



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Detección de anticuerpos circulantes en
biopsia de tejido para el diagnóstico de
dermatitis herpetiforme**

Octubre de 2014

Reporte N° 79

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.

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, 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.

John Nova. Médico Cirujano, Dermatólogo, MSc en Epidemiología Clínica. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Dermatología, al Centro Dermatológico Federico Lleras, al Colegio Nacional de Bacteriólogos, y sus respectivos representantes. Por sus generosos e invaluable aportes para la definir la pregunta orientar el alcance de esta evaluación.

Revisión por pares

Revisión en curso por Javier Contreras. Médico Cirujano, Pediatra, MSc. en Ciencias Clínicas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial

El Ministerio de Salud y Protección Social ha brindado acompañamiento a la elaboración del presente reporte garantizando con ello la aplicabilidad de su contenido al contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud. El desarrollo de esta evaluación, así como las conclusiones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente, transparente e imparcial por sus 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, Díaz M, Vanegas E, Nova J. Detección de anticuerpos circulantes en biopsia de tejido para el diagnóstico de dermatitis herpetiforme. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.



Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.

Tabla de contenido

Autores	2
Agradecimientos	2
Revisión por pares	2
Fuentes de financiación	2
Conflictos de interés	3
Declaración de independencia editorial	3
Derechos de autor	3
Citación	3
Correspondencia	4
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. Registro sanitario	14
2. Pregunta de evaluación	15
2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación	15
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación	15
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces	16
3. Metodología	17
3.1. Criterios de elegibilidad	17
3.1.1. Criterios de inclusión	17
3.1.2. Criterios de exclusión	19
3.2 Búsqueda de evidencia	20
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	20
3.2.3. Gestión documental.....	20

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	21
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	21
4. Resultados	22
4.1. Búsqueda de evidencia.....	22
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	22
4.3. Calidad de la evidencia.....	22
4.5. Síntesis de la evidencia.....	22
5. Discusión	25
6. Conclusiones	26
Referencias bibliográficas	27
Anexos	29
Anexo 1. Búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	29
Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	33
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	34
Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	35
Anexo 5. Actores citados y asistentes a reunión para refinamiento de pregunta PICOT.....	36

Siglas

ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System
CUPS	Código Único de Procedimientos en Salud
DH	Dermatitis herpetiforme
ESG	Enteropatía sensible al gluten
EC	Enfermedad celiaca
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IFD	Inmunofluorescencia directa
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
Ig A	Inmunoglobulina A
MeSH	Medical Subject Headings
NA	No Aplica
POS	Plan Obligatorio de Salud
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura

Resumen ejecutivo

Introducción: la dermatitis herpetiforme (DH), es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel. Se caracteriza por la presencia de lesiones pruriginosas de diversas formas y de hallazgos histopatológicos típicos. Se ha considerado como la expresión cutánea de la enteropatía sensible al gluten (ESG), indistinguible de la enfermedad celiaca. Es una entidad con baja prevalencia y se presenta con más frecuencia en la tercera década de la vida. Afecta principalmente a individuos caucásicos. El diagnóstico se realiza a través de la detección de un depósito granular de Inmunoglobulina A (IgA) en la unión dermoepidérmica, a través de un estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) de una muestra de piel sana perilesional. Estos depósitos con frecuencia se localizan en las puntas de las papilas dérmicas. La negatividad del estudio de inmunofluorescencia directa debe hacer dudar del diagnóstico. El tratamiento consiste en mantener una dieta estricta libre de gluten, el manejo de las lesiones y la prescripción de dapsona para el manejo de las erupciones cutáneas.

Objetivo: evaluar la utilidad de la detección de anticuerpos circulantes en biopsia de tejido para el diagnóstico de la dermatitis herpetiforme.

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

Resultados: se identificaron 174 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 18 estudios observacionales descriptivos. Fueron incluidos nueve series de casos. Se presentan los datos descriptivos sobre la positividad de la IFD para el diagnóstico de la DH.

Conclusiones: actualmente se considera que la IFD es el patrón de oro para el diagnóstico de la DH.

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 dermatitis herpetiforme (DH), 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 dermatitis herpetiforme es una enfermedad autoinmune ampollosa crónica y considerada actualmente, la expresión cutánea de la hipersensibilidad al gluten. La DH es una enfermedad relativamente frecuente en población caucásica. En Colombia, según el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO, durante el año 2013, se registraron 1181 casos.

