--	-------------	--	----------------	--	------------

En todos los estudios exceptuando Giarardello 2010, el riesgo de sesgo es alto dado por la falta de claridad con que se describe el reclutamiento de los sujetos, el diseño metodológico de casos y controles, la falta de una prueba de referencia única, la falta de claridad en el cegamiento de los investigadores al interpretar los resultados de las pruebas y la diversidad en las técnicas de medición de los títulos de anticuerpos. En cuanto a la aplicabilidad se calificó como baja la preocupación de que los estudios incluidos no correspondieran a la pregunta de investigación. Para el estudio de Giarardello la calidad metodológica es mayor dado que es un estudio que recluta los pacientes de forma consecutiva y usa un kit para detección. Los estudios que utilizan como forma de detección ELISA de laboratorio de investigación presentan un alto sesgo de detección comparado con los estudios que utilizan kits comerciales dada la variabilidad intraobservador y a las condiciones de desempeño de la prueba que no son homogéneas.

4.4. Descripción de los estudios

Se seleccionaron 3 estudios que evaluaron la validez de Anti-Jo1 en el diagnóstico de dermatomiositis y 3 estudios que evaluaron el papel de Anti-Mi2. Uno de los estudios incluidos evaluó de forma simultánea la exactitud diagnóstica de los anticuerpos Anti-mi2 y anti-Jo1. Los estudios incluidos fueron desarrollados en Suecia, Alemania, Estados Unidos, Guatemala y Japón. Dos de ellos fueron multicéntricos. El estudio desarrollado en Japón corresponde al estudio referencia para el desarrollo de kits elaborados por compañías tecnológicas de Estados Unidos. No se encontró ningún estudio realizado en Colombia.

Anticuerpos Mi-2

De la búsqueda realizada se seleccionaron tres estudios. El primero de Seelig (1) es un estudio realizado en Alemania, donde se utilizaron los sueros de pacientes con enfermedades autoinmunes en búsqueda del anticuerpo anti Mi-2. Se incluyeron 901 pacientes que tenían ANA en el suero, 94 con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico -LES-, 30 con diagnóstico de Artritis Reumatoide -AR-, 12 con DM ya diagnosticada y 189 sueros de personas en donde no se encontraron anticuerpos auto inmunes. Se utilizaron diferentes técnicas para evaluar la presencia del anticuerpo anti Mi-2 en las que se incluye la inmunodifusión, inmunoblot y ELISA. No se menciona de manera clara si el investigador que hacía la lectura de los resultados de las pruebas tenía conocimiento del diagnóstico de la persona a la cual pertenecía el suero evaluado. Todos los casos de DM presentaron Anti-Mi2 y los controles no presentaron el anticuerpo. Este estudio presenta grandes deficiencias metodológicas y no presenta claramente los resultados. La sensibilidad calculada es de 1.00 IC95% (0,74-1.00) y una especificidad de 1,0 IC95% (0,98-1.00).

El segundo artículo publicado por Targoff (2) es un estudio realizado en Estado Unidos en un hospital de la Administración de Veteranos. Este estudio incluyó 139 pacientes con MII, distribuidos entre DM, DM juvenil, PM y PM con solapamiento de otra enfermedad autoinmune. Como controles se utilizaron los sueros de 93 personas con diagnóstico de enfermedad autoinmune, entre las que se incluyó LES, AR y Esclerosis Sistémica Progresiva -ESP-. También fueron evaluados los sueros de 93 personas definidas como normales por no manifestar clínicamente ninguna enfermedad autoinmune. La técnica de evaluación usada fue ELISA. El artículo no menciona de manera clara si el investigador que hacía la lectura de los resultados tenía conocimiento del diagnóstico de la persona a la cual pertenecía el suero evaluado. Se encontró que 21 de los pacientes con MII (15%), 15 con enfermedad autoinmune (16.1%) y 2 personas sin enfermedad autoinmune (2.2%) tenían un título de anticuerpos anti Mi-2 dentro del rango considerado limítrofe lo cual se consideró como prueba positiva. Esta presencia de bajos títulos de anticuerpos anti Mi-2 en otras enfermedades autoinmunes y en población sin enfermedad autoinmune está aún por esclarecer. No especifica los resultados para pacientes con DM.

El tercer estudio es Ghirardello 2010, es un estudio multicéntrico entre Italia y Suecia cuyo objetivo es evaluar el kit "Line blot test" de una casa comercial para el diagnóstico de varias miositis. El kit contiene de forma independiente varios anticuerpos entre ellos Anti-MI2. Se evaluaron 208 pacientes con miositis, 50 controles sanos y 180 controles con otras enfermedades autoinmunes. Los 63 pacientes con dermatomiositis fueron evaluados con los criterios de Bonham sin especificar cuáles eran electromiografía y cuales biopsia y fueron reclutados entre 1999 y 2008 de forma consecutiva. De forma independiente Anti-Mi2 fue evaluado en los casos y los dos tipos de controles. Se presenta una especificidad del 100% y una sensibilidad del 18%. La sensibilidad calculada es de 0,18 IC95% (0,10-0.30) y una especificidad de 0,99 IC95% (0,97-1.00).

Anticuerpos Anti-Jo1

Se seleccionaron tres estudios. Nishikai 1998 toma muestras de suero de pacientes con diferentes miopatías (19 con DM) entre los 15 y 85 años de edad. Adicionalmente se tomaron muestras de 64 sujetos sanos pareados por edad, genero raza con los pacientes de DM. La detección de Anti-Jo1 se realizó con los criterios de Bonham pero no se presenta la información separada de electromiografía y biopsia. Las muestras de suero de casos y controles fueron evaluadas por Anti-Jo1 con el fin de evaluar su utilidad en diagnóstico. El 10.5% de los casos presentaron el anticuerpo en casos y el 0% en controles.

El estudio no realiza controles de calidad adecuados para llegar a las conclusiones, las cuales están más orientadas a determinar cuál es el mejor método de medición de Anti-Jo1 y no a la utilidad de Anti-Jo1. Este estudio ha sido utilizado por fabricantes de kits diagnósticos de Anti-Jo1 como fundamento metodológico. La sensibilidad calculada es de 0,11 IC95% (0,01-0,33) y una especificidad de 1.0 IC95% (0,94-1.00).

El estudio de Rooij 1989, toma retrospectivamente 11 pacientes con DM recolectados entre 1979 y 1986 y 34 con Esclerosis múltiple. Los pacientes con DM fueron diagnosticados con los criterios de Bonham no especifican los resultados de electromiografía o biopsia. A estos pacientes se les miden los niveles de Anti-Jo1. El 45% de los casos presentaron positiva la prueba de Anti-Jo1 la cual no fue desarrollada con un kit comercial sino en pruebas de laboratorio. Este estudio presenta grandes problemas metodológicos como sesgos de selección y detección que afectan la validez del estudio. La forma de detección causa variabilidad por la falta de variación lo cual se refleja en la alta frecuencia de Anti-Jo1 reportada que es 4 veces mayor a la identificada en otros estudios. Adicionalmente, no se contó con un grupo control. La sensibilidad calculada es de 0,45 IC95% (0,17-0,77) y una especificidad de 0,45 IC95% (0,17-0,77).

