



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Validez diagnóstica de antígenos leucocitarios humanos para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet

Octubre de 2014

Reporte N° 76

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

Ingrid Arévalo-Rodríguez. División de investigaciones. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Fabio Sierra Matamoros. División de investigaciones. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Gerardo Quintana. Sociedad Colombiana de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Agradecimientos

Pacientes y Sociedades participantes

Revisión por pares

Revisión en curso a cargo de: Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc en Administración de Salud, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Conflictos de interés

Los autores de este documento declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte la información presentada en este documento.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Arevalo-Rodriguez I, Sierra F, Quintana G. Detección de antígenos leucocitarios humanos para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet. Bogotá D.C.: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, IETS; 2014.

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.

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, 2014.

Tabla de contenido

Agradecimientos	2
Fuentes de financiación	2
Ministerio de Salud y Protección Social.....	2
Conflictos de interés	2
Citación	3
Derechos de autor	3
Lista de abreviaturas y siglas.....	7
Resumen ejecutivo.....	8
Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés.....	10
1.1. Condición de salud de interés	10
1.2. Tecnologías en salud de interés.....	13
1.2.1. Nombre de la tecnología.....	13
1.2.2. Registro sanitario vigente.....	13
1.2.3. Presentación	13
1.2.4. Usos.....	14
1.2.5. Observaciones relevantes	14
1.2.6. Titular del registro	14
1.2.7. Proceso de aplicación y contraindicaciones.....	14
2. Preguntas de evaluación.....	17
2.1. Formulación de las pregunta de evaluación	17
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	17
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	18

3. Métodos	19
3.1. Criterios de elegibilidad	19
3.1.1. Criterios de inclusión	19
3.1.2. Criterios de exclusión	20
3.2. Búsqueda de evidencia	21
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	21
3.2.2. Otros métodos de búsqueda	21
3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática	21
3.2.4. Gestión documental	22
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios	22
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	22
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	22
3.6. Análisis estadístico	23
3.6.1. Metanálisis clásico	23
3.6.2. Adición de nuevos datos a las medidas combinadas del efecto	23
4. Resultados	24
4.1. Búsqueda de evidencia	24
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios	24
4.3. Calidad de la evidencia	24
4.4. Síntesis de la evidencia	24
4.5. Descripción de los estudios	24
4.6. Validez de pruebas diagnósticas	25
5. Discusión	26
6. Conclusiones	28



Referencias bibliográficas.....	29
Anexos	34
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	34
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	35
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	36
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo).....	39
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	40
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	41
Anexo 7. Actores citados y asistentes a reunión para refinamiento de pregunta PICOt...44	
Anexo 8. <i>Resultados de refinamiento de la pregunta PICOt.</i>	45
Glosario	46

Lista de abreviaturas y siglas

ADN	Ácido desoxirribonucleico.
DMARDs	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.
EB	Enfermedad de Behcet.
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase.
ECA	Ensayo controlado aleatorizado.
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
HLA	Human Leukocyte Antigen.
HSROC	Modelos jerárquicos de la curva ROC.
HTA	Health Assessment Technology.
ICBD	International for Behcet's Disease.
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
IL	Interleucina o Interleuquina.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos.
ISG	International Study Group.
MEFV	Mediterranean Fever Gene.
MHC	Major Histocompatibility Complex.
MSPS	Ministerio de Salud y de Protección Social.
NK	Natural Killer Cells.
OR	Odds Ratio.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism.
ROC	Receiver Operating Characteristic.
SBT	Sequence-Based Typing.
SROC	Curva ROC de resumen.
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud.
SSO	Sequence-Specific Oligonucleotide.
SSP	Sequence-Specific Primer.
TNF	Tumour Necrosis Factor.
TNF-α	Tumour Necrosis Factor alpha.

Resumen ejecutivo

- Introducción** La enfermedad de Behcet (EB) es una vasculitis sistémica de etiología desconocida, caracterizada por ulceraciones orales y genitales recurrentes asociadas y compromiso ocular. En la actualidad, el diagnóstico se realiza por medio de grupos de criterios diagnósticos. Aunque existe una asociación entre HLA-B51 y EB, no se ha considerado aún el uso de los HLA como prueba diagnóstica.
- Objetivo** Evaluar si existe un papel para los antígenos leucocitarios humanos, en particular los denominados HLA 15, 108, 105, 109 y 119, en el diagnóstico de pacientes con EB.
- Métodos** Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica publicadas en los últimos cinco años en Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE y MEDLINE, así como una búsqueda de estudios primarios sobre validez diagnóstica en MEDLINE (1966 a la fecha), EMBASE (1982 a la fecha), LILACS (1982 a la fecha), de referencias entre los estudios encontrados y consulta a expertos temáticos, productores y comercializadores de la tecnología; la tecnología de interés fue el uso de HLA para el diagnóstico de EB; como estándar de referencia se consideraron diferentes criterios clínicos (International Study Group (ISG), International Criteria For Behcet Disease (ICBD), entre otros). Dos evaluadores de manera independiente, tamizaron las referencias obtenidas, resolviendo las discrepancias por medio de un tercer autor.
- Resultados** Se identificaron 1140 referencias. Se revisaron los títulos y resúmenes de 958 y 23 estudios fueron evaluados en texto completo; 14 de estos no presentaban información sobre los antígenos especificados, 5 se referían a los antígenos, pero no fueron evaluados como prueba diagnóstica, y 4 fueron revisiones del tema que presentaban la frecuencia de HLA B51 en pacientes con EB.
- Conclusiones** No es posible establecer conclusiones acerca del papel de los antígenos leucocitarios humanos en el diagnóstico de EB dado que, hasta la fecha, no se han publicado estudios sobre sus características operativas. En Colombia se requieren estimaciones de la frecuencia de alelos HLA y su asociación con EB que puedan sugerir su posible valor diagnóstico.

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 validez diagnóstica de los antígenos leucocitarios humanos para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet, 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.

El síndrome/ enfermedad de Behcet (también denominada enfermedad de la ruta de la seda o enfermedad de Adamantiades-Behçet), es una vasculitis sistémica de etiología desconocida, la cual se caracteriza por ulceraciones orales recurrentes asociadas con ulceración genital, pústulas y/o uveítis (1, 2). El diagnóstico de esta condición representa un reto debido a la ausencia de hallazgos de laboratorio, genéticos o imagenológicos específicos para la adecuada identificación de estos pacientes (1).

El objetivo de la presente evaluación es evaluar si existe un papel para los antígenos leucocitarios humanos (HLA), específicamente para los HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, y HLA-119, en el diagnóstico de pacientes con enfermedad de Behcet. Dicha evaluación valora la capacidad diagnóstica de dichos anticuerpos para la adecuada identificación de estos pacientes en cualquier estado de la enfermedad.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

El síndrome/ enfermedad de Behcet (EB-también denominada enfermedad de la ruta de la seda o enfermedad de Adamantiades-Behçet), es una vasculitis sistémica de etiología desconocida, la cual se caracteriza por ulceraciones orales recurrentes asociadas con ulceración genital, pústulas y/o uveítis (1, 2).

La EB es más frecuente en las latitudes 30° y 45° norte, en Asia y Euroasia (3, 4). Por ejemplo, en la ruta entre mediterráneo, medio y lejano oriente, conocida como la ruta de la seda, la prevalencia se encuentra entre 1 por 1.000 y 1 por 10.000 habitantes (3). La mayor cifra de prevalencia se ha reportado en Turquía con 421 casos por 100.000 habitantes (4). En Japón se han reportado prevalencias entre 7 y 8,5 casos por 10.000 habitantes (3). Asimismo, los países con las más bajas prevalencias son los Estados Unidos, España, Suiza, Portugal y Reino Unido con prevalencias entre 0,3 y 6,4 por 100.000 habitantes; los reportes de casos de EB en otros países como Mongolia, Rusia, Brasil, México, Argentina, Chile, Cuba, Australia y Nueva Zelanda son menores a 200 para la población total (4). En Colombia, no se han reportado datos de prevalencia acerca de este síndrome; sin embargo, se han publicado algunos reportes de caso (5, 6), una serie de 8 casos (7) y un estudio longitudinal con 20 pacientes de la ciudad de Medellín (8).

La causa de la EB es desconocida. Algunos autores proponen que esta consiste en un proceso autoinmune, disparado por un agente infeccioso o ambiental en individuos genéticamente predispuestos (3, 9). La evidencia que soporta un proceso autoinmune proviene de estudios en los que se han observado, en pacientes con EB, niveles elevados de citoquinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18 y TNF- α) (3, 10-13), una correlación entre la actividad de la enfermedad y la intensidad de la polarización tipo Th1 de la respuesta inmune (14), preponderancia de células productoras Th1 con fenotipo CXCR3+ CD3+ (15), número incrementado de células T $\gamma\delta$ en circulación y lesiones de la mucosa (16), así como hiperactividad de neutrófilos (3). Se considera que interacciones complejas entre células T, neutrófilos y células presentadoras de antígenos están involucradas en la patogénesis de la EB (3, 14). Aunque no hay información que apoye el papel de un solo microorganismo como el agente etiológico específico de la EB (3), se ha propuesto a diferentes microorganismos como el virus 1 del herpes simple y *Streptococcus sanguis* (4, 17, 18); los antígenos de estos microorganismos tienen alta compatibilidad con proteínas humanas por lo que una reacción cruzada podría llevar a una respuesta inmune (3). Por otra parte, la presencia de una susceptibilidad genética ha sido sugerida a partir del alto riesgo de recurrencia en familiares y la mayor frecuencia de HLA-B51 en el locus del complejo principal de histocompatibilidad humana (MHC) en el cromosoma 6p en estos pacientes (3). En la revisión sistemática realizado por De Menthon y colaboradores con 78 estudios de casos y controles y 4.800 pacientes, el OR estimado de portadores de HLA-B51 y B5 para EB con respecto a no portadores fue 5,78 (IC 95%= 5,00 a 6,67) (19). Uno de los

posibles roles del HLA-B51 en desarrollo de la EB puede ser la presentación de péptidos restringidos a células T CD8+ y la inducción de una respuesta inmune citotóxica específica en la EB. Además, el HLA puede interactuar con receptores de células asesinas naturales (NK) los cuales se expresan en células NK, CD8+ y células T $\gamma\delta$ (20).

