



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo efectividad de la
detección de antígenos leucocitarios
humanos (HLA) comparado con la
aplicación de criterios clínicos, para el
diagnóstico de la enfermedad de
Behcet en Colombia**

Octubre 2014

Reporte N° 94

Tabla de Contenido

1. Introducción	9
2. Metodología.....	10
2.1. Problema de decisión.....	10
2.1.1 Población objetivo.....	10
2.1.2 Elección de alternativas	10
Comparadores.....	11
2.1.3 Desenlace.....	12
2.1.4 Pregunta de investigación.....	12
2.2 Horizonte temporal.....	14
2.3 Perspectiva	14
2.4 Tasa de descuento.....	15
2.5 Desenlaces y valoración	15
2.6 Costos.....	15
2.7 Modelo de decisión	17
2.7.1 Parámetros incluidos en el modelo	18
2.7.2 Distribuciones de probabilidad empleadas en el modelo	18
2.7.3 Características operativas de las pruebas.....	19
2.8 Presentación de resultados.....	19
2.9 Interpretación de resultados	20
2.10 Análisis de incertidumbre.....	20
2.11 Conclusiones y discusión.....	22
Referencias bibliográficas.....	24
Anexo 1.....	27

Resumen meta-análisis realizado a partir de la información reportada en los estudios de casos y controles.....27

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

Oscar Gamboa. Instituto para la evaluación de la calidad y la atención en salud – IECAS.
Carolina Sandoval Salinas. Instituto para la evaluación de la calidad y la atención en salud – IECAS.

Agradecimientos

Pacientes y sociedades científicas participantes.

Fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

Este reporte fue elaborado y revisado con la participación de todos los autores citados, quienes declararon los conflictos de intereses que, luego de ser evaluados, fueron considerados como no inhabilitantes para el desarrollo de este reporte, debido a que no ponen en riesgo la validez de los resultados presentados.

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

Gamboa O, Sandoval C. Evaluación económica de la detección de antígenos leucocitarios humanos (HLA) para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet. Bogotá D.C.: Instituto para la evaluación de la calidad y la atención en salud -IECAS, 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

Lista de abreviaturas y siglas

CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
EB	Enfermedad de Behcet
HLA	Antígeno leucocitario humano
ICBD	International Criteria for Behcet's Disease
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ISG	International Study Group
MSPS	Ministerio de Salud y de Protección Social
OR	Odds ratio
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud

Resumen ejecutivo

Problema de investigación	La enfermedad de Behcet (EB) es un síndrome vascular de origen desconocido. El diagnóstico de esta enfermedad se hace por criterios clínicos. Algunas investigaciones sugieren la asociación entre EB y el antígeno leucocitario humano B51/B5 (HLA-B51/B5). El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) han planteado la necesidad de evaluar el uso de la tipificación de este antígeno para el diagnóstico de EB, previo a la implementación de la misma en nuestro país.
Tipo de evaluación económica	Costo-efectividad.
Población objetivo	Pacientes con sospecha clínica de EB en Colombia.
Intervención y comparadores	La intervención es la prueba para detectar el antígeno leucocitario humano B51/B5 (HLA-B51/B5); los comparadores fueron los criterios internacionales para la EB (ICBD) y los criterios propuestos por el grupo internacional de estudio (ISG).
Horizonte temporal	Menor a un año.
Perspectiva	La del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).
Tasa de descuento	No se requiere descontar los resultados en salud y los costos, debido a que el horizonte es menor a un año.
Estructura del modelo	Se desarrolló un árbol de decisión que describe el proceso diagnóstico de la EB.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Se realizó una revisión sistemática de la literatura no identificando estudios de prueba diagnóstica que evaluaran el HLA B51/B5 para el diagnóstico de EB. Se identificaron estudios de casos y controles a partir de los cuales se estimaron las características operativas del HLA B51/B5 para el diagnóstico de esta enfermedad.
Desenlaces y valoración	Casos correctamente diagnosticados de EB.
Costos incluidos	Costos directos de las pruebas en evaluación.
Fuentes de datos de costos	Los costos de la prueba se obtuvieron de

	<p>información de laboratorios de referencia. Los costos de las consultas médicas se obtuvieron del manual ISS 2001 + 30%.</p>
Resultados del caso base	<p>Los resultados del caso base para una prevalencia de EB del 1%, muestran que la estrategia más efectiva y menos costosa fue el uso de los criterios ISG. Los resultados muestran que el uso del HLA B51/B5 para el diagnóstico de EB es claramente dominado (más costoso y menos efectivo) por los criterios clínicos y por lo tanto, no sería una estrategia costo-efectiva para el país.</p>
Análisis de sensibilidad	<p>Los resultados fueron muy sensibles a la prevalencia de la enfermedad, donde se observa que los criterios ISG es la prueba más costo-efectiva si la prevalencia es menor al 34% y los ICBD si es mayor a este valor. En todos los casos analizados el HLA B51/B5 es una estrategia dominada.</p>
Conclusiones y discusión	<p>El análisis evidenció que el uso del HLA B51/B5, es una estrategia dominada por los criterios clínicos en el diagnóstico de la EB, indicando que no sería una alternativa costo-efectiva para el país en esta indicación. Las diferencias en costos y efectividad de las dos estrategias de diagnóstico clínico son pequeñas indicando que las dos alternativas diagnósticas son costo-efectivas para el país.</p>

1. Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), 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 MSPS. Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las sociedades científicas y universidades del país, para validar en primera instancia las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar, efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación. Igualmente participaron los delegados de asociaciones de 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, este análisis de costo-efectividad (ACE) de la detección de antígenos leucocitarios humanos (HLA) para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet (EB), 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 EB es una vasculitis multisistémica de origen desconocido, que afecta vasos sanguíneos tanto arteriales como venosos. La distribución de esta enfermedad es mundial, sin embargo es mucho más frecuente en los países del Mediterráneo, Oriente Medio y Asia Oriental, que conforman la "Ruta de la seda" (una antigua vía comercial) (1–3). En estas regiones se estima la prevalencia entre 1 por 1.000 habitantes y 1 por 10.000 habitantes, observándose las cifras más altas en Turquía, Israel, Irak y Japón (2,3), mientras que en países de Europa occidental y en Estados Unidos la prevalencia estimada es de 0,12 a 0,64 por 100.000 habitantes (3,5).

