



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Detección de anticuerpos circulantes en suero
para el diagnóstico de epidermólisis ampollar
adquirida**

Reporte N° 140

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

Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a la Asociación Colombiana de Dermatología, al Centro Dermatológico Federico Lleras, al Colegio Nacional de Bacteriólogos, y sus respectivos representantes, así como a Sonia Narváez del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Laura Catalina Prieto Pinto MD. Especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicitó 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 de los autores.

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:

Peña E, Vanegas E. Detección de anticuerpos circulantes en suero para el diagnóstico de epidermólisis ampollar adquirida. Reporte N° 140. 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.

Contenido

Introducción.....	7
1. Condición de salud y tecnologías de interés	8
1.1. Condición de salud de interés.....	8
1.2. Tecnologías en salud de interés.....	12
2. Pregunta de evaluación.....	14
2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación.....	14
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	14
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	15
3. Metodología.....	16
3.1. Criterios de elegibilidad	16
3.2. Búsqueda de evidencia	18
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios	19
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	20
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	20
4. Resultados.....	20
4.1. Búsqueda de evidencia.....	20
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios	20
4.3. Calidad de la evidencia.....	21
4.5. Síntesis de la evidencia.....	21
5. Discusión.....	23
6. Conclusiones	24
Referencias bibliográficas.....	25
Anexos	26
Anexo 1. Búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	26
Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	30
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	31
Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	32

Lista de abreviaturas y siglas

ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System
CUPS	Código Único de Procedimientos en Salud
EAA	Epidermólisis ampollar adquirida
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IFD	Inmunofluorescencia directa
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
Ig G	Inmunoglobulina G
MeSH	Medical Subject Headings
NA	No Aplica
POS	Plan Obligatorio de Salud
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura

Resumen ejecutivo

Objetivo: realizar una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez diagnóstica de la detección de anticuerpos circulantes para el diagnóstico de epidermolisis ampollar adquirida

Metodología: se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, la Librería Cochrane y LILACS. Adicionalmente, se hizo se indagó por estudios locales a través del motor de búsqueda Google. Dos evaluadores de manera independiente, tamizaron las referencias obtenidas, resolviendo las discrepancias por consenso.

Resultados: se identificaron 49 publicaciones. Con los resultados obtenidos, no fue posible identificar revisiones sistemáticas de la literatura ni estudios de validez diagnóstica de la IFD. Se hizo una preselección de 7 estudios observacionales. Fue incluido 1. Se presentan los datos descriptivos sobre la positividad de las pruebas usadas para detectar anticuerpos circulantes en personas con sospecha clínica de epidermolisis ampollar adquirida.

Conclusiones: con los hallazgos presentados en este informe, no es posible conocer el desempeño de las pruebas para detectar anticuerpos circulantes en suero de pacientes con sospecha clínica de epidermolisis ampollar adquirida.

Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del Art. 6, Ley 1392 de 2010, que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas de enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, realizó un proceso extraordinario metodológico de actualización del POS, con el fin de dar cumplimiento al mismo e igualmente en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo Ministerio de Salud y Protección Social. 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 usuarios de 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 utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal. En particular, esta evaluación de la utilidad de la prueba de inmunofluorescencia directa en biopsia de tejido para el diagnóstico de epidermólisis ampollosa adquirida, contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema particular que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

La epidermólisis ampollosa adquirida es una enfermedad autoinmune ampollosa crónica. En Colombia, según el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO, durante el año 2013, se registraron 57 casos.

Este documento presenta la utilidad de la inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos circulantes en suero, en personas con sospecha clínica de epidermólisis ampollar adquirida. Se documenta la búsqueda, revisión y síntesis de la evidencia encontrada mediante estrategias predefinidas para dar respuesta al objetivo de la evaluación. Los resultados serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con la atención de la enfermedad.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

La epidermólisis ampollar adquirida (EAA) es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por anticuerpos circulante o tisulares contra el colágeno tipo VII de las fibras de anclaje de las uniones dermoepidérmicas. Estas fibras de anclaje permiten la unión entre la epidermis y la dermis (1). Se manifiesta entre la cuarta y la sexta décadas, aunque hay reportes de casos en niños (2). No tiene predilección racial ni de sexo.