Ghirardello 2010, es un estudio multicéntrico entre Italia y Suecia cuyo objetivo es evaluar el kit "Line blot test" de una casa comercial para el diagnóstico de varias miositis. El kit contiene de forma independiente varios anticuerpos entre ellos Anti-Jo1. Se evaluaron 208 pacientes con miositis, 50 controles sanos y 180 controles con otras enfermedades autoinmunes. Los 65 pacientes con dermatomiositis fueron evaluados con los criterios de Bonham sin especificar cuáles eran electromiografía y cuales biopsia y fueron reclutados entre 1999 y 2008 de forma consecutiva.

De forma independiente Anti-Jo1 fue evaluado en los casos y los dos tipos de controles. Se presenta una especificidad del 100% y una sensibilidad del 11%. La sensibilidad calculada es de 0,14 IC95% (0,07-0,25) y una especificidad de 1.0 IC95% (0,94-1.00).

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 6.

4.5. Síntesis de la evidencia

Se encontró evidencia para dos anticuerpos: Anti-Mi2 y Anti-Jo1 utilizados de forma independiente.

La validez de Anti-Mi2 como herramienta diagnóstica en dermatomiositis está basada en los estudios de Targoff 1985, Seelig 1995 y Ghirardello 2010.

La validez de Anti-Jo1 como herramienta diagnóstica en dermatomiositis se soporta en los estudios de Ghirardello 2010, De Rooij 1989 y Nishikai 1998.

No se encontró evidencia que comparara anticuerpos específicamente con electromiografía. Tampoco se encontró evidencia de aceptabilidad o eventos adversos relacionados con la utilización de los anticuerpos. No se encontró evidencia para Anti-ARS, Anti-p155/p140, Anti-CADM-140, Anti-M8/NXP2, Anti-SRP y Anti-HMGCR como pruebas diagnósticas de dermatomiositis.

Validez diagnóstica de cualquier anticuerpo

Los resultados del uso de cualquier anticuerpo para el diagnóstico de dermatomiositis se derivan de cinco estudios incluidos con 601 participantes, de los cuales en 115 pacientes se conoció el diagnóstico de la entidad.

El uso de cualquier anticuerpo para el diagnóstico de dermatomiositis, obtuvo un rango de sensibilidad del 11 al 100 % y de especificidad del 45 al 100%. Cuando se estimaron las Razones de Verosimilitud (RV), el uso de esta tecnología obtuvo una RV positiva dentro del rango de 0.83 a 365.38 y una RV negativa en el rango de 1.20 a 0.04 con un Odd Ratio Diagnóstico (DOR) que osciló de 0.69 a 9475.00. Dada la existencia de heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios, no se consideró apropiado sintetizar la información mediante un estimador puntual (Anexo 7).

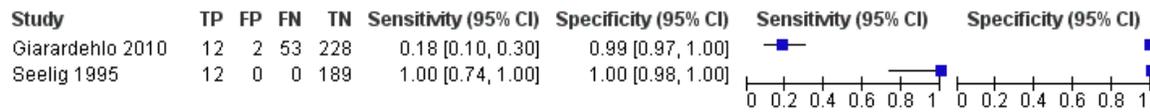
Validez diagnóstica de los anticuerpos Mi-2

Los resultados del uso del anticuerpo Mi-2 para el diagnóstico de dermatomiositis se derivan de dos estudios incluidos con 496 participantes, de los cuales en 75 se conoció el diagnóstico de la entidad.

El uso del anticuerpo Mi-2 obtuvo un rango de sensibilidad del 18 al 100 % y de especificidad del 99 al 100%. Cuando se estimaron las Razones de Verosimilitud (RV), el uso de esta tecnología obtuvo una RV positiva dentro del rango de 21.23 a 365.38 y una RV negativa en el rango de 0.82 a 0.04 con un DOR 25.81 a 9475.00. De esta forma, un resultado positivo para este anticuerpo incrementa la probabilidad de presentar la condición de interés en tanto que un resultado negativo, no permite descartar la presencia de la enfermedad. Dada

la existencia de heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios, no se consideró apropiado sintetizar la información mediante un estimador puntual (Anexo 13).

Figura 2. Sensibilidad y especificidad por estudio para los anticuerpos Mi-2.

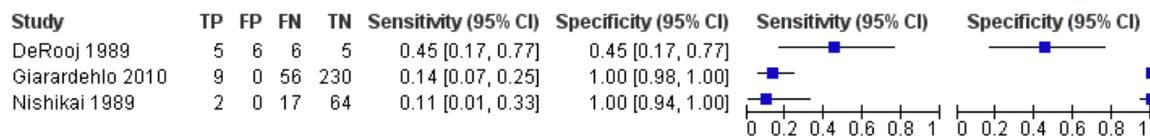


Validez diagnóstica de los anticuerpos Anti-Jo1

Los resultados del uso del anticuerpo Jo1 para el diagnóstico de dermatomiositis se derivan de tres estudios incluidos con 400 participantes, de los cuales en 92 se conoció el diagnóstico de la entidad.

El uso del anticuerpo Jo-1 obtuvo un rango de sensibilidad del 11 al 45 % y de especificidad del 45 al 100%. Cuando se estimaron las Razones de Verosimilitud (RV), el uso de esta tecnología obtuvo una RV positiva dentro del rango de 0.83 a 66.50 y una RV negativa en el rango de 0.86 a 1.20 con un DOR 0.69 a 77.51 lo que denota una baja capacidad discriminativa. Dada la existencia de heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios, no se consideró apropiado sintetizar la información mediante un estimador puntual (Anexo 13).

Figura 3. Sensibilidad y especificidad por estudio para los anticuerpos Anti-Jo1.



Cuadro 2. Resumen de los hallazgos.

¿Cuál es la validez diagnóstica del panel de anticuerpos específicos para miositis comparado con la biopsia muscular o electromiografía para confirmar el diagnóstico de dermatomiositis?

Población: en pacientes mayores de 16 años de edad con debilidad muscular proximal progresiva y simétrica de inicio subagudo o insidioso, acompañada o no de exantema o en quienes se tiene sospecha diagnóstica de dermatomiositis.
Tecnología de interés: evaluación clínica + cualquier anticuerpo para el diagnóstico de dermatomiositis
Comparador: evaluación clínica + Biopsia muscular y/o electromiografía.
Tipos de estudios: estudios de casos-controles (5).

Desenlace	Tipo de Evidencia	Resultado	Inicia GRADE	Riesgo de Sesgos	Calidad de la evidencia degradada por GRADE				Grado de Evidencia por Desenlace	Evaluación Global
					Consistencia	Aplicabilidad	Precisión	Sesgo de Publicación		
Sensibilidad (rango)	Diagnóstica	0.11 a 1.00	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○
Especificidad (rango)	Diagnóstica	0.45 a 1.00	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	0.83 a 365.38	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	1.20 a 0.04	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	0.69 a 9475.00	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	

Riesgo de sesgo: Muy serias limitaciones en los dominios de selección de los participantes, prueba índice y flujo tiempo.
Consistencia: Muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados. Heterogeneidad sustancial: $I^2 > 30\%$, Tau^2 mayor a cero o valor de p menor a 0.10 en la prueba de χ^2
Aplicabilidad: No serio.
Precisión: Muy serias limitaciones. Tamaño de muestra no optimo (601 participantes) y baja frecuencia de la enfermedad (0.19). Intervalo de confianza muy amplios alrededor del efecto estimado.
Sesgo de publicación: No detectado.

¿Cuál es la validez diagnóstica del panel de anticuerpos específicos para miositis comparado con la biopsia muscular o electromiografía para confirmar el diagnóstico de dermatomiositis?