Las manifestaciones clínicas más comunes de este síndrome son las ulceraciones orales y genitales recurrentes y la uveítis. Otros síntomas que se pueden presentar son artritis, lesiones cutáneas, y manifestaciones gastrointestinales y neurológicas. Aunque se trata de una condición crónica, la enfermedad transcurre con periodos de presentación de los síntomas y periodos de remisión, cuya frecuencia, duración y pronóstico no son predecibles (2,3).

Como se mencionó anteriormente, la etiología de esta enfermedad es desconocida; se cree que existe un factor ambiental o infeccioso que desencadena un proceso autoinmune en personas con predisposición genética (3). Varios estudios de investigación sugieren que

existe una relación entre algunos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y el desarrollo de la enfermedad de Behcet (EB), especialmente el HLA-B51/B5 (1,6–19).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en criterios clínicos, puesto que no existen hallazgos de laboratorio, patología o imagenología que orienten o sean de utilidad. Los criterios propuestos por el grupo internacional para el estudio de la EB son los que se usan con mayor frecuencia dado que presentan una especificidad del 96 % (20), éstos criterios fueron revisados y ajustados recientemente con el fin de aumentar su sensibilidad (21,22).

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) han planteado la necesidad de evaluar el uso de la tipificación de HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, HLA-119 para el diagnóstico de EB, previo a la implementación de la misma en nuestro país. No obstante, en la revisión de la efectividad se evidenció que el antígeno leucocitario relacionado con esta enfermedad es el HLA-B51/B5, motivo por el cual en este estudio se estimó la razón de costo-efectividad del uso del antígeno leucocitario HLA-B51/B5 comparado con el uso de los criterios clínicos, para el diagnóstico de EB en población colombiana.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

2.1.1 Población objetivo

Personas con sospecha clínica de EB en Colombia. La sospecha clínica se basa en tres síntomas: úlceras orales recurrentes, úlceras genitales y compromiso ocular, donde éste último síntoma puede estar o no presente.

2.1.2 Elección de alternativas

Intervención

La intervención evaluada es la tipificación del antígeno leucocitario HLA-B51/B5, que es un antígeno localizado en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Su papel como factor de riesgo para la EB ha sido evaluada en diferentes estudios: en un metanálisis de 78 estudios de casos y controles se estimó el riesgo indirecto (OR) de que los portadores del alelo HLA-B51/B5 desarrollaran EB comparado con no portadores, y se encontró un OR global de 5,78 (IC 95 %: 5,00-6,67) (6). A partir de esta medida se estimó el riesgo atribuible poblacional para las diferentes áreas geográficas entre 32 % a 52 % (6). Un estudio realizado en 651 pacientes de diferentes ciudades del país mostró que la frecuencia de HLA-B51 es del 8 % en la población colombiana (23).

La tipificación de HLA se hace con técnicas de biología molecular y serología. En Colombia, se encuentran registradas en el INVIMA dos pruebas que sirven para detección de HLA B en humanos: Inno-LIPA HLA-B y Lifecodes HLA typing kit, las cuales usan técnicas moleculares que se pueden realizar en sangre o tejidos (24).

Comparadores

Los comparadores consisten en criterios clínicos propuestos por grupos especializados en esta enfermedad:

- Criterios del International Study Group (ISG) para el diagnóstico de la EB, establecidos en 1990. Se utilizan en ausencia de otra explicación clínica. La sensibilidad está entre el 85 % y 95 %, y la especificidad se estima entre 96 % y 98 % (5,6).

Criterio	Definición
Úlceras orales recurrentes	Aftas menores, aftas mayores, o úlceras herpetiformes observadas por el médico o paciente, las cuales deben haber recurrido al menos tres veces en un período de 12 meses.
Más al menos dos de los siguientes criterios:	
Ulceración genital recurrente	Ulceración aftosa o cicatriz observada por el médico o paciente.
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior, o células en el vítreo en el examen con lámpara de hendidura, o vasculitis retinal detectada por un oftalmólogo.
Lesiones dérmicas	Eritema nodoso observado por el médico o paciente, pseudofoliculitis, o lesiones papulopustulares; o nódulos acneiformes observados por el médico en un paciente postadolescente quién no está recibiendo corticosteroides
Prueba de patergia positiva	Prueba interpretada como positiva por el médico a las 24 a 48 horas

Tomado de: International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet, 1990; 335:1078-80.

- Criterios internacionales para el diagnóstico de la EB (ICBD sigla en inglés), actualizados en 2012: su sensibilidad y especificidad fue evaluada en un estudio que incluyó 2556 pacientes con EB y 1163 personas sin la enfermedad (grupo control), de 27 países; los valores de sensibilidad y especificidad estimados fueron 94,8 % (IC 95 % = 93,4 – 95,9 %) y 90,5 %, (IC 95 % = 87,9 – 92,8%), respectivamente. Con estos criterios se evalúa la presencia de siete síntomas asignando un puntaje a cada uno: lesiones oculares, aftas orales, aftas genitales, lesiones en piel, involucramiento del sistema nervioso central, manifestaciones vasculares y prueba

de patergia positiva. Los tres primeros síntomas valen cada uno dos puntos, los otros síntomas valen un punto. El diagnóstico es positivo si el paciente tiene un puntaje de 4 o más (21).

2.1.3 Desenlace

El manual metodológico recomienda el uso de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de resultado en salud. Sin embargo, ni la consulta a expertos clínicos ni los resultados de la revisión de la evidencia muestran que la intervención evaluada modifique el pronóstico de la enfermedad, ya sea por una detección más temprana o por modificaciones del tratamiento. Por las razones anteriormente mencionadas, no se considera adecuado usar los AVAC, debido a que no se espera una mejora en el pronóstico de la enfermedad con la aplicación de la tecnología. En su lugar el grupo de investigadores, para esta evaluación, recomendaron usar los casos de EB adecuadamente diagnosticados como medida de resultados en salud. Estos corresponden a los casos que las pruebas en evaluación clasifican adecuadamente como enfermos y no enfermos.