La epidermólisis ampollar tiene tres presentaciones clínicas: la clásica, no inflamatoria o mecanoampollar (EANI), la penfigoide ampollar o inflamatoria (EAPI) y la penfigoide cicatricial (EAPC).

El fenotipo clásico (EANI) se presenta con fragilidad de la piel y ampollas de contenido seroso o hemorrágico, secundarias a trauma leve y a erosiones superficiales en las superficies extensoras y zonas de roce, como los codos, rodillas, dorso de manos y pies. Dejan pigmentación, cicatrices y pequeños quistes sebáceos (puntos blancos o quistes de milium). En los casos más graves, el compromiso de los dedos se asocia a caída de las uñas y fusión de los dedos. Se ha descrito también alopecia cicatricial. En un 50% de los casos puede haber compromiso de mucosas (1, 2)

El fenotipo penfigoide (EAPI) se presenta inicialmente con erupciones diseminadas en los pliegues de flexión, con ampollas tensas sobre una piel eritematosa e inflamada, sin fragilidad cutánea. No dejan cicatrices ni quistes de milium. En este fenotipo también puede haber compromiso de mucosas, con escasas lesiones en la mucosa oral (2). Las formas EANI y EAPI pueden coexistir en un mismo paciente (1).

El tercer fenotipo clínico es el cicatricial (EAPC). Se manifiesta con ampollas y erosiones en el cuero cabelludo, cuello y mucosas de la laringe, orofaringe, esófago, conjuntiva y genitales. Dejan cicatrices y sinequias que pueden causar ceguera, estenosis esofágica y otras alteraciones funcionales.

En todas sus formas clínicas se encuentran ampollas subepidérmicas. En el tipo EANI la separación dermoepidérmica en la membrana no se asocia a infiltrado inflamatorio, mientras que en el tipo EAPI hay infiltrado neutrófilo denso, ocasionalmente con eosinófilos lo largo de la unión dermoepidérmica (2)

La microscopía electrónica permite demostrar la rotura de las fibrillas de anclaje de colágeno tipo VII de la sublámina densa, especialmente en las lesiones antiguas o en las formas no inflamatorias.

La inmunofluorescencia directa (IFD) demuestra depósitos lineales de IgG en la piel perilesional, con complemento C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica. También puede

demostrarse IgA e IgM. En la mitad de los pacientes se encuentran anticuerpos circulantes IgG antimembrana basal en el suero, con inmunofluorescencia indirecta (IFI) (2).

El examen de inmunomicroscopía electrónica demuestra la presencia de depósitos amorfos en la dermis papilar, que se consideran como inmunorreactantes, IgG y complemento adheridos al tejido. Se ha descrito también IgA e IgM debajo de la lámina densa y de la sublámina densa.

En una muestra de piel perilesional en solución salina, luego de un periodo de incubación se fractura la lámina lúcida y se observan los depósitos lineales de IgG con IFD. En la epidermólisis ampollar adquirida, dichos depósitos quedan en el lado dérmico de la separación, en el penfigoide ampollar quedan en el lado epidérmico. La IFI en piel separada con solución salina también es una prueba útil para detectar los anticuerpos de la EAA en suero. Como en la IFD, los depósitos de IgG quedan en el lado dérmico y la fluorescencia en el piso de la ampolla en la EAA, mientras que en el penfigoide la fluorescencia se observa en el techo de la ampolla, es decir, en su lado epidérmico (1, 2).

Si existen anticuerpos circulantes en el suero, se pueden usar las técnicas de inmunoblot y de inmunoprecipitación de proteínas, que determinan la especificidad química de los anticuerpos contra proteínas de segmentos del colágeno tipo VII (2)

La prueba de ELISA puede usarse también para demostrar que en el suero de los pacientes existen anticuerpos contra la porción no colágeno 1, siendo un método más sensible que la inmunofluorescencia y el inmunoblot (1, 2)

Los criterios diagnósticos de la EAA incluyen sus características clínicas y la apariencia y evolución de las lesiones, así como las pruebas histológicas y de IFD e IFI.

