



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve *Confianza*



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Validez diagnóstica de los anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados (Ac anti-CCP) para artritis psoriásica

Octubre de 2014

Reporte N° 75

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

Guillermo Sánchez Vanegas. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Diana Carolina Buitrago. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Adriana Beltrán. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Asociación Colombiana de Reumatología

Martha Valbuena. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta

Agradecimientos

Pacientes y Sociedades participantes

Revisión por pares

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

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS

Conflictos de interés

Los autores de este documento declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas este documento.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Sánchez G, Buitrago D, Beltrán A, Valbuena M. Reporte de evaluación de validez diagnóstica del anticuerpo anticitrulina (Anti-CCP) para artropatía psoriásica. Bogotá D.C. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, IETS; 2014.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.

Contenido

Autores	2
Agradecimientos	2
Fuentes de financiación	2
Ministerio de Salud y Protección Social	2
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS	2
Conflictos de interés	2
Citación	3
Derechos de autor	3
Lista de abreviaturas y siglas.....	7
Resumen ejecutivo	8
Introducción	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés.....	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2 Tecnologías en salud de interés: Anticuerpos Anti-CCP.....	13
1.2.2. Registro sanitario vigente.....	14
2. Pregunta de evaluación	15
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	15
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	15
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	16
3. Métodos	17
3.1. Criterios de elegibilidad.....	17
3.1.1. Criterios de inclusión	17
3.1.2. Criterios de exclusión	18
3.2. Búsqueda de evidencia	18
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	18
3.2.2. Otros métodos de búsqueda.....	19
3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática.....	19
3.2.4. Gestión documental.....	19

3.3.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
3.4.	Evaluación de la calidad de la evidencia	20
3.5.	Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	20
3.6.	Análisis estadístico.....	22
3.6.1.	Meta-análisis clásico	22
3.6.2.	Adición de nuevos datos a las medidas combinadas del efecto	22
4.	Resultados	23
4.1.	Búsqueda de evidencia	23
4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	23
4.3.	Calidad de la evidencia	23
4.4.	Síntesis de la evidencia	23
4.5.	Descripción de los estudios.....	23
Análisis de subgrupos-metaregresión:.....		27
Validez de la prueba diagnóstica.....		29
Seguridad de la prueba.....		29
5.	Discusión.....	31
6.	Conclusiones.....	34
	Referencias.....	35
	Anexos.....	39
Anexo 1.	Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	39
Anexo 2.	Refinamiento de la pregunta PICOT y clasificación de la importancia de los desenlaces.....	40
Anexo 3.	Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	42
Anexo 4.	Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo).....	49
Anexo 5.	Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	50
Anexo 6.	Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	52
Anexo 7.	Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2).....	55
Anexo 8.	Características de los estudios primarios de validez diagnóstica o de concordancia de pruebas diagnósticas incluidos en la síntesis de evidencia.....	56
	Glosario	60

Índice de figuras

Figura 1. Curva ROC: resultados sensibilidad y especificidad de todos los estudios incluidos.	25
Figura 2. Diagrama de bosque: Sensibilidad y especificidad de todos los estudios incluidos	26
Figura 3. Efecto del patrón de oro	27
Figura 4. Efecto de: sesgo, población, prueba y corte	28

Índice de cuadros

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT	15
Cuadro 5. Refinamiento de la pregunta PICOT	15
Cuadro 6. Pregunta de evaluación en estructura PICOT refinada	16
Cuadro 9. Perfil de evidencia GRADE	30

Lista de abreviaturas y siglas

Sigla	Significado
Ac anti-CCP:	Anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados
ANAs:	Anticuerpos antinucleares
AR:	Artritis reumatoide
CASPAR:	Classification criteria for psoriatic arthritis
DeCS:	Descriptor en ciencias de la salud
DX:	Diagnóstico
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ES:	Esclerosis sistémica
ESP:	Especificidad de la prueba
FN:	Falsos negativos
FP:	Falsos positivos
FR:	Factor Reumatoideo
HLA:	Antígenos leucocitarios humanos
IC 95%:	Intervalo de confianza del 95%
IETS:	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
LES:	Lupus eritematoso sistémico
MeSH:	Medical subject headings
MSPS:	Ministerio de Salud y Protección Social
n:	Número de sujetos incluido en la muestra
OA:	Osteoartritis
PASI:	Psoriatic assessment of skin index
RNHRD:	Royal National Hospital for Rheumatic Diseases
SENS:	Sensibilidad de la prueba
SGSSS:	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SJ:	Síndrome de Sjögren
TM:	Tamaño de muestra
VN:	Verdaderos negativos
VP:	Verdaderos positivos