2.1.4 Pregunta de investigación

La pregunta inicialmente planteada fue:

¿Cuál es la razón de costo-efectividad del uso de antígenos leucocitarios humanos HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, HLA-119 comparado con el diagnóstico clínico para la detección de la EB en pacientes con sospecha clínica en Colombia?¹

Población	Intervención	Comparador	Desenlace
Personas con sospecha clínica de EB en Colombia	Detección de antígenos leucocitarios humanos: HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, HLA-119	Criterios clínicos (ISG, ICBD)	Casos correctamente diagnosticados de EB

- **Refinamiento de la pregunta de investigación económica:**

De acuerdo a los lineamientos del IETS (25), se realizó una reunión de socialización de la pregunta planteada con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas,

¹ Esta fue la pregunta inicialmente planteada por el Ministerio de Salud y Protección Social; no obstante en la revisión de efectividad de estos antígenos y en la reunión con los expertos clínicos se encontró que la nomenclatura no es correcta y que el antígeno HLA-B51 es el único con el cual se ha observado una asociación.

pacientes y cuidadores, con el fin de refinar cada uno de los componentes de la pregunta de evaluación.

La reunión se llevó a cabo el día 28 de julio de 2014 en las instalaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. A esta reunión fueron citados los siguientes actores a través de una comunicación física, electrónica y seguimiento telefónico:

Nombre	Institución
Cesar Burgos	Asociación Colombiana de Dermatología -ASOCOLDERMA
Javier Ignacio Cormane	Centro Dermatológico Nacional Federico Lleras Acosta
Javier Ramírez	Asociación Colombiana de Reumatología - ASOREUMA
Stella Pérez	Colegio Nacional de Bacteriólogos-CNB
Ángela Chávez	Federación Colombiana de Enfermedades Raras
Heidy Mateus	Asociación Colombiana de Genética Humana- ACGH

De las instituciones invitadas, los asistentes a la reunión de socialización de la pregunta de evaluación fueron:

Nombre	Institución
Martha Cecilia Valbuena	Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta -ASOCOLDERMA
Luz Dary Gutiérrez	Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta
Ángela Chávez	Federación Colombiana de Enfermedades Raras
Adriana Beltrán	Asociación Colombiana de Reumatología - ASOREUMA

Los comentarios realizados por los asistentes a la reunión, a cada componente de la pregunta fueron los siguientes:

	Población	Intervención	Comparador	Desenlace
Definición	Personas con sospecha clínica de EB en Colombia	Detección de antígenos leucocitarios humanos: HLA-15, HLA-108, HLA-105, HLA-109, HLA-119	Criterios clínicos del grupo internacional de estudio (ISG e ICBD)	Casos correctamente diagnosticados de EB
Comentario	Son muy pocas las personas con esta enfermedad en el país, entre las enfermedades	El nombre de los antígenos está incompleto, no se tiene la certeza de qué tipo de antígeno es el que	No se realizan observaciones, los expertos clínicos informan que estos criterios son los	Los expertos clínicos refieren que no se conoce evidencia del impacto de la detección de estos

	Población	Intervención	Comparador	Desenlace
	raras existen otras con mayor frecuencia que deberían ser evaluadas.	se quiere evaluar. Los antígenos mencionados no están relacionados con la EB y por lo tanto no se utilizan para su diagnóstico. Los expertos informan que el antígeno descrito para esta enfermedad es el HLA-B51.	usados para el diagnóstico de la enfermedad.	antígenos en el pronóstico de la enfermedad, ya sea por un diagnóstico más temprano o por modificaciones del tratamiento. Por estas razones no se considera apropiado usar los AVAC como medida de resultado en salud.

Después de la discusión y de los resultados de la reunión, la pregunta PICO quedó de la siguiente manera:

¿Cuál es la razón de costo-efectividad del uso de la detección de antígenos leucocitarios humanos (HLA) B51/B5 comparado con el diagnóstico por criterios clínicos (ISG, ICBD) para el diagnóstico de la EB en pacientes con sospecha clínica en Colombia?

Población	Intervención	Comparador	Desenlace
Personas con sospecha clínica de EB en Colombia	Detección de antígenos leucocitarios humanos (HLA) B51/B5	Criterios clínicos (ISG, ICBD)	Casos diagnosticados de EB

2.2 Horizonte temporal

El horizonte temporal para esta evaluación abordará solamente el momento de realización de la prueba, y se definió como menor de un año, debido a que la medida de resultado en salud son los casos diagnosticados. No se espera una mejora en el pronóstico de la enfermedad con la tecnología evaluada, por lo tanto, este horizonte se considera suficiente para incluir los costos y resultados de salud de las intervenciones evaluadas.

2.3 Perspectiva

De acuerdo con la recomendación metodológica del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud, la perspectiva seleccionada fue la del SGSSS.

2.4 Tasa de descuento

El horizonte temporal seleccionado para esta evaluación económica fue menor a un año, por lo tanto no se realizaron ajustes por tasa de descuento ni sobre los costos ni sobre los beneficios.

2.5 Desenlaces y valoración

Los casos diagnosticados adecuadamente fueron usados como medida de resultado en salud. Las razones para usar estos desenlaces fueron mencionadas anteriormente.

2.6 Costos

El estudio tuvo la perspectiva del SGSSS, por lo tanto solo se incluyeron costos directos que paga el sistema de salud expresados en pesos colombianos. Para la estimación de los costos se usó la metodología de caso tipo, la cual incluye la identificación, cuantificación y valoración monetaria de los eventos generadores de costos. Estos eventos se identificaron y cuantificaron a través de la opinión de expertos (un reumatólogo y un dermatólogo). En la valoración monetaria se usó el manual ISS 2001 + 30 % de acuerdo a lo recomendado por el IETS. Para el caso del HLA, se utilizó la información reportada por tres laboratorios de referencia para el año 2014².

En la siguiente tabla, se muestra los costos de usar los HLA. Estos correspondieron a dos consultas de medicina especializada (reumatólogo o dermatólogo) y el HLA, que en total suma \$172.526 (rango para los análisis de sensibilidad: \$167.526 y \$230.526).

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total
890202	Consulta medicina especializada	2	100%	\$16.263,00 (Manual ISS 2001 + 30%)	\$32.526

² Los laboratorios que aportaron la información de los costos de la prueba fueron: Laboratorio Médico Echavarría (cotización por medio electrónico), Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia (cotización por medio telefónico), y el Laboratorio de Inmunología de trasplantes, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia (cotización por medio electrónico).