Además del HLA-B51, otros alelos del MHC asociados a la susceptibilidad para EB son el HLA-B5701, MHC clase I y genes del factor de necrosis tumoral (TNF). Entre los genes fuera del MHC probablemente relacionados con la patogénesis de la EB se encuentran los que codifican para la interleuquina 1 (IL-1), factor de coagulación V, molécula I de adhesión intracelular (ICAM-1) y sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) (3). También se han propuesto mutaciones del gen de la fiebre mediterránea (MEFV) como factor de susceptibilidad genética (3).

Se han documentado algunos factores de riesgo para la EB, entre los cuales se encuentran los siguientes:

- Vivir o ser emigrante de un área geográfica de alto riesgo. Estas áreas comprenden el mediterráneo, medio y lejano oriente y en ellas se han encontrado las mayores prevalencias de la enfermedad (3, 21).
- Historia familiar de EB. Este factor ha sido propuesto dada la agregación familiar entre 1 y 18% (3) y el riesgo de recurrencia entre 11,4 y 52,5 (22).
- Presencia de antígeno leucocitario humano B-51 y B5 (HLA-B51 y B5). Es mayor el porcentaje de estos antígenos en pacientes que en controles (57,2% versus 18,1%: OR 5,78; IC95% 5-6,67) (19). En un estudio realizado con pacientes del lejano y medio oriente el 26 a 77% fueron positivos para HLA-B51 (20).

La enfermedad tiene una presentación y curso clínico heterogéneo con afectación de múltiples sistemas (2). El curso clínico se caracteriza por recurrencias y remisiones de duración, frecuencia y pronóstico impredecibles (8). El pronóstico depende del compromiso clínico siendo la pérdida de la agudeza visual y la enfermedad neurológica las principales causas de morbilidad e incapacidad (3). Por ejemplo, en una cohorte de 387 pacientes de Turquía la mortalidad se relacionó con enfermedad de vasos grandes e involucramiento neurológico, siendo mayor en hombres jóvenes (14 a 24 años) y tendiendo a disminuir con el paso del tiempo. En esta cohorte el inicio de enfermedad ocular fue común dentro de los primeros años desde el inicio de la enfermedad, y el involucramiento del sistema nervioso y la enfermedad de vasos grandes tuvieron un inicio tardío, entre 5 a 10 años desde el inicio de la enfermedad. Los pacientes con un inicio tardío de enfermedad visual tuvieron un mejor pronóstico visual (23).

Existen tres factores clave para la enfermedad de Behcet: las úlceras orales recurrentes, las úlceras genitales y el compromiso ocular (1). Las primeras son requisito para este síndrome y se presenta en los estadios tempranos de la enfermedad como síntoma único por varios años previo al desarrollo de nueva sintomatología. Dichas úlceras orales son similares a las comunes, aunque más amplias y dolorosas, con bordes eritematosos redondeados, cubiertas

con una pseudo-membrana de color amarillo o grisáceo y con rápido crecimiento. Su presentación puede ser individual y sanan sin dejar cicatrices. Se presentan con mayor frecuencia en la mucosa gingival u bucal, así como en la lengua y los labios. Por otra parte, las úlceras genitales ocurren en 57-93% de los pacientes (1). Su presentación es similar a las lesiones orales, aunque de bordes más irregulares y con curación con cicatrices. Las lesiones cutáneas se presentan en 38-99% de los casos parecidas a las generadas por el acné, distribuidas en cara, extremidades y el tronco. El compromiso ocular se presenta en 30-70% de los pacientes, más frecuentemente en hombres, con una gran carga de morbilidad debido a la ceguera resultante. Esta última se presenta usualmente de 2-3 años después del inicio de la enfermedad y en 10-20% de los casos como síntoma inicial. Su presentación más común es como una uveítis bilateral crónica no-granulomatosa, la cual involucra el segmento anterior, el posterior o ambos. Otros sistemas con presentación más variable incluyen la ulceración gastrointestinal, el compromiso neurológico, artritis y trombosis vasculares (1, 2).

No existen a la fecha hallazgos patognomónicos clínicos o de laboratorio para la EB, por lo que se han desarrollado varios grupos de criterios diagnósticos (3, 4). El más utilizado es el propuesto por el grupo internacional de estudio de la enfermedad de Behcet (ISG); estos criterios incluyen ulceración oral recurrente (aftas mayores, aftas menores, úlceras herpetiformes observadas por el médico o el paciente al menos tres veces en un período de 12 meses) junto con dos de los siguientes hallazgos: ulceración genital recurrente (ulceración de aftas o cicatrización observada por el médico o el paciente), lesiones de los ojos (uveítis anterior, uveítis posterior o células en el humor vítreo en el examen con lámpara de hendidura; o vasculitis retinal detectada por un oftalmólogo), lesiones de la piel (eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulares; o nódulos acneiformes observados por el médico en un paciente posadolescente quien no está recibiendo corticosteroides) y/o test de patergia positivo (observado por el médico a las 24 a 48 horas) (24).

Otros criterios propuestos para realizar el diagnóstico de la EB son los propuestos por Mason y Barnes, los desarrollados por el comité de investigación en EB de Japón, los criterios de O'Duffy, los criterios de Zhang y los desarrollados por Dilsen. Estos grupos de criterios tienen en común la ulceración oral y genital y las lesiones de la piel e incluyen además, criterios menores entre los que se encuentran lesiones gastrointestinales, tromboflebitis, lesiones cardiovasculares, artritis, epididimitis, colitis, lesiones del sistema nervioso central e historia familiar (3). Estos grupos de criterios tienen distinta exactitud diagnóstica (25). En el 2004 se creó un equipo para la revisión de criterios internacionales de EB el cual propuso nuevos criterios internacionales para EB publicados en el 2006 presentados en un formato tradicional y por medio de un árbol de clasificación; dichos autores reportaron sensibilidades entre 79,3% y 98,6% y especificidades entre 78,3% y 96,1% para los distintos grupos de criterios (26). Los criterios internacionales para EB (ICBD) dan dos puntos a aftas genitales y lesiones oculares y un punto a aftas orales, manifestaciones de la piel, lesiones vasculares (trombosis arterial y venosa, aneurisma) y patergia (26, 27). Para medir la actividad de la

enfermedad y respuestas clínicas al tratamiento suele usarse la tasa de sedimentación eritrocítica, proteína C reactiva y el marcador de neutrófilos S110A12 (4).

El manejo de la enfermedad de Behcet es multidisciplinario y usualmente liderado por profesionales en Reumatología, dependiendo de los órganos afectados, la extensión y severidad de la enfermedad, la edad y el género del paciente (2, 28). Las lesiones mucocutáneas deben recibir corticosteroides orales, y en casos especiales, se ha sugerido el uso de colchicina o talidomida. Para el tratamiento sistémico de la enfermedad se ha recomendado el uso de corticosteroides orales (prednisolona) en conjunto con agentes inmunosupresivos (azatripina). El uso de terapias biológicas (como interferón alpha, alfa-antagonistas del factor de necrosis tumoral) se ha reservado en pacientes que no responden a la acción de medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) (28).

Para finalizar, el pronóstico de la enfermedad es variable y depende de su presentación, diferencias geográficas, étnicas e individuales (1). El curso clínico es el de una enfermedad crónica con episodios de recidiva; sin embargo, a través del tiempo los pacientes pueden llegar a una remisión completa. Las uveítis junto con los compromisos vascular (especialmente aneurismas de arterial pulmonar) y del sistema nervioso central son los eventos con mayor incidencia en el pronóstico (2, 29). Las tasas de mortalidad varían con los diferentes reportes, y se encuentran asociadas a la presentación de aneurismas o trombosis y muerte súbita (1).

1.2. Tecnologías en salud de interés

1.2.1. Nombre de la tecnología

Antígenos leucocitarios humanos (HLA). También se puede denominar examen de antígenos de histocompatibilidad o tipificación de HLA.

1.2.2. Registro sanitario vigente

El Invima presenta varios reactivos con registro sanitario relacionados con la detección de HLA. Los relacionados con HLA-B son Lifecodes HLA typing kit, Inno-LIPA HLA-B y HLA B-27 System (ver anexo 1).

1.2.3. Presentación

La prueba se encuentra disponible comercialmente en forma de kits. Cada kit trae un contenido de acuerdo con el método empleado para la tipificación (serológico o molecular).