Resumen ejecutivo

Introducción: La artritis psoriásica, es una patología articular inflamatoria, asociada a psoriasis cutánea. Para su diagnóstico se han utilizado diferentes criterios y se ha explorado el rendimiento operativo de algunas pruebas de laboratorio relacionadas. En ese contexto han aparecido los denominados anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados (Ac anti-CCP), utilizados en el diagnóstico de la artritis reumatoidea y frente a los cuales algunos investigadores han evaluado un posible papel en el diagnóstico de la artritis psoriásica.

Objetivo: Establecer la validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de la prueba de anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados, para el diagnóstico de artritis psoriásica.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática de estudios publicados que compararan la validez diagnóstica de los Ac anti-CCP para artritis psoriásica. Se incluyeron los estudios que cumplieron con los criterios de selección establecidos. Se presentó el diagrama de flujo de los estudios seleccionados empleando la propuesta del grupo PRISMA. Se realizó una evaluación de calidad metodológica con la herramienta QUADAS 2 y manualmente se extrajeron los datos de los estudios incluidos. Se llevó a cabo un meta-análisis exploratorio y se evaluaron posibles fuentes de heterogeneidad empleando la técnica de meta-regresión.

Resultados: La búsqueda realizada arrojó 212 resultados, de los cuales 13 estudios cumplieron con los criterios de inclusión. El meta-análisis exploratorio y la meta regresión mostraron una alta heterogeneidad explicada en múltiples fuentes. Debido al riesgo de sesgo de los estudios seleccionados, y a su alta heterogeneidad, solo un estudio fue tomado para la estimación de las características operativas de la prueba (Taylor y cols. 2006). Este estudio que evaluó el rendimiento operativo de los Ac anti-CCP, para el diagnóstico de la artritis psoriásica, estableció que un resultado negativo de los Ac anti-CCP tiene una sensibilidad estimada del 92% (IC 95%: 89-95) y una especificidad del 55%, (IC 95%: 49-60).

Conclusiones: Debido al rendimiento operativo de los Ac anti-CCP para el diagnóstico de artritis psoriásica, y comparado con las alternativas existentes, se concluye que esta tecnología no es útil para el diagnóstico de esta enfermedad.

Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del Art. 6, Ley 1392 de 2010, que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas de enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, realizó un proceso extraordinario metodológico de actualización del POS, con el fin de dar cumplimiento al mismo e igualmente en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo Ministerio de Salud y Protección Social. Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las Sociedades Científicas y Universidades del país, para validar en primera instancia, las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación. Igualmente participaron los delegados de asociaciones de usuarios de Enfermedades Huérfanas, quienes expresaron su preferencia en el orden de evaluación de las ayudas diagnósticas para este tipo de patologías.

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal. En particular, esta evaluación de la validez diagnóstica de los anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados (Ac anti-CCP) para el diagnóstico de artritis psoriásica, 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 artritis psoriásica, es una patología articular inflamatoria, asociada a psoriasis cutánea (1, 2), con una prevalencia estimada, en población norteamericana, de 1 caso por 1000 personas, y una incidencia de 6,5 casos nuevos por 100.000 habitantes por año (3). Clínicamente se trata de pacientes con psoriasis que presentan un cuadro de artritis inflamatoria, sin embargo, no todos los casos de artritis que coexisten con psoriasis se tratan de artritis psoriásica, e igualmente pueden existir casos de artritis psoriásica sin lesiones en piel (4).

No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de artritis psoriásica, sin embargo se puede presentar elevación de la velocidad de sedimentación, y aumento de los leucocitos, reflejando un proceso de respuesta inflamatoria inespecífica (5); adicionalmente el factor reumatoideo (FR) puede estar presente en el 2% al 10% de estos pacientes, y se han documentado títulos bajos de anticuerpos antinucleares (ANAs) en el 50% de los casos (6). Durante varios años, se han propuesto diferentes criterios para definir la artritis psoriásica (7), sin embargo en la actualidad su diagnóstico está basado en los criterios propuestos por el grupo CASPAR (*Classification criteria for psoriatic arthritis*), que en la evaluación del rendimiento operativo han arrojado resultados de sensibilidad que oscilan entre el 91 y el

100%, y del 97 al 99% de especificidad (8). Adicionalmente, vale la pena mencionar que se han buscado otras alternativas de diagnóstico, como por ejemplo los denominados anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados (Anti-CCP). Estos han estado asociados con el diagnóstico de artritis reumatoidea, y recientemente algunos investigadores han documentado su presencia en el 8 al 16% de los pacientes con artritis psoriásica (5, 9), especialmente en casos con compromiso erosivo y poliarticular; sin embargo, también se ha documentado la presencia de estos anticuerpos en casos de psoriasis severa en ausencia de artritis (10).