Este documento presenta la utilidad de la inmunofluorescencia directa para la detección de depósitos granulares de Inmunoglobulina A en la biopsia de tejido perilesional, en personas con sospecha clínica de DH. 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 dermatitis herpetiforme (DH), es una enfermedad autoinmune crónica inflamatoria de la piel. Se ha considerado como la expresión cutánea de la enteropatía sensible al gluten, indistinguible de la enfermedad celiaca, sin embargo, no todas las personas con enfermedad celiaca desarrollan dermatitis herpetiforme. Se caracteriza por la presencia de lesiones pruriginosas de diversas formas y de hallazgos histopatológicos típicos. Se trata de una enfermedad multifactorial en la cual los desencadenantes genéticos y ambientales juegan un papel crucial. Con cierta frecuencia se asocia a otras enfermedades autoinmunes entre las cuales están: la tiroiditis, y la anemia perniciosa entre otras. Es una entidad más frecuente en el norte de Europa, en estas zonas, la mayoría de pacientes, reportan el inicio de los síntomas durante los meses más cálidos del año, en cualquier momento desde la primavera hasta el final del verano. No está claro si este hallazgo está relacionado con la fisiopatología de la enfermedad.

Hallazgos clave de la patogénesis (1):

- Una fuerte predisposición genética a la DH existe entre las familias afectadas.
- Hay dos antígenos asociados con la DH en humanos y en modelos animales, el antígeno de leucocitos humano DQ2 y el antígeno humano de leucocitos DQ8.
- La transglutaminasa epidérmica, parece ser el auto-antígeno dominante en la DH.

Es una entidad con baja prevalencia que afecta principalmente a individuos caucásicos. Los estudios en estas poblaciones entre finales de los 70 y principios de los 80 reportan un rango de prevalencia entre 1,2 y 39,22 por 100.000 personas y un rango de incidencia de 0,4 a 2,6 por 100.000 personas por año. Un estudio de base poblacional realizado en UTAH en 1992, documentó una prevalencia de 11,2 por 100.000 personas y una incidencia de 0,98 por 100.000 personas por año. Ambas tasas son comparables con lo hallado en estudios europeos. Como la población de Utah tiene una alta proporción de personas con ancestros del norte de Europa, la concordancia de este hallazgo con estudios previos no es sorprendente. La incidencia reportada de DH también es comparable a la reportada para otras enfermedades ampollasas como el penfigoide bulloso y el pénfigo vulgar (1).

La base de datos Orphanet presenta una prevalencia entre 10 a 19 casos por 100.000 habitantes y una incidencia anual en países europeos, que oscila entre 0.9 casos nuevos por año en Italia hasta 2,6 en Irlanda del Norte. Se presenta con más frecuencia en la tercera década de la vida y muy excepcionalmente en menores de 3 años de edad. La DH es más prevalente en personas descendientes del norte de Europa. El momento del inicio de la DH varía siendo el rango de edad más común al presentarse entre los 30 y 40 años. Sin embargo, la edad en la que se diagnóstica varía ampliamente. La DH infantil es rara y por muchos años fue agrupada con el diagnóstico de dermatosis ampollasas por IgA lineal de la infancia. Por lo tanto, la verdadera prevalencia de la DH no está bien caracterizada.

La frecuencia y presentación de la DH muestra una variación geográfica: Europa del norte parece tener el mayor número de casos en general, pero la DH que comienza en la infancia tiende a ser más común en los países mediterráneos. Esto puede estar relacionado con diferencias en la dieta o con una predisposición genética en estas poblaciones. Los hombres tienen una prevalencia mayor de DH. La mayoría de estudios de base poblacional a la fecha, han encontrado una razón de hombres a mujeres que va de 1.5:1 a 2:1. En la enfermedad celiaca (EC) pasa lo contrario: la prevalencia con una razón de mujeres a hombres va de 2:1 hasta 4:1. Unos pocos estudios en población asiática han mostrado que la DH es menos frecuente en este grupo y aún menos, entre afro-americanos. De hecho, se han descrito tan pocos casos que no hay estudios de base poblacional reportados en estos grupos étnicos. Aunque la DH no fue considerada una condición hereditaria durante muchos años, esta visión actualmente está cambiando debido a que información proveniente de estudios genéticos y reportes epidemiológicos señalan la importancia de los factores genéticos y documentan casos familiares de DH (1).

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 dermatitis herpetiforme en Colombia, 2009-2013.

	2009	2010	2011	2012	2013
De 0 a antes de 1 año	29	18	14	18	22
De 01 a 04 años	126	109	103	100	122
De 05 a 14 años	200	147	164	173	166
De 15 a 18 años	62	72	59	65	63
De 19 a 44 años	525	383	449	496	450
De 45 a 49 años	70	75	87	76	80
De 50 a 54 años	74	63	77	57	87
De 55 a 59 años	47	62	44	66	66
De 60 a 64 años	50	44	60	57	30
De 65 a 69 años	26	32	45	61	21
De 70 a 74 años	30	35	42	39	16
De 75 años o más	32	41	36	65	58
Total general	1.271	1.081	1180	1.273	1181

Fuente: SISPRO (2).