Población: en pacientes mayores de 16 años de edad con debilidad muscular proximal progresiva y simétrica de inicio subagudo o insidioso, acompañada o no de exantema o en quienes se tiene sospecha diagnóstica de dermatomiositis.

Tecnología de interés: evaluación clínica + Anti-Jo1

Comparador: evaluación clínica + Biopsia muscular y/o electromiografía.

Tipos de estudios: estudios de casos-controles (3).

Desenlace	Tipo de Evidencia	Resultado	Inicia GRADE	Riesgo de Sesgos	Calidad de la evidencia degradada por GRADE				Grado de Evidencia por Desenlace	Evaluación Global
					Consistencia	Aplicabilidad	Precisión	Sesgo de Publicación		
Sensibilidad (rango)	Diagnóstica	0.11 a 0.45	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○
Especificidad (rango)	Diagnóstica	0.45 a 1.00	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	0.83 a 66.50	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	0.86 a 1.20	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	0.69 a 77.51	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	

Riesgo de sesgo: Muy serias limitaciones en los dominios de selección de los participantes, prueba índice y flujo tiempo.

Consistencia: Muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados. Heterogeneidad sustancial: $I^2 > 30\%$, Tau^2 mayor a cero o valor de p menor a 0.10 en la prueba de Chi^2

Aplicabilidad: No serio.

Precisión: Muy serias limitaciones. Tamaño de muestra no optimo (400 participantes) y baja frecuencia de la enfermedad (0.23). Intervalo de confianza muy amplios alrededor del efecto estimado.

Sesgo de publicación: No detectado.

¿Cuál es la validez diagnóstica del panel de anticuerpos específicos para miositis comparado con la biopsia muscular o electromiografía para confirmar el diagnóstico de dermatomiositis?

Población: en pacientes mayores de 16 años de edad con debilidad muscular proximal progresiva y simétrica de inicio subagudo o insidioso, acompañada o no de exantema o en quienes se tiene sospecha diagnóstica de dermatomiositis.

Tecnología de interés: evaluación clínica + Anti-Mi2

Comparador: evaluación clínica + Biopsia muscular y/o electromiografía.

Tipos de estudios: estudios de casos-controles (2).

Desenlace	Tipo de Evidencia	Resultado	Inicia GRADE	Riesgo de Sesgos	Calidad de la evidencia degradada por GRADE				Grado de Evidencia por Desenlace	Evaluación Global
					Consistencia	Aplicabilidad	Precisión	Sesgo de Publicación		
Sensibilidad (rango)	Diagnóstica	0.18 a 1.00	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○
Especificidad (rango)	Diagnóstica	0.99 a 1.00	Calidad Alta	-2	-2	0	0	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	21.23 a 365.38	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	0.82 a 0.04	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	
	Diagnóstica	25.81 a 9475.00	Calidad Alta	-2	-2	0	-2	0	Muy baja ⊕○○○	

Riesgo de sesgo: Muy serias limitaciones en los dominios de selección de los participantes, prueba índice y flujo tiempo.

Consistencia: Muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados. Heterogeneidad sustancial: $I^2 > 30\%$, Tau^2 mayor a cero o valor de p menor a 0.10 en la prueba de Chi^2

Aplicabilidad: No serio.

Precisión: Muy serias limitaciones. Tamaño de muestra no optimo (496 participantes) y baja frecuencia de la enfermedad (0.15). Intervalo de confianza muy amplios alrededor del efecto estimado.

Sesgo de publicación: No detectado.

5. Discusión

Se identificaron 3 estudios para la evaluación de Anti-Mi2 como herramienta diagnóstica de DM y tres estudios para Anti-Jo1. Se presenta de manera global una alta especificidad de la prueba pero muy baja sensibilidad lo cual concuerda con la revisión de Ghirardello del 2013 y las guías de detección de anticuerpos para enfermedades autoinmunes (USA).

La calidad metodológica de los estudios es muy baja. Existen algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. Primero, que no se encontraron estudios prospectivos del uso de anticuerpos específicos de miositis para el diagnóstico de la enfermedad. En su mayoría son estudios retrospectivos con el objeto de entender la relación entre las características clínicas de la enfermedad y el componente celular al cual se dirigen los anticuerpos. Todos estos estudios llevan un alto riesgo de sesgo.

Segundo, aún no hay una estandarización de las técnicas a emplear para la medición de los títulos de estos anticuerpos, tema que no fue evaluado aquí por estar fuera del alcance de este documento. La lectura de los artículos escogidos muestra que hay diferencias entre los resultados que presentan el uso de ELISA o de inmunoblot (1) o que no todas las técnicas son adecuadas para hacer la búsqueda de anticuerpos (4). Los kits son las mejores formas de detectar anticuerpos reduciendo el sesgo de detección.

Tercero, estas enfermedades parece tener una distribución que cambia según los grupos poblacionales. Hasta la fecha no hay estudios sobre la presencia de este anticuerpo específico en la población colombiana lo que hace que estos resultados tengan que interpretarse con cautela. Los estudios empleados en esta revisión incluyen en su mayoría población del hemisferio norte, que podría tener algunas características diferentes. Faltan estudios en Colombia para analizar el comportamiento de los anticuerpos asociados a DM en los diferentes grupos poblacionales colombianos.

El uso rutinario de anticuerpos específicos para miositis no parece tener una ventaja adicional en el diagnóstico de pacientes con este tipo de enfermedades debido a su alta correlación con la clínica. En los casos donde la clínica y otros exámenes de apoyo no precisen el diagnóstico, el médico especialista tratante puede acudir a su medición para poder complementar o clasificar mejor el caso que está evaluando. Por otro lado en un contexto como el colombiano es probable que el acceso a estas pruebas sea limitado por ser de uso poco frecuente. También es probable que los resultados de la prueba poco alteren la conducta terapéutica.

Para establecer el verdadero papel de la medición de anticuerpos específicos de miositis en la práctica clínica se requieren estudios prospectivos que comparen las diferentes alternativas de diagnóstico e idealmente el impacto que el diagnóstico acertado tuvo en la calidad de vida o tiempo de vida de la persona afectada. Los datos analizados tienen un alto riesgo de sesgo, pero apuntan a que el valor de la medición de anticuerpos Anti Mi-2 y Anti-Jo1 para el diagnóstico de DM debería reservarse para los casos en los cuales el médico

tratante se encuentre ante unos signos clínicos confusos y considere que la medición de anticuerpos beneficia al paciente.

Se necesitan estudios que utilicen kits de detección validados. En la actualidad esos kits y la detección de anticuerpos para DM se recomiendan para evaluar el pronóstico de la enfermedad cuando esta ya ha sido diagnosticada.

6. Conclusiones

La evidencia encontrada no es concluyente para demostrar la validez de los anticuerpos específicos para dermatomiositis anti-Mi2 y anti-Jo1 en el proceso diagnóstico de la enfermedad. La presencia de estos tiene una alta correlación con el cuadro clínico y para-clínico que presenta el paciente, lo que reduce su utilidad. La evidencia fue de baja calidad por limitaciones en el riesgo de sesgo, la precisión de los resultados y en la inconsistencia. A pesar de esto, no se considera que el uso de anticuerpos en el diagnóstico de esta entidad sea de utilidad en el uso rutinario y pueda usarse, por médicos con experiencia en el tema, en los casos en que la correcta aplicación de los criterios diagnósticos no lleven a un claro diagnóstico.