La evaluación de estos pacientes debe incluir, de manera rutinaria, la biopsia de piel, IFD, IFI, técnica de separación de piel con NaCl, inmunomicroscopía electrónica, inmunoblot ELISA y estudios serológicos para la exclusión de lupus eritematoso sistémico (2).

La EAA es crónica y progresiva, con actividad intermitente, que incluye periodos de inactividad. Las lesiones en las manos y los pies pueden ser incapacitantes por ser muy dolorosas. El pronóstico de la enfermedad está relacionado con la extensión de piel comprometida y de su fragilidad, así como del compromiso de las mucosas, especialmente por las complicaciones asociadas a su cicatrización.

El tratamiento se orienta según las manifestaciones clínicas. La pobre respuesta al tratamiento es tan común que es una de las características de la enfermedad (1, 2). La forma ampollar diseminada se puede tratar con prednisona, 0.5 a 1.5 mg/kg/día, asociada o no a otros inmunosupresores, como la ciclofosfamida (2mg/kg/día), la azatioprina (100 a 150 mg/día) o el metotrexato a 25 mg/semana. Sin embargo, no está clara la utilidad de los inmunosupresores no esteroideos

Las formas de EANI son de difícil tratamiento, con pobre respuesta a los corticoesteroides sistémicos. En estos casos se ha encontrado respuesta al uso de dapsona, 100 mg/día. En algunos casos resistentes se ha encontrado que la colchicina, 1 a 2 mg diarios, ha sido útil. La ciclosporina A se puede usar cuando no hay otras enfermedades o compromiso de la función renal, con una dosis media de 7mg/kg/día y con estricto seguimiento de la función renal, por su nefrotoxicidad. Para disminuir la cantidad de anticuerpos circulantes se ha sugerido el uso de plasmaféresis. La fotoquimioterapia extracorpórea disminuye la concentración de anticuerpos circulantes y ha mostrado mejoría importante de las lesiones. Se ha usado combinada con ciclosporina, pero no se considera como tratamiento de primera línea por la posibilidad de complicaciones infecciosas graves (2).

En los pacientes con abundantes lesiones orales se ha usado con éxito la monoterapia con inmunoglobulina endovenosa. Se han descrito otros tratamientos no muy efectivos, como el uso de sales de oro, difenil hidantoína, vitamina E y sulfazalazina.

El micofenolato mofetil es un inmunosupresor que inhibe la proliferación de células B. Se ha usado en combinación con prednisona, con malos resultados. Existe un reporte de un caso tratado con una molécula receptora de anticuerpos monoclonales (basiliximab), combinado con ciclosporina A, con buena tolerancia, sin efectos secundarios y con adecuado control de las lesiones (2). En todos los pacientes es importante la aplicación de medidas generales de cuidado, como el uso de emolientes, antibióticos tópicos o sistémicos y el cuidado de las lesiones crónicas. Una dieta suave y el uso de suplementos vitamínicos para asegurar una buena nutrición también son recomendables. También es importante la educación al paciente para que participe en el cuidado de sus heridas y para que evite traumatismos, proteja las zonas de roce, y mantenga una buena higiene oral.

Según la base de datos Orphanet, la incidencia es de un caso por cada 96.200 nacimientos por año, la prevalencia es desconocida. El Cuadro 1 presenta los casos registrados en Colombia, durante los años 2009 y 2013, en el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO. De acuerdo a lo definido en la Ley 1392, en Colombia se considera una enfermedad huérfana.

Cuadro 1. Casos de epidermólisis ampollosa adquirida en Colombia, 2009-2013.