El diagnóstico se realiza a través de la detección de un depósito granular de Inmunoglobulina A (IgA) en la unión dermoepidérmica, a través de un estudio de inmunofluorescencia directa en una muestra de piel sana perilesional. Estos depósitos con frecuencia se localizan en las puntas de las papilas dérmicas. La negatividad del estudio de inmunofluorescencia directa debe hacer dudar del diagnóstico. El hallazgo principal en la DH es el depósito granular de IgA en las puntas de las papilas dérmicas y a lo largo de la membrana basal observado en la inmunofluorescencia directa de la piel perilesional. Se considera que el depósito de IgA, dispara una respuesta inflamatoria que a su vez resulta en un infiltrado predominantemente de neutrófilos y en la aparición de vesículas en la piel. La IgA circulante o la IgG anti tTg (transglutaminasa tisular) y los anticuerpos antigliadina se encuentran en pacientes con enfermedad celiaca activa. Sin embargo, en los pacientes con DH, la eTG (transglutaminasa epidérmica), parece ser el auto-antígeno dominante y se localiza junto con los depósitos de Ig A en la piel. Los especímenes de biopsia para histopatología de rutina, idealmente deben contener una vesícula intacta. Las características histopatológicas clásicas de la DH en la microscopía de luz, incluyen una hendidura subepidérmica con neutrófilos y pocos eosinófilos en las puntas de las papilas dérmicas. Estos hallazgos con frecuencia se acompañan de un infiltrado inflamatorio mixto perivasculra.

Se considera que los depósitos de IgA en la DH, son policlonales pero principalmente compuestos de IgA1. Ocasionalmente, ocurren depósitos granulares a lo largo de la membrana basal en la DH, lo que puede llevar a un diagnóstico errado de la dermatosis ampollosa por IgA lineal. Estos depósitos no se ven afectados por la terapia farmacológica para la DH pero sí resuelven lentamente con la dieta libre de gluten. El sitio de la biopsia para la IFD es de vital importancia aunque los depósitos de IgA pueden hallarse en áreas lesionadas y no lesionadas. Un estudio que compara la piel de la lesión perilesional y no lesionada en DH mostró depósitos de Ig A, significativamente mayores en la piel de aspecto normal alrededor de las lesiones. De hecho, los especímenes de biopsia de piel lesionada, con frecuencia muestran resultados falsos negativos en la IFD.

Las pruebas serológicas son un complemento útil a los estudios tisulares. Hay varios marcadores serológicos que se encuentran compartidos entre la DH y la EC. Los anticuerpos IgA antiendomiso circulantes son comunes a la DH y la EC.

Se ha documentado que las pruebas para el anticuerpo anti-endomiso basadas en la inmunofluorescencia indirecta que usa el esófago de mono como sustrato, es una prueba altamente específica y moderadamente sensible para el diagnóstico de DH, a pesar de alguna variedad operador-dependiente. Actualmente, el diagnóstico de la DH se basa en una variedad de hallazgos del examen físico, la histopatología de rutina, pruebas serológicas y los estudios de inmunofluorescencia directa se consideran el marco de confirmación del diagnóstico.

Hallazgos clave para el diagnóstico (3):

- El examen físico y la histopatología de rutina, con frecuencia son sugestivos de la DH mientras que los hallazgos de IFD en la piel perilesional son patognomónicos.
- Las pruebas serológicas son complemento útil para el diagnóstico y pueden usarse para monitorizar la adherencia a la adieta.
- Las pruebas genéticas para antígenos de leucocitos humanos DQ2 y DQ8 son útiles para descartar la DH.
- Las transglutaminasas tisular y epidérmica son pruebas serológicas que pueden confirmar el diagnóstico y pueden ser usadas para monitorizar la actividad de la enfermedad.
- La dieta libre de gluten es el pilar de la terapia. La dapsona provee el alivio más rápido de los signos y síntomas cutáneos.
- Una consejería detallada y un abordaje multidisciplinario al cuidado mejora los desenlaces de los pacientes con DH.

Los pacientes con DH parecen tener tanto anticuerpos Ig A específicos para la eTG como anticuerpos IgA que reaccionan a eTg y tTG. La mayoría de niños con enfermedad celiaca tienen niveles mayores de anticuerpos anti tTG que eTG comparados con los adultos con EC o DH. Por el contrario los pacientes adultos, tienen niveles más altos de Ig A anti eTG.

Actualmente se cuestiona aún si los anticuerpos IgA anti-eTG son el factor patogénico central en la DH. Los niveles circulantes de Ig A anti eTG fueron más sensibles que los Ig A anti tTG para la identificación de la DH. La presencia de depósitos de IgA, no parece estar relacionada con la actividad de la enfermedad. Los depósitos en la piel de complejos inmunes IgA, desaparecen en los pacientes que se mantienen con una dieta libre de gluten y reaparecen con la nueva ingesta de gluten. Lo cual vincula la fisiopatología de a DH con la sensibilidad al gluten.

El tratamiento consiste en mantener una dieta estricta libre de gluten, el manejo de las lesiones y la prescripción de dapsona para el manejo de las erupciones cutáneas.

1.2. Tecnologías en salud de interés

La prueba diagnóstica para la dermatitis herpetiforme se realiza fundamentalmente a través del estudio por inmunofluorescencia - IFD de la biopsia tomada de piel sana de la zona de alrededor de la lesión. La IFD permite la detección in situ de los anticuerpos fluoresceinados al reaccionar con IgA, en las papilas dérmicas y/o en la membrana basal (4). Esta prueba es de tipo cuantitativo y puede presentar resultados falso-positivos por razones técnicas.