9065	HLA B51/B5*	1	100%	\$140.000 (Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia)	\$140.000
Total					\$ 172.526

Rango para el análisis de sensibilidad \$198.000 (Laboratorio médico Echavarría), 135.000 Laboratorio de Inmunología de trasplantes, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia).

Los costos de aplicar los criterios ISG se muestran a continuación. Para la realización de estos criterios, se requieren dos consultas de medicina especializada (reumatólogo o dermatólogo) y una consulta por oftalmología, que en total suma \$48.789

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total
890202	Consulta medicina especializada	2	100 %	\$16.263,00 (Manual ISS 2001 + 30%)	\$32.526
890202	Consulta medicina especializada	1	100 %	\$16.263,00 (Manual ISS 2001 + 30%)	\$16.263
Total					\$ 172.526

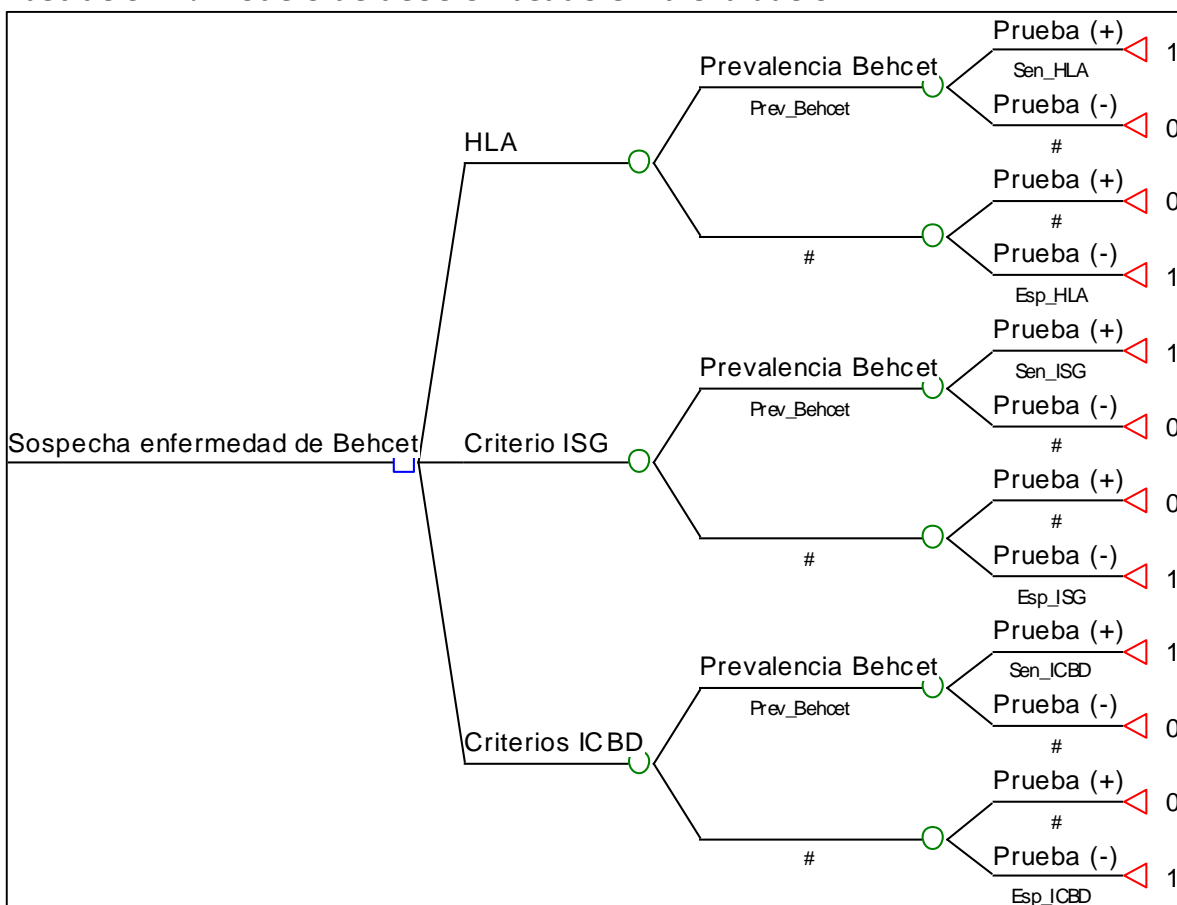
Los costos de aplicar los criterios ICBD, se muestran a continuación. Para la realización de estos criterios, se requieren dos consultadas de medicina especializada (reumatólogo o dermatólogo) y una consulta por oftalmología y una consulta de neurología en el 3% de los pacientes, que en total suma \$49.277.

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total
890202	Consulta medicina especializada	2	100%	\$16.263,00 (Manual ISS 2001 + 30%)	\$32.526
890202	Consulta medicina especializada	1	100%	\$16.263,00 (Manual ISS 2001 + 30%)	\$16.263
890202	Consulta medicina especializada	1	3%	\$16.263,00 (Manual ISS 2001 + 30%)	\$487,89
Total					\$ 49.277

2.7 Modelo de decisión

Se desarrolló un árbol de decisión, cuya estructura se muestra en la ilustración 1. Este modelo está justificado por las características de la medida de resultado en salud seleccionada para esta evaluación económica (casos correctamente diagnosticados). En caso de haber esperado mejoras en el pronóstico de la enfermedad, se hubiera requerido del desarrollo de modelos de mayor complejidad (Markov o simulación de eventos discretos, por ejemplo) que simularan la historia natural de la enfermedad e incluyeran cómo se modifica ésta con las intervenciones en evaluación.

Ilustración 1. Modelo de decisión usado en la evaluación



2.7.1 Parámetros incluidos en el modelo

Parámetros	Valor esperado	Rango análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Prevalencia EB	1 %	0,08 %	34 %	(22)

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. Para mayor detalle sobre la metodología usada remitirse al informe de validez diagnóstica del uso de HLA para el diagnóstico de EB.

No se encontró evidencia de las características operativas de los antígenos HLA B51/B5 en el diagnóstico de la EB. La mejor evidencia identificada proviene de la revisión de Menthon en el año 2009 (6), que corresponde a estudios de casos y controles, donde se reporta que estos antígenos se presentan más frecuentemente en personas con diagnóstico de EB que en los controles. Ante la ausencia de información de buena calidad proveniente de estudios de prueba diagnóstica, se usó la información reportada en los estudios de casos y controles, para estimar las características operativas de las HLA B51/B5, con el sesgo potencial de sobreestimación de la sensibilidad y especificidad de la prueba. En el anexo 1 se muestra la metodología y los resultados del metanálisis realizado a partir de la información reportada en los estudios de casos y controles.