Grupo etario	2009	2010	2011	2012	2013
De 0 a antes de 1 año	11	8	7	15	5
De 01 a 05 años	12	20	28	19	7
De 06 a 09 años	15	15	9	9	6
De 10 a 14 años	6	11	10	17	5
De 15 a 18 años	12	9	12	10	3
De 19 a 26 años	12	11	12	15	6
De 27 a 44 años	28	24	19	16	14
De 45 a 59 años	20	13	19	15	4
De 60 y más	11	11	15	14	7
Total general	127	122	131	129	57

Fuente: SISPRO (3).

1.2. Tecnologías en salud de interés

La inmunofluorescencia indirecta es una prueba de diagnóstico serológico aplicada a la detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente frente a un determinado antígeno en el caso de las enfermedades ampollas de la piel, específicamente detecta depósitos de inmunoglobulinas o complemento en la unión dermoepidérmica¹.

EL suero centrifugado se coloca sobre un portaobjeto, empleando como sustrato piel humana normal o esófago de mono. En caso de existir los anticuerpos se unirán al antígeno. Los anticuerpos no específicos se eliminan a través de un lavado. Posteriormente se adiciona suero anti-inmunoglobulina humana marcada con isotiocianato de fluoresceína (conjugado). El conjugado se une a los anticuerpos específicos o se elimina a través de lavado en caso de no existir los anticuerpos¹ (4).

La lectura se realiza con un microscopio de fluoresceína, la fluoresceína al ser expuesta a la luz produce un fenómeno de luminiscencia de color verde, lo que indica la presencia de anticuerpos en el suero¹

En los resultados de la lectura se observan:

Depósitos de IgG: en epidermólisis ampollas adquirida se encuentran anticuerpos IgG anti-membrana basal, con prevalencia variable. La sensibilidad corresponde a cerca del 50% (4).

Ámbito de la prueba: Esta prueba debe realizarse en instituciones habilitadas y con los instrumentos y equipos necesarios, así como personal capacitado y entrenado, tanto para realizar la prueba como para su lectura e interpretación. Puede ser llevada a cabo de forma ambulatoria y hospitalizada.

¹ Benito R, Gil Tomas J. Imagenes en serie Imagenmed.com: Servidor de Imágenes médicas2005 [cited 2014 18/12]. Available from: <http://www.imagenmed.com/especiales/ie9/if.html>.

1.2.1. 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), no requiere de registro sanitario ².

Fuentes de financiación: Esta prueba no es cubierta por el Plan Obligatorio de Salud, dentro del POS existen pruebas para el diagnóstico y seguimiento de otras condiciones en salud en el POS que emplean la inmunofluorescencia directa (por ejemplo: determinación por IFI de anticuerpos para: *Legionella pneumoniae*, tiroideos microsomales, tiroides tiroglobulínicos, antimitocondriales, entre otros). Esta prueba es financiada a través de recobros y gastos de bolsillo.

² 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". Decreto 4725 de 2005 (2005).

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación

Las preguntas de evaluación se plantearon mediante la estructura PICO (5):

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

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

1. Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli, en el enlace: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/Inicio20.aspx>
2. Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Se sugiere consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
<http://www.guideline.gov/index.aspx>
 - Guidelines International Network (GIN)
<http://www.g-i-n.net/gin>
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
<http://www.health.govt.nz/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<http://www.sign.ac.uk/index.html>
 - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
<http://www.iets.org.co/>
 - GuíaSalud
<http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta preliminar de presentada en una reunión presencial con representantes de la Asociación Colombiana de Dermatología y el Colegio Nacional de Bacteriólogos. La pregunta con estructura PICO preliminar fue publicada en la página web del IETS para comentarios, y después de 5 días hábiles, días no se recibieron comentarios de ajustes, por lo cual se procedió a su publicación como pregunta definitiva de evaluación (6):

En pacientes con sospecha clínica de epidermólisis ampollar adquirida ¿cuál es la utilidad de la detección de anticuerpos circulantes en suero por inmunofluorescencia indirecta en tejido para la confirmación diagnóstica de la entidad?