Una vez tomada la biopsia debe ser enviada al laboratorio de forma inmediata. En aquellos casos en que se requiera el traslado de la muestra, se debe conservar en una gasa con solución salina normal, este procedimiento puede ser empleado para tiempos de traslado no mayores a 2 horas. Para aquellos casos en los que se requiera un traslado con tiempos superiores, se debe utilizar un compuesto que permita la conservación de la muestra hasta

su manipulación final (5). Algunas técnicas recomiendan la preservación en medio de Michel o un buffer de pH 7,4, y la congelación de la muestra.

Posteriormente se hacen cortes de 5 o 4 micras, se lavan los cortes por 10 minutos, se prepara una laminilla con una gota de glicerina en solución salina normal 111VN y se observa la preparación al con una fuente de luz UV, con aumento de 160 y 400X. De esta manera se puede detectar la presencia de anticuerpos del isotipo IgA, los cuales se observan como patrón una banda granular en la ude (4).

Esta prueba puede ser realizada de forma hospitalaria o ambulatoria, requiere que la biopsia sea tomada por un dermatólogo en condiciones de asepsia y de manera que se garantice la preservación de la muestra (4). Igualmente, es importante que el diagnóstico sea realizado de preferencia por un dermatólogo-patólogo o en su defecto por un patólogo con capacitación y entrenamiento en dermatología.

1.2.1. Registro sanitario

De acuerdo al régimen establecido para reactivos in vitro los reactivos empleados en esta prueba no requieren registro sanitario.

En la actualidad, la prueba de IFD para el diagnóstico de dermatitis herpetiforme no está cubierta por el Plan Obligatorio de Salud.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación

Las preguntas de evaluación se plantearon mediante la estructura PICO (6):

- 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 (7):

En pacientes con sospecha clínica de dermatitis herpetiforme, ¿cuál es la utilidad de la detección de anticuerpos circulantes por inmunofluorescencia directa en tejido para la confirmación diagnóstica de la entidad?

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes con sospecha clínica de dermatitis herpetiforme
I	Inmunofluorescencia directa
C	No aplica
O	Presencia o ausencia de la enfermedad de dermatitis herpetiforme
T	No aplica

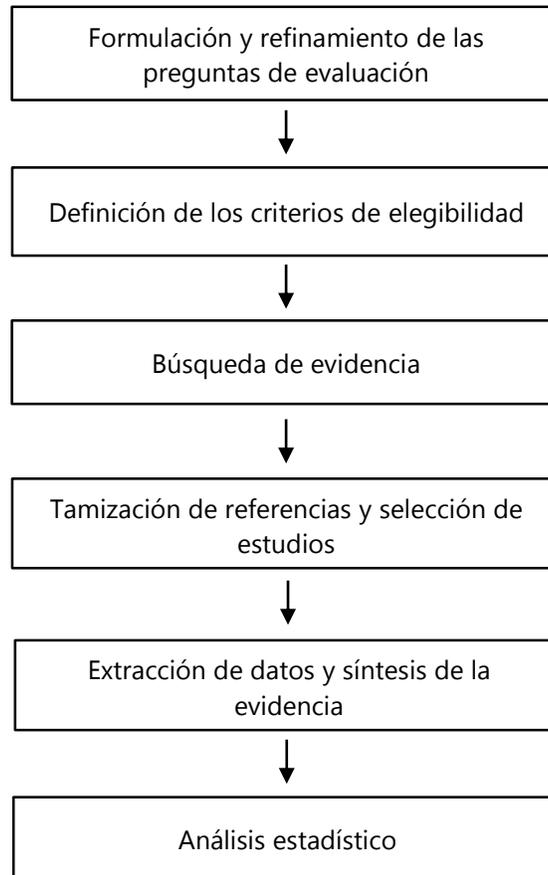
Se consideró plantear la pregunta de evaluación sin un comparador válido en atención a que la tecnología de interés (prueba de IFD para la detección de IgA en biopsia de tejido) se considera el patrón de oro para el diagnóstico de DH. Por tal razón, se orientó el alcance de la evaluación como la utilidad que tiene la IFD para confirmar el diagnóstico de dermatitis herpetiforme. Se definió para esta evaluación, que el criterio de utilidad intenta informar de manera aproximada sobre la capacidad de la prueba para clasificar a las personas según la presencia o ausencia de la enfermedad (validez diagnóstica).

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

La evaluación se enfocó en el desenlace "presencia o ausencia de la dermatitis herpetiforme" 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 (8).

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 (9).

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes (de cualquier sexo y edad) con sospecha clínica de dermatitis herpetiforme.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Inmunofluorescencia directa en tejido.

Comparador

No aplica. La tecnología de interés constituye el patrón de oro para el diagnóstico de la entidad.

