



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Utilidad de la identificación de los anticuerpos
contra receptores de acetil colina para el
diagnóstico de Miastenia Gravis**

Reporte N° 142

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Ángela Viviana Pérez Gómez. (AP). Medica Cirujana. Especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, Especialista en Epidemiología General, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Laura Catalina Prieto (LP). Medica Cirujana. Especialista en Epidemiología Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Sergio Ramírez, neurólogo, Vicepresidente Asociación Colombiana de Neurología.

Armando Noriega, paciente, Representante Legal Asociación Colombiana de Miastenia Gravis

Ángela Cháves, odontóloga, Presidenta de la Federación Colombiana de Enfermedades Raras

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Lorena Cañón, por su apoyo en el control de calidad en la extracción de datos, y a Susan Moncayo y Edelberto Gómez por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

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

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar 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:

Pérez AV, Prieto LC, Ramírez S, Noriega A, Chávez A. Utilidad de la identificación de los anticuerpos contra receptores de acetil colina para el diagnóstico de Miastenia Gravis. Reporte N° 142. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 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

Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnología de interés.....	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnología en salud de interés.....	13
2. Pregunta de evaluación.....	14
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación.....	14
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	15
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	16
3. Metodología.....	16
3.1. Criterios de elegibilidad.....	17
3.2. Búsqueda de evidencia.....	19
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	20
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	21
3.6. Análisis estadístico.....	21
4. Resultados.....	21
4.1. Búsqueda de evidencia.....	21
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
4.3. Descripción de los estudios.....	22
4.4. Síntesis de la evidencia.....	22
4.5. Validez y utilidad de los AChR-ab.....	22
5. Discusión.....	25
6. Conclusiones.....	27
Referencias bibliográficas.....	28
Anexos.....	30
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	30
Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	34
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	35
Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	35

Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	37
Anexo 6. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2)	39
Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	42
Anexo 8. Características de los estudios primarios de validez diagnóstica o de concordancia de pruebas diagnósticas incluidos en la síntesis de evidencia.	43

Resumen ejecutivo

Introducción: la Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune, caracteriza por debilidad y fatiga muscular, es fluctuante en su sintomatología, aunado a ello existen dos formas generales de Miastenia, la presentación ocular y la generalizada. No todos los pacientes son seropositivos a la identificación de anticuerpos contra receptores de acetil colina (AChR-ab), estas características hacen que la confirmación diagnóstica sea un reto clínico, y se consideren diferentes pruebas diagnósticas.

Objetivo: realizar una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez y utilidad de la identificación de AChR-ab para el diagnóstico de Miastenia Gravis.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, LILACS y Google, sin restricciones de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio. Las búsquedas electrónicas fueron hechas en septiembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad predefinidos. Las características y hallazgos de los estudios fueron extraídos a partir de las publicaciones originales. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: Se identificó una revisión sistemática de análisis descriptivo que evalúa la identificación de AChR-ab, SFEMG, RNS, comparados con el diagnóstico clínico, de calidad media, con una calidad individual de los estudios baja predominantemente, también se identificaron dos estudios primarios de tipo cohortes prospectiva que evaluaron la misma comparación y uno de ellos (1992) comparó los diferentes test en pacientes con un resultado previo negativo, para estos estudios el riesgo global de sesgo fue bajo.

La identificación de AChR-ab comparado con el diagnóstico clínico (características clínicas y prueba de respuesta a colinesterásicos) presenta una buena sensibilidad y especificidad, que se encuentra en los siguientes rangos para MG 0.90 -0.96 y 0.99 respectivamente; para MO una sensibilidad y especificidad de 0.44-0.66 y 0.98 -0.99 respectivamente.

La sensibilidad y especificidad reportada para la SFEMG comparada con diagnóstico clínico (características clínicas y prueba de respuesta a colinesterásicos), se encuentra en los rangos de 86% - 93% y 63% - 83%, respectivamente, reportados para MO y Miastenia. Se evidencia en la literatura variabilidad en la sensibilidad y especificidad, derivada del tipo de musculo y el electrodo usado, lo anterior no permitió realizar análisis combinados del efecto dada la alta heterogeneidad entre los estudios primarios.

En el caso de la RNS, la sensibilidad y la especificidad se encuentran en los siguientes rangos, para MO 29% a 77% y 94%, y para MG 79% a 80% y 97%, para MO el rango es amplio debido a la alta heterogeneidad entre los estudios.

En el caso de pacientes seronegativos (AChR-ab negativos), se reporta una sensibilidad para la SFEMG de 97% y para RNS de 66%.

Cuando los pacientes son positivos ante la identificación de AChR-ab, la sensibilidad de la SFEMG y la RNS disminuye a 80% y 61% respectivamente.

No se encontraron estudios que reportaran la sensibilidad y especificidad de otros anticuerpos como: MuSK, anti RLP4 y receptores de sodio.

Conclusiones: en pacientes con sospecha de Miastenia Gravis, la identificación de AChR-ab tiene una buena sensibilidad y especificidad, especialmente para los casos de Miastenia Generalizada. La electromiografía de fibra unitaria (SFEMG) reportó mejores rangos de sensibilidad y especificidad que la identificación de AChR-ab y la estimulación repetitiva del nervio (RNS), cuando se comparan con diagnóstico clínico. En el caso de pacientes seronegativos (AChR-ab negativos), la SFEMG, tuvo la mejor sensibilidad. No se encontraron estudios que reportaran la sensibilidad y especificidad de otros anticuerpos como: MuSK, anti RLP4 y receptores de sodio.

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/utilidad diagnóstica, entre las cuales se encuentra la determinación de anticuerpos contra receptores de acetil colina (AChR-ab) para el diagnóstico de Miastenia Gravis. En particular, esta evaluación 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 Miastenia Gravis es una enfermedad poco frecuente, considerada un desorden neuromuscular autoinmune que afecta la unión neuromuscular del musculo esquelético. Aún se desconoce cuál es el estímulo antigénico. Existen tres mecanismos mediante los cuales ocurre la enfermedad: degradación acelerada de los receptores de acetil colina, bloqueo de los receptores mediado por anticuerpos y daño secundario de la unión neuromuscular. (6)

Las Miastenia Gravis se clasifica según la clasificación de Osserman en: Miastenia ocular, Miastenia generalizada forma leve, moderada y severa, y crisis miastenia. Los síntomas de los pacientes pueden iniciar con diplopía y ptosis palpebral, en el caso de Miastenia ocular, también pueden presentar disfonía, disfagia, y en los casos más severos compromiso de músculos respiratorios. En los casos de miastenia generalizada, los pacientes presentan fatiga y debilidad que empeora con la con la actividad repetitiva.(6)

Para realizar el diagnóstico de miastenia gravis, se consideran diferentes pruebas como: prueba de tensilon, test de estimulación repetitiva, test de fibra única y anticuerpos contra receptores de acetil colina (6). Se considera que el diagnóstico es un reto clínico, dadas las características fluctuantes de la enfermedad(7).