Lifecodes HLA typing kit:

Mezcla maestra lifecodes HLA-B, mezcla de sonda lifecodes, solución de dilución, lifecodes TAQ polimerasa. El kit es importado por Biosciences y producido por Immucor transplant

diagnostics, inc. Esta compañía provee kits de tipificación de HLA serológica y molecular empleando los métodos SSO, SSP y SBT (30) presentados en el apartado 1.2.7.

Inno-LIPA HLA-B:

El kit para 20 pruebas contiene: tampón de amplificación, solución de cebador HLA- B Multiplex, solución de cebador HLA-Bw4, tiras 1, tiras 2, solución desnaturalización, solución de hibridación, solución de lavado astringente diluyente de conjugado, conjugado 100x, tampón sustrato, sustrato BCIP/NBT, solución de lavado, bandeja de incubación, tarjeta de lectura. El kit es importado por Biosystems y es producido por la compañía Fujirebio. Detecta alelos a nivel de grupo (B*07 – B*83) por medio de tipificación molecular (31).

1.2.4. Usos

La prueba se emplea para determinar antígenos leucocitarios en la superficie de las células del ser humano. Así, se puede establecer el grado de histocompatibilidad entre donador y receptor cuando hay trasplante de órganos, hacer diagnóstico de paternidad y determinar susceptibilidad genética a padecer enfermedades autoinmunes (32, 33).

1.2.5. Observaciones relevantes

Para algunos autores las pruebas HLA no son diagnósticas en sí mismas pero podrían ser auxiliares para el diagnóstico (32). El HLA B51 tiene 116 subalelos (B51:01 a B51:122) siendo el HLA B51:01 y HLA B51:08 los más frecuentes tanto en pacientes con EB como en la población saludable (20).

1.2.6. Titular del registro

Lifecodes HLA typing kit: Biosciences S.A.S

INNO-LIPA HLA-B: Biosystems S.A.

HLA B-27 System: Becton Dickinson de Colombia

1.2.7. Proceso de aplicación y contraindicaciones

Existen dos métodos principales para realizar la tipificación del HLA: serológicos y moleculares (33, 34).

Tipificación serológica

Consiste en el empleo de suero que contiene anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA (33). El procedimiento estándar utilizado por los Institutos de Salud de Estados Unidos consiste en:

- Tomar una muestra de sangre venosa heparinizada.
- Aislar los linfocitos por medio de centrifugación Ficoll-Hypaque.

- Dispensar los antisueros HLA en cantidades predefinidas de 1 μL en contenedores de microtest. Se selecciona una gama de antisueros anti-HLA con especificidades que cubran todos los tipos HLA.
- Dispensar los linfocitos e incubar la bandeja por 30 minutos.
- Adicionar el complemento (5 μL) e incubar 60 minutos.
- Adicionar tinción vital (eosina Y) con formalina para visualizar las células vivas y las células muertas bajo el microscopio de contraste; las células muertas captan la tinción.
- Estimar el porcentaje de células muertas por contenedor: la prueba es positiva si al menos la mitad de las células están muertas (32, 33).

Los anticuerpos utilizados suelen tomarse de individuos politransfundidos o mujeres múltiparas (34). El tipo de HLA se asigna mediante la interpretación de los patrones de reactividad de los sueros individuales y sus especificidades (33).

Tipificación molecular

Los métodos de tipificación molecular presentados a continuación es tomada de Baxter y Colombe, 2002 (33). Esta tipificación se basa en la secuenciación del ADN. Las especificidades de antígenos HLA derivan de las diferencias de secuencias localizadas en diversas regiones de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. La mayoría de estos métodos aplican la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar selectivamente los segmentos de genes codificadores de HLA. Existen varios métodos de tipificación molecular:

- Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).
- Hibridación con sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia (SSOP).
- Primers (iniciadores) específicos de secuencia (SSP).
- Tipificación basada en secuencias (SBT).

En el método de tipificación molecular SSP se extrae el ADN de la muestra de células o tejido, se combina con una mezcla de iniciadores de secuencia específica para cada alelo, se amplifica por medio de PCR en termociclador y se lleva a electroforesis, los geles se tiñen con bromuro de etidio y luego se visualizan con luz ultravioleta. La presencia de una banda indica que la muestra de ADN tiene la secuencia correspondiente al tipo HLA.

En el método de tipificación molecular SSOP se amplifica el HLA y se hibrida contra una membrana de sondas de oligonucleótidos. Existen dos formas: dot/slot blot y dot/slot blot reverso. En el primer caso el ADN se deposita por gotas en una membrana de soporte, se corta la membrana y cada tira se somete a hibridación con una sonda diferente bajo condiciones astringentes para cada secuencia, se vuelve a ensamblar la membrana y se identifican las sondas; la formación de una banda indica la presencia en la muestra de la secuencia del tipo de HLA que se está identificando. En el segundo caso, las sondas específicas de secuencia se adhieren a la membrana de soporte y se deposita la muestra de

ADN, se hibrida la muestra con las sondas, se lava la membrana y por métodos colorimétricos se hace el revelado (así se identifica el ADN que sufrió hibridación).

En el método de tipificación SBT se amplifica la muestra de ADN por medio de PCR usando iniciadores específicos de locus, grupo o alelos, el producto amplificado se distribuye en cuatro tubos con una mezcla secuenciadora, cada una de las cuales se marca un nucleótido terminal de secuencia fluorescente (citosina, guanina, timina y adenina), se amplifica este producto por PCR, se combinan los cuatro tubos y se somete a electroforesis para separar los productos amplificados por los iniciadores, el secuenciador detecta la fluorescencia en cada banda y un software convierte los datos a secuencias de nucleótidos y las compara con las secuencias HLA de la biblioteca mundial y asigna el tipo HLA.

El desempeño del método molecular SSP comparado con el SBT ha mostrado una sensibilidad y especificidad del 100% para detectar HLA-B51, relacionado con la EB(35). Los estudios que han determinado la frecuencia de HLA-B en pacientes con enfermedad de Behcet han empleado técnicas tanto serológicas (36-38) como moleculares (39-41).

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de las pregunta de evaluación

La pregunta que se abordará en la siguiente evaluación de tecnología es: ¿Cuál es la validez diagnóstica de los antígenos leucocitarios humanos, en especial los HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109 y HLA-119, comparados con criterios clínicos, para la correcta clasificación de pacientes con enfermedad de Behcet?

A continuación se presentan los elementos de la pregunta PICO relacionada con esta evaluación.

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Pacientes con sintomatología clínica sugestiva de enfermedad de Behcet
	Antígenos leucocitarios humanos HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, HLA-119.
I	Criterios del International Study Group (ISG).
	Criterios internacionales para el diagnóstico de la Enfermedad de Behcet (ICBD).
C	Otros grupos de criterios reportados en la literatura:
	Criterios de Mason y Barnes.
	Criterios del Comité de investigación de Japón para la Enfermedad de Behcet.
	Criterios de O'Duffy.
	Criterios de Zhang.
O	Presencia o ausencia de la Enfermedad de Behcet
T	No aplica

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Con el objetivo de dar a conocer la pregunta PICOT planteada para esta evaluación de efectividad y seguridad, y refinarla bajo los lineamientos del IETS (42), se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores (ver en Anexo 7 el viernes 27 de junio de 2014, en la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Los resultados del refinamiento de la pregunta se presentan en el anexo 9.

Después de la discusión y de los resultados de la reunión, la pregunta PICOT quedó expresada en el cuadro 1 del presente reporte. Esta pregunta fue publicada por el equipo del IETS para retroalimentación por parte de la comunidad interesada. Este proceso se desarrolló en una semana, y una vez completado este período el equipo continuó con los pasos siguientes de la revisión ante la ausencia de comentarios adicionales.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

En la consulta con actores relevantes sostenida el 27 de Julio del 2014, los asistentes acordaron que los desenlaces delineados de manera preliminar son críticos para la adecuada evaluación de la validez diagnóstica de la condición a estudio.

3. Métodos

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

Para la selección de estudios para el presente reporte se llevó a cabo una búsqueda en dos pasos. La primera alude a lo referente a estudios secundarios de literatura integrativa, y el segundo a la identificación de estudios primarios de validez diagnóstica.

Revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica.

En este paso se seleccionarán revisiones sistemáticas de validez diagnóstica, las cuales incluyan estudios como aquellos relacionados en el paso 2 (es decir, estudios que evalúen las características operativas de la tecnología evaluada en comparación con un estándar de referencia). Las características de los pacientes, la prueba índice y el patrón de referencia son similares a las descritas en el paso 2, a continuación.

Estudios primarios de validez diagnóstica

En cuanto al tipo de estudio, se incluirán estudios que evalúen las características operativas de la tecnología evaluada, los cuales incluyan pacientes con sospecha de enfermedad de Behcet los cuales reciban pruebas de antígenos leucocitarios humanos descritas previamente, y quienes reciban confirmación del síndrome por medio de criterios clínicos realizados por consensos de expertos y tratamiento para abordar la sintomatología correspondiente. Los estudios seleccionados deben proporcionar información referente a los verdaderos y falsos positivos y negativos.