Desenlace

Confirmación diagnóstica de la dermatitis herpetiforme

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 "dermatitis herpetiforme" e "inmunofluorescencia directa". 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, limitando los resultados con filtros validados por tipo de estudio. 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".

El listado de estudios seleccionados fue enviado al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de esta evaluación (7).

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 (EP/MD), 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 la IFD, 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 1) se identificaron 142 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 la IFD para el diagnóstico de DH.

A través de la búsqueda en bola de nieve y la herramienta "Related citations in PubMed" fueron identificadas 18 publicaciones, de las cuales, fueron incluidas 9, correspondientes a estudios observacionales descriptivos (series de casos), realizados entre 1974 y 2013, en población caucásica o sus descendientes y en asiáticos.

El rango de edad de los participantes fue de 16 a 87 años. Los estudios incluidos muestran que la edad de aparición está entre la 3 y 4 década de la vida y presentan de forma consistente que esta es una entidad de mayor prevalencia en hombres.

No se identificaron estudios realizados en Colombia

4.5. Síntesis de la evidencia

Se presentan datos descriptivos de la frecuencia con la cual en personas con sospecha clínica de DH, la prueba de IFD, muestra depósitos granulares de IgA (en la membrana basal o en la dermis piliar o en ambas) en el 87% de los casos (667 pacientes, 9 estudios). El rango de positividad está entre 54.9-100%. Estos resultados de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.



Cuadro 2. Resultados de estudios incluidos.

Estudio	Lugar de realización	No. Participantes	No. participantes con depósitos granulares de Ig A en la IFD	% de positividad
Fry 1974 (10)	Inglaterra	42	35	83.3
Alonso-Llamazares 2007(11)	Estados Unidos de Norteamérica	264	244	92.4
Rose 2009	Alemania	52	52	100
Fuertes 2011(12)	España	33	20	62
Shigeta 2012(13)	Japón	2	2	100
Zhang 2012	China	22	21	95.5
Ohata 2012	Japón	91	50	54.9
Antiga 2013	Italia	159	159	100
Tu 2013 (14)	Suiza	2	2	100
Total		667	585	87.7

Los estudios realizados en asiáticos presentan diferencias con los estudios realizados en caucásicos, en los siguientes aspectos (15):

1. Alta frecuencia de depósito de IgA fibrilar en la dermis papilar.
2. Baja frecuencia de enteropatía sensible al gluten.
3. Ausencia de HLA-DQ2 o DQ8.
4. Rara asociación con enfermedades autoinmunes o linfomas.

5. Discusión

La DH es una enfermedad relativamente común en poblaciones caucásica, menos frecuente en asiáticos y mucho menos en población afro-americana.

Esta revisión, incluye el estudio con mayor muestra de pacientes publicado a la fecha (11) el cual, muestra una alta frecuencia de enfermedades autoinmunes sistémica (22.2%) asociadas a la DH, así como neoplasias malignas (10,4%). Adicionalmente, confirma la asociación de la DH con enfermedades como colitis ulcerativa (2.2% 6/270), y sarcoidosis 1,5% (11).

Existe una diferencia de interés clínico e inmunológico de los estudios realizados en población caucásica o sus descendientes y los realizados en población asiática, las diferencias en la proporción de positividad de la IFD están dadas por esta variabilidad, así como la prevalencia de la enfermedad y su asociación con la ESG.

Actualmente la IFD se realiza en Colombia, lo que facilitaría su introducción en el plan de beneficios y uso potencial . La introducción de esta tecnología no implicaría cambios organizacionales importantes.

La información presentada en este informe se considera de utilidad para formuladores de políticas en salud en consideración a las conclusiones de los autores de los estudios incluidos: la detección de IgA a través de la IFD es el estándar de oro para el diagnóstico de la DH.

Esta revisión y síntesis de evidencia, es a la fecha, la revisión sistemática con mayor número de sujetos de acuerdo con los resultados de las búsquedas realizadas. En atención al diseño de los estudios incluidos, se considera que la calidad de la evidencia es baja, el grupo desarrollador de esta evaluación, considera improcedente presentar las características de los estudios más allá de la información relevante: número de sujetos participantes y proporción de positividad con la prueba de interés.

6. Conclusiones

La presencia de depósitos de IgA granular en la unión dermis-epidermis se considera patognómonica de la DH (11).

Los resultados de los estudios incluidos muestran que a la fecha, la presencia de depósitos granulares de IgA en la membrana basal de la biopsia de piel perilesional en personas con sospecha clínica de DH es un criterio confiable y La IFD se considera actualmente, el patrón de oro para el diagnóstico de la DH.

Los hallazgos histopatológicos de personas con DH pueden ser inespecíficas en 22% de los pacientes. Los resultados negativos ocurren en tres situaciones: cuando la biopsia es tomada en piel no afectada por las lesiones ampollosas, si la biopsia es tomada de tejido que nunca ha estado involucrado en las lesiones causadas por la DH, o si el paciente en el momento de la biopsia tiene una dieta libre de gluten.