Esta enfermedad presenta dos picos de incidencia, el primero entre la segunda y tercera década de la vida, y el segundo entre la sexta y séptima década. Se estima una prevalencia de 0.5 a 5 por 100.000 habitantes, y una incidencia de 125 casos por millón (6). En Colombia la prevalencia estimada de miastenia gravis en la población de Antioquia fue de 27.7 por millón de habitantes, con una razón H:M 1:3 (8). El 75 % de las personas cursan con alteraciones tímicas; en relación con los anticuerpos contra acetil colina, se estima que el 85% de los pacientes presentan elevación de estos (6).

En esta evaluación de tecnología se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez y utilidad de la identificación de AChR-ab para el diagnóstico de Miastenia Gravis. 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 ordinaria del año 2015.

1. Condición de salud y tecnología de interés

1.1. Condición de salud de interés

La Miastenia Gravis (M) es una enfermedad autoinmune, de la placa motora, caracterizada por debilidad y fatiga muscular, y fue descrita por primera vez en 1672, por el médico Thomas Willis. El fundamento de esta enfermedad es autoinmune, ya que se caracteriza por la producción de anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetil colina en el musculo estriado (8).

Esta es una enfermedad rara, cuya prevalencia se ha estimado en varios reportes en un rango de 27 a 400 casos por millón de habitantes (6, 8, 9), con una mayor prevalencia en las mujeres y en adultos mayores. La incidencia anual se ha estimado en 0.25 y 2 por 100.000 habitantes, incidencia que varía de acuerdo a la edad y al sexo. Se considera que esta enfermedad presenta dos picos, el primero se presenta entre la segunda y tercera década de la vida, que afecta principalmente a las mujeres y el segundo entre la sexta y séptima, que afecta principalmente a los hombres (6, 8). En Colombia de acuerdo a un estudio realizado en la población de Antioquia, se estima una prevalencia de 27.7 por millón de habitantes, con una razón H:M de 1:3 (8).

De acuerdo a los datos de SISPRO, el número de casos nuevos diagnosticados por año es (cuadro 1):

Cuadro 1 Nuevos casos diagnosticados según RIPS- SIPRO

CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
G700 - MIASTENIA GRAVIS	1.157	726	720	723	305	3.631

RIPS: Registro Individual de Prestación de Servicios de salud

En la miastenia se presenta una reducción de los AChR presentes en las uniones neuromusculares, lo que afecta la contracción muscular. El número reducido de estos receptores, produce potenciales de menor amplitud que son incapaces de desencadenar un potencial de acción en todas las fibras (8).

Esta enfermedad ha sido considerada autoinmune, de acuerdo a los siguientes criterios: presencia de anticuerpos, los anticuerpos interactúan con su objetivo, la transferencia pasiva de anticuerpos produce signos y síntomas característicos de la enfermedad, la inmunización con antígeno produce un modelo de enfermedad y por último, la reducción del nivel de anticuerpos se relaciona con una disminución en la gravedad (8).

Se ha propuesto una relación entre esta patología y enfermedad del timo, derivado del importante papel que tienen los linfocitos en la Miastenia. Una gran proporción de pacientes con Miastenia, presenta anomalías del Timo, se ha observado que el 70% de los pacientes tienen hiperplasia folicular, 15% timomas y el resto tiene timos histológicamente normales (8).

Los síntomas de la Miastenia en general son, debilidad muscular que se empeora con el ejercicio, y mejora con el reposo. En la mayoría de los pacientes, se puede presentar de forma temprana diplopía y ptosis, la afectación exclusiva de los músculos extraoculares y palpebrales se produce en aproximadamente el 15% de los casos, y se denomina Miastenia Ocular (MO). Se puede también ver afectada la musculatura facial y bulbar, lo que produce dificultad para masticar y tragar. Cuando además de afectar los músculos extraoculares y palpebrales, se afectan las extremidades, músculos del cuello y diafragma, se denomina Miastenia Generalizada (MG), la cual se observa en el 85% de los pacientes. Cuando se afecta el diafragma, el paciente requiere asistencia ventilatoria mecánica, y es denominado entonces crisis miasténica (8).

La Miastenia, puede clasificarse en seropositiva o seronegativa, dependiendo de la presencia o no de los AChR-ab, el tipo más frecuente es la miastenia seropositiva, que representa aproximadamente el 85% de los casos de MG y el 50% de los casos de MO. En aquellos pacientes que no presentan AChR-ab, aproximadamente en el 50% se han encontrado anticuerpos contra la cinasa de la tirosina específica del músculo (MuSK) (8, 9).

El diagnóstico de Miastenia, siempre debe tener un fundamento clínico, dado por una historia clínica y un examen neurológico exhaustivo, seguido de algunas pruebas (10). Existen algunas pruebas que se consideran extensión del examen neurológico como la prueba de paquete de hielo y la prueba de edrofonio, pero sobre ellas no puede basarse exclusivamente el diagnóstico de Miastenia (8). Para confirmar el diagnóstico se debe tratar de identificar los AChR-ab, MuSK, o también a través de pruebas electrofisiológicas como la estimulación repetitiva del nervio (RNS) o electromiografía de fibra unitaria (SFEMG) (8, 11-13).

Las bases del tratamiento de la Miastenia están dirigidas a mejorar la neurotransmisión en la placa motora y reducir el número de anticuerpos circulantes. Para ello se cuenta con inhibidores de la colinesterasa, inmunosupresores, plasmaferesis, inmunoglobulina IV, o la timectomía (8).

Se ha reportado una tasa de mortalidad por Miastenia del 4%, las causas de muerte fueron estudiadas en Noruega, y se encontró que fueron causas respiratorias principalmente, seguidas de causas cardiovasculares y enfermedades malignas (8).