En cuanto a los participantes, los estudios deben incluir pacientes de cualquier edad con sospecha de enfermedad de Behcet a partir de los síntomas iniciales, los cuales reciban un examen para identificar la presencia de antígenos leucocitarios humanos. En relación a la prueba índice, los estudios deberán incluir la evaluación de las características operativas de uno o más de los antígenos leucocitarios humanos evaluados en el presente reporte, solos o en conjunto, obtenidos por cualquiera de los kits disponibles en el mercado para su obtención.

En relación con el estándar de referencia, los estudios deberán incluir una comparación explícita de los resultados de presencia o no de los antígenos leucocitarios evaluados, con un consenso clínico basado en los criterios del International Study Group (ISG) u otros criterios clínicos aceptados para la enfermedad de Behcet. En específico, los criterios del ISG incluyen los siguientes elementos:

Ulceración oral recurrente (aftas mayores, aftas menores, úlceras herpetiformes observadas por el médico o el paciente al menos tres veces en un período de 12 meses) junto con dos de los siguientes hallazgos:

- Ulceración genital recurrente (ulceración de aftas o cicatrización observada por el médico o el paciente),
- Lesiones de los ojos (uveítis anterior, uveítis posterior o células en el vítreo en el examen con lámpara de hendidura; o vasculitis retinal detectada por un oftalmólogo),
- Lesiones de la piel (eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulares; o nódulos acneiformes observados por el médico en un paciente posadolescente quien no está recibiendo corticosteroides)
- Test de patergia positivo (observado por el médico a las 24 a 48 horas) (24).

En caso de tener estudios con diferentes estándares de referencia (es decir, con diferentes criterios a los arriba mencionados), se contempló su análisis dentro de un análisis de subgrupos.

En general se planeó incluir en la presente evaluación estudios en inglés o español, publicados en prensa o literatura gris, los cuales contarán con la suficiente información para realizar una valoración de la calidad metodológica y una extracción completa de los datos.

3.1.2. Criterios de exclusión

Revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica.

Se excluyeron aquellos estudios en los que no se disponía de texto completo.

Estudios primarios de validez diagnóstica

No se consideraron ensayos controlados aleatorizados a menos de que incluyeran un análisis específico de la exactitud de los antígenos en enfermedad de Behcet (ECA para el desempeño diagnóstico de dichos antígenos en enfermedad de Behcet). Los estudios antes-después, los estudios de casos y controles para evaluar asociación, así como los reportes de caso fueron excluidos. Asimismo, no se incluyeron reportes tipo resúmenes de congreso, los cuales no cuentan con la suficiente información para realizar una valoración de la calidad metodológica y una extracción completa de los datos.

3.2. Búsqueda de evidencia

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para la identificación de revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica se hizo uso de las siguientes fuentes de información:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- MEDLINE (plataforma Ovid).
- EMBASE

En este caso, la búsqueda se limitó a revisiones publicadas en los últimos cinco años, acorde con las indicaciones del Manual Metodológico de evaluación de tecnologías del IETS (42).

Para la identificación de estudios primarios de validez diagnóstica se buscó información en MEDLINE (Ovid SP, 1956 a la fecha), EMBASE (Ovid SP, 1982 a la fecha) y LILACS (BIREME, 1982 a la fecha). Se diseñaron estrategias de búsqueda estructuradas usando palabras clave apropiadas para cada base de datos así como términos de búsqueda libres, tal como se describe en el Cochrane Handbook of Diagnostic Test Accuracy Reviews (43). No se emplearon filtros de búsqueda (colecciones de términos dirigidas a reducir el número necesario para tamizar) ya que aquellos que han sido publicados no han demostrado ser suficientemente sensibles (44).

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se revisaron las listas de referencias de todos los artículos revisados en texto completo con el objeto de encontrar estudios adicionales. También se hizo uso de la función "artículos relacionados" en PubMed para identificar referencias candidatas a ser incluidas en el presente reporte. No se realizaron búsquedas manuales, teniendo en cuenta que hay poca evidencia publicada referente a los beneficios de esta práctica en revisiones de validez diagnóstica (45).

Adicional a las estrategias previamente descritas, se solicitó información adicional al grupo de expertos temáticos, a los productores y a los comercializadores de la tecnología evaluada, a fin de indagar acerca de la disponibilidad de estudios adicionales publicados (42).

3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

La presente evaluación de tecnología no identificó revisiones sistemáticas y este procedimiento de actualización no fue realizado.

3.2.4. Gestión documental

Los resultados de las estrategias de búsqueda, tanto de los estudios primarios como secundarios, se almacenaron en una base de datos desarrollada en EndNote X5. En cada caso se identificó el estado de cada referencia en términos de inclusión o exclusión del reporte. Todas las referencias duplicadas fueron eliminadas previo a la selección de los estudios. Los resultados de todas las fuentes de información están documentados en el Anexo 3 del presente reporte.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Para la selección de estudios en cualquiera de los pasos de la identificación de evidencia, dos autores de manera independiente inspeccionaron los títulos y resúmenes de las referencias localizadas en las estrategias de búsqueda. Las discrepancias en la selección de los estudios fueron resueltas involucrando a un tercer autor como árbitro. Para aquellas referencias potencialmente elegibles se dispuso del texto completo a fin de evaluar los criterios de selección previamente expuestos. Este proceso de selección se documentó en un diagrama de flujo de la información (Anexo 4 y 5 del presente documento). Los estudios no recuperados en texto completo al momento de la publicación de este reporte fueron clasificados como excluidos, acorde con las indicaciones del Manual Metodológico de evaluación de tecnologías del IETS (42).

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica

No se encontraron RSL que evaluaran las características operativas de los HLA en el diagnóstico de la enfermedad de Behcet.

Estudios primarios de validez diagnóstica

No se encontraron estudios primarios que evaluaran las características operativas de los HLA en el diagnóstico de la enfermedad de Behcet.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Este paso no fue realizado porque no se encontraron RSL o estudios primarios que evaluaran las características operativas de los HLA en el diagnóstico de la enfermedad de Behcet.

3.6. Análisis estadístico

3.6.1. Metanálisis clásico

En el caso de no disponer de revisiones sistemáticas de validez diagnóstica, pero si estudios primarios con información de las características operativas, se planeó la estimación de la validez diagnóstica como producto de la información derivada de los estudios individuales. En general, para todos los estudios incluidos se planeó la identificación de los datos numéricos en tablas de 2x2, las cuales mostrarán los resultados binarios de la prueba en relación con el estándar de referencia, a fin de calcular la sensibilidad y especificidad individual con sus respectivos intervalos de 95% de confianza. Dicha información se presentaría en un diagrama de Bosque, así como en una curva ROC de resumen (SROC). Para estos análisis descriptivos el grupo planeó el uso del software RevMan 5.3 para documentar estos hallazgos y producir las curvas descriptivas de resumen.

En el protocolo de la presente evaluación se planteó que sólo se realizaría agrupación de la información si los estudios reportaban un mismo punto de corte y similares escenarios. Posterior a la identificación preliminar de las fuentes de heterogeneidad y su influencia en los datos incluidos, se planeó la estimación agrupada de las características operativas por medio de modelos bivariados o, en caso de presencia de covariables, por medio de modelos jerárquicos de la curva ROC (HSROC models), los cuales proporcionarían sensibilidades y especificidades agrupadas (pooled). Los resultados se presentarían gráficamente en términos de sensibilidad vs. Falsos positivos, incluyendo cuando este indicado el punto de resumen, la región de confianza de 95% sobre la estimación agrupada, la curva de resumen del modelo y la región de predicción del 95% de las futuras sensibilidades y especificidades. En todos los casos el grupo desarrollador planeó la adhesión a los lineamientos referentes a los análisis estadísticos detallados en el Capítulo 10 del Manual para Revisiones sistemáticas de validez diagnóstica de la Colaboración Cochrane (48). Para estos análisis se planeó el uso del software STATA, versión 13.1.

En aras de investigar la influencia de la heterogeneidad en los datos incluidos, se planeó la evaluación de su influencia, en primera instancia, por medio del examen visual de los diagramas de las sensibilidades y especificidades derivadas de los datos primarios. En caso de existir se valoraría formalmente su influencia por medio de análisis de subgrupos o incluyendo dichos factores en un modelo jerarquizado HSROC.

3.6.2. Adición de nuevos datos a las medidas combinadas del efecto

En el caso de disponer de una revisión sistemática que pueda ser actualizada, junto con estudios primarios adicionales que cumplan los criterios de elegibilidad de la revisión, se planeó la posibilidad de incluir los datos de estos nuevos estudios dentro de las estimaciones de características operativas generadas por la revisión sistemática original.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Como resultado de las estrategias de búsqueda (Anexo 3) se identificaron 1140 referencias. Después de la remoción de duplicados, se contó con 958 referencias para su revisión por título y resumen. El Anexo 4 muestra el diagrama de flujo de esta búsqueda, así como los resultados de la tamización y selección de estudios, cuyos hallazgos se mostrarán en las siguientes secciones.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los autores del presente estudio, de manera duplicada e independiente, identificaron 23 referencias que debían ser evaluadas en texto completo (Anexo 4). Luego de la lectura de las mismas, 14 de ellos no presentaban información referente a los antígenos especificados en la pregunta de investigación. 5 referencias adicionales, si bien presentaban información de uno de los HLA pre-especificados, no contaban con evidencia referente a las características operativas de los mismos ni fueron evaluados como elementos diagnósticos para pacientes con EB. 4 referencias adicionales revisaron la literatura referente al tema, con frecuencia relacionada con la asociación entre el HLA B51 y la presentación de EB.