Referencias bibliográficas

1. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Current rheumatology reports*. 2013;15(6):1-10.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(21):1487-98.
3. Nava A, Orozco-Barocio G. Abordaje en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias. *Reumatología Clínica*. 2009;5:32-4.
4. Mastaglia F. Inflammatory muscle diseases. *Neurology India*. 2008;56(3):263.
5. Vázquez del Mercado Espinosa M, Arana Argaez V, Heron Petri M, Aguilar Arreola J. Alteraciones histológicas y moleculares en miopatías inflamatorias. *Reumatología Clínica*. 2009;5:20-2.
6. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet*. 2003;362(9388):971-82.
7. Cox S, Limaye V, Hill C, Blumbergs P, ROBERTS-THOMSON P. Idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic criteria, classification and epidemiological features. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(2):117-24.
8. Bohan A. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1975;292:344-7.
9. Targoff IN, Miller FW, Medsger Jr TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Current opinion in rheumatology*. 1997;9(6):527-35.
10. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>.
11. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. Chapter 11: Interpreting results and drawing conclusions. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.9*. The Cochrane Collaboration, 2013. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>.
12. Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362:971–82
13. Nirkko A, Rösler K, Hess C. Sensitivity and specificity of needle electromyography: a prospective study comparing automated interference pattern analysis with single motor unit potential analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995 Feb;97(1):1-10.

14. Tansley S, Betteridge Z, McHugh N. The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov;25(6):772-7.
15. Targoff, I. N., & Reichlin, M. (1985). The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism*, 28(7), 796-803.
16. Seelig, H. P., Moosbrugger, I., Ehrfeld, H., Fink, T., Renz, M., & Genth, E. (1995). The major dermatomyositis-specific mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation. *Arthritis & Rheumatism*, 38(10), 1389-1399.
17. Ghirardello A1, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S, Zen M, Vattedi GA, Lundberg IE, Doria A. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2370-4
18. De Rooij DJ1, Van de Putte LB, Habets WJ, Van Venrooij WJ. Marker antibodies in scleroderma and polymyositis: clinical associations. *Clin Rheumatol*. 1989 Jun;8(2):231-7.
19. Nishikai M1, Ohya K, Kosaka M, Akiya K, Tojo T. Anti-Jo-1 antibodies in polymyositis or dermatomyositis: evaluation by ELISA using recombinant fusion protein Jo-1 as antigen. *Br J Rheumatol*. 1998 Apr;37(4):357-61.
20. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, Doria A. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jun;15(6):335
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
22. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009 May;64(5):669-77.

Anexos

Anexo 1. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Un listado preliminar de desenlaces que fue identificado y priorizado por el equipo desarrollador siguiendo las recomendaciones de GRADE Working Group.

Desenlace	Calificación GRADE	Tipo de desenlace
Sensibilidad	9	Crítico
Especificidad	9	Crítico
Valor predictivo positivo	9	Crítico
Valor predictivo negativo	9	Crítico
Curva ROC	9	Crítico
Eventos adversos	9	Crítico
Aceptabilidad de los pacientes	9	Crítico

Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	22/07/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1 exp Dermatomyositis/ (6402) 2 dermatomyositi\$.tw. (6445) 3 dermatopolymyositi\$.tw. (96) 4 dermatomucomyositis.tw. (0) 5 (petges adj5 clegat adj5 syndrome).tw. (0) 6 poikilodermatomyositis.tw. (34) 7 (polymyositis adj5 arthropathica).tw. (0) 8 (wegner adj5 hepp adj5 unverricht adj5 disease).tw. (0) 9 exp Polymyositis/ (7519) 10 polymyositi\$.tw. (4810) 11 fibromyositis.tw. (19) 12 inomyositis.tw. (0) 13 (multiple adj1 myositi\$.tw. (14) 14 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (11053) 15 (anti adj1 synthetase\$.tw. (116) 16 'anti jo 1'.tw. (331) 17 'anti pl 7'.tw. (35) 18 'anti pl 12'.tw. (42) 19 'anti oj'.tw. (14) 20 'anti ej'.tw. (15) 21 'anti ks'.tw. (76) 22 'anti ha'.tw. (420) 23 'anti zo'.tw. (42) 24 'anti yrs'.tw. (1) 25 'anti srp'.tw. (73) 26 'anti mi 2'.tw. (56) 27 'anti cadm 140'.tw. (31) 28 'anti p155'.tw. (34)</p>

	<p>29 'anti p140'.tw. (15) 30 'anti mj'.tw. (11) 31 'anti pms1'.tw. (2) 32 'anti sae'.tw. (12) 33 'anti gp'.tw. (273) 34 exp Antibodies, Antinuclear/ (13184) 35 (antinuclear adj1 antibod\$.tw. (6273) 36 (antinuclear adj1 factor\$.tw. (699) 37 (musc\$ adj1 biops\$.tw. (11262) 38 exp Electromyography/ (68247) 39 electromyograph\$.tw. (31591) 40 (electric\$ adj1 myograph\$.tw. (8) 41 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 (104144) 42 14 and 41 (2121) 43 limit 42 to "reviews (maximizes specificity)" (13)</p>
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	13

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	22/07/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios diagnósticos
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1. 'dermatomyositis'/exp (11,179) #2. dermatomyositi*:ab,ti (8,477) #3. dermatopolymyositi*:ab,ti (117) #4. dermatomucomyositis:ab,ti (0) #5. 'petges clegat syndrome':ab,ti (0) #6. poikilodermatomyositis:ab,ti (41) #7. 'polymyositis arthropathica':ab,ti (0) #8. 'wegner hepp unverricht disease':ab,ti (0) #9. 'polymyositis'/exp (6,420) #10. polymyositi*:ab,ti (6,101) #11. fibromyositis:ab,ti (24) #12. inomyositis:ab,ti (0) #13. (multiple NEAR/1 myositi*):ab,ti (17) #14. OR/1-13 (16,409) #15. (anti NEAR/1 synthetase*):ab,ti (187) #16. 'anti jo 1':ab,ti (485) #17. 'anti pl 7':ab,ti (51) #18. 'anti pl 12':ab,ti (60) #19. 'anti oj':ab,ti (23) #20. 'anti ej':ab,ti (30) #21. 'anti ks':ab,ti (83) #22. 'anti ha':ab,ti (499) #23. 'anti zo':ab,ti (51) #24. 'anti yrs':ab,ti (3) #25. 'anti srp':ab,ti (115) #26. 'anti mi 2':ab,ti (81) #27. 'anti cadm 140':ab,ti (53) #28. 'anti p155':ab,ti (42) #29. 'anti p140':ab,ti (18) #30. 'anti mj':ab,ti (16) #31. 'anti pms1':ab,ti (3) #32. 'anti sae':ab,ti (13) #33. 'anti gp':ab,ti (310) #34. 'antinuclear antibody'/exp (18,079) #35. (antinuclear NEAR/1 antibod*):ab,ti (8,151)</p>

	<p>#36. (antinuclear NEAR/1 factor*):ab,ti (857)</p> <p>#37. 'muscle biopsy'/exp (26,648)</p> <p>#38. (musc* NEAR/1 biops*):ab,ti (13,969)</p> <p>#39. 'electromyography'/exp (63,609)</p> <p>#40. electromyograph* :ab,ti (36,354)</p> <p>#41. (electric* NEAR/1 myograph*):ab,ti (9)</p> <p>#42. OR/15-41 (123,283)</p> <p>#43. #14 AND #42 (4,008)</p> <p>#44. #43 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) (23)</p>
# de referencias identificadas	23
# de referencias sin duplicados	23