1.2. Tecnología en salud de interés

En la miastenia gravis (MG) adquirida, la acetilcolina (AChR-ab) es liberada en cantidades normales, pero su acción está distorsionada y simplificada en la membrana posináptica del músculo. Simultáneamente, está reducido el número de receptores de la AChR-ab y existen anticuerpos adheridos a la membrana.¹ Por eso la determinación de anticuerpos contra los receptores de AChR-ab es una prueba esencial de diagnóstico para la MG. Estos anticuerpos contra la AChR-ab se encuentran aumentados en aproximadamente 90 % de los pacientes con MG generalizada y en el 55 % de los que tienen MG ocular. La presencia de anticuerpos contra los receptores de AChR-ab confirma el diagnóstico de MG, pero su ausencia no excluye la enfermedad.¹

Con el surgimiento del ensayo de radioinmunoprecipitación de anticuerpos AChR-ab, que fue positivo en la mayoría de los pacientes, y la creciente evidencia de que estos anticuerpos fueron directamente patogénicos, la atención se dirigió hacia el diagnóstico de la MG mediante la medición de los anticuerpos contra los receptores de la AChR-ab.²

Uno de los métodos para llevar a cabo el ensayo de radioinmunoprecipitación de anticuerpos AChR-ab se lleva a cabo usando un receptor de músculo humano denervado, que expresa principalmente la isoforma fetal, o con una mezcla de músculo humano normal y músculo denervado con el fin de detectar también los anticuerpos para la isoforma adulta del receptor. Aunque se han utilizado variaciones de esta prueba (las cuales han representado mejoras importantes), en la actualidad las mediciones y detecciones de rutina de los anticuerpos de la AChR-ab en suero están basadas en una mezcla casi igual de receptores tanto fetales como adultos a partir de células TE671.²

Aunque las pruebas de radioinmunoprecipitación para la detección de anticuerpos contra los receptores de la AChR-ab son ampliamente utilizadas, el uso de la radioactividad supone limitaciones técnicas y logísticas. Por lo tanto, algunas pruebas alternativas también han tomado fuerza.²

Por ejemplo, la prueba de ELISA para AChR-ab, aunque esta no mostró superioridad en la capacidad diagnóstica con respecto a la prueba de radioinmunoprecipitación. Otra técnica, la prueba basada en células, trata de identificar anticuerpos en muestras de pacientes con MG seronegativos. Sin embargo, la complejidad técnica y la falta de especificidad absoluta de los anticuerpos que se encuentran con este método de detección fueron razones por las

¹ Howard JF. Fisiopatología de la Miastenia Gravis. En: ¿Pensó en Miastenia Gravis? [sede web]. Buenos Aires: Intramed. Pág. 6 – 9. [Acceso 09 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.intramed.net/userfiles/file/miastenia.pdf>

² Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010 Aug; 43(5-6): 371-379.

cuales este examen no se ha desarrollado aún más para la detección de anticuerpos en pacientes con MG.²

Esta tecnología, por tratarse de un equipo biomédico tipo I (dispositivos médicos de riesgo moderado, sujetos a controles especiales en la fase de fabricación para demostrar su seguridad y efectividad), la determinación de anticuerpos contra receptores de acetilcolina AChR-ab para el diagnóstico de miastenia gravis no requiere de registro sanitario.³

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Las pregunta de evaluación se planteó mediante la estructura PICOT (14):

- P: población
- I: tecnologías de interés (prueba índice)
- C: comparadores (patrón de oro)
- O: desenlaces (del inglés *outcomes*)
- T: tiempo

Para la formulación preliminar de la pregunta, se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, que los AChR-ab no estuvieran incluidos en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (<http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>).
- b) Consulta de registros sanitarios vigentes en la página del INVIMA, los AChR-ab no requieren de registro sanitario por tratarse de un equipo biomédico tipo I (*dispositivos médicos de riesgo moderado, sujetos a controles especiales en la fase de fabricación para demostrar su seguridad y efectividad*) (15).
- c) Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Guidelines International Network (GIN)
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)

³ Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 4725 de 2005 por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano [sede web]. Bogotá D.C.: Diario Oficial 46134; 2005. [Acceso 09 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=18697>

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La consulta se complementó con un examen exploratorio de revisiones narrativas y estudios primarios.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación se discutió, refinó y validó mediante consulta con actores clave incluyendo médicos neurólogos y metodólogos. La pregunta con estructura PICOT 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 (16).

La pregunta final fue:

En personas con sospecha de miastenia gravis, ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la identificación de los anticuerpos contra receptores de acetil colina, comparado con ice pack, pruebas con anticolinesterasicos, electromiografía de fibra unitaria, estimulación repetitiva del nervio, Ac Anti MUSK, Ac Anti RLP4, Ac contra los receptores de Na y examen clínico, para la confirmación diagnóstica de miastenia gravis?

A continuación, la pregunta desagregada en cada uno de sus componentes:

Cuadro 2. Pregunta de evaluación #1 en estructura PICOT.

P	Población: la población elegible para el uso de la tecnología.	Personas con sospecha de Miastenia Gravis
I	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Anticuerpos contra receptores de Acetil Colina (AChR-ab)
C	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición en salud de interés.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ice pack ▪ Pruebas con anticolinesterasicos, Electromiografía de fibra unitaria ▪ Estimulación repetitiva del nervio ▪ Ac Anti MuSK ▪ Ac Anti RLP4 ▪ Ac contra los receptores de Na ▪ Examen clínico
O	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	Confirmación diagnóstica de Miastenia Gravis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidad - Especificidad
T	Tiempo	No aplica.

Esta pregunta de evaluación se formuló intentando bajo las consideraciones clínicas para el diagnóstico de Miastenia, teniendo en cuenta la variabilidad en el tipo de pacientes reportado en la literatura, seronegativos o seropositivos para la presencia de AChR-ab.