Ninguno de los estudios revisados identificaba población colombiana o de Latinoamérica, siendo más frecuentes las muestras de Japón, Turquía y Marruecos. En el anexo 6 se muestran los estudios excluidos acompañados de las razones para su exclusión.

4.3. Calidad de la evidencia

Debido a que ninguno de los estudios identificados en las estrategias de búsqueda cumplió con los requisitos para ser incluido dentro del presente reporte, no se realizaron evaluaciones de la calidad metodológica de la evidencia de pruebas diagnósticas.

4.4. Síntesis de la evidencia

Debido a que ninguno de los estudios identificados en las estrategias de búsqueda cumplió con los requisitos para ser incluido dentro del presente reporte, no se realizó una síntesis de la evidencia cualitativa o cuantitativa.

4.5. Descripción de los estudios

Debido a que ninguno de los estudios identificados en las estrategias de búsqueda cumplió con los requisitos para ser incluido dentro del presente reporte, no se realizó una extracción de información básica de estudios ni su descripción.

4.6. Validez de pruebas diagnósticas

Debido a que ninguno de los estudios identificados en las estrategias de búsqueda cumplió con los requisitos para ser incluido dentro del presente reporte, no se realizó un resumen de los resultados de las características operativas de los diferentes antígenos pre-especificados en la pregunta de investigación, ni se presenta una evaluación de su calidad en un perfil de evidencia GRADE.

5. Discusión

La presente evaluación de tecnología no encontró evidencia referente a la validez diagnóstica de los HLA (especialmente los HLA-15, HLA-108, HLA 105, HLA-109 y HLA-119) en el diagnóstico de la EB. Atendiendo a que la pregunta planteada por el IETS y el MSPS no indicaba los locus de estos grupos de alelos, la búsqueda de literatura se enfocó en estudios sobre la asociación entre los antígenos leucocitarios humanos en general y la enfermedad de Behcet; sin embargo, notamos que la mayor parte de los HLA previamente mencionados no son abordados por la literatura actual, dejando así grandes interrogantes acerca de su pertinencia en el diagnóstico de los pacientes con EB.

En la literatura revisada por el grupo de trabajo, la cual tuvo que ser excluida posteriormente, se encontró numerosa evidencia respecto a la asociación entre el HLA- B*51 y la presentación del síndrome, información derivada de estudios de casos y controles y que ha sido sintetizada en diferentes revisiones de la literatura (19, 20, 49, 50). Si bien estos estudios pueden interpretarse como información indirecta de las características operativas de las pruebas evaluadas, el alto riesgo de sesgo presente en dichos estudios no proporciona confianza en la estimación numérica que pueda extraerse de dichos estudios. En otros estudios, los cuales no presentaban información acerca del papel diagnóstico de dichos antígenos y fueron excluidos posteriormente, sólo se encontró referencia a un número limitado de dichos antígenos, como el HLA-B*5108 y HLA-B*15 (19, 20, 38). Asimismo, notamos que la información recolectada en las búsquedas de literatura no reflejó información local o regional para la presencia de dichos antígenos en pacientes con EB. En su revisión de la literatura de 2011, Piga y colaboradores encontraron reportes de prevalencias de EB en asociación con la presencia de HLA-B51 sólo en países de oriente o de Europa (51-53). Es de anotar que la información genética proveniente de otros países puede no ser extrapolable con facilidad a nuestro contexto, debido a las diferencias étnicas y subsecuente disparidad genética y a su vez, alélicas para el sistema HLA. Este sistema presenta variantes alélicas propias de cada grupo poblacional, lo cual hace necesaria la replicación de estudios de susceptibilidad alélica para este sistema.

El establecimiento de una asociación entre un determinado factor de riesgo (en este caso de origen genético) con la presencia de la enfermedad de interés, no es garantía de que dicho factor pueda ser usado como herramienta diagnóstica. Es necesaria una completa evaluación de dichos biomarcadores, así como establecer cuál puede ser el lugar de dicha prueba (previo a la presentación clínica, en casos de difícil presentación o como marcador de severidad de la condición), etc. Por ejemplo, Maldini y colaboradores encontraron en sus metanálisis que la asociación entre la presencia de HLA B51/B5 y las úlceras genitales en EB obtuvo un OR de 1.07 (IC 95%= 1.01 a 1.14). Si bien esta asociación se presenta como estadísticamente significativa, es necesario cuantificar de manera explícita el número de falsos positivos y negativos, a fin de considerar su utilidad o no en un determinado contexto de evaluación; asimismo, deben considerarse los costos de su introducción dentro de la práctica clínica en contraposición con su utilidad diagnóstica y a las consecuencias del sobrediagnóstico.

En la actualidad el uso de biomarcadores para la enfermedad de Behcet no es una práctica extendida. Nowatzky y colaboradores en su revisión de tema respecto a la enfermedad de Behcet, anuncian que, pese a la diversidad de nueva literatura de biomarcadores asociados para esta condición, el diagnóstico aún es eminentemente clínico, debido a que la evidencia hasta el momento no muestra que ellos sean herramientas validas, confiables y de fácil uso para la clínica (54). En general se requiere de más información proveniente de investigaciones de tipo longitudinal, con apropiados grupos control y una adecuada caracterización de los pacientes incluidos. Asimismo, futuros estudios deben determinar si el lugar de este tipo de antígenos se limita a escenarios de investigación más que a la práctica clínica cotidiana del abordaje de pacientes con EB (55).

6. Conclusiones

Como producto de una búsqueda de literatura general para el uso de antígenos leucocitarios humanos en el diagnóstico de EB (debido a que la pregunta original solicitada por el IETS y el MSPS no especificaba el locus del HLA), los autores de la presente evaluación de tecnologías no encontraron información referente a la validez diagnóstica de los HLA, en especial los HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, HLA-119, en pacientes con sospecha o diagnóstico clínico de enfermedad de Behcet. Para determinar en un futuro el papel de dichos antígenos en este grupo de pacientes, se requiere estudios formales de las características operativas de estos antígenos en grupo o por separado, estudios de los cuales no se dispone a la fecha. Para Colombia se requiere además, una estimación de la frecuencia de los HLA y de su asociación con esta población de pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(3-4):178-88. Epub 2009/03/28.
2. Haskard DO. Behçet's syndrome. *Medicine*. 2014;42(3):180-3.
3. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):178-88.
4. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 2012;53(1):35-42.
5. Fernández D, Flórez C, Bastidas A, Bello J, Valle R, Londoño J, et al. Aneurisma de la arteria pulmonar en Enfermedad de Behçet. *Revista Médica de Chile*. 2010;138:82-7.
6. Usuga YA, Vargas GA, María VM, Correa LA. Enfermedad de Behçet asociada a trombosis venosa. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2012;20(3):266-9.
7. Londoño AM, Hernández DL, Palacios CP, Castaño H, Montoya C, Donado JH, et al. Enfermedad de Behçet: espectro clínico de ocho pacientes en la ciudad de Medellín. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2003;10(3):199-205.
8. Toro Giraldo AM, Pinto Peñaranda L, Velásquez Franco CJ, Torres Grajales JL, Candia Zúñiga DL, Márquez Hernández JD. Enfermedad de Behçet: experiencia en una cohorte de pacientes colombianos. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2009;16(1):33-45.
9. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(3):291-311.
10. Kulaber A, Tugal-Tutkun I, Yentür SP, Akman-Demir G, Kaneko F, Gül A, et al. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2007;27(12):1113-8.
11. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int*. 2006;26(6):545-50.
12. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Ghorbel I, Khanfir M, Houman H. Levels of IL-15 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Behçet's disease. *Scand J Immunol*. 2006;64(6):655-60.
13. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1967-74.
14. Pay S, Simşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int*. 2007;27(5):417-24.
15. Houman H, Hamzaoui A, Ben Ghorbal I, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *Journal of autoimmunity*. 2004;23(3):267-73.
16. Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of gammadelta T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med*. 2003;141(1):33-40.

17. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(11):996-1002.
18. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):21-32.
19. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1287-96.
20. Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(1):37-43.
21. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):411-22.
22. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(8):622-5.
23. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60-76.
24. O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Validation of the International Study Group criteria for Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1994;33(2):115-7.
25. Chang HK, Lee SS, Bai HJ, Lee YW, Yoon BY, Lee CH, et al. Validation of the classification criteria commonly used in Korea and a modified set of preliminary criteria for Behçet's disease: a multi-center study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S21-6.
26. Davatchi F, Author A, Behcet's Disease Unit R, Research Center MSUoTTI, Correspondence A, F. Davatchi BsDURRCM, et al. Behcet's disease: Global perspective. *Indian Journal of Rheumatology*. 2007;2(2):65-71.
27. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338-47.
28. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(12):1656-62. Epub 2008/02/05.
29. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60-76. Epub 2003/01/25.
30. LIFECODES Transplant. [Julio 20 de 2014]; Available from: <http://www.immucor.com/en-us/Products/Pages/LIFECODES-Transplant-Products.aspx>.
31. INNO-LIPA™ HLA-B UPDATE PLUS. [Julio 20 de 2014]; Available from: <http://www.fujirebio-europe.com/products-services/product-browser/inno-lipa-hla-b-update-plus-1>.
32. Fischbach FT. *Manual de pruebas diagnósticas*. 5 ed. México: McGraw Hill; 1997.