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

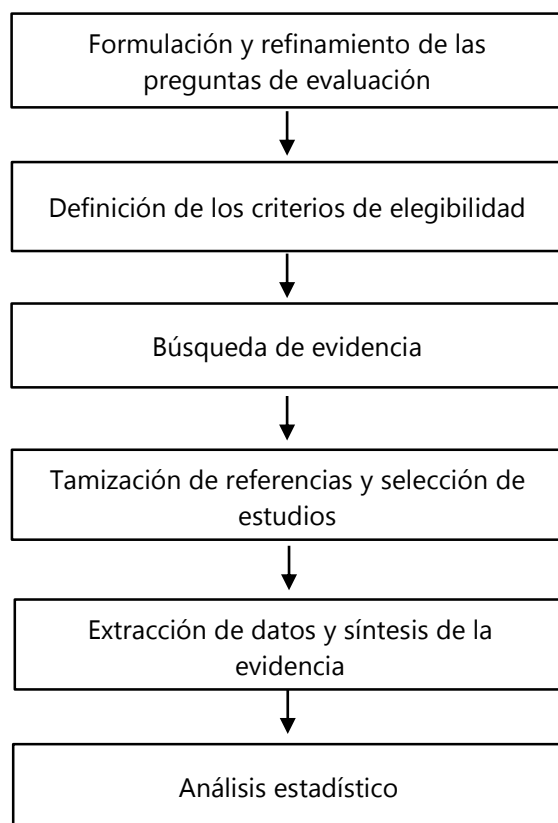
P	Pacientes con sospecha clínica epidermólisis ampollar adquirida
I	Inmunofluorescencia indirecta
C	Inmunobloting, inmunoprecipitación, ELISA, microscopía electrónica, inmunoelectroscopía.
O	Presencia o ausencia de la enfermedad de epidermólisis ampollar adquirida
T	No aplica

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

La evaluación se enfocó en el desenlace "presencia o ausencia de epidermólisis ampollar adquirida" que a juicio de los expertos clínicos del grupo desarrollador es el más relevante.

3. Metodología

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



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, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (7).

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 (8).

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes (de cualquier sexo y edad) con sospecha clínica de epidermólisis ampollar adquirida

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Inmunofluorescencia indirecta

Comparador

Inmunoblotting, inmunoprecipitación, prueba de ELISA, microscopía electrónica, inmunoelectroscopía.

Desenlace

Confirmación diagnóstica de epidermólisis ampollar adquirida

Tiempo

No aplica.

Estudios

- Formato de publicación: estudio disponible como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no son incluidos porque 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:
 - Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: sin restricción
 - Estudios primarios: sin restricción.
- Los estudios incluidos deben presentar datos cuantitativos para el desenlace de interés.
- Diseño:
 - a) Revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica.

Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas en consideración que actualmente este tipo de estudios aporta información clave para la toma de decisiones en salud. Sus resultados dan cuenta de los efectos (beneficios y daños) de las intervenciones en una población. En comparación con estudios primarios, ofrecen una serie de ventajas porque minimizan los sesgos, tienen mayor poder estadístico, reducen el error aleatorio y proporcionan perspectivas complementarias de las opciones bajo comparación.

Se verificó fuera una revisión sistemática; de acuerdo con los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, el estudio deberá contener:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.
- Una metodología explícita y reproducible.
- Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
- Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo mediante la evaluación del riesgo de sesgos.
- Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.

b) Estudios primarios de validez diagnóstica

Su inclusión fue considerada debido a la ausencia de revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas que cumplieran los criterios anteriormente descritos.

c) Estudios de cohorte

Su inclusión fue considerada debido a la ausencia de estudios primarios de validez diagnóstica.

d) Series de casos

Su inclusión estuvo limitada a la ausencia de estudios de cohorte.

3.1.2. Criterios de exclusión

No aplica.

3.2 Búsqueda de evidencia

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (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.

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “epidermolísis ampollar adquirida” y “anticuerpos circulantes”. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La estrategia se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes bases de datos.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma. El rango de fecha de publicación no fue restringido de acuerdo con lo especificado en los criterios de inclusión de esta evaluación.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

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 una bitácora, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico.