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva
-------------------------	-------

Base de datos	The Cochrane Library (CLIB)
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	22/07/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees (34)</p> <p>#2 dermatomyositi*:ti,ab (65)</p> <p>#3 dermatopolymyositi*:ti,ab (0)</p> <p>#4 dermatomucomyositis:ti,ab (0)</p> <p>#5 poikilodermatomyositis:ti,ab (0)</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Polymyositis] explode all trees (38)</p> <p>#7 polymyositi*:ti,ab (46)</p> <p>#8 fibromyositis:ti,ab (3)</p> <p>#9 (multiple near/1 myositi*):ti,ab (0)</p> <p>#10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 (84)</p> <p>#11 (anti near/1 synthetase*):ti,ab (0)</p> <p>#12 'anti jo 1':ti,ab (175)</p> <p>#13 'anti pl 7':ti,ab (180)</p> <p>#14 'anti pl 12':ti,ab (176)</p> <p>#15 'anti oj':ti,ab (1)</p> <p>#16 'anti ej':ti,ab (2)</p> <p>#17 'anti ks':ti,ab (19)</p> <p>#18 'anti ha':ti,ab (87)</p> <p>#19 'anti zo':ti,ab (1)</p> <p>#20 'anti yrs':ti,ab (156)</p> <p>#21 'anti srp':ti,ab (165)</p> <p>#22 'anti mi 2':ti,ab (427)</p> <p>#23 'anti cadm 140':ti,ab (0)</p> <p>#24 'anti p155':ti,ab (1)</p> <p>#25 'anti p140':ti,ab (0)</p> <p>#26 'anti mj':ti,ab (25)</p> <p>#27 'anti pms1':ti,ab (1)</p> <p>#28 'anti sae':ti,ab (41)</p> <p>#29 'anti gp':ti,ab (114)</p> <p>#30 MeSH descriptor: [Antibodies, Antinuclear] explode all Trees (89)</p> <p>#31 (antinuclear near/1 antibod*):ti,ab (72)</p> <p>#32 (antinuclear near/1 factor*):ti,ab (6)</p>

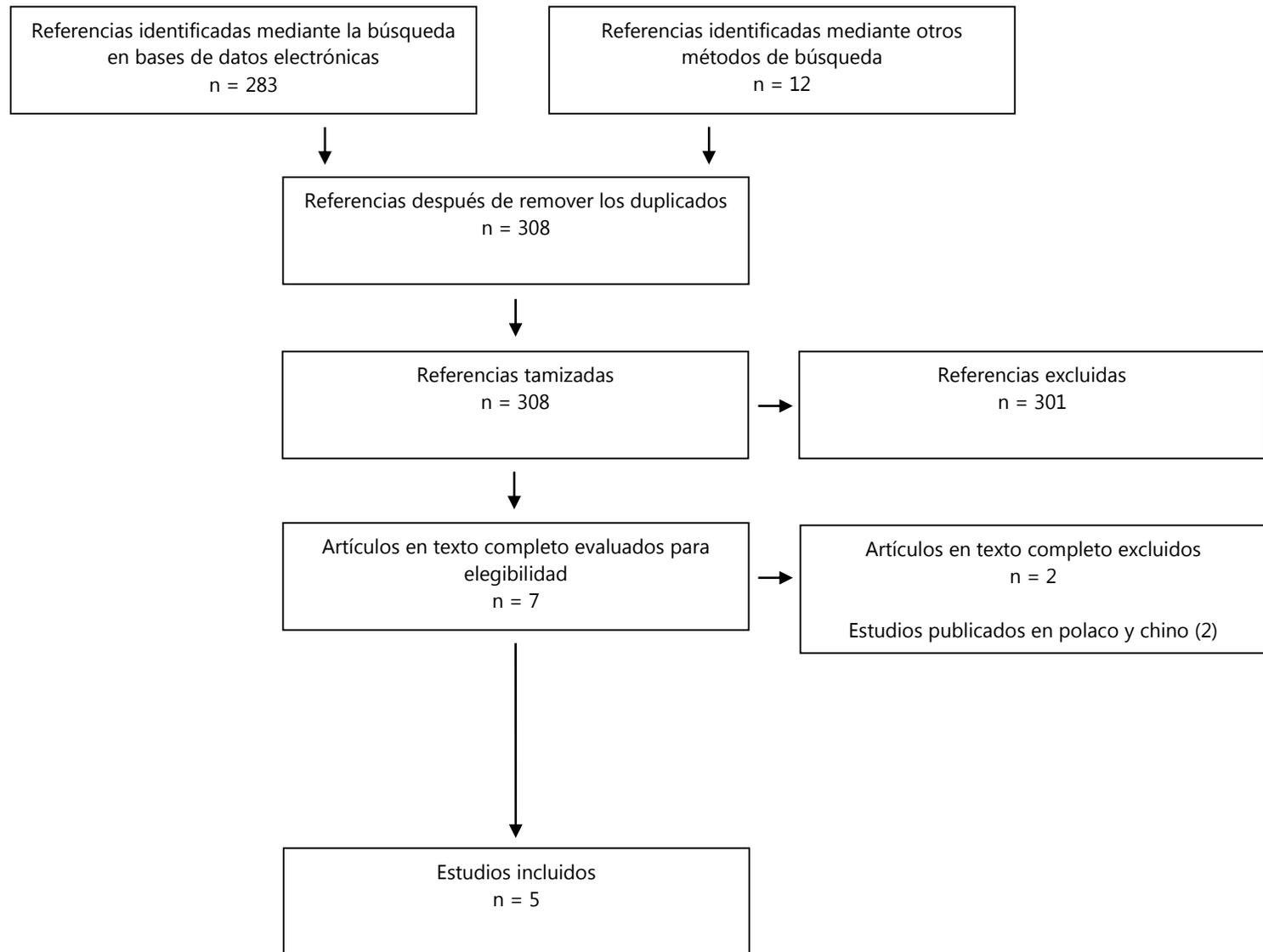
	<p>#33 (musc* near/1 biops*):ti,ab (572)</p> <p>#34 MeSH descriptor: [Electromyography] explode all trees (2554)</p> <p>#35 electromyograph*:ti,ab (1999)</p> <p>#36 (electric* near/1 myograph*):ti,ab (0)</p> <p>#37 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 (5598)</p> <p>#38 #10 and #37 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (2)</p>
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Anexo 3. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Resultados para Septiembre 2014.

#	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones	Indicación	Titular del registro
1	INVIMA 2006RD- 0000111	9. JO-1 ELISA KIT	DETECCION DE ANTI-Jo1	DETECCION DE ANTI- Jo1	ANNAR DIAGNOSTICA IMPORT SA
2	INVIMA 2006RD- 0000288	7. JO-1	DETECCION DE ANTI-Jo1	DETECCION DE ANTI- Jo1	QUIMIOLAB SA
3	INVIMA 2006RD- 0000436	ALEGRIA ANTIJo1 GMBH	DETECCION DE ANTI-Jo1	DETECCION DE ANTI- Jo1	BIOSCIENCES SAS
4	INVIMA 2006RD- 0001133	9. JO-1 DIESSE	DETECCION DE ANTI-Jo1	DETECCION DE ANTI- Jo1	LABCARE DE COLOMBIA
5	INVIMA 2006RD- 0001465	9. ELISA JO-1 WELL	DETECCION DE ANTI-Jo1	DETECCION DE ANTI- Jo1	ROPSHOHN THERAPEUTICS

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Targoff, I. N., & Reichlin, M. (1985). The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism*, 28(7), 796-803.