33. Baxter-Lowe LA, Colombe BW. Pruebas de histocompatibilidad. In: Parslow T, Stites D, Terr A, Imboden J, editors. *Inmunología básica y clínica*. México: Editorial El Manual Moderno; 2002. p. 918.
34. Satz L, Fainboim L. Estructura y función del complejo de histocompatibilidad. In: Margni RA, editor. *Inmunología e Inmunoquímica Fundamentos*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 593-608.
35. Park Y, Kim YS, Kim SI, Kim H, Kim HS. Evaluation of sequence-specific priming and real-time polymerase chain reaction assays for detecting HLA-B*51 alleles confirmed by sequence-based typing. *Tissue Antigens*. 2012;80(4):376-9.
36. Pekiner FN, Aytugar E, Demirel GY, Borahan MO. HLA-A, B (Class I) and HLA-DR, DQ (Class II) antigens in Turkish patients with recurrent aphthous ulceration and Behçet's disease. *Med Princ Pract*. 2013;22(5):464-8.
37. Shahneh FZ, Babaloo Z, Baradaran B, Hamzavi F, Bayazi B, Bandehagh A. Behçet's syndrome in Iranian Azari people. *Pak J Biol Sci*. 2012;15(21):1045-7.
38. Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA, Krylov MIu. [Behçet's disease and associations with HLA-B5 antigen (a review of literature and the authors' findings)]. *Ter Arkh*. 2010;82(5):45-9.
39. Gülbay B, Acican T, Erçen Diken Ö, Pinar Önen Z. Familial Behçet's disease of adult age: a report of 4 cases from a Behçet family. *Intern Med*. 2012;51(12):1609-11.
40. Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, Kim JW, Shin K, Lee EY, et al. Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R49.
41. Tappuni AR, Tbakhi A, Sharquie KE, Hayani RK, Al-Kaisi A, Lafi A, et al. A comparative study of the genetics of Behçet's disease in Iraq: international collaboration to transfer clinical and laboratory skills to Baghdad medical school and hospitals. *Med Confl Surviv*. 2013;29(1):57-68.
42. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud*. Bogotá, Colombia: IETS; 2014.
43. de Vet H, Eisinga A, Riphagen I, Aertgeerts B, Pewsner D. Chapter 7: Searching for Studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 0.4 ed: The Cochrane Collaboration; 2008.
44. Whiting P, Westwood M, Beynon R, Burke M, Sterne JA, Glanville J. Inclusion of methodological filters in searches for diagnostic test accuracy studies misses relevant studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(6):602-7.
45. Glanville J, Cikalo M, Crawford F, Dozier M, McIntosh H. Handsearching did not yield additional unique FDG-PET diagnostic test accuracy studies compared with electronic searches: a preliminary investigation. *Research Synthesis Methods*. 2012;3(3):202-13.
46. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10. Epub 2007/02/17.

47. 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;155(8):529-36.
48. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks J, Bossuyt P, Gatsonis C, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 1.0 ed2010.
49. De Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A, Author A, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(10):1287-96.
50. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de menthon M, Mahr A, Author A, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: Systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology*. 2012;51(5):887-900.
51. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. Sequencing-based typing of HLA-B*51 alleles and the significant association of HLA-B*5101 and -B*5108 with Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens*. 2002;59(2):118-21.
52. Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, et al. Significant associations of HLA-B*5101 and B*5108, and lack of association of class II alleles with Behcet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens*. 1999;54(6):565-71.
53. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hue S, Caillat-Zucman S, Author A, et al. HLA-B*1 and B*15 alleles confer predisposition to Behcet's disease in Moroccan patients. *Human Immunology*. 2001;62(2):180-5.
54. Piga M, Mathieu A, Author A, Unit AOURL, Department of Medical Sciences UoCCI, Correspondence A, et al. Genetic susceptibility to Behcet's disease: Role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology*. 2011;50(2):299-310.
55. Nowatzky J, Chajek-Shaul T, Author A, Hadassah H, University Hospital Mount Scopus DoMMSPO, Box JI, et al. Biomarkers in Behcet's disease: Diagnosis and disease activity. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;4(3):271-86.
56. Zamecki KJ, Jabs DA, Author A, Department of Ophthalmology TMSSoMNYNYU, States, et al. HLA Typing in Uveitis: Use and Misuse. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(2):189-93.e2.
57. Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):807-13.
58. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A, Author A, et al. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1991;50(6):351-3.
59. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Marih L, Caillat-Zucman S, Author A, et al. HLA-B phenotype modifies the course of Behcet's disease in Moroccan patients. *Tissue Antigens*. 2003;61(1):92-6.
60. Du L, Kijlstra A, Yang P. Immune response genes in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(4):249-56.

61. Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Duzgun N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behcet's disease. *Nature Genetics*. 2013;45(3):319-24.
62. Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, Kim JW, Shin K, Lee EY, et al. Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behcet's disease. *Arthritis Research and Therapy*. 2010;13(2).
63. Kaya TI, Tursen U, Gurler A, Dur H, Author A, Department of D, et al. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behcet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002;27(6):498-501.
64. Klaeger AJ, Tran VT, Hiroz CA, Morisod L, Herbort CP, Author A, et al. Use of ultrasound biomicroscopy, indocyanine green angiography and HLA-B51 testing as adjunct methods in the appraisal of Behcet's uveitis. *International Ophthalmology*. 2004;25(1):57-63.
65. Kotter I, Gunaydin I, Stubiger N, Yazici H, Fresko I, Zouboulis CC, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B*51 suballeles with Behcet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens*. 2001;58(3):166-70.
66. Maeshima E, Nakamura Y, Otani H, Yamada Y, Mune M, Yukawa S, et al. Behcet's disease complicated by IgA nephropathy and interstitial nephritis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2000;4(3):257-60.
67. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(4):747-54.
68. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. HLA-B*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens*. 2001;58(3):181-4.
69. Montes-Cano MA, Conde-Jaldon M, Garcia-Lozano JR, Ortiz-Fernandez L, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, et al. HLA and non-HLA genes in Behcet's disease: A multicentric study in the Spanish population. *Arthritis Research and Therapy*. 2013;15(5).
70. Muñoz-Medina L, Callejas-Rubio JL, Troncoso-García E, Ortego-Centeno N. Utility of HLA typing in the differential diagnosis of severe aphthosis and Behçet's disease. *Dermatology*. 2013;226(3):280-1.
71. Paul M, Klein T, Krause I, Molad Y, Narinsky R, Weinberger A, et al. Allelic distribution of HLA-B*51 in HLA-B51-positive Israeli patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens*. 2001;58(3):185-6.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés

Se presentan las tecnologías relacionadas con la evaluación de HLA-B (antígenos relacionados con EB en los estudios revisados)

#	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA2010RD-0001832	Lifecodes HLA typing kit	No aplica	Tipificación de alelos clase I y II basada en ADN	Biosciences S.A.S.
2	INVIMA 2013RD-0001215-R1	Inno-LIPA HLA-B	No aplica	Ensayo de sondas en tira, para uso in vitro, diseñado para determinar el tipaje molecular de los alelos B del antígeno leucocitario humano (HLA) a nivel de grupo de alelos	Biosystems S.A.
3	INVIMA 2008RD-0000879	HLA B-27 System	No aplica	No presentada en el registro INVIMA	Becton Dickinson de Colombia

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Presencia o ausencia de la Enfermedad de Behcet	9
Verdaderos positivos	9
Verdaderos negativos	9
Falsos positivos	9
Falsos negativos	9