Los resultados de las búsquedas fueron incluidos en una base de datos, en un programa de manejo de referencias bibliográficas. Las publicaciones duplicadas fueron eliminadas.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Previamente se realizó una prueba piloto para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

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, verificó que los estudios cumplieran los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) específicos para las preguntas de evaluación (población, tecnología de interés, y desenlace) mediante la revisión de cada publicación en texto completo.

Los estudios no recuperados en texto completo al momento de la elaboración del informe, fueron excluidos.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

No se aplicó ninguna herramienta en particular por tratarse de estudios descriptivos no analíticos.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Para este informe no se cuenta con una medida resumen del efecto y sí con estudios primarios no combinables, por lo cual, se presenta un rango de las proporciones de resultados positivos de las pruebas para detección de anticuerpos circulantes, de acuerdo con la información provista por dichos estudios.

Los resultados fueron extraídos como son presentados por los autores en los estudios seleccionados y no hubo modificaciones ni cálculos adicionales.

Se realizó un control de calidad confrontando la información incluida en el reporte de evaluación con la presentada en los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Como resultado de las estrategias de búsqueda (Anexo 2) se identificaron 49 publicaciones después de remover duplicados.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 2. El listado de estudios incluidos y excluidos se presenta los Anexos 3 y 4.

4.3. Calidad de la evidencia

Para este informe, no se presentan resultados de la calidad de la evidencia por las razones explicadas previamente en la sección de métodos.

4.4. Descripción de los estudios

Como resultado de la búsqueda de evidencia realizada, no se identificaron estudios integrativos (revisiones sistemáticas o metanálisis), así como tampoco, estudios primarios de validez diagnóstica con datos de interés para dar respuesta a la pregunta de evaluación: utilidad de las pruebas de detección de anticuerpos circulantes para el diagnóstico de epidermolisis ampollosa adquirida.

La mediana de edad de los participantes fue de 44 años. No se identificaron estudios realizados en Colombia que evaluaran la validez diagnóstica de las pruebas de interés para esta evaluación.

4.5. Síntesis de la evidencia

Para esta evaluación fue incluido un estudio descriptivo, el cuadro 3., presenta los resultados de una muestra retrospectiva del suero de 30 de personas con sospecha clínica de epidermolisis ampollosa adquirida durante los años 1994-2009. La mediana de edad fue 44 años, con similar incidencia por sexo (46.7% hombre, 53.3% mujeres).

Cuadro 3. Resultados de estudios incluidos. Epidermólisis ampollar adquirida

Estudio	Lugar de realización	No. Participantes	No. participantes con anticuerpos circulantes por IFI n (%)	Western Blot n(%)
Kim 2011	Corea del sur	30	17 (56,6%)	13 (43,3%)
Total		30	17 (56,%)	13 (43,3%)

5. Discusión

Los hallazgos obtenidos en las búsquedas de evidencia, muestran muy pocos resultados para el papel de las pruebas de detección de anticuerpos circulantes en suero para el diagnóstico de la epidermolisis ampollar adquirida. La información revisada muestra que detección de anticuerpos circulantes en suero, no es una prueba de rutina que se realice para diagnosticar la EAA, como si lo es, la inmunofluorescencia directa realizada em biopsia de piel perilesional que es considerada que el estándar de referencia para el diagnóstico de las enfermedades ampollosas de la piel (1, 9).

6. Conclusiones

Con los hallazgos obtenidos a través de las búsquedas de evidencia realizadas para responder a la pregunta de evaluación, no es posible concluir sobre el desempeño de la detección de anticuerpos circulantes en suero, para el diagnóstico de la EAA.