El pronóstico de un paciente con artritis psoriásica depende, en gran parte, de la posibilidad de contar con medios de diagnóstico oportuno. De acuerdo con el seguimiento de dos cohortes de sujetos con esta enfermedad, se pudo establecer que dos años después de instaurada, el 47% de los casos ya presentaban erosiones óseas, y a los 5 años este número ya correspondía al 68% de los pacientes (11, 12); en consecuencia, es necesario contar con pruebas diagnósticas altamente sensibles y específicas que permitan realizar un diagnóstico oportuno, que permita instaurar el manejo adecuado de forma precoz y lograr detener o modular el progreso de la enfermedad.

En este contexto, y de acuerdo con la evidencia citada (5, 9, 10), que sugiere que los Anti-CCP podrían jugar un papel en el diagnóstico de la artritis psoriásica, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) han planteado la necesidad de establecer el rendimiento operativo de esta prueba, aplicada en el diagnóstico de la artritis psoriásica.

La presente evaluación de **validez diagnóstica de los anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados para artritis psoriásica** está dirigida al MSPS encargado de actualizar el plan de beneficios en Salud para Colombia. En general puede resultar de utilidad para los tomadores de decisiones, los generadores de políticas de salud, los pagadores del gasto y las aseguradoras en salud. Adicionalmente está dirigida al personal clínico asistencial involucrado en la detección oportuna de esta patología, en los diferentes grados de complejidad de la atención en salud en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud –SGSSS–, incluyendo médicos generales, médicos familiares, médicos especialistas en dermatología, reumatología, ortopedia, profesionales de enfermería y otros profesionales de la salud involucrados.

El objetivo de la presente evaluación es evaluar la validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de la prueba de **anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados**, para el diagnóstico de artritis psoriásica.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

La artritis psoriásica, es una patología articular inflamatoria, asociada a psoriasis cutánea, cuya edad de aparición ocurre principalmente entre los 30 y los 45 años, sin diferencias entre hombres y mujeres (1, 2). Se han reportado datos de incidencia de 6,5 casos nuevos por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 1 caso por 1000 personas, en población norteamericana (3). La prevalencia de artropatía psoriásica entre pacientes con diagnóstico confirmado de psoriasis puede alcanzar el 14% (13). Actualmente, no se tienen reportes oficiales para Colombia, sin embargo según datos del perfil epidemiológico del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (2012), la psoriasis es el décimo quinto diagnóstico más frecuente en esta institución de referencia nacional, con un total de 719 casos nuevos diagnosticados por esta patología durante el año 2013. De este grupo de pacientes, solo se documentaron durante este periodo, tres casos de artritis psoriásica.

La etiología y los factores de riesgo de la artritis psoriásica, no se han identificado con certeza. Se han involucrado factores genéticos, inmunológicos y medioambientales (14). Aunque la artritis psoriásica tiene criterios clínicos, radiológicos, y características familiares, existe controversia sobre que pacientes deben ser diagnosticados con esta patología, debido a la presencia de varios subtipos de enfermedades poliarticulares que pueden dificultar su diagnóstico (15). La asociación con factores genéticos se ha establecido sobre la observación de un patrón hereditario de la enfermedad, donde aproximadamente el 40% de estos pacientes tienen historia familiar de psoriasis y artritis psoriásica (16). Adicionalmente, se ha podido documentar en estudios de familias, que la enfermedad es casi seis veces más frecuente cuando se tiene un familiar de primer grado con artritis psoriásica (17). De forma complementaria, diferentes autores han podido establecer asociaciones entre una serie de antígenos leucocitarios humanos (HLA-B13, HLA-B17, HLA-B57, y HLA-B27), y la artritis psoriásica (14, 18). El mecanismo por el cual se presenta esta asociación entre el HLA y la artritis psoriásica no es claro. Finalmente, frente a este componente genético se han explorado genes candidatos, encontrando una fuerte asociación con el locus de los cromosomas 6p, 10q, 16q, y 17q (17, 19).