Para esta tecnología no aplica el componente de tiempo dado que no se relacionan los desenlaces con el tiempo de sobrevida o mortalidad.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

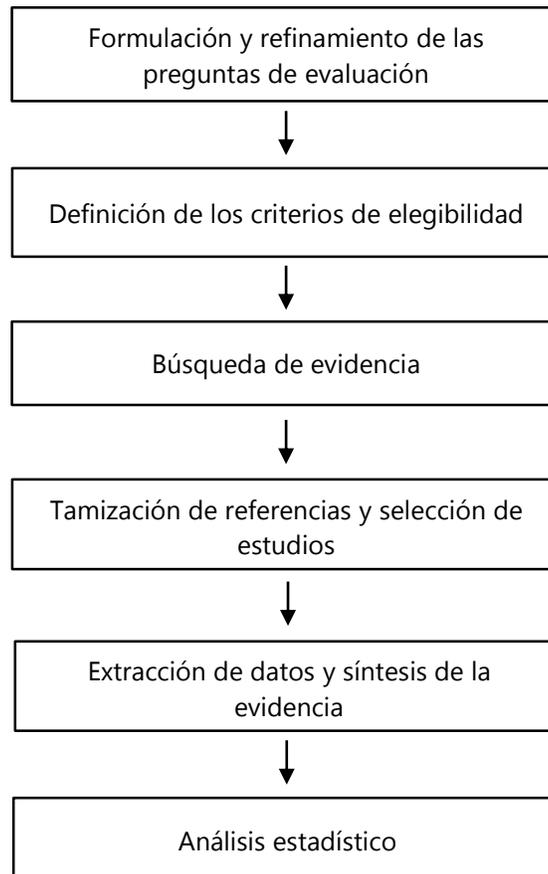
El grupo desarrollador consideró todos los desenlaces contenidos en los dominios de validez y utilidad diagnóstica como críticos para la toma de decisiones.

3. Metodología

La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se encuentra publicado en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el "Manual de procesos participativos" del IETS (16).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (17).

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de las preguntas PICOT se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Personas con sospecha de miastenia gravis

Subgrupos

- Miastenia gravis generalizada
- Miastenia gravis ocular

Tecnología de interés

Anticuerpos contra receptores de acetil colina

Comparadores

- Ice Pack
- Pruebas con anticolinesterásicos (piridostigmina, neostigmina, edrofonio)
- Electromiografía de fibra unitaria
- Estimulación repetitiva del nervio
- Anticuerpos: Anti musk, anti RLP4, contra los receptores de sodio
- Examen clínico

Desenlaces

Confirmación diagnóstica de la entidad

Tiempo

No aplicó.

Estudios

- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: Sin restricción.
- Estudios que reportaran datos cuantitativos para uno de los desenlaces de interés.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica. Al no ser suficiente por calidad de la revisión y por la presencia de las comparaciones, se acudió de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a estudios primarios de

validez diagnóstica (estudios observacionales de tipo transversal, cohortes y casos-
controles), estudios de cohortes descriptivas y series de casos.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (18). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid).
- EMBASE (Elsevier).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Se buscaron estudios realizados en Colombia a través del motor de búsqueda Google.

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICOT. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "cholinergic receptor antibody" y "myasthenia gravis". La estrategia de búsqueda se compuso de 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. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos (16) y se adaptó para las diferentes fuentes de información (Anexo 1).

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio.

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 los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación (16).

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. A partir de los tres estudios de más reciente publicación, se buscaron estudios adicionales mediante la herramienta “Related citations in PubMed”.

3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y el listado de referencias bibliográficas identificadas fueron almacenados en formato electrónico.

Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®. Las publicaciones duplicadas fueron eliminadas.

Los resultados fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (19).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (AP y LP), revisando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (AP) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo.

Los resultados fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (19).

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia a través de la herramienta AMSTAR para la revisión sistemática y a través de la herramienta QUADAS-2 para los estudios de pruebas

diagnósticas. (Anexos 5 y 6). Se analizó de manera gráfica el riesgo de sesgo para los estudios primarios a través del programa RevMan (Anexo 6).

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios seleccionados y sus resultados fueron extraídos por un revisor (AP), a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar en Excel® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Con la información extraída, se construyó una tabla resumen de evidencia. (Anexos 7 y 8)

Se realizó por parte de un revisor externo un control de calidad con el 100% de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

Se realizó una síntesis narrativa a partir de los estudios seleccionados.

3.6. Análisis estadístico

No se realizó un análisis combinado de sensibilidad y especificidad, dada la heterogeneidad de los estudios.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 1288 referencias. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 1.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 1262 referencias, de las cuales se evaluaron 8 en texto completo, para una selección final de 3 estudios.

Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 2). El listado de los estudios incluidos y excluidos se muestra en los Anexos 3 y 4, respectivamente.

4.3. Descripción de los estudios

Se identificó una revisión sistemática (20), con síntesis cualitativa, esta incluye 20 estudios, 8 de ellos de cohorte y los demás de tipo caso – control.

También se incluyeron dos estudios primarios de validez diagnóstica (21, 22), de tipo prospectivo. No se encontraron estudios realizados en Colombia. Las poblaciones incluyen hombres y mujeres, el tamaño de muestra fue de 112 y 120 pacientes.

4.4. Síntesis de la evidencia

Los resultados de esta evaluación se basan en los estudios de Benatar 2006, Witoonpanich 2011 y Oh J 1992 (Anexos 7 y 8)

4.5. Validez y utilidad de los AChR-ab

La revisión de Benatar 2006, identificó 20 estudios, que reportaron:

Cuadro 3. Benatar 2006

Prueba	Comparador	Sensibilidad	Especificidad	Observación
Ice Test	Diagnóstico clínico	MO: 0.94 [0.90-0.99] MG: 0.82 [0.75-0.89]	MO: 0.97 [0.94-1.00] MG: 0.96 [0.93-1.00]	7 estudios diseño caso y control.
Tensilon Test	Diagnóstico clínico	MO: 0.92 [0.83-1.00] MG: 0.88 [0.78-0.97]	MO: 0.97 [0.91-1.00] MG: 0.97 [0.92-1.00]	1 estudio de cohorte, baja calidad.
AChR-ab	Diagnóstico clínico	MO: 0.44 [0.37-0.52] (estudios de cohorte) MO: 0.66 [0.63-0.69] (estudios de c-c) MG: 0.96 [0.93-0.99] (estudios cohorte) MG: 0.90 [0.88-0.91] (estudios de c-c)	MO: 0.98 [0.95-1.00] (estudios de cohorte) MO: 0.99 [0.98-1.00] (estudios de c-c) MG: 0.99 [0.97-1.00] (estudios cohorte) MG: 0.99 [0.98-1.00] (estudios de c-c)	7 estudios, 3 de cohorte, 4 de caso-control.
Estimulación repetitiva del nervio	Diagnóstico clínico	MO: 0.29 [0.22-0.36] MG: 0.79 [0.74-0.84]	MO: 0.94 [0.91-0.98] MG: 0.97 [0.95-0.99]	6 estudios con alta heterogeneidad, a pesar de ello se estimó el efecto combinado.
Electromiografía de fibra unitaria**	Diagnóstico clínico	MO: 0.86 [0.78-0.94] MG: 0.98 [0.94-1.00] ***	MO: 0.73 [0.63-0.83] MG: 0.98 [0.95-1.00]***	Los estudios que evaluaron esta prueba fueron muy heterogéneos,

				se combinaron dos estudios que evaluaron la utilidad del SFEMG en el musculo frontalis en MO.
--	--	--	--	---