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

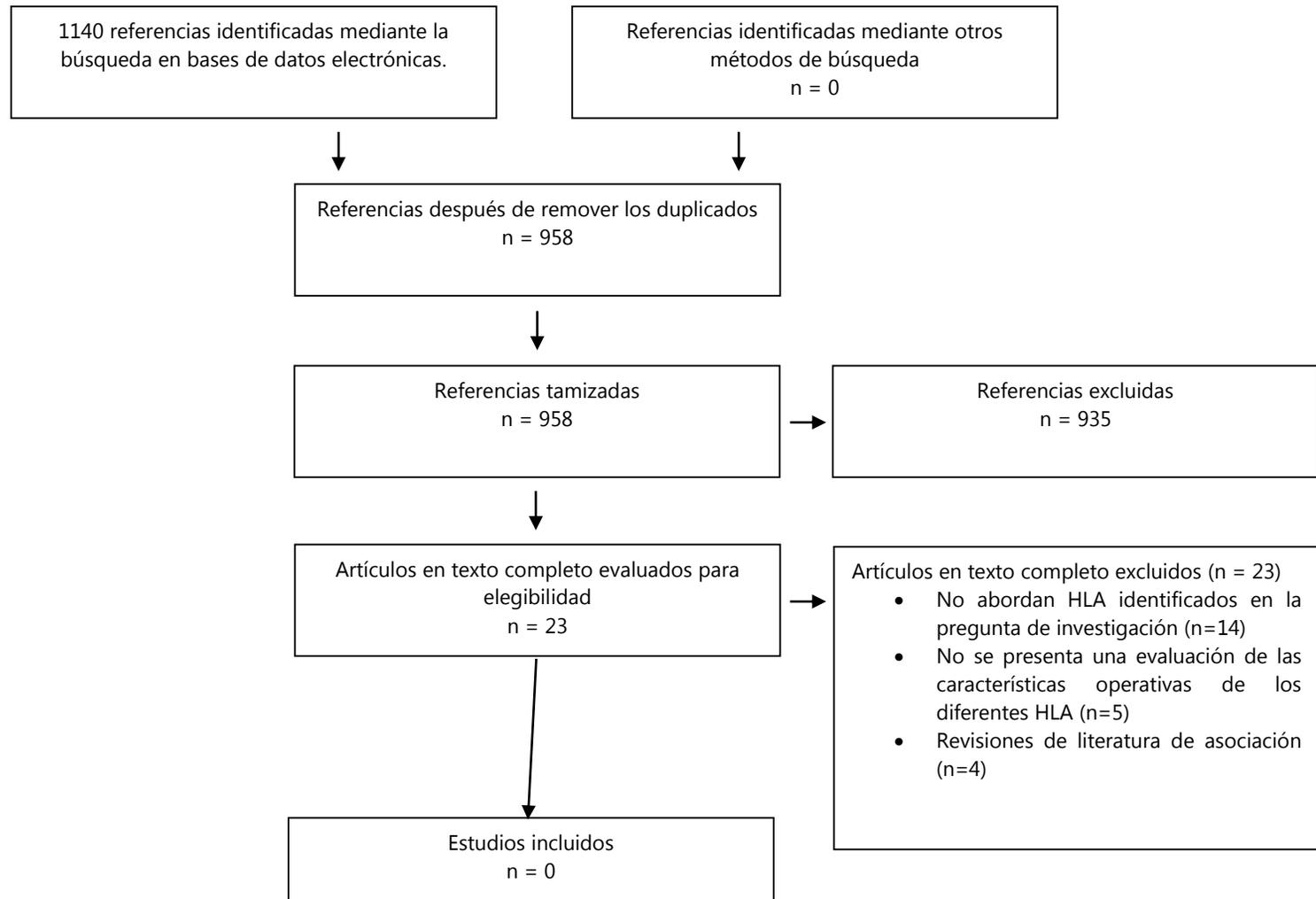
Reporte de búsqueda electrónica No. #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	1946 al presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 Behcet Syndrome/ 2 behcet syndrome.mp. 3 behcet disease.mp. 4 adamantiades syndrome.mp. 5 adamantiades behcet syndrome.mp. 6 or/1-5 7 HLA Antigens/ 8 human leukocyte antigen.mp. 9 7 or 8 10 6 and 9
Referencias identificadas	224
Referencias sin duplicados	116

Reporte de búsqueda electrónica No. #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	03/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#11. 'behcet disease' OR 'behcet syndrome'/exp OR 'adamantiades behcet disease' OR 'adamantiades syndrome' OR 'adamantiades behcet syndrome' AND ('hla antigen'/exp OR 'human leukocyte antigen' OR 'human leukocyte antigen gene')</p> <p>#10. 'hla antigen'/exp OR 'human leukocyte antigen' OR 'human leukocyte antigen gene'</p> <p>#9. 'human leukocyte antigen gene'</p> <p>#8. 'human leukocyte antigen'</p> <p>#7. 'hla antigen'/exp</p> <p>#6. 'behcet disease' OR 'behcet syndrome'/exp OR 'adamantiades behcet disease' OR 'adamantiades syndrome' OR 'adamantiades behcet syndrome'</p> <p>#5. 'adamantiades behcet syndrome'</p> <p>#4. 'adamantiades syndrome'</p> <p>#3. 'adamantiades behcet disease'</p> <p>#2. 'behcet syndrome'/exp</p> <p>#1. 'behcet disease'</p>
Referencias identificadas	853
Referencias sin duplicados	812

Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews + DARE
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	3/07/2014 - Issue 7 of 12, July 2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Behcet Syndrome] explode all trees #2 behcet disease #3 behcet syndrome #4 adamantiades syndrome #5 adamantiades behcet syndrome #6 Behcet's Syndrome #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 #8 MeSH descriptor: [HLA Antigens] explode all trees #9 HLA #10 human leukocyte antigen #11 #8 or #9 or #10 #12 #7 and #11
Referencias identificadas	3
Referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica No. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	03/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(enfermedad de behcet)) OR (tw:(sindrome de behcet)) (tw:(HLA)) AND (tw:(Antígenos HLA)) Filtro: Diagnóstico
Referencias identificadas	60
Referencias sin duplicados	39

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



Tomado de 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.

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

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Ningún estudio cumplió los criterios de inclusión establecidos para responder la pregunta de investigación de la presente evaluación.

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

ID Estudio	Razones para su exclusión
Ahmad 2003 (56)	El estudio documenta en una muestra de 133 pacientes británicos con EB versus control, la frecuencia de polimorfismos asociados al TNF α . Se hace mención a HLA, especialmente al HLA B-51, sin mencionar otros HLA incluidos en la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Arber 1991 (57)	El estudio muestra la prevalencia de diferentes HLA en una muestra de pacientes israelíes y sus familias. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Choukri 2001 (58)	El estudio presenta información referente a la asociación entre el HLA B*15 y B*51 en una muestra de 86 pacientes de origen Marroquí con EB vs. 111 controles. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Choukri 2003 (53)	El manuscrito presenta información ampliada respecto a la presentada en Choukri 2001. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
De Menthon 2009 (59)	La referencia presenta una revisión sistemática de la literatura de casos y controles, referente a la asociación entre EB y los HLA B51-B5. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Du 2009 (49)	El artículo presenta una revisión de tema respecto a diferentes genes involucrados en la presentación de uveítis. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Hughes 2013 (60)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la EB en muestras italianas y turcas. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Kang 2011 (61)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente HLA-A*02:07, A*26:01, and A*30:04, en pacientes de Corea y Japón. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Kaya 2002 (62)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente HLA-B51 y HLA-B35, en pacientes de Turquía. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta

ID Estudio	Razones para su exclusión
	una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Kera 1999 (63)	El artículo presenta una genotipificación completa del HLA –B51 (B*5101–B*5109), entre otros antígenos, en 21 paciente italianos en comparación con un grupo de controles. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Klaeger 2004 (52)	Se presenta una descripción completa de 9 pacientes suizos de EB acompañados de uveítis. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Kotter 2001 (64)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente HLA-B*5101 and B*5108, en pacientes de Turquía y Alemania. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Maeshima 2000 (65)	El artículo presenta un reporte de caso de EB asociado a nefropatía por IgA. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Maldini 2012 (66)	La referencia presenta una revisión sistemática de la literatura de casos y controles, referente a la asociación entre EB y los HLA B51-B5. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Meguro 2010 (50)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente <i>HLA-B*5101</i> y <i>HLA-A*26</i> , en pacientes de Japón. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Mizuki 2001 (67)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente <i>HLA-B*5101</i> y <i>HLA-B*5102</i> , en pacientes de Japón. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Mizuki 2002 (68)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente <i>B*5101</i> y <i>B*5108</i> , en pacientes de Grecia. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.

ID Estudio	Razones para su exclusión
Monte-Cano 2013 (51)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente <i>HLA-B*51</i> y <i>HLA-B*57</i> , en pacientes de España. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Muñoz-Medina 2000 (69)	El artículo presenta un reporte de caso de EB. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Nowatzky 2009 (70)	El artículo presenta una revisión de tema acerca del uso de biomarcadores en EB. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Paul 2001 (55)	El artículo presenta evidencia de la asociación entre diferentes HLA y la presentación clínica de la EB, especialmente <i>HLA-B*5101</i> y <i>HLA-B*5108</i> , en pacientes de Israel. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Piga 2011 (71)	El artículo presenta una revisión narrativa acerca de la EB y los subtipos de <i>HLA-B*51</i> . No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación. No se presenta una evaluación de las características operativas de los elementos abordados.
Zamecki 2010 (54)	El artículo presenta una revisión acerca de uveítis en diferentes síndromes, incluida EB. No se presenta información referente a los HLA que hacen parte de la pregunta de investigación.

Anexo 7. Actores citados y asistentes a reunión para refinamiento de pregunta PICOt.

A la reunión para el refinamiento de la pregunta PICOt fueron citados los siguientes actores a través de una comunicación física, electrónica y seguimiento telefónico:

Institución	Presidente
Asociación Colombiana de Dermatología -ASOCOLDERMA	Doctor Cesar Burgos
Asociación Colombiana de Radiología- ACR	Doctor Gabriel Dib
Asociación Colombiana de Reumatología -ASOREUMA	Doctor Javier Ramírez
Colegio Nacional de Bacteriólogos-CNB	Doctora Stella Pérez
Federación Colombiana de Enfermedades Raras	Doctora Ángela Chávez
Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático	Doctora Josefina Bernat
Fundación de Apoyo al Pacientes con Psoriasis –FUNDAPSO	Doctor Guillermo Gutiérrez

De los actores citados anteriormente, asistieron a la reunión con el equipo metodológico el viernes 27 de junio de 2014, en la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, las siguientes personas:

Nombre	Institución
Martha Cecilia Valbuena	Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta -ASOCOLDERMA
Luz Dary Gutiérrez	Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta
Adriana Beltrán	ASOREUMA
Giovanna Góngora	Colegio Nacional de Bacteriólogos-CNB
Guillermo Gutiérrez	Fundación de Apoyo al Pacientes con Psoriasis –FUNDAPSO (vía Skype)
Ángela Chávez	Federación Colombiana de Enfermedades Raras

Anexo 8. Resultados de refinamiento de la pregunta PICOt.