2.7.2 Distribuciones de probabilidad empleadas en el modelo

Variable	Distribución utilizada	Valor caso base	Parámetros de la distribución		Fuente
			α	β	
Sensibilidad HLA B51/B5	Beta	56,84 %	375,90	285,43	Estimado: ver anexo 1

Especificidad HLA B51/B5	Beta	81,74 %	1093,81	244,35	Estimado: ver anexo 1
Sensibilidad criterios ISG	Beta	85 %	1040,83	183,68	(21)
Especificidad criterios ISG	Beta	96 %	629,41	26,23	(21)
Sensibilidad criterios ICBD	Beta	95 %	770,45	40,55	(21)
Especificidad criterios ICBD	Beta	91 %	458,10	45,31	(21)

2.7.3 Características operativas de las pruebas

Prueba	Sensibilidad			Especificidad			Fuente
	Mínimo	Caso base	Máximo	Mínimo	Caso base	Máximo	
HLA B51/B5	53,03 %	56,84 %	60,58 %	79,58 %	81,74 %	83,72 %	Estimado: ver anexo 1
Criterios ISG	83 %	85 %	87 %	94 %	96 %	97 %	(21)
Criterios ICBD	93 %	95 %	96 %	88 %	91 %	93 %	(21)

2.8 Presentación de resultados

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Criterio ISG	\$ 48.789		0,959		
Criterios ICBD	\$ 49.277	\$ 488	0,91	-0,048	Dominada
HLA	\$ 172.526	\$ 123.737	0,815	-0,144	Dominada

Los resultados del caso base para una prevalencia de EB del 1 %, muestran que la estrategia más efectiva y menos costosa fue el uso de los criterios ISG, siendo esta una estrategia dominante (más efectiva y menos costosa que las otras dos estrategias). Los resultados muestran que el uso del HLA para el diagnóstico de EB es claramente dominada (más costosa y menos efectiva) por los criterios clínicos y por lo tanto, no sería una estrategia costo-efectiva para el país.

2.9 Interpretación de resultados

La detección de HLA para el diagnóstico de la EB es una estrategia dominada (más costosa y menos efectiva) comparada con los criterios clínicos CASPAR y, por lo tanto, no sería una estrategia costo-efectiva para el país.

2.10 Análisis de incertidumbre

En la tabla presentada abajo, se muestran los análisis de sensibilidad de una vía sobre la prevalencia de la EB y las características operativas de las estrategias en evaluación. Se observa que la variable que más afecta los resultados es la prevalencia de la EB, para prevalencias mayores al 34 % la estrategia más costo-efectiva sería el uso de los criterios ICBD.

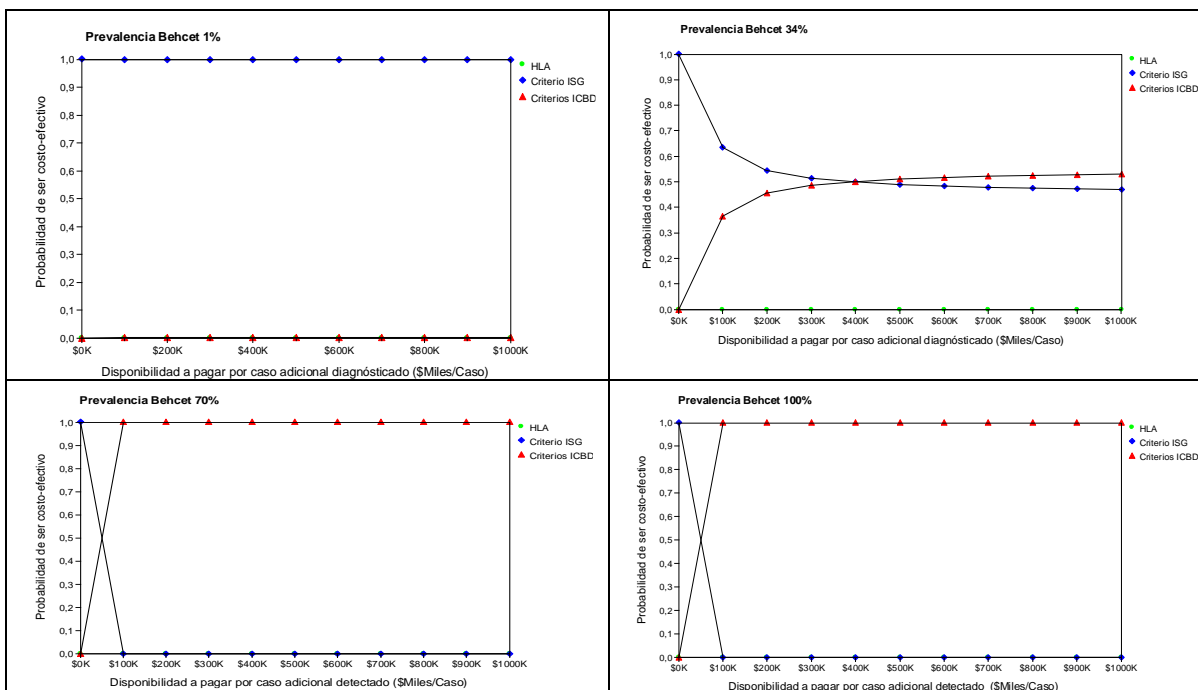
Para ninguna de las variables analizadas los HLA serían una alternativa costo-efectiva. En los análisis se observa que está siempre sería una alternativa dominada por los criterios clínicos ISG e ICBD.