Seelig, H. P., Moosbrugger, I., Ehrfeld, H., Fink, T., Renz, M., & Genth, E. (1995). The major dermatomyositis-specific mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation. *Arthritis & Rheumatism*, 38(10), 1389-1399.

Ghirardello A1, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S, Zen M, VatteMI GA, Lundberg IE, Doria A. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2370-4.

De Rooij DJ1, Van de Putte LB, Habets WJ, Van Venrooij WJ. Marker antibodies in scleroderma and polymyositis: clinical associations. *Clin Rheumatol*. 1989 Jun;8(2):231-7.

Nishikai M1, Ohya K, Kosaka M, Akiya K, Tojo T. Anti-Jo-1 antibodies in polymyositis or dermatomyositis: evaluation by ELISA using recombinant fusion protein Jo-1 as antigen. *Br J Rheumatol*. 1998 Apr;37(4):357-61.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Kowalska-Oledzka E, Jarzabek-Chorzelska M, Kolacinska-Strasz Z. Anti-MI-2 antibody as a specific marker of dermatomyositis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 1995;29(5):703-11.
Razón: estudio publicado en polaco.

Liu F, Pu CQ, Shi XB. Expression of myositis specific autoantibodies in polymyositis/dematomyositis and other neuromuscular diseases *Journal of Clinical Neurology (China)*. 1993;1(3):219-220.
Razón: estudio publicado en chino.

Anexo 7. Características de los estudios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación.

Seelig 1995	
Diseño	Casos y controles
Población	Pacientes con enfermedad autoinmune y presencia de ANAs en el suero (n=901) Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico - LES- (n=94) Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide - AR- (n=30) Pacientes con DM bien documentada (n=12)
Lugar	Institute of Immunology and Medical Genetics, Alemania
Comparaciones	Pacientes con DM documentada vs. Pacientes con enfermedad autoinmune y ANAs(+), Pacientes con LES, Pacientes con AR, Personas sin evidencia de anticuerpos autoinmunes en el suero
Interpretación de las pruebas	Por parte del investigador. No se menciona si hubo cegamiento del diagnóstico del paciente al que pertenecía el suero estudiado.
Desenlaces	Presencia de DM
Tamaño de muestra	DM 12 ANAs(+) 901 LES 94 AR 30 Sin anticuerpos autoinmunes 189
Fuentes de financiación	Ministerio de Ciencia y Tecnología, Alemania
Resultados	El promedio de anti Mi-2 en pacientes con DM fue de 1.52 con SD de 0.56. En 11 de los 12 (91.7%) sueros de pacientes con DM el valor de anticuerpos fue positivo y en un solo caso negativo. En este único caso la prueba fue negativa por ELISA pero positiva por inmunoblot. Todos los casos de DM presentaron Anti-Mi2 y los controles no presentaron prueba positiva.

Targoff 1985	
Diseño	Casos y controles
Población	Pacientes con diagnóstico de PM o DM agrupados así: PM, DM, DM juvenil o PM con solapamiento (n=139) Pacientes con diagnóstico de LES, AR o Esclerosis Sistémica Progresiva -ESP- (n=93) Personas sin enfermedad autoinmune (n=93)
Lugar	Veterans Administration Medical Center, University of Oklahoma-Arthritis and Immunology Program y Oklahoma Medical Research Foundation, EE.UU.
Comparaciones	Pacientes con PM o DM vs. Pacientes con enfermedad autoinmune, Pacientes sin enfermedad autoinmune
Interpretación de las pruebas	Por parte del investigador. No se menciona si hubo cegamiento del diagnóstico del paciente al que pertenecía el suero estudiado.
Desenlaces	Presencia de DM
Tamaño de muestra	PM o DM 139 Enfermedad autoinmune 93 Sin enfermedad autoinmune 93
Fuentes de financiación	NIH Grant and Veterans Administration Medical Center, EEUU
Resultados	Se encontró que 21 de los pacientes con MII (15%), 15 con enfermedad autoinmune (16.1%) y 2 personas sin enfermedad autoinmune (2.2%). La presencia de bajos títulos de anticuerpos anti Mi-2 en otras enfermedades autoinmunes y en población sin este tipo de enfermedades está aún por esclarecer. El 22.2% de los pacientes con DM tenían títulos por encima de 400 unidades ELISA y el 14.3% de los pacientes con DM juvenil tenía títulos por encima de este valor.

Ghirardello 2010	
Diseño	Casos y controles
Población	Pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado a través de los criterios de Bonham. Edad media: 49.3 años, Ratio mujeres a hombres: 3.2:1
Lugar	División de Reumatología de la Universidad de Padova en Italia y Unidad de Reumatología de la Universidad de Karolinska en Suecia.
Comparaciones	Participantes sanos pareados por edad y género y participantes con varias enfermedades incluyendo distrofias musculares, miopatías no autoinmunes.
Interpretación de las pruebas	Por parte del investigador. No se menciona si hubo cegamiento del diagnóstico del paciente al que pertenecía el suero estudiado.
Desenlaces	Presencia de DM
Tamaño de muestra	65 pacientes con DM, 50 controles sanos y 180 controles con otras enfermedades autoinmunes.
Fuentes de financiación	Ministerio Italiano de Salud
Resultados	El 18% de los pacientes con dermatomiositis presentan Anti-mi2 en suero. La especificidad para anti-Jo1 fue del 100% utilizando un kit comercial. 94% utilizando pruebas de laboratorio "caseras".

De Rooij 1989	
Diseño	Casos y controles
Población	Pacientes con esclerosis sistémica progresiva y DM diagnosticados entre 1979 y 1986 y que cumplieran los 5 criterios de Bonham. Se excluyeron pacientes con co-morbilidades y anomalías en los resultados de la biopsia o la electromiografía.
Lugar	Departamento de Reumatología y Medicina Interna del Hospital Universitario St. Radbound, Nijmegen, Suecia.
Comparaciones	Pacientes con DM documentada Personas sin evidencia de anticuerpos autoinmunes en el suero
Interpretación de las pruebas	
Desenlaces	Presencia de DM
Tamaño de muestra	45 participantes, 11 de ellos con dermatomiositis
Fuentes de financiación	Liga contra el Reumatismo
Resultados	El 80% de los participantes con DM fueron mujeres. El 45% de los participantes con dermatomiositis presentaron prueba positiva de Anti-Jo1 $p > 0.05$. No se reportaron eventos adversos a las pruebas ni información de aceptabilidad. Se reportó que los pacientes con DM con Anti-Jo1 positivo presentaron artritis $p < 0.05$
Conclusiones	No se presentó asociación entre DM y la presencia de Anti-Jo1.

Ghirardello 2010	
Diseño	Casos y controles

Población	Pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado a través de los criterios de Bonham. Edad media: 49.3 años, Ratio mujeres a hombres: 3.2:1
Lugar	División de Reumatología de la Universidad de Padova en Italia y Unidad de Reumatología de la Universidad de Karolinska en Suecia.
Comparaciones	Participantes sanos pareados por edad y género y participantes con varias enfermedades incluyendo distrofias musculares, miopatías no autoinmunes.
Interpretación de las pruebas	Por parte del investigador. No se menciona si hubo cegamiento del diagnóstico del paciente al que pertenecía el suero estudiado.
Desenlaces	Presencia de DM
Tamaño de muestra	64 controles pareados y 19 casos con DM
Fuentes de financiación	Ministerio Italiano de Salud
Resultados	Entre el 6 y 9% de los pacientes con dermatomiositis presentan Anti-Jo1 en suero. La especificidad para anti-Jo1 fue del 100% utilizando un kit comercial. 96% utilizando pruebas de laboratorio "caseras".
Conclusiones	La forma de detección de los anticuerpos influye las características operativas de las pruebas. La frecuencia de Anti-Jo1 está dentro del marco de lo reportado por otros estudios.