	Aspecto	Comentario
P	Pacientes con sintomatología clínica sugestiva de enfermedad de Behcet	Ante la posibilidad de limitar solo a adultos, los participantes sugirieron dejar todos los grupos de edad para no limitar aún más la pregunta de investigación.
	Antígenos leucocitarios humanos HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, HLA-119	Los expertos mencionaron que la nomenclatura de los antígenos no está bien expresada y que a estos les hace falta la letra para indicar su grupo. Sin embargo, el grupo desarrollador aclara que dicha información fue enviada por el IETS y el MSPS y no se ha proporcionado información adicional al grupo de trabajo, pese a las solicitudes del grupo desarrollador. Para cubrir todas las posibles opciones el grupo desarrollador planteó una búsqueda general de HLA en diagnóstico de EB.
I		
C	<p>Criterios del International Study Group (ISG). Criterios internacionales para el diagnóstico de la Enfermedad de Behcet (ICBD). Otros grupos de criterios reportados en la literatura:</p> <ul style="list-style-type: none"> Criterios de Mason y Barnes. Criterios del Comité de investigación de Japón para la Enfermedad de Behcet. Criterios de O'Duffy. Criterios de Zhang <p>Los criterios se deben aplicar bajo consenso clínico</p>	En este punto los expertos sugirieron la inclusión de otros criterios diagnósticos presentes en la literatura y que estos sean analizados en grupos aparte en la sección de resultados.
O	<p>Verdaderos positivos (Pacientes con EB correctamente clasificados)</p> <p>Verdaderos negativos (Personas sin EB correctamente clasificados)</p> <p>Falsos positivos (Personas sobrediagnosticadas)</p> <p>Falsos negativos (Pacientes no diagnosticados/perdidas)</p>	No tuvo discusión entre los expertos clínicos y representantes de las sociedades científicas asistentes.

Glosario

Las siguientes definiciones son tomadas de los términos DeCS (ó MeSH) o del glosario de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA).

- **Alelos:** formas diferentes del mismo gen, que ocupan el mismo locus en cromosomas homólogos y controlan las variantes del mismo producto génico (DeCS).
- **Células naturales asesinas:** linfocitos derivados de la médula ósea que poseen propiedades citotóxicas, especialmente dirigida contra células transformadas e infectadas por virus. A diferencia de las células T y de las células B, las células NK no son específicas a antígenos. La citotoxicidad de las células asesinas naturales es determinada mediante la señalización conjunta de una serie de receptores de superficie celular inhibitorios y estimulatorios. Un subconjunto de linfocitos T denominados células T asesinas naturales comparte algunas de las propiedades de este tipo de células (DeCS).
- **Complejo mayor de histocompatibilidad:** región genética que contiene los loci de los genes que determinan la estructura de los antígenos de histocompatibilidad definidos serológicamente (DS) y por linfocito (DL) y que controlan la estructura de los antígenos HLA-D, genes clase II el complejo HLA que controlan la capacidad de un animal para responder inmunológicamente a los estímulos antigénicos y de los genes que determinan la estructura y/o el nivel de los primeros cuatro componentes del complemento (DeCS).
- **Curva (ROC) de características operativas del receptor:** gráfico que representa la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos ("1-especificidad") como una función del nivel de corte del marcador de una enfermedad (o condición clínica). Las curvas ROC ayudan a demostrar cómo el incremento o disminución del punto de corte que define una prueba como positiva afecta al equilibrio entre la identificación correcta de los enfermos (verdaderos positivos) y la denominación incorrecta como positivos de los sanos (falsos positivos) (INAHTA).
- **Curva (SROC):** gráfico bidimensional que, en un meta-análisis de pruebas diagnósticas, representa en un eje la sensibilidad y en el otro (1-especificidad) para cada estudio individual y la curva que mejor se ajusta a ese conjunto de puntos (INAHTA).
- **Efectividad:** beneficio (p.ej. en resultados en salud) que supone utilizar una tecnología para un determinado problema en condiciones generales o habituales, por ejemplo, para el médico de un hospital comunitario o para un paciente en su casa (INAHTA).
- **Enfermedad/Síndrome de Behcet:** enfermedad Crónica Inflamatoria Rara que involucra pequeños vasos. Es de etiología desconocida y se caracteriza por ulceración mucocutánea en la boca y en la región genital y uveitis con hipopion (DeCS).
- **Ensayo controlado aleatorio:** experimento de dos o más intervenciones en el que se asigna a personas elegibles una intervención mediante aleatorización. El uso de la

aleatorización permite utilizar de forma válida una variedad de métodos estadísticos para comparar los resultados de las intervenciones (INAHTA).

- **Especificidad:** característica operativa de una prueba diagnóstica que mide la capacidad de una prueba de descartar la presencia de una enfermedad (o dolencia) cuando realmente no está presente. La especificidad es el porcentaje de pacientes sin la enfermedad que dieron negativo en la prueba, expresada de la manera siguiente: $\text{negativos verdaderos} \div (\text{negativos verdaderos} + \text{positivos falsos})$.
- **Estrategia de búsqueda:** combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (INAHTA).
- **Factor de necrosis tumoral alfa:** glicoproteína sérica producida por los macrófagos activados y otros leucocitos mononucleares de mamíferos. tiene actividad necrotizante contra las líneas de células tumorales e incrementa la capacidad de rechazar trasplantes de tumores. También es conocido como TNF-alfa y es solo un 30 por ciento homólogo de TNF-beta (linfotóxina), pero comparten receptores de TNF (DeCS).
- **HLA :** antígenos determinados por locus de leucocitos que se encuentran en el cromosoma 6, que es el locus principal de la histocompatibilidad en humanos. Son polipéptidos o glicoproteínas en la mayoría de las células nucleadas y plaquetas, determinan los tipos tisulares para el trasplante, y se asocian con ciertas enfermedades (DeCS).
- **Odds ratio:** es una medida del efecto del tratamiento que compara la probabilidad de padecer un evento en el grupo de tratamiento con la probabilidad de padecerlo en el grupo control, es decir, $P_t \div (1-P_t) \div P_c \div (1-P_c)$. Por ejemplo, si los resultados de un ensayo indican que la probabilidad de muerte en el grupo control es del 25% y la probabilidad de muerte en el grupo de tratamiento del 10% la *odds ratio* sería $0,10 \div (1-0,10) \div (0,25 \div (1-0,25)) = 0,33$. (INAHTA).
- **Patrón de oro:** método, procedimiento o medición generalmente aceptado como el mejor de su clase, con respecto al cual deben compararse las intervenciones nuevas. Es especialmente importante en los estudios de exactitud (o validez) de las pruebas diagnósticas (INAHTA).
- **Pronóstico:** predicción respecto al futuro curso y desenlace de la enfermedad de una persona (INAHTA).
- **Reacción en cadena de la polimerasa:** método in vitro para producir grandes cantidades de fragmentos específicos de ADN o ARN de longitud y secuencia definidas a partir de pequeñas cantidades de cortas secuencias flanqueadoras oligonucleótidas (primers). Los pasos esenciales incluyen desnaturalización termal de las moléculas diana de doble cadena, reasociación de los primers con sus secuencias complementarias, y extensión de los primers reasociados mediante síntesis enzimática con ADN polimerasa. La reacción es eficiente, específica y extremadamente sensible. Entre los usos de la reacción está el diagnóstico de enfermedades, detección de patógenos difíciles de aislar, análisis de mutaciones, pruebas genéticas, secuenciación del ADN y el análisis de relaciones evolutivas.

- **Revisión sistemática:** forma de revisión estructurada de la literatura que aborda una cuestión formulada para ser respondida mediante un análisis de la evidencia, y que requiere medios objetivos de búsqueda en la literatura, la aplicación de criterios de inclusión y exclusión predeterminados a esta literatura, la evaluación crítica de la literatura pertinente, y la extracción y síntesis de los datos extraídos basados en la evidencia para formular hallazgos. Para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos pueden utilizarse optativamente métodos estadísticos (metaanálisis) (INAHTA).
- **Sensibilidad:** característica operativa de una prueba diagnóstica que mide su capacidad de detectar una enfermedad (o dolencia) cuando está realmente presente. La sensibilidad es el porcentaje de los pacientes enfermos que dieron positivo en la prueba, determinada de la manera siguiente: verdaderos positivos verdaderos ÷ (verdaderos positivos + falsos negativos). (INAHTA).
- **Seguridad:** juicio sobre la aceptabilidad del riesgo (medida de la probabilidad de un resultado adverso y su gravedad) asociado al uso de una tecnología en una situación concreta, p.ej. en el caso de un paciente con un problema de salud determinado, atendido por un clínico con una determinada experiencia, o en un lugar de tratamiento específico (INAHTA).
- **Tipificación molecular:** uso de técnicas de biología molecular, tales como secuencia de análisis de ADN; electroforesis en gel de campo pulsado y dermatofiglia del ADN, para identificar, clasificar y comparar organismos y sus subtipos (DeCS).