Referencias bibliográficas

1. Ball E, Muriel E, Camejo O, González F, Celebotta A. El espectro clínico e histopatológico de la epidermolisis ampollar adquirida: reporte de tres casos. Clinical and pathologic spectrum of epidermolysis bullosa acquisita: report of three cases. Dermatol venez. 2000/00PY - 2000;38(4):100-6. es.
2. Díaz MTZ. Epidermolisis ampollar adquirida.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
4. Campos Domínguez M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollosas subepidérmicas autoinmunes. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2006;97(8):485-502.
5. 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.
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico de procesos participativos. Bogotá DC.,2014.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
8. 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.
9. Mahmood T, Haroon TS. Patterns of direct immunofluorescence in subepidermal autoimmune bullous diseases of skin in Lahore, Pakistan. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2003;13(2):67-71.

Anexos

Anexo 1. Búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

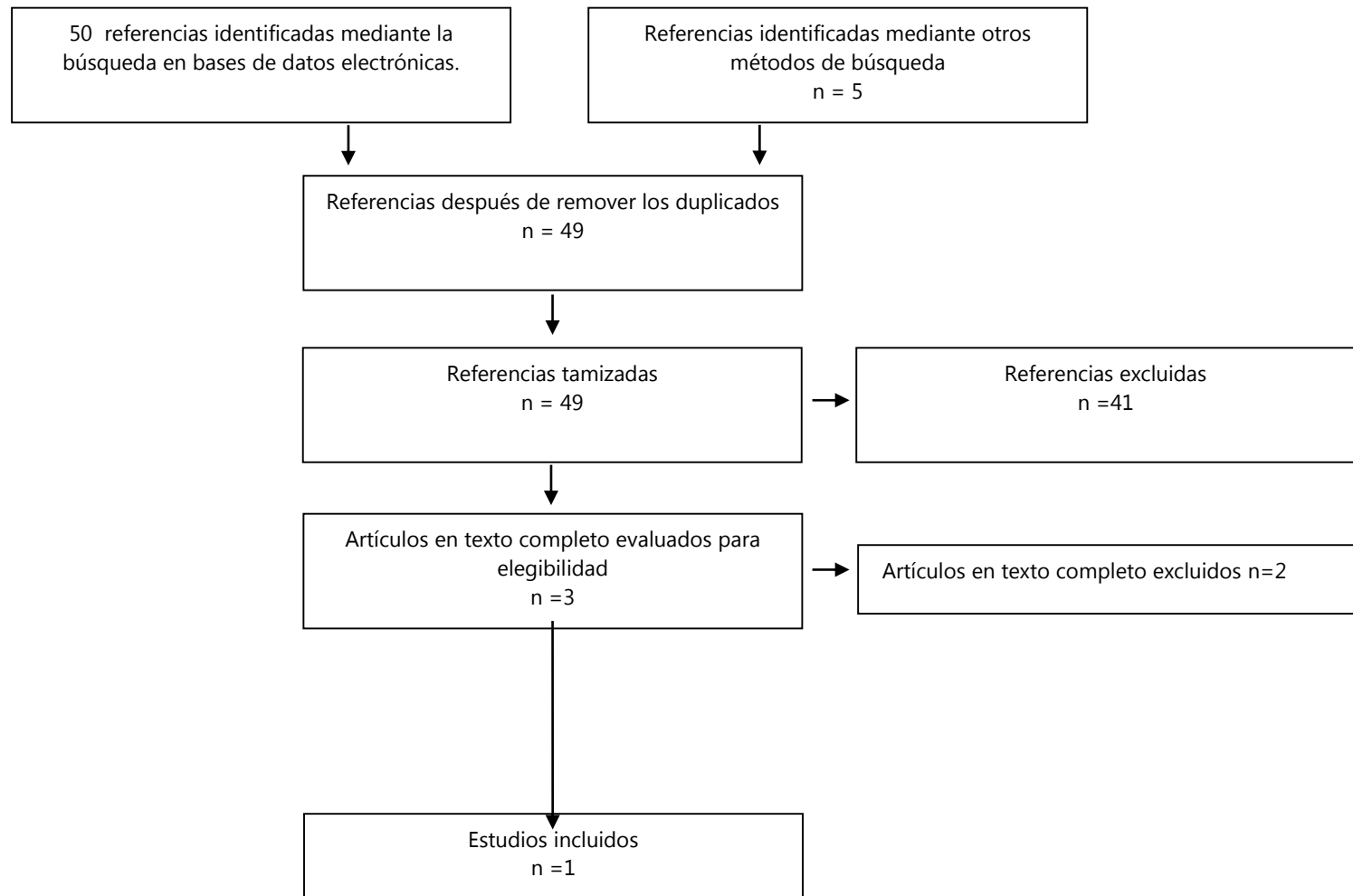
Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	20-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	exp Epidermolysis Bullosa Acquisita/ 392 (epidermolysis adj5 bullosa adj5 acqui\$).tw. 699 or/1-2 756 circulating antibodies.tw. 2194 3 and 4 24
Referencias identificadas	24
Referencias sin duplicados	23