En relación a los mecanismos inmunológicos, también se han esbozado diferentes mecanismos, que en ocasiones son indistinguibles de los de la artritis reumatoidea. Vale la pena destacar que en los pacientes con artritis psoriásica se pueden documentar niveles elevados de inmunoglobulinas, de ANAs y de factor de necrosis tumoral alfa (FNT α); así mismo se ha establecido que los linfocitos T, expresan receptores para interleuquina (IL) -2 y secretan IL-6, ambas conocidas por su poder pro-inflamatorio(14).

En el capítulo de factores medioambientales y otros factores asociados, se han mencionado hallazgos que involucran agentes bacterianos (*Streptococcus*), antecedentes de vacunación contra rubeola, antecedentes de fracturas y obesidad entre otros (20, 21).

El diagnóstico de la artritis psoriásica se basa en criterios clínicos y radiológicos. Generalmente se trata de pacientes con psoriasis que presentan un cuadro de artritis oligo

o poliarticular, sin embargo, no todos los casos de artritis que coexisten con psoriasis se tratan de artritis psoriásica, e igualmente pueden existir casos de artritis psoriásica sin lesiones en piel (4). Estos pacientes presentan dolor y rigidez de las articulaciones afectadas. Es frecuente la rigidez matinal en casi la mitad de los pacientes, y es típica la mejoría con la actividad física. Clínicamente se diferencian de los pacientes con artritis reumatoide, en que la sensibilidad de la articulación puede ser notablemente menor, encontrando casos con importante deformidad, y dolor moderado (18). Son frecuentes los casos de artritis distal con compromiso interfalángico (22). Los cambios radiológicos se presentan en el 66% de los pacientes, incluyendo erosiones que coexisten con neo-formaciones óseas, que predominan en las articulaciones distales (22).

No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de artritis psoriásica, sin embargo se puede presentar elevación de la velocidad de sedimentación, y aumento de los leucocitos, reflejando un proceso de respuesta inflamatoria inespecífica (5). El factor reumatoideo (FR) puede estar presente en el 2 al 10% de estos pacientes, y se han documentado títulos bajos de anticuerpos antinucleares (ANAs) en el 50% de los casos. Vale la pena destacar que, tanto el FR, como los ANA pueden estar presentes en pacientes con psoriasis, sin artritis, reflejando simplemente un proceso de respuesta inmunológica (6). El diagnóstico de la artritis psoriásica puede ser todo un reto para el clínico, lo que ha dado lugar a una serie de propuestas de criterios diagnósticos a lo largo de la historia. En una revisión de todos los criterios existentes, Fernández-Avila y colaboradores documentaron que hasta la fecha se han propuesto 7 diferentes grupos de criterios (7). Los más utilizados en la literatura han sido los denominados criterios de Moll and Wright quienes definieron la artritis psoriásica como la presencia de una artritis inflamatoria asociada a psoriasis y factor reumatoideo negativo. También son ampliamente difundidos los criterios de Bennet, quien propone que el diagnóstico debe cumplir dos criterios obligatorios, como son la presencia de psoriasis clínica y la inflamación articular soportado por otros criterios de evaluación. Además de los criterios nombrados, existen otros propuestos por Vasey y Espinoza, McGonable, Fourniè y los establecidos por el grupo Europeo (7). Sin embargo, una iniciativa propuesta por un grupo de investigadores de trece diferentes países, desarrolló un estudio prospectivo que dio lugar a los denominados criterios CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis), que incluyen la documentación de un cuadro compatible con psoriasis cutánea (actual o antecedente), hallazgos típicos de compromiso ungueal secundario a psoriasis (onicolisis, distrofia, cambio de coloración, oquedades e hiperqueratosis subungueal), FR negativo, dactilitis (actual o documentada previamente por un reumatólogo), y evidencia radiológica de nuevas formaciones óseas yuxtaarticulares (diferentes de osteofitos) (8). La evaluación del rendimiento operativo de estos criterios ha arrojado resultados de sensibilidad que oscilan entre el 91 y el 100%, y del 97 al 99% de especificidad. La solidez de la propuesta metodológica que dio lugar a este conjunto de criterios y a su adecuado rendimiento operativo les han conferido gran aceptación entre la comunidad científica internacional involucrada en el diagnóstico de la artritis psoriásica.