MO Miastenia ocular

MG Miastenia generalizada

** No fue posible obtener resultados combinados, dado que las técnicas usadas y los músculos usados para realizar la SFEMG fueron muy variados entre los diferentes estudios.

*** Resultados basados en un solo estudio

El estudio de Witoonpanich 2011, n=112, prospectivo, en el cual se reportó:

*Valores de referencia SFNE

**Valores de referencia CNE

Cuadro 4. Witoonpanich 2011

Comparación	Sensibilidad
Estimulación repetitiva del nervio versus diagnóstico clínico (test endrofonio o rta piridostigmina o inmunosupresores)	MO: 62% MG: 80%
Electromiografía de fibra unitaria versus diagnóstico clínico (test endrofonio o rta piridostigmina o inmunosupresores)	MO: 88%* y 93% **
AChR-ab versus diagnóstico clínico (test endrofonio o rta piridostigmina o inmunosupresores)	60%

El estudio de Oh J 1992, es un estudio retrospectivo y prospectivo, n=120, que reporto:

Cuadro 5. Oh J 1992

Prueba	Comparador	Sensibilidad
Electromiografía de fibra unitaria	Diagnóstico clínico (características clínicas y respuesta positiva a endorofonio o neostigmina)	Miastenia: 92% Miastenia I – IIA: 89% Miastenia IIB – IIC: 100%
Estimulación repetitiva del nervio	Diagnóstico clínico (características clínicas y respuesta positiva a endorofonio o neostigmina)	Miastenia: 77% Miastenia I – IIA: 68% Miastenia IIB – IIC: 97%
AChR-ab	Diagnóstico clínico (características clínicas y respuesta positiva a endorofonio o neostigmina)	Miastenia: 73% Miastenia I – IIA: 68% Miastenia IIB – IIC: 88%
AChR-ab negativo	Electromiografía de fibra unitaria +	97%
AChR-ab negativo	Estimulación repetitiva del nervio +	66%
Estimulación repetitiva del nervio negativo	Electromiografía de fibra unitaria +	89%
Estimulación repetitiva del nervio negativo	AChR-ab +	61%
Electromiografía de fibra unitaria negativa	AChR-ab +	80%
Electromiografía de fibra unitaria negativa	Electromiografía de fibra unitaria +	60%
AChR-ab negativo y Estimulación repetitiva del nervio negativo	Electromiografía de fibra unitaria +	100%

No se encontraron estudios que reportaran la sensibilidad y especificidad de otros anticuerpos como: MuSK, anti RLP4 y receptores de sodio.

5. Discusión

La identificación de AChR-ab comparado con el diagnóstico clínico (características clínicas y prueba de respuesta a colinesterásicos) presenta una buena sensibilidad y especificidad, que se encuentra en los siguientes rangos para MG 0.90 -0.96 y 0.99 respectivamente; para MO se reporta una sensibilidad y especificidad en los siguientes rangos 0.44-0.66 y 0.98 -0.99 respectivamente. Solo un estudio (Witoonpanich 2011), reporta una sensibilidad del 60%, pero no realiza un reporte diferenciado para MG y MO, lo que puede derivar en esta baja sensibilidad reportada, que no es consistente con otros estudios.

La sensibilidad y especificidad reportada para la SFEMG comparada con diagnóstico clínico (características clínicas y prueba de respuesta a colinesterásicos), se encuentra en los rangos de 86% - 93% y 63% - 83%, respectivamente, reportados para MO y Miastenia. Se evidencia en la literatura variabilidad en la sensibilidad y especificidad, derivada del tipo de músculo y el electrodo usado, lo anterior no permitió realizar análisis combinados del efecto dada la alta heterogeneidad entre los estudios primarios.

En el caso de la RNS, la sensibilidad y la especificidad se encuentran en los siguientes rangos, para MO 29% a 77% y 94%, y para MG 79% a 80% y 97%, para MO el rango es amplio debido a la alta heterogeneidad entre los estudios.

En el caso de pacientes seronegativos (AChR-ab negativos), se reporta una sensibilidad para la SFEMG de 97% y para RNS de 66%.

Cuando los pacientes son positivos ante la identificación de AChR-ab, la sensibilidad de la SFEMG y la RNS disminuye a 80% y 61% respectivamente.

En todos los casos, la SFEMG presenta los mejores rangos de sensibilidad y especificidad, seguidos por la identificación de AChR-ab y RNS. Es importante mencionar que no se encuentran estudios que comparen cabeza a cabeza los diferentes test diagnósticos. Lo anterior debido a que ninguno de ellos es patognomónico de la Miastenia Gravis, dado que no todos los pacientes son seropositivos (8), adicionalmente a ello, esta enfermedad es fluctuante en relación a la presentación de los síntomas (23).

De acuerdo a los hallazgos descritos en esta revisión, se consideró que los AChR-ab son útiles como parte de la evaluación y confirmación diagnóstica de las personas con sospecha de Miastenia Gravis, con mejor desempeño (sensibilidad y especificidad) en los casos de Miastenia generalizada (MG).

El análisis de sensibilidad y especificidad del Ice Test y del Tensilon Test, no fue considerado, dado que estas pruebas, hacen parte de los criterios diagnósticos de la prueba de referencia.