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	18-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 'epidermolysis bullosa acquisita'/exp 1,028</p> <p>#2 (epidermolysis NEAR/5 bullosa):ab,ti AND acquisita:ab,ti 916</p> <p>#3 #1 OR #2 1,221</p> <p>#4 'circulating antibodies':ab,ti 2678</p> <p>#5 #3 AND #4 33</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim 7</p>
Referencias identificadas	7
Referencias sin duplicados	7

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochane Database of Sistematic Reviews + DARE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	18-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	exp Epidermolysis Bullosa Acquisita/ 1 (epidermolysis adj5 bullosa adj5 acqui\$).tw. 3 or/1-2 4 circulating antibodies.tw. 34 3 and 4 0
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual de la Salud (Búsqueda vía formulario iAH)
Fecha de búsqueda	18-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(epidermolisis ampollosa adquirida)) OR (tw:(epidermolisis ampollosa adquirida))) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS"): 19
Referencias identificadas	19
Referencias sin duplicados	18

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



Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Nieboer C, Boorsma DM, Woerdeman MJ, Kalsbeek GL. Epidermolysis bullosa acquisita. Immunofluorescence, electron microscopic and immunoelectron microscopic studies in four patients. The British journal of dermatology. 1980;102(4):383-92.

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

1. Hofmann SC, Kopp G, Gall C, Bruckner-Tuderman L, Bertz H. Basement membrane antibodies in sera of haematopoietic cell recipients are associated with graft-versus-host disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(5):587-94. Razón: población sin sospecha clínica de EAA

2. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, Nassiri S, Valikhani M, Safai-Naraghi Z. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review. *International journal of dermatology*. 2012;51(1):35-41. Razón: no evalúa la intervención de interés.

Los artículos listados a continuación, no pudieron ser revisados en texto completo. Aún solicitando su adquisición a través de compra por internet, no fue posible acceder al contenido. Por esta razón fueron excluidos.

1. Wojnarowska F, Whitehead P, Leigh IM, Bhogal BS, Black MM. Identification of the target antigen in chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults. *The British journal of dermatology*. 1991;124(2):157-62.

2. Wakelin SH, Bhogal B, Black MM, Allen J, Wojnarowska F, Hashimoto T, et al. Epidermolysis bullosa acquisita associated with epidermal-binding circulating antibodies. *The British journal of dermatology*. 1997;136(4):604-9. Razón. Detección de anticuerpos en biopsia de piel.

3. Nieboer C, Boorsma DM, Woerdeman MJ, Kalsbeek GL. Epidermolysis bullosa acquisita. Immunofluorescence, electron microscopic and immunoelectron microscopic studies in four patients. *The British journal of dermatology*. 1980;102(4):383-92.

4. Kawahara Y, Hashimoto T, Watanabe K, Kurihara S, Matsuo I, Nishikawa T. Two cases of atypical bullous disease showing linear IgG and IgA deposition in the basement membrane zone. *The Journal of dermatology*. 1996;23(4):254-8.

5. Gompel A, Bletry O, de Prost Y, Wechsler J, Wechsler B, Lebon P, et al. Bullous dermatosis associated with dysglobulinemia (two cases). Relationships with epidermolysis bullosa acquisita. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 1982;36(4):199-203. Razón: no se tuvo acceso al documento en texto completo.



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](#)