Nishikai 1989

Diseño	Casos y controles
--------	-------------------

Población	Pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado a través de los criterios de Bonham. 19 hombres y 45 mujeres entre los 15 y 85 años.
Lugar	65 pacientes con DM, 50 controles sanos y 180 controles con otras enfermedades autoinmunes.
Comparaciones	230 controles: sanos y con otras enfermedades.
Interpretación de las pruebas	Por parte del investigador. No se menciona si hubo cegamiento del diagnóstico del paciente al que pertenecía el suero estudiado.
Desenlaces	Presencia de DM
Tamaño de muestra	63 participantes
Fuentes de financiación	Ministerio de Japón
Resultados	La sensibilidad de la prueba de Ant-Jo1 en pacientes con DM es del 18,8%. La especificidad de la prueba es del 100%.
Conclusiones	La forma de detección de los anticuerpos influye las características operativas de las pruebas.

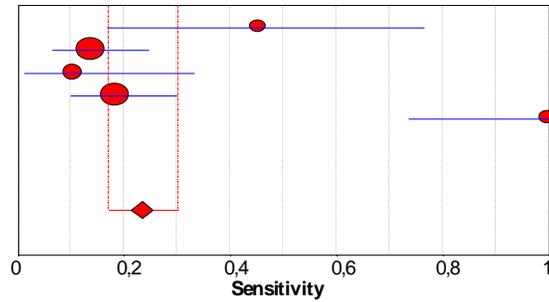
Anexo 8. Calidad de los estudios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (QUADAS-2).

			Targoff 1985	Seelig 1995	De Rooij 1989	Ghirardello 2010	Nishikai 1989
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	No	No claro	No claro	Si	No claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No	No	No	No	No
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	No	No	No claro	Si	No claro
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Alto	Alto	Alto	No claro	Alto
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No claro	No claro	No claro	No claro	No
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No	No	No	Si	No
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Si	Si	Si	Si	Si
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

			Targoff 1985	Seelig 1995	De Rooij 1989	Ghirardello 2010	Nishikai 1989
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No	No	No	No	No
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgo	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	No	No	No	Si	No
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	No claro	No claro	Si	Si	No claro
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto

Anexo 9. Análisis estadístico.

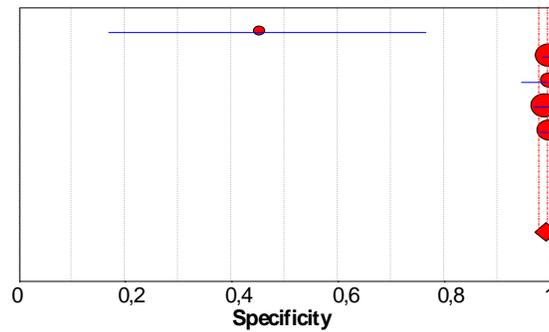
Análisis 1. Cualquier anticuerpo para el diagnóstico de dermatomiositis.



Sensitivity(95% CI)

DeRoos	0,45	(0,17 - 0,77)
Giaradehlo	0,14	(0,07 - 0,25)
Nishikai	0,11	(0,01 - 0,33)
Giaradehlo	0,18	(0,10 - 0,30)
Seelig	1,00	(0,74 - 1,00)

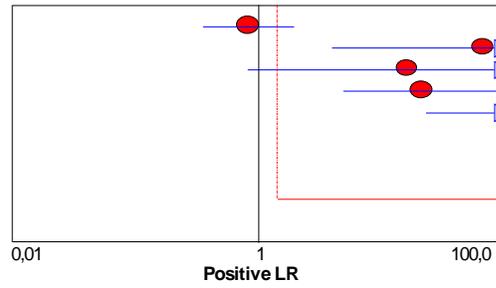
Chi-square = 44,16; df = 4 (p = 0,0000)
Inconsistency (I-square) = 90,9 %



Specificity(95% CI)

DeRoos	0,45	(0,17 - 0,77)
Giaradehlo	1,00	(0,98 - 1,00)
Nishikai	1,00	(0,94 - 1,00)
Giaradehlo	0,99	(0,97 - 1,00)
Seelig	1,00	(0,98 - 1,00)

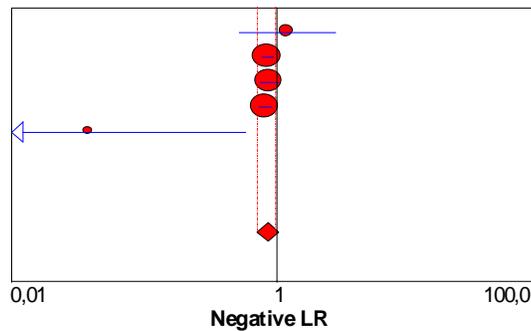
Chi-square = 49,88; df = 4 (p = 0,0000)
Inconsistency (I-square) = 92,0 %



Positive LR (95% CI)

DeRoos	0,83	(0,36 - 1,94)
Giarardhlo	66,50	(3,92 - 1.127,59)
Nishikai	16,25	(0,81 - 324,67)
Giarardhlo	21,23	(4,87 - 92,47)
Seelig	365,38	(22,89 - 5.832,79)

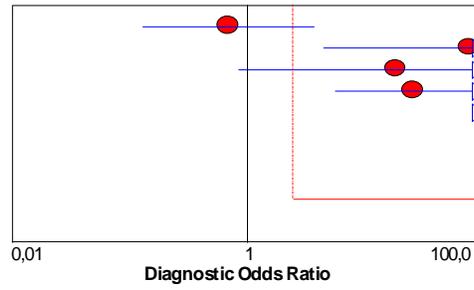
Cochran-Q = 40,64; df = 4 (p = 0,0000)
Inconsistency (I-square) = 90,2 %
Tau-squared = 7,7265



Negative LR (95% CI)

DeRoos	1,20	(0,52 - 2,79)
Giarardhlo	0,86	(0,78 - 0,95)
Nishikai	0,88	(0,75 - 1,04)
Giarardhlo	0,82	(0,73 - 0,92)
Seelig	0,04	(0,00 - 0,58)

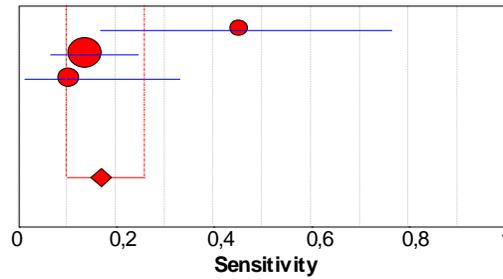
Cochran-Q = 12,51; df = 4 (p = 0,0139)
Inconsistency (I-square) = 68,0 %
Tau-squared = 0,0167



	Diagnostic OR (95% CI)
DeRoos	0,69 (0,13 - 3,72)
Giaradehlo	77,51 (4,45 - 1.351,70)
Nishikai	18,43 (0,85 - 401,77)
Giaradehlo	25,81 (5,61 - 118,78)
Seelig	9.475,00 (180,35 - 497.781,64)

Cochran-Q = 24,75; df = 4 (p = 0,0001)
 Inconsistency (I-square) = 83,8 %
 Tau-squared = 7,1157

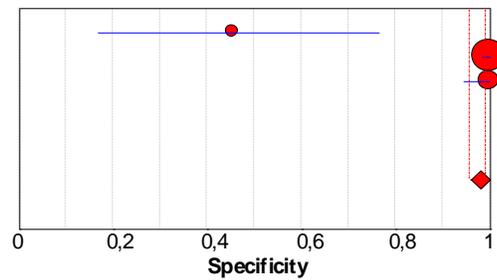
Análisis 2. Anti-Jo1 para el diagnóstico de dermatomiositis.