Los estudios primarios fueron realizados en Alabama y Bangkok, y la revisión sistemática incluyó estudios tanto de oriente como de occidente, no se encontraron estudios realizados en Colombia. No obstante, se considera que los hallazgos de esta evaluación pueden generalizarse a la población colombiana y pueden ser usados por los tomadores de decisiones en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Se consideró que no existen sesgos en esta revisión, dado que se soporta en una revisión sistemática de literatura, con reporte de una RSL y estudios primarios con bajo riesgo de sesgo.

6. Conclusiones

En pacientes con sospecha de Miastenia Gravis, la identificación de AChR-ab tiene una buena sensibilidad y especificidad, especialmente para los casos de Miastenia Generalizada.

La electromiografía de fibra unitaria (SFEMG) reportó mejores rangos de sensibilidad y especificidad que la identificación de AChR-ab y la estimulación repetitiva del nervio (RNS), cuando se comparan con diagnóstico clínico.

En el caso de pacientes seronegativos (AChR-ab negativos), la SFEMG, tuvo la mejor sensibilidad.

No se encontraron estudios que reportaran la sensibilidad y especificidad de otros anticuerpos como: MuSK, anti RLP4 y receptores de sodio.

Referencias bibliográficas

1. Khuraibet AJ, Rousseff RT, Behbehani R, al-Shubaili AFK, Khan RA. Single-fiber electromyography of masseter muscle in myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2008;37(4):522-5.
2. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *European neurology*. 2011;65(4):203-7.
3. Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hajdukovic L, Stojanovic VR, Stevic Z, et al. The predictive value of the presence of different antibodies and thymus pathology to the clinical outcome in patients with generalized myasthenia gravis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(4):432-7.
4. Cui LY, Guan YZ, Wang H, Tang XF. Single fiber electromyography in the diagnosis of ocular myasthenia gravis: Report of 90 cases. *Chinese Medical Journal*. 2004;117(6):848-51.
5. Padua L, Stalberg E, Lomonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(7):1203-7.
6. Gómez A RJ, Bayona H. *Miastenia Gravis* Capítulo 7.
7. Meriggioli MN. Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies. 2009. p. 94-108.
8. Tapias L TL, Tapias L. Miastenia Gravis y el timo: pasado, presente y futuro. *Rev Colomb Cir*. 2009;4.
9. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert review of clinical immunology*. 2012;8(5):427-38.
10. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: Diagnosis. *Seminars in Neurology*. 2004;24(1):31-9.
11. Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: Diagnostic sensitivity and correlation. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(9):1873-7.
12. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 1992;15(6):720-4.
13. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2006;16(7):459-67.
14. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 4725. 2005.
16. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. *Manual de procesos participativos*. Bogotá D.C.2014.
17. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud*. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

18. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
19. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
20. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2006;16(7):459-67.
21. Ohta M. [Diagnosis of myasthenia gravis by anti-acetylcholine receptor antibody assay]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 1990;48 Suppl:459-62.
22. Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011;122(9):1873-7.
23. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: Beyond diagnosis? *Expert Review of Clinical Immunology*. 2012;8(5):427-38.

Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp myasthenia gravis/ 2. myasthenia gravis.tw. 3. (myasthenia adj3 gravis adj3 ocular).tw. 4. (myasthenia adj3 gravis adj3 generalized).tw. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp receptors cholinergic/ 7. receptors cholinergic.tw. 8. (receptors adj3 acetylcholine).tw. 9. (cholinoceptive adj3 sites).tw. 10. (receptors adj3 ACh).tw. 11. (cholinergic adj3 receptors).tw. 12. cholinceptors.tw. 13. antibody\$.tw. 14. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 15. diagnosis.tw. 16. ice pack test.tw. 17. edrophonium test.tw. 18. exp pyridostigmine bromide/ 19. (pyridostigmine adj3 bromide).tw. 20. pyridostigmine.tw. 21. 18 or 19 or 20 22. neostigmine.tw. 23. repetitive nerve stimulation.tw. 24. single fiber electromyography.tw. 25. muscle-specific kinase.tw. 26. (lipoprotein related protein 4) 27. sodium channel antibody.tw. 28. 25 or 26 or 27 29. exp physical examination/ 30. physical examination.tw. 31. (examination\$ adj3 physical adj3 diagnoses).tw. 32. 29 or 30 or 31 33. 15 or 16 or 17 or 21 or 22 or 23 or 24 or 28 or 32 34. 5 and 14 and 33 35. limit 34 to "reviews (maximizes sensitivity)"
Referencias identificadas	545
Referencias sin duplicados	520

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	12/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myasthenia gravis'/exp #2'myasthenia gravis':ab,ti #3'autoimmune NEXT/2 myasthenia NEXT/2 gravis':ab,ti #4 'erb goldflam disease':ab,ti #5'maternal myasthenia gravis':ab,ti #6'myasthenia gravis pseudoparalitica':ab,ti #7'myasthenia gravis NEXT/2 neonatal':ab,ti #9'myasthenia gravisNEXT/2 autoimmune':ab,ti #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #9 #11'11cholinergic receptor antibody'/exp #12'cholinergic receptor antibody':ab,ti #13'acetylcholine receptor antibody':ab,ti #14'myasthenic immunoglobulin':ab,ti #15 #11 or #12 or #13 or #14 #16 'pack ice'/exp #17'pack ice':ab,ti #18 #16 or #17 #19'pyridostigmine bromide'/exp #20'pyridostigmine NEXT/2 bromide':ab,ti #21'pyridostigmine':ab,ti #22'neostigmine':ab,ti #23 #19 or #20 or #21 or #22 #24'repetitive nerve stimulation':ab,ti #25'single fiber electromyography':ab,ti #26 #24 or #25 #27'muscle specific kinase':ab,ti #28'lipoprotein related protein 4':ab,ti #29'sodium channel antibody':ab,ti #30'diagnosis'/exp #31'diagnosis':ab,ti #32 #30 or #32 #33'bacteriologic NEXT/2 diagnosis':ab,ti

	#34'diagnosis NEXT/2 delay':ab,ti #35'diagnostic NEXT/2 screening':ab,ti #36'diagnostic NEXT/2 sign':ab,ti #37'diagnostic tool':ab,ti #38'diagnostics':ab,ti #39'disease diagnosis':ab,ti #40'medical diagnosis':ab,ti #41'physical diagnosis':ab,ti #42 #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 #43 #15 or #18 or #23 or #26 or #27 or #28 or #29 or #32 or #42 #44 #10 AND #43
Referencias identificadas	471
Referencias sin duplicados	470