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Prevalencia de la EB 0,08 %					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Prevalencia de la EB 34 %					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,92		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,92	\$0,001	\$487.349
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,73	-\$0,19	Dominada
Sensibilidad HLA 53,03%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Sensibilidad HLA 60,58 %					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Especificidad HLA 79,58%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,79	-\$0,12	Dominada
Especificidad HLA 83,72%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,84	-\$0,08	Dominada
Sensibilidad ISG 83%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Sensibilidad ISG 87%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Especificidad ISG 94%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,94		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,03	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Especificidad ISG 97%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,97		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,06	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Sensibilidad ICBD 93%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Sensibilidad ICBD 96%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,91	-\$0,05	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,10	Dominada
Especificidad ICBD 88%					

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,88	-\$0,08	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,07	Dominada
Especificidad ICBD 93%					
Criterio ISG	\$48.789		\$0,96		
Criterios ICBD	\$49.277	\$488	\$0,93	-\$0,03	Dominada
HLA	\$172.526	\$123.249	\$0,82	-\$0,12	Dominada

Las curvas de aceptabilidad para diferentes valores de prevalencia de EB son mostradas a continuación. Se observa que a medida que aumenta la prevalencia de la enfermedad la estrategia del uso de los criterios ICBD pasa de ser dominada para prevalencias del 1% a ser muy costo-efectiva para prevalencias mayores al 34%.



2.11 Conclusiones y discusión

El estudio encuentra que el uso del HLA B51/B5, es una estrategia dominada por los criterios clínicos en el diagnóstico de la EB, indicando que no sería una alternativa costo-efectiva para el país en esta indicación. Los análisis de sensibilidad muestran que los resultados fueron muy sensibles a la prevalencia de la enfermedad, donde se observa que

los criterios ISG es la prueba más costo-efectiva si la prevalencia es menor al 34% y los ICBD si es mayor a este valor. Sin embargo, las diferencias en costos y efectividad de las dos estrategias de diagnóstico clínico son pequeñas indicando que las dos alternativas diagnósticas son costo-efectivas para el país.

No se encontraron estudios que evaluaran la costo-efectividad el uso de los HLA B51/B5 para el diagnóstico de EB, ni evidencia desde estudios de pruebas diagnósticas que evaluaran esta tecnología para el diagnóstico de esta enfermedad. Esta ausencia de evidencia fue la principal limitación del estudio, en donde se usó información de estudios de casos y controles para determinar las características operativas de los HLA B51/B5, con los sesgos que esto conduce de sobre estimación de los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba.

Los hallazgos del este estudio van en línea con los encontrados en la revisión sistemática de efectividad, en donde no se encuentra un sustento fuerte para el uso de los HLA B51/B5 en el diagnóstico de la EB y por lo tanto no debería ser recomendada esta tecnología en decisiones de reembolso para esta indicación.

Se requiere el desarrollo de estudios que evalúen esta tecnología para el diagnóstico de EB usando diseños adecuados para este fin. Adicionalmente se requiere generar información sobre el papel que tendría esta tecnología y otras en la mejora del pronóstico de la enfermedad, ya sea por un diagnóstico más temprano o por la modificación de los tratamientos secundarios a un diagnóstico preciso de la enfermedad.

Conclusión

Los antígenos HLA B51/B5 no serían costo-efectivos para el país al ser estos más costosos y menos efectivos en diagnosticar una paciente con sospecha de EB. Por lo tanto, los criterios clínicos (ISG, ICBD) deben ser el estándar para el diagnóstico de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* [Internet]. 1999 Sep;54(3):213–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519357>
2. Cho S Bin, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Med J* [Internet]. 2012 Jan;53(1):35–42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3250322&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun* [Internet]. 2009 [cited 2014 Aug 12];32(3-4):178–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324519>
4. Toro A, Pinto L, Velásquez C, Torres J, Candia D, Márquez J. Enfermedad de Behçet. *Rev Colomb Reumatol*. 2009;16(1):97–111.
5. Zouboulis C, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl P, Ochsendorf F. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38:411–22.
6. 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* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2014 Aug 13];61(10):1287–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3867978&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Montes-Cano MA, Conde-Jaldón M, García-Lozano JR, Ortiz-Fernández L, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, et al. HLA and non-HLA genes in Behçet's disease: a multicentric study in the Spanish population. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 25];15(5):R145. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3978908&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. 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 Behçet's disease. *Tissue Antigens* [Internet]. 2001 Sep;58(3):181–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11703826>
9. 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* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Sep 25];13(2):R49. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3132038&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Düzgün N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Mar [cited 2014 Sep 25];45(3):319–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396137>
11. Kaya TI, Dur H, Tursen U, Gurler a. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2002 Sep;27(6):498–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372094>
12. 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 Behçet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens* [Internet]. 1999 Dec;54(6):565–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674970>
13. Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Yazici H, Fresko I, Zouboulis CC, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens* [Internet]. 2001 Sep;58(3):166–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11703824>
14. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Sep 25];51(5):887–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240504>
15. 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 Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* [Internet]. 2002 Feb;59(2):118–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028538>
16. Nowatzky J, Chajek-shaul T. Biomarkers in Behçet ' s disease: diagnosis and disease activity R eview. 2009;4:271–86.
17. 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* [Internet]. 2000 Jan;201(3):280–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096210>
18. Paul M, Klein T, Krause I, Molad Y, Narinsky R, Weinberger a. Allelic distribution of HLA-B*5 in HLA-B5-positive Israeli patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* [Internet]. 2001 Sep;58(3):185–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11703827>
19. Choukri F, Chakib a, Himmich H, Hüe S, Caillat-Zucman S. HLA-B*51 and B*15 alleles confer predisposition to Behçet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol* [Internet]. 2001 Feb;62(2):180–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182229>
20. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078–80.
21. Davatchi F, Calamia KT, Crook JE, Schirmer M, Altenburg A, Arromdee E, et al. 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 [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Aug 13];28(3):338–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441863>
22. Davatchi F, Abdollahi BS, Chams-Davatchi C, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Validation of the revised International Criteria for Behcet’s Disease (ICBD) in Iran. Clin Rheumatol [Internet]. 2013 Oct 23 [cited 2014 Sep 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150745>
 23. Arias-Murillo Y, Castro-Jiménez MÁ, Ríos-Espinosa MF, López-Rivera JJ, Echeverry-Coral SJ, Martínez-Nieto Ó. Analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allelic, genotypic, and haplotypic frequencies in colombian population. Colomb Med. 2010;41(4):336–43.
 24. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas [Internet]. [cited 2014 Sep 25]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
 25. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C; 2014.

Anexo 1.

Resumen meta-análisis realizado a partir de la información reportada en los estudios de casos y controles

Metodología

Los métodos para la realización del meta-análisis se describen en el reporte de validez diagnóstica de la prueba, que se realizó en el marco de este proyecto (1).