La calidad de la evidencia es baja por el diseño de los estudios.

Referencias bibliográficas

1. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis: part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(6):1017-24.
2. 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/>.
3. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis: part II. Diagnosis, management, and prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(6):1027-33.
4. Iranzo Fernández P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2014;38(1):5-15.
5. Ulrich M. CAPITULO 67: Inmunofluorescencia en Dermatología | PIEL-Latinoamericana / Librería 2014. Available from: <http://piel-l.org/libreria/item/229>.
6. 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.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico de procesos participativos. Bogotá DC.,2014.
8. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
9. 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.
10. Fry L, Seah PP. Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *British Journal of Dermatology*. 1974;90(2):137-46.
11. Alonso-Illamazares J, Gibson LE, Rogers IRS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: Review of the Mayo Clinic experience. *International Journal of Dermatology*. 2007;46(9):910-9.
12. Fuertes I, Mascaró JM, Bombi JA, Iranzo P. [A retrospective study of clinical, histological, and immunological characteristics in patients with dermatitis herpetiformis. The experience of Hospital Clinic de Barcelona, Spain, between 1995 and 2010 and a review of the literature]. Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los

pacientes con dermatitis herpetiforme Experiencia del Hospital Clinic de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revision de la literatura. 2011;102(9):699-705.

13. Shigeta M, Saiki M, Tsuruta D, Ohata C, Ishii N, Ono F, et al. Two Japanese cases of dermatitis herpetiformis associated each with lung cancer and autoimmune pancreatitis but showing no intestinal symptom or circulating immunoglobulin A antibodies to any known antigens. *Journal of Dermatology*. 2012;39(12):1002-5.

14. Tu H, Parmentier L, Stieger M, Spanou Z, Horn M, Beltraminelli H, et al. Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: Report of two adult cases with a review of the literature. *Dermatology*. 2013;227(1):1-4.

15. Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, et al. Distinct characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis: a review of all 91 Japanese patients over the last 35 years. *Journal of Immunology Research*. 2012;2012.

Anexos

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

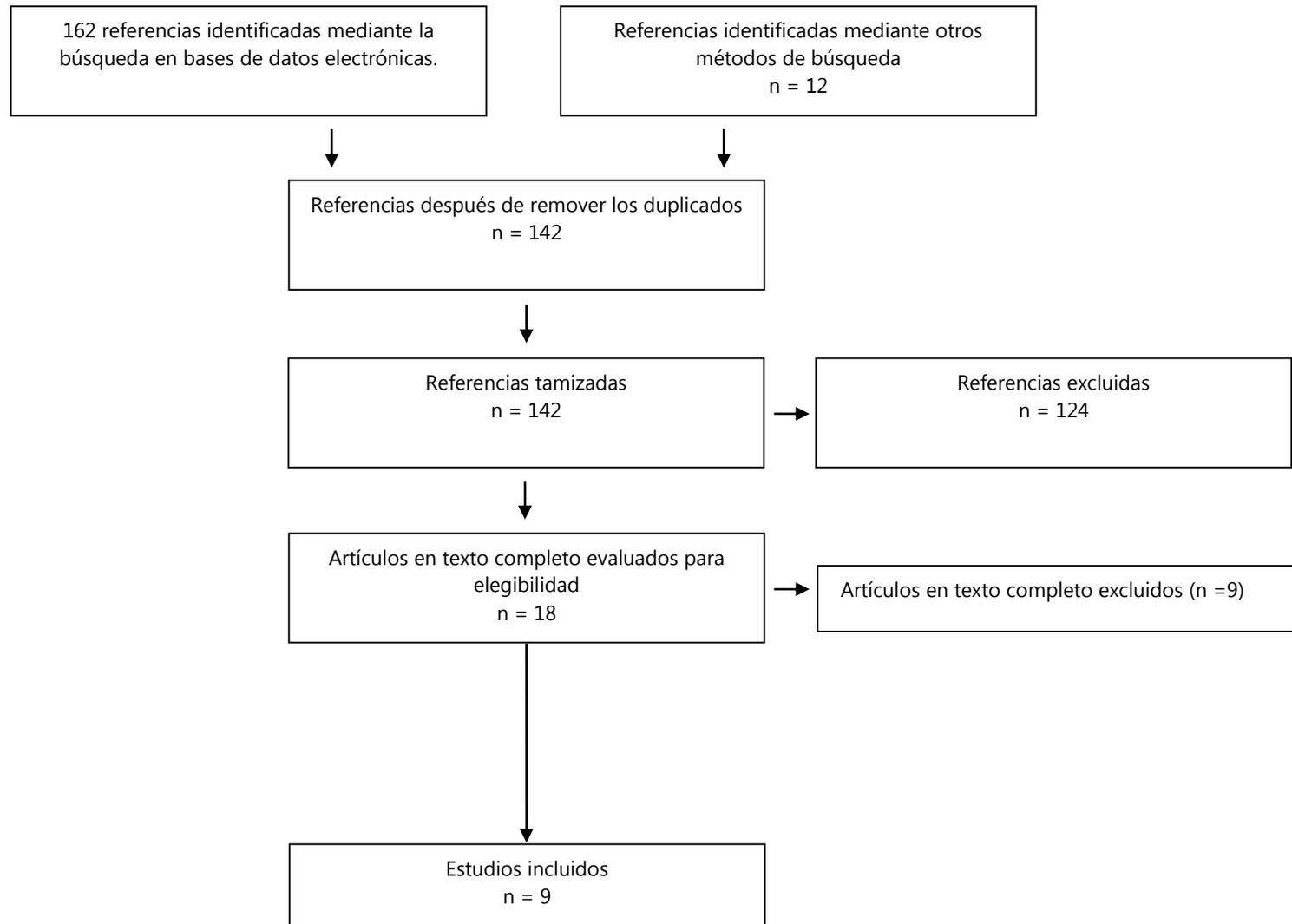
Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13-08-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de mejor balance entre sensibilidad y especificidad para revisiones
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Dermatitis Herpetiformis/ 2521 2. (dermatitis adj5 herpetiform\$).tw.1828 3. (dermatosis adj5 herpetiform\$).tw.51 4.(duhring\$ adj5 disease\$).tw.161 5.(duhring\$ adj5 dermatitis).tw. 216 6.(duhrig adj5 dermatitis).tw.0 7. (duehring\$ adj5 disease\$).tw. 3 8. (duehring\$ adj5 dermatitis).tw. 2 9. h?droa.tw. 206 10. morbus duehring.tw. 0 11.morbus duhring.tw. 2 12. zosteriform eruption.tw.14 13.or/1-12 3107 14. exp Fluorescent Antibody Technique/ 113239 15.(fluorescen\$ adj5 antibod\$).tw. 11881 16. (fluorescen\$ adj5 antiglobulin).tw. 24 17. (fluorescen\$ adj5 microscop\$).tw.34759 18. (fluorescen\$ adj5 technique).tw.6959 19. immunofluorescen\$.tw. 97449 20. (immun\$ adj5 fluorescen\$).tw. 11838 21. or/15-20 218244 22.14 and 21 504 23. limit 22 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 62
Referencias identificadas	62
Referencias sin duplicados	60