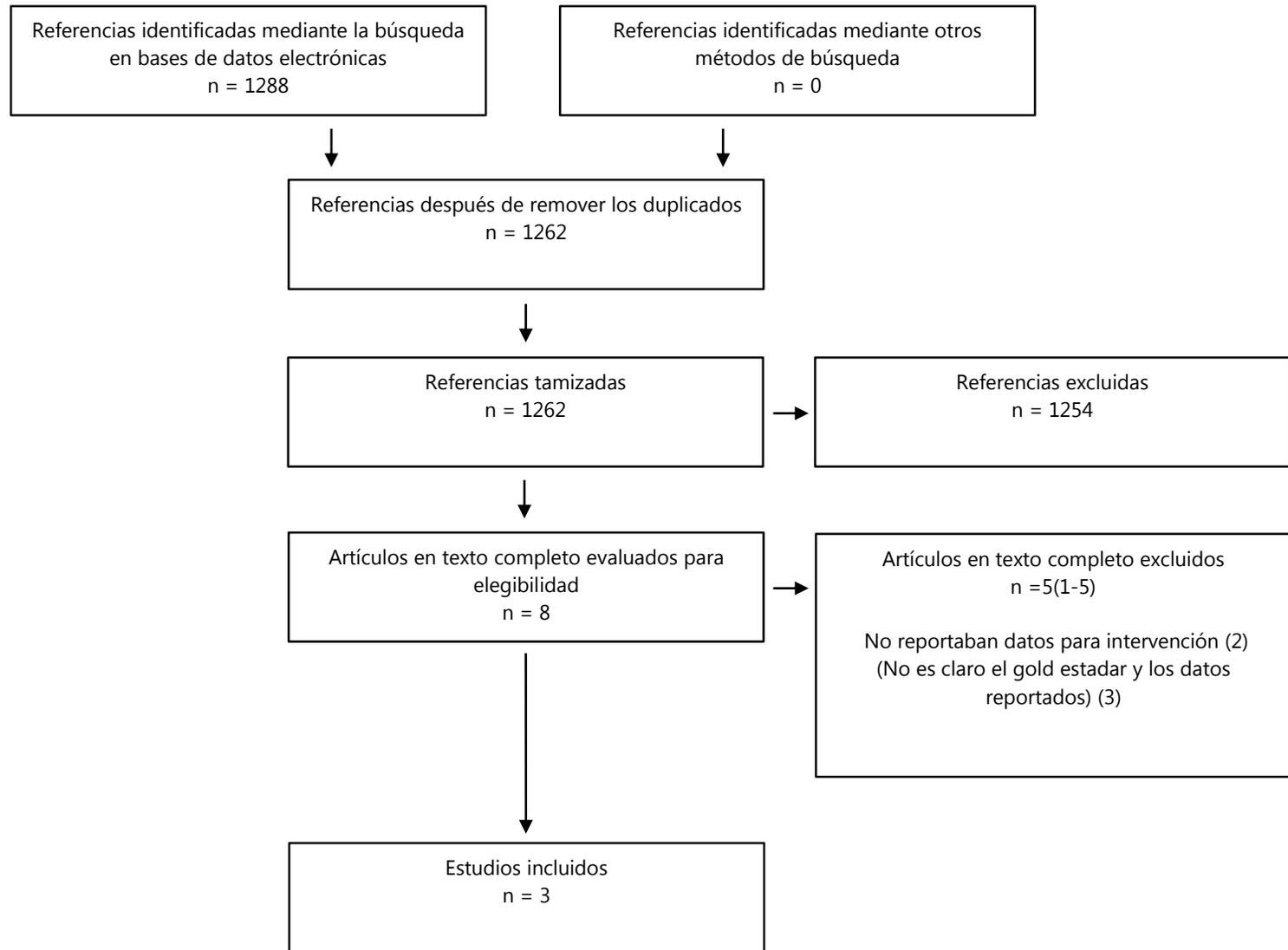
Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR ▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	12/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Myasthenia Gravis #2 diagnosis #3 #1 and #2
Referencias identificadas	74
Referencias sin duplicados	74

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	12/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(tw:(Myasthenia Gravis)) AND (tw:(diagnosis))

Referencias identificadas	105
Referencias sin duplicados	105

Reporte de búsqueda electrónica #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Motor de búsqueda	Google
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	12/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	((Myasthenia Gravis) AND ((diagnosis) OR (cholinergic receptor antibody) OR (pack ice) OR (pyridostigmine) OR (neostigmine) OR (repetitive nerve stimulation) OR (single fiber electromyography) OR (muscle specific kinase) OR (physical diagnosis)))
Referencias identificadas	93
Referencias sin duplicados	93

Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders* : NMD. 2006;16(7):459-67.

Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 1992;15(6):720-4.

Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011;122(9):1873-7.

Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Khuraibet AJ, Rouseff RT, Behbehani R, al-Shubaili AFK, Khan RA. Single-fiber electromyography of masseter muscle in myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2008;37(4):522-5. (No reporta resultados para intervención)

Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *European neurology*. 2011;65(4):203-7. (No reporta resultados para intervención)

Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hajdukovic L, Stojanovic VR, Stevic Z, et al. The predictive value of the presence of different antibodies and thymus pathology to the clinical outcome in patients with generalized myasthenia gravis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(4):432-7. (No es claro el gold estadar y los datos reportados)

Cui LY, Guan YZ, Wang H, Tang XF. Single fiber electromyography in the diagnosis of ocular myasthenia gravis: Report of 90 cases. *Chinese Medical Journal*. 2004;117(6):848-51. (No es claro el gold estadar y los datos reportados)

Padua L, Stalberg E, Lomonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(7):1203-7. (No es claro el gold estadar y los datos reportados)



Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Benatar 2006
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si

Criterio	Benatar 2006
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	No
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	No
Calidad global †	4/11 Media