En resumen, se incluyeron estudios de casos y controles en los que se evaluara el efecto de los HLA B-51/5 en el riesgo de desarrollar EB y que reportaran los valores necesarios para calcular las características operativas de éstos para el diagnóstico de EB. Se evaluó la posibilidad de estimar la validez diagnóstica como producto de la información derivada de los estudios individuales. En general, para todos los estudios donde se tuvieron disponibles los datos numéricos en tablas de 2x2 se calculó la sensibilidad y la especificidad individual con sus respectivos intervalos del 95% de confianza. Dicha información se presenta en una curva ROC de resumen (SROC). Se empleó el software Stata 13 para documentar estos hallazgos y producir las curvas descriptivas de resumen.

Se planeó el desarrollo de una 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, los cuales proporcionaron sensibilidades y especificidades agrupadas. En todos los casos se siguieron los lineamientos referentes a los análisis estadísticos detallados en el Capítulo 10 del Manual para Revisiones sistemáticas de validez diagnóstica de la Colaboración Cochrane (2). Para estos análisis se empleó del software Stata, versión 13

Resultados

La sensibilidad de acuerdo al método de estimación empírica bayesiana estuvo en un rango de 26.05% a 80.16%, y la especificidad entre 53.36% a 95.49%, los valores calculados para cada uno de los estudios se presentan en la siguiente tabla:

Id	Autor	Año	Behcet	No Behcet	Calculadas		Estimadas*	
					S	E	S	E
1	Ito	1975	24	83	62.50%	66.27%	65.13%	69.33%
2	Matsuo	1975	25	272	84.00%	54.04%	80.16%	55.25%
3	Moriyama	1976	49	77	73.47%	71.43%	71.11%	72.48%
4	O'Duffy	1976	26	523	11.54%	90.06%	26.05%	90.15%

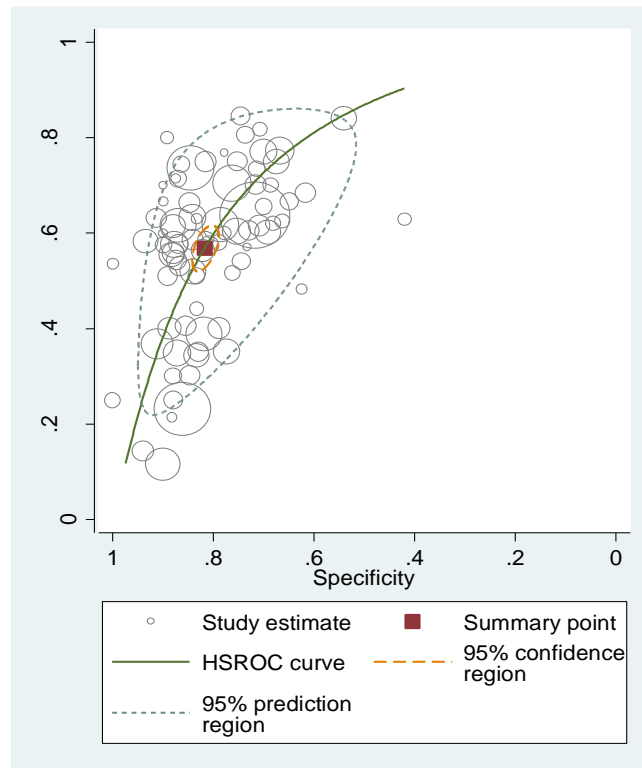
5	Sekido	1976	32	100	65.63%	70.00%	65.89%	71.80%
6	Takano	1976	54	141	68.52%	61.70%	69.46%	63.97%
7	Ersoy	1977	26	138	84.62%	74.64%	75.21%	74.35%
8	Godeau	1977	13	591	61.54%	86.97%	54.89%	86.67%
9	Haim	1977	21	24	71.43%	87.50%	64.06%	82.37%
10	Okinami	1977	45	114	66.67%	64.91%	67.61%	67.28%
11	Crews	1979	9	283	55.56%	88.34%	50.86%	87.73%
12	Psilas	1979	16	200	75.00%	81.50%	65.43%	81.03%
13	Yazici	1980	14	34	21.43%	88.24%	36.73%	88.13%
14	Lavelle	1981	10	105	70.00%	68.57%	68.24%	70.32%
15	Müftoglil	1981	119	268	77.31%	66.79%	76.03%	67.28%
16	Lehner	1982	60	100	25.00%	88.00%	30.48%	88.63%
17	Ohno	1982	55	553	61.82%	78.66%	61.37%	78.74%
18	Fern-Miranda	1983	15	222	40.00%	78.83%	50.74%	79.54%
19	Djawari	1984	14	200	14.29%	94.00%	28.41%	93.02%
20	Okuyuma	1984	10	74	80.00%	89.19%	61.14%	86.05%
21	Tanaka	1985	50	263	52.00%	84.03%	52.58%	83.93%
22	Al Rawi	1986	52	175	61.54%	70.86%	62.81%	72.09%
23	Hamza	1986	31	80	51.61%	76.25%	55.10%	78.09%
24	Chajek Shaul	1987	42	100	71.43%	87.00%	65.66%	84.64%
25	Chung	1987	51	128	50.98%	89.06%	50.33%	87.75%
26	Grana	1987	15	230	40.00%	88.70%	44.32%	88.21%
27	Hong	1987	12	30	66.67%	90.00%	58.07%	85.08%
28	Lee S	1988	52	42	44.23%	83.33%	46.74%	84.24%
29	Mizoguchi	1988	49	90	51.02%	83.33%	52.09%	83.36%
30	Si	1988	40	89	57.50%	89.89%	54.79%	87.49%
31	Zervas	1988	24	280	75.00%	67.50%	72.10%	68.13%
32	Golousenko	1990	10	90	60.00%	77.78%	60.24%	78.49%
33	Arber	1991	38	151	63.16%	91.39%	57.54%	89.15%
34	Assaad-Khalil	1991	84	200	58.33%	93.50%	55.33%	91.30%
35	Gemignani	1991	20	20	60.00%	90.00%	56.75%	84.58%
36	Balboni	1992	47	88	74.47%	86.36%	68.55%	83.65%
37	Mineshita	1992	120	100	55.83%	88.00%	55.15%	86.35%
38	Soylu	1992	65	200	61.54%	88.00%	58.96%	86.81%
39	Alekberova	1993	19	1000	73.68%	84.50%	63.60%	84.31%
40	Zouboulis	1993	39	1415	23.08%	86.15%	32.32%	86.26%
41	Azizlerli	1994	235	100	77.02%	70.00%	76.15%	70.48%
42	Takeno	1995	29	24	48.28%	62.50%	54.80%	73.94%
43	Castillo-Palma	1996	67	223	34.33%	83.41%	38.63%	84.10%
44	Crespo	1997	94	2144	63.83%	71.78%	64.26%	71.88%
45	Kilmartin	1997	24	96	25.00%	100.00%	27.63%	95.49%
47	Prokaeva	1997	32	228	56.25%	82.02%	56.36%	82.00%