Dentro del conjunto de otras alternativas de diagnóstico, se encuentran los denominados anticuerpos dirigidos contra los péptidos anticíclicos citrulinados (Ac anti-CCP). Estos han estado asociados con el diagnóstico de artritis reumatoidea, y recientemente algunos investigadores han documentado su presencia en el 8 al 16% de los pacientes con artritis psoriásica (5, 9), especialmente en casos con compromiso erosivo y poliarticular; sin embargo, también se ha documentado la presencia de estos anticuerpos en casos de psoriasis severa en ausencia de artritis (10).

El objetivo del tratamiento de la artritis psoriasisica es evitar el deterioro articular, al tiempo que se logra un adecuado control del dolor, mejorando el nivel de actividad y la calidad de vida del paciente. El manejo está basado en la prescripción de diferentes alternativas farmacológicas, que incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los corticoides, los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) y los medicamentos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (Anti TNF). Cada alternativa está basada en el grado de severidad y compromiso articular (23).

El pronóstico de un paciente con artritis psoriásica depende, en gran parte, de la posibilidad de contar con medios de diagnóstico oportuno. De acuerdo con el seguimiento de dos cohortes de sujetos con esta patología, se pudo establecer que dos años después de instaurada la enfermedad, el 47% de los casos ya presentaban erosiones oseas, y a los 5 años este número ya correspondía al 68% de los pacientes (11, 12); en consecuencia, es necesario contar con pruebas diagnósticas altamente sensibles y específicas que permitan realizar un diagnóstico oportuno, que permita instaurar el manejo adecuado de forma precoz y lograr detener o modular el progreso de la enfermedad.

1.2 Tecnologías en salud de interés: Anticuerpos Anti-CCP

1.2.1 Nombre de la tecnología

La citrulina es un aminoácido intermediario, producto de la acción de una familia de enzimas denominadas Peptidil Arginina Deiminadas (PADs), que convierten arginina en citrulina, en el denominado proceso de deiminación o citrulinación. Existen proteínas que en condiciones normales contienen citrulina, como son la proteína básica de la mielina, la filagrina, y las proteínas histonas; mientras que otras proteínas como la fibrina y la vimentina, presentan deiminación en procesos de muerte celular o inflamación de tejidos. Estas proteínas citrulinadas se convierten en auto antígenos mayores que ocasionan respuestas inmunes locales, que han sido documentadas, por ejemplo, por la presencia de anticuerpos Anti-CCp en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoidea (24, 25). Para el uso clínico de los anticuerpos anti-CCP se desarrolló un péptido sintético de forma cíclica que contiene numerosos residuos de citrulina que son expuestos de tal manera que facilita su detección por los anticuerpos (26). La técnica usada para la búsqueda de anti-CCP es el ELISA. El kit de Ac anti-CCP es una prueba inmunoenzimática, que tiene como objetivo la determinación de las IgG dirigidas en contra de los anticuerpos cíclicos citrulinados, presentes en el suero

o el plasma (27). De forma comercial se dispone de kits de primera, segunda o tercera generación. Sin embargo los más ampliamente utilizados son los de segunda (26).

La prueba está basada en la unión de los anticuerpos presentes en la muestra. Los péptidos que son absorbidos en el microplato, después de 60 minutos de incubación, son lavados en una solución tampón para remover componentes no reactivos del plasma o del suero. Una IgG y peroxidasa de rábano picante se conjugan en una solución para reconocer los anticuerpos clase IgG que están adheridos a los agentes inmovilizados. Después de 30 minutos de incubación, cualquier exceso de la enzima conjugada, será retirado con la solución tampón. Una solución de sustrato cromogénico que contiene TMB se dispensa en los posos de las placas de cultivo. El tamaño del color es proporcional a la concentración de anticuerpos IgG presentes en la muestra original. La concentración de Ac anti-CCP se calcula a través de una curva de calibración (27). Los resultados se expresan en unidades/mililitro (U/mL), y los valores de corte dependen del kit usado. En aquellos de mayor uso, se considera positivo sobre 20 U/mL, sin embargo los resultados deben ser interpretados en el contexto clínico del paciente (26).

El hallazgo de Ac anti-CCP, en pacientes con artritis reumatoidea, ha llevado al planteamiento de su aplicación clínica, para el diagnóstico precoz en casos de artritis inespecífica o que no cumple con criterios diagnósticos (28). También ha sido propuesta como una herramienta de apoyo en la definición del pronóstico de los pacientes con esta patología (29).