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

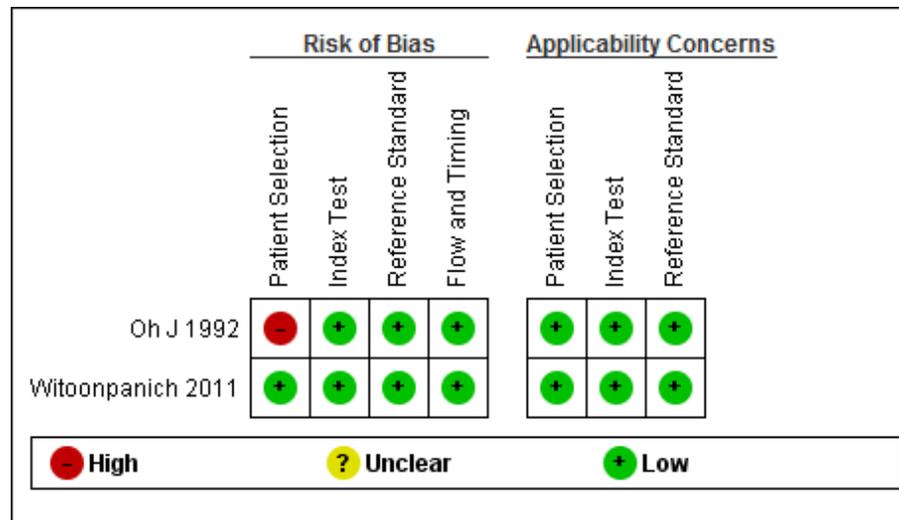
Anexo 6. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2)

Dominio		Criterio	Witoonpanich 2011	Oh Shin 1992
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Si	No claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si	Si
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	No	Alto
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	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
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	Si	Si
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si	No claro
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	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

Dominio		Critero	Witoonpanich 2011	Oh Shin 1992
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si	Si
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo

Tomado de Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011 Oct 18;155(8):529-36.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.





Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Benatar 2006	
Tipo de revisión	Sistemática síntesis cualitativa
Población	Personas con Miastenia Gravis
Subgrupos	NA
Comparaciones	Ice Test, Rest Test, Tensilon Test, AC receptores de Acetil colina, Estimulación repetitiva del nervio, electromiografía de fibra unitaria,
Desenlaces	Sensibilidad y especificidad
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	20
Bases de datos consultadas	MEDLINE
Fuentes de literatura gris	No reporta
Fecha de búsqueda	No reporta
Rango de fecha de búsqueda	No reporta
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites empleados	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	Calidad limitada, solo 7 estudios fueron estudios de cohorte, los demás fueron casos y controles
Fuentes de financiación	No se reporta
Conclusiones	<p>Prueba con anticolinesterasicos (Test Tensilon) reportado solo en un estudio incluido S: 0.92 para miastenia ocular y S: 0.88 para miastenia generalizada, la E: 0.97 para MO y MG</p> <p>Ac contra receptores de acetil colina: Para el análisis de esta prueba se encontraron estudios de buena y mala calidad. El mejor estudio de cohorte indico una S: 0.96 para el diagnóstico de MG, pero una S: 0.44 para el diagnóstico de MO, la E: 0.98-0.99 para cualquier forma de Miastenia.</p> <p>Estimulación repetitiva del nervio: Los estudios que evaluaron esta prueba tienen una calidad variable, tienen una alta heterogeneidad dada por el diseño. Dada la heterogeneidad no es posible tener una medida combinada del efecto, para el diagnóstico de MO se reporta una S en el siguiente rango S:0.11 a 0.39 y una E: 0.32 a 0.98.</p> <p>Electromiografía de fibra unitaria: Se reporta para MO una S: 0.97 (Musculo oblicularis), 0.86 (musculo frontalis) y 0.62 (musculo frontalis aguja concéntrica). Los datos son limitados para el diagnóstico de MG. La E para MO está en el rango de: 0.66 a 0.98</p>

Anexo 8. Características de los estudios primarios de validez diagnóstica o de concordancia de pruebas diagnósticas incluidos en la síntesis de evidencia.

	Witoonpanich 2011	Oh Shin 1992
Diseño	Cohorte prospectiva	Cohorte retrospectiva y prospectiva
Población	Personas con diagnóstico clínico de Miastenia Gravis	Personas con síntomas y evidencia objetiva de debilidad en la evaluación
Lugar	Bangkok Tailandia	Alabama
Comparaciones	Estimulación repetitiva del nervio, electromiografía de fibra unitaria y anticuerpos contra receptores de acetil colina Vs Diagnóstico Clínico.	Anticuerpos contra receptores de acetil colina, estimulación repetitiva del nervio y electromiografía de fibra unitaria Vs diagnóstico clínico (combinación de características clínicas y prueba con anticolinesterasico endrofonio o neostigmina)
Desenlaces	Sensibilidad y especificidad	Sensibilidad y especificidad
Tamaño de muestra	112	120
Fuentes de financiación	Beca de investigación	No se reporta
Conclusiones	<p>Estimulación repetitiva del nervio: Para Miastenia generalizada (MG) la S: 80% y para Miastenia Ocular (MO) fue de 62%</p> <p>Electromiografía de fibra unitaria: Para MO la S:88% al usar los valores de referencia de SFNE y del 93% al usar los valores de referencia CNE.</p>	<p>En todos los casos uno de los tres test fue positivo. La electromiografía de fibra unitaria tuvo una S: 92%, la estimulación repetitiva del nervio tuvo una S 77% y los anticuerpos contra receptores de acetil colina S73%. Los tres test mostraron una mayor sensibilidad en Miastenia generalizada que en Miastenia ocular. La sensibilidad de la electromiografía de fibra unitaria y de la estimulación repetitiva del nervio fue mejor con el incremento de la severidad de la miastenia. Para los anticuerpos contra receptores de acetil colina esta relación no fue clara. En cualquier forma de Miastenia, la prueba más sensible fue la electromiografía de fibra unitaria.</p>

		<p>En 32 pacientes con AChR-ab negativos, la electromiografía de fibra unitaria fue positiva en el 97% de los casos, en contraste con un 66% con la estimulación repetitiva del nervio. En 28 pacientes con estimulación repetitiva del nervio negativa, la electromiografía de fibra unitaria fue positiva en el 89% de los casos en contraste con el 61% de positividad en los AChR-ab. De 10 pacientes con electromiografía de fibra unitaria negativa, el 80% tuvieron AChR-ab positivos y 60% tuvieron estimulación repetitiva del nervio positiva.</p> <p>En 11 pacientes que presentaron AChR-ab y estimulación repetitiva del nervio negativos, todos tuvieron positiva la electromiografía de fibra unitaria.</p>
--	--	--



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](#)
-