48	Alpsoy	1998	71	600	70.42%	76.33%	68.62%	76.35%
49	Koumantaki	1998	62	87	80.65%	73.56%	76.49%	73.21%
50	Verity	1999	101	111	66.34%	84.68%	64.52%	83.23%
51	Yabuki	1999	13	18	76.92%	77.78%	67.45%	77.45%
52	Choukri	2001	86	111	30.23%	84.68%	34.09%	85.94%
53	Kötter	2001	33	325	57.58%	87.69%	54.70%	87.10%
54	Kötter	2001	92	93	75.00%	75.27%	72.83%	75.06%
55	Mizuki	2001	58	44	62.07%	68.18%	62.98%	72.67%
56	Salvarani	2001	54	130	57.41%	80.77%	57.50%	80.93%
57	Ba'Arah	2002	116	100	58.62%	84.00%	58.11%	83.26%
58	Gül	2002	174	191	60.34%	75.39%	60.58%	76.09%
59	Park	2002	108	204	35.19%	77.45%	38.84%	79.08%
60	Picco	2002	10	20	70.00%	90.00%	59.61%	83.94%
61	Al-Joofy	2003	77	127	70.13%	71.65%	69.18%	72.52%
62	Lee E.B.	2003	94	94	35.11%	82.98%	38.16%	84.50%
63	Pittoni	2003	28	31	53.57%	100.00%	49.72%	90.29%
64	Shahram	2003	201	398	38.81%	81.91%	40.28%	82.40%
65	Pirim	2004	75	54	58.67%	81.48%	58.39%	81.35%
66	Wang	2004	27	30	62.96%	83.33%	60.43%	81.73%
67	Yasuoka	2004	14	15	57.14%	73.33%	58.95%	78.60%
68	Ahmad	2005	152	305	36.84%	91.15%	37.57%	90.63%
69	Ahmad	2005	109	96	60.55%	72.92%	61.07%	74.67%
70	Jang	2005	98	105	53.06%	86.67%	52.85%	85.68%
71	Kulahli	2005	62	62	58.06%	79.03%	58.29%	79.81%
72	Xu	2005	69	296	34.78%	87.16%	37.93%	87.24%
73	Itoh	2006	180	170	63.33%	84.12%	62.52%	83.31%
74	Munoz-Saa	2006	42	165	40.48%	85.45%	43.99%	85.57%
75	Shang	2006	40	100	30.00%	88.00%	35.83%	88.11%
76	Yanagibori	2006	92	102	54.35%	87.25%	53.83%	85.98%
77	Atalay	2007	35	50	62.86%	42.00%	68.85%	53.36%
78	Gunesacar	2007	123	179	60.16%	69.27%	61.14%	70.80%
79	Houman	2007	111	43	54.05%	74.42%	55.06%	77.95%
80	Mizuki	2007	33	65	81.82%	70.77%	75.62%	71.32%
81	Nakao	2007	78	107	57.69%	86.92%	56.58%	85.54%

Fuente Menthon M, et al (2009) S: sensibilidad; E: especificidad. *Estimaciones empíricas Bayesianas.

Respecto a los valores globales de las características operativas de la prueba de tipificación de HLA-51/B5 se estimó una sensibilidad de 56.84% (IC 95%=53.03% - 60.58%) y una especificidad de 81.74% (IC 95%=79.58% - 83.72%), (Ilustración 2). El OR diagnóstico fue de 5.90 (IC 95%=5.11-6.81), la razón de verosimilitud positiva fue de 3.11 (IC 95%=2.83 - 3.43) y la negativa fue de 0.53 (IC 95% 0.49 - 0.57).

Ilustración 2. Modelos jerárquicos de la curva ROC



Discusión y conclusión

Los datos que se incluyeron en este análisis provienen de estudios de tipo casos y controles, el cual es un diseño muy frecuente para la evaluación de pruebas diagnósticas pero que a su vez presentan una gran deficiencia metodológica, puesto que introducen un sesgo importante al sobre estimar los valores de las características de rendimiento de la prueba, tal como se demostró en el estudio de Lijmer *et al*, donde se observó que en estudios de este tipo se triplicó el valor del OR diagnóstico (3).

No obstante, a pesar de la sobre estimación, los valores globales de sensibilidad y especificidad de la tipificación de HLA-B51/B5 para el diagnóstico de enfermedad de Behcet, resultaron inferiores a los que se han estimado para los criterios clínicos del ISG y los criterios internacionales para el diagnóstico de la EB(ICBD), que se utilizan actualmente en Colombia y en la mayoría de países del mundo (4,5).

Adicional a lo anterior, otra deficiencia de este análisis es la variabilidad de los comparadores, observándose una alta heterogeneidad entre los estudios.

Pese a todas las deficiencias citadas no se encontró información proveniente de estudios de mejor calidad, por lo cual se deberían generar investigaciones con una metodología

más estructurada que permita un mayor control de sesgos y por lo tanto resultados confiables.

Referencias bibliográficas

1. Arevalo-Rodriguez I, Sierra F, Quintana G. Detección de antígenos leucocitarios humanos para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet. Bogotá D.C.; 2014.
2. 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. The Cochrane Collaboration; 2008.
3. Lijmer JG, Willem B, Heisterkamp S, Bonsel G, Prins M, van der Meulen J, et al. Empirical Evidence of Design-Related Bias In Studies of Diagnostic Test. *JAMA*. 1999;282(11):1061–6.
4. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078–80.
5. 21. Davatchi F, Calamia KT, Crook JE, Schirmer M, Altenburg A, Arromdee E, et al. 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* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Aug 13];28(3):338–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441863>