Sensitivity(95% CI)

DeRoos	0,45	(0,17 - 0,77)
Giarardello	0,14	(0,07 - 0,25)
Nishikai	0,11	(0,01 - 0,33)

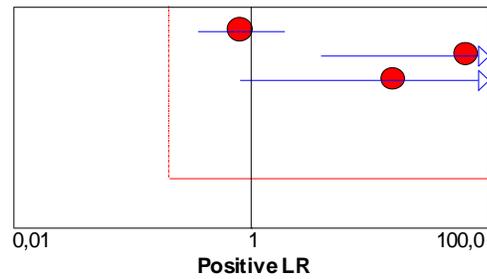
Chi-square = 5,92; df = 2 (p = 0,0519)
Inconsistency (I-square) = 66,2 %



Specificity(95% CI)

DeRoos	0,45	(0,17 - 0,77)
Giarardello	1,00	(0,98 - 1,00)
Nishikai	1,00	(0,94 - 1,00)

Chi-square = 43,87; df = 2 (p = 0,0000)
Inconsistency (I-square) = 95,4 %



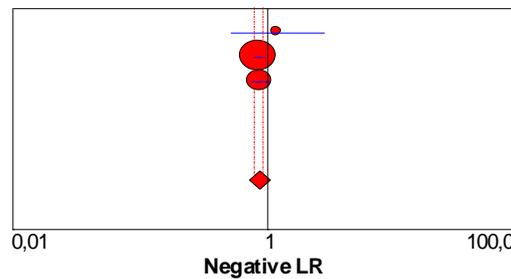
Positive LR (95% CI)

DeRooj	0,83	(0,36 - 1,94)
Giarardhlo	66,50	(3,92 - 1.127,59)
Nishikai	16,25	(0,81 - 324,67)

Cochran-Q = 16,81; df = 2 (p = 0,0002)

Inconsistency (I-square) = 88,1 %

Tau-squared = 9,1453



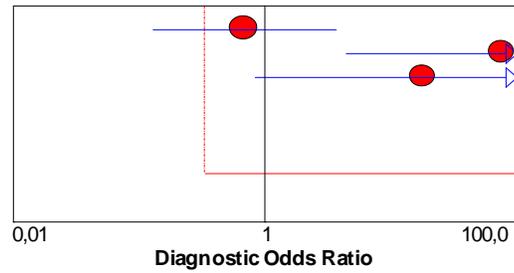
Negative LR (95% CI)

DeRooj	1,20	(0,52 - 2,79)
Giarardhlo	0,86	(0,78 - 0,95)
Nishikai	0,88	(0,75 - 1,04)

Cochran-Q = 0,71; df = 2 (p = 0,7024)

Inconsistency (I-square) = 0,0 %

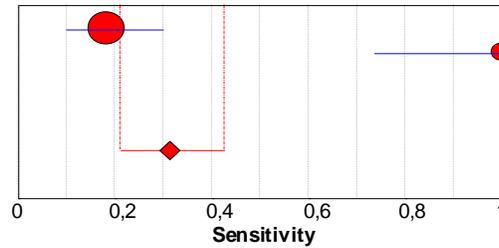
Tau-squared = 0,0000



Diagnostic OR (95% CI)

DeRoos	0,69	(0,13 - 3,72)
Giarardello	77,51	(4,45 - 1.351,70)
Nishikai	18,43	(0,85 - 401,77)
Cochran-Q = 9,79; df = 2 (p = 0,0075)		
Inconsistency (I-square) = 79,6 %		
Tau-squared = 6,3058		

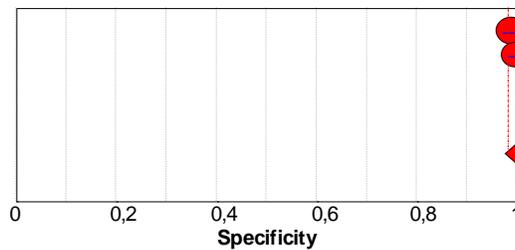
Análisis 3. Anti Mi-2 para el diagnóstico de dermatomiositis.



Sensitivity(95% CI)

Giaradehlo	0,18	(0,10 - 0,30)
Seelig	1,00	(0,74 - 1,00)

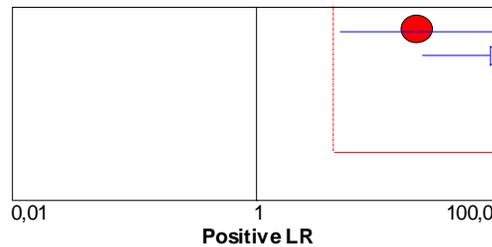
Chi-square = 33,37; df = 1 (p = 0,0000)
Inconsistency (I-square) = 97,0 %



Specificity(95% CI)

Giaradehlo	0,99	(0,97 - 1,00)
Seelig	1,00	(0,98 - 1,00)

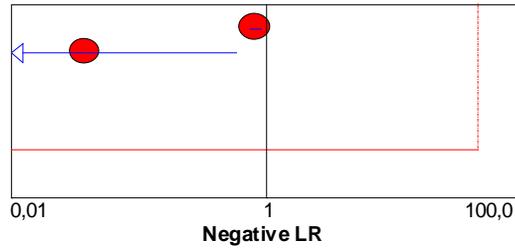
Chi-square = 2,41; df = 1 (p = 0,1208)
Inconsistency (I-square) = 58,5 %



Positive LR (95% CI)

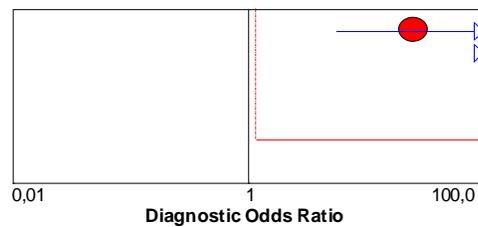
Giaradehlo	21,23	(4,87 - 92,47)
Seelig	365,38	(22,89 - 5.832,79)

Cochran-Q = 3,19; df = 1 (p = 0,0740)
Inconsistency (I-square) = 68,7 %
Tau-squared = 2,8062



Negative LR (95% CI)

Giaradehlo	0,82	(0,73 - 0,92)
Seelig	0,04	(0,00 - 0,58)
Cochran-Q = 16,24; df = 1 (p = 0,0001)		
Inconsistency (I-square) = 93,8 %		
Tau-squared = 14,6776		



Diagnostic OR (95% CI)

Giaradehlo	25,81	(5,61 - 118,78)
Seelig	9.475,00	(180,35 - 497.781,64)
Cochran-Q = 7,44; df = 1 (p = 0,0064)		
Inconsistency (I-square) = 86,6 %		
Tau-squared = 15,1022		



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

 Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](#)

 ietscolombia.blogspot.com

 [@ietscolombia](#)