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	15-08-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones de la literatura: sistemáticas y narrativas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 dermatitis herpetiformis'/exp 3,648 #2(dermatitis NEAR/5 herpetiform*):ab,ti2,341 #3 (dermatosis NEAR/5 herpetiform*):ab,ti 77 #4(duhring* NEAR/5 disease*):ab,ti 192 #5(duhring* NEAR/5 dermatitis):ab,ti300 #6 (duhrig NEAR/5 dermatitis):ab,ti0 #7(duehring* NEAR/5 disease*):ab,ti 3 #8(duehring* NEAR/5 dermatitis):ab,ti 2 #9 hidroa:ab,ti21 #10 hydroa:ab,ti 295 #11 (morbus NEAR/5 duehring):ab,ti 0 #12 (morbus NEAR/5 duhring):ab,ti 7 #13 (zosteriform NEAR/5 eruption):ab,ti 25 #14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 4,317 #15 'fluorescent antibody technique'/exp 29,237 #16 (fluorescen* NEAR/5 antibod*):ab,ti 13,596 #17 (fluorescen* NEAR/5 antiglobulin):ab,ti 32 #18 'fluorescence microscopy'/exp 45,542 #19 (fluorescen* NEAR/5 microscop*):ab,ti 43,761 #20 (fluorescen* NEAR/5 technique):ab,ti 8,142 #21 'immunofluorescence'/exp 71,761 #22 immunofluorescen*:ab,ti 117,715 #23 'immunofluorescence test'/exp 19,873 #24 (immun* NEAR/5 fluorescen*):ab,ti 15,232 #25 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 51,519 #26 #14 AND #25 772 #27 #14 AND #25 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [embase]/lim 97</p>
Referencias identificadas	97
Referencias sin duplicados	84

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews + DARE
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	20-08-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 MeSH descriptor: [Dermatitis Herpetiformis] explode all trees 12</p> <p>#2 (dermatitis near/5 herpetiform*):ti,ab 17</p> <p>#3 (dermatosis near/5 herpetiform*):ti,ab 0</p> <p>#4 (duhring* near/5 disease*):ti,ab 0</p> <p>#5 (duhring* near/5 dermatitis):ti,ab 0</p> <p>#6 (duhrig near/5 dermatitis):ti,ab 0</p> <p>#7 (duehring* near/5 disease*):ti,ab 0</p> <p>#8 (duehring* near/5 dermatitis):ti,ab 0</p> <p>#9 h?droa:ti,ab 0</p> <p>#10 "morbus duehring":ti,ab 0</p> <p>#11 "morbus duhring":ti,ab 0</p> <p>#12 "zosteriform eruption":ti,ab 0</p> <p>#13 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews 2</p>
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	2

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	22-08-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	dermatitis herpetiforme [Palabras del resumen] and inmunofluorescencia directa [Palabras del resumen]. Base de datos: LILACS
Referencias identificadas	0

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



Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Fry L, Seah PP. Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *British Journal of Dermatology*. 1974; 90(2):137-46

Alonso-Illamazares J, Gibson LE, Rogers IRS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: Review of the Mayo Clinic experience. *International Journal of Dermatology*. 2007; 46(9):910-9.

Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl B-W, Zillikens D, Shimanovich I. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 61(1):39-43.

Fuertes I, Mascaro JM, Bombi JA, Iranzo P. [A retrospective study of clinical, histological, and immunological characteristics in patients with dermatitis herpetiformis. The experience of Hospital Clinic de Barcelona, Spain, between 1995 and 2010 and a review of the literature]. Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los pacientes con dermatitis herpetiforme. Experiencia del Hospital Clinic de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revisión de la literatura. 2011; 102(9):699-705.

Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, et al. Distinct characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis: a review of all 91 Japanese patients over the last 35 years. *Journal of Immunology Research*. 2012; 2012.

Shigeta M, Saiki M, Tsuruta D, Ohata C, Ishii N, Ono F, et al. Two Japanese cases of dermatitis herpetiformis associated each with lung cancer and autoimmune pancreatitis but showing no intestinal symptom or circulating immunoglobulin A antibodies to any known antigens. *Journal of Dermatology*. 2012; 39(12):1

Zhang F, Yang B, Lin Y, Chen S, Zhou G, Wang G, et al. Dermatitis herpetiformis in China: a report of 22 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26(7):903-7.

Antiga E, Verdelli A, Calabro A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia*. 2013; 148(2):163-9.

Tu H, Parmentier L, Stieger M, Spanou Z, Horn M, Beltraminelli H, et al. Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: Report of two adult cases with a review of the literature. *Dermatology*. 2013; 227(1):1-4.

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

Harrington CI, Read N. Dermatitis herpetiformis: effect of gluten-free diet on skin IgA and jejunal structure and function. *British medical journal*. 1977; 1(6065):872.

Razón: el objetivo del estudio no corresponde con el objetivo de la evaluación.

Kumar V, Hemedinger E, Chorzelski TP, Beutner EH, Valeski JE, Kowalewski C. Reticulin and endomysial antibodies in bullous diseases: comparison of specificity and sensitivity. *Archives of dermatology*. 1987; 123(9):1179-82.

Razón: el objetivo del estudio no corresponde con el objetivo de la evaluación.

Kumar V, Zane H, Kaul N. Serologic markers of gluten-sensitive enteropathy in bullous diseases. *Archives of dermatology*. 1992; 128(11):1474-8.

Razón: el objetivo del estudio no corresponde con el objetivo de la evaluación.

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature medicine*. 1997; 3(7):797-801.

Razón: no incluye sujetos con DH.

Shibahara M, Nanko H, Shimizu M, Kanda N, Kubo M, Ikeda M, et al. Dermatitis herpetiformis in Japan: an update. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2002;204(1):37-42.

Razón: no evalúa la utilidad de la IFD.

Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause PK, Pittelkow MR, Murray JA. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 128(2):332-5.

Razón: no evalúa la utilidad de la IFD.

Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010; 50(2):140-6.

Razón: no evalúa la utilidad de la DH.

Ingen-Housz-Oro S. [Dermatitis herpetiformis: a review]. *Dermatite herpetiforme: revue de la litterature*. 2011; 138(3):221-7.

Razón: es una revisión narrativa.

Mendes FBR, Hissa-Elian A, Abreu MAMMd, Goncalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013; 88(4):594-9.

Razón: no es un estudio de investigación.

Anexo 5. Actores citados y asistentes a reunión para refinamiento de pregunta PICOT.

A la reunión para el refinamiento de la pregunta PICOT fueron citados y asistieron las siguientes personas que fueron convocadas a través de una comunicación telefónica, por correo electrónico y correo personalizado. Una vez confirmada su participación, se programó y se llevó a cabo la reunión presencial en las instalaciones del IETS, el 19 de junio de 2014.

Institución	Invitado
Asociación Colombiana de Dermatología	Dr. Héctor Castellanos - Dermatólogo
	Dra. Liliana Consuegra - Dermatóloga
	Dra. Raquel Erazo – Dermatóloga
	Dra. Ana María Abreu -Dermatóloga
	Dra. Gloria Sanclemente -Dermatóloga
Colegio Nacional de Bacteriólogos	Dra. Estela Páez - Bacterióloga

Como representantes del IETS, asistieron a la reunión las siguientes personas

Nombre y cargo	Tareas realizadas durante la reunión
Esperanza Peña – Epidemióloga Sénior	Presentadora-moderadora
Ena Fernández – Especialista en deliberación y participación	Presentadora del componente ético de los participantes
Adriana Ávila – Economista Sénior	Asistente
Mabel Moreno – Economista Sénior	Asistente



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](#)