El desarrollo de pruebas para la detección de los Ac anti-CCP han aumentado la posibilidad de diferenciar entre casos de artritis reumatoidea y otras enfermedades reumáticas. De hecho, la especificidad de estos anticuerpos se ha visto incrementada cuando se combina con el FR (5). Por otra parte, la especificidad de la detección de estos auto-anticuerpos es baja para otros tipos de artritis, incluyendo la artritis psoriásica, sin embargo se han hecho estudios para establecer la presencia de Ac anti-CCP en este tipo de pacientes, documentado su presencia en el 8 al 16% de estos casos (5, 9), especialmente cuando se presentan con compromiso erosivo y poliarticular.

Basados en el contexto descrito, y con la necesidad de acceder a herramientas diagnósticas que permitan identificar con certeza los casos de artritis psoriásica.

1.2.2. Registro sanitario vigente

El Invima presenta varios registros sanitario relacionados: anticíclicos citrulinados (Ac anti-CCP) (Ver anexo 1).

Actualmente, esta prueba no está cubierta por el Plan Obligatorio de Salud.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Pregunta general: en población adulta con sospecha de artritis psoriásica ¿cuál es la validez diagnóstica de los anticuerpos anticitrulina comparados con los criterios CASPAR, para diagnosticar o descartar la artritis psoriásica?

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Personas adultas con sospecha de artritis psoriatica
I	Anticuerpo anti citrulina
C	Criterios CASPAR
O	Diagnóstico de la artritis psoriásica. Presencia o ausencia de enfermedad. Sensibilidad, especificidad. Verdaderos positivos, verdaderos negativos.
T	No aplica

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Durante la discusión de refinamiento de la pregunta PICOT llevada a cabo en conjunto con expertos clínicos y representantes de sociedades científicas involucradas con la evaluación de la tecnología anticuerpo anticitrulina para el diagnóstico de artritis psoriásica, se refino la pregunta PICOT de la siguiente manera:

Cuadro 2. Refinamiento de la pregunta PICOT

	Aspecto	Comentario
P	Personas adultas con sospecha de artritis psoriatica	No tuvo discusión entre los expertos clínicos y representantes de las sociedades científicas asistentes.
I	Anticuerpo anti citrulina	No tuvo discusión entre los expertos clínicos y representantes de las sociedades científicas asistentes.
C	Criterios CASPAR Otros criterios diagnósticos para artritis psoriásica	En este aspecto los expertos clínicos sugirieron que la comparación se hiciera además del criterio diagnóstico CASPAR con otros criterios de diagnóstico para artritis psoriatica
O	Diagnóstico de la artritis psoriásica. Presencia o ausencia de enfermedad. Sensibilidad, especificidad. Verdaderos positivos, verdaderos negativos. Complicaciones inherentes a la prueba*	En este aspecto de la pregunta se sugirió agregar en los desenlaces las complicaciones inherentes a la prueba si los estudios seleccionados lo describen dentro de los hallazgos.

Aspecto		Comentario
T	No aplica	No tuvo discusión entre los expertos clínicos y representantes de las sociedades científicas asistentes.

Después de la discusión y de los resultados de la reunión, la pregunta PICOT queda de la siguiente manera:

Cuadro 3. Pregunta de evaluación en estructura PICOT refinada

P	Personas adultas con sospecha de artritis psoriásica
I	Anticuerpo anti citrulina
C	Criterios CASPAR
	Otros criterios diagnósticos para artritis psoriásica
O	Diagnóstico de la artritis psoriásica. Presencia o ausencia de enfermedad.
	Sensibilidad, especificidad. Verdaderos positivos, verdaderos negativos. Complicaciones inherentes a la prueba*
T	No aplica

Esta pregunta fue publicada por el equipo del IETS para retroalimentación por parte de la comunidad interesada. Este proceso tomó una semana, una vez completado este período no se recibieron ajustes complementarios, y se continuó con los pasos siguientes de la revisión.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

En la consulta con actores relevantes, sostenida el 27 de Julio del 2014, se calificaron los desenlaces planteados en la estrategia PICOT, concluyendo que los desenlaces de presencia y ausencia de enfermedad son desenlaces críticos, con calificación de 9. El desenlace de complicaciones inherentes a la prueba, se contemplará siempre y cuando los estudios identificados hayan evaluado dicho desenlace. Los resultados de la clasificación de desenlaces se presentan en el anexo 2.

3. Métodos

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

De acuerdo con los elementos definidos en la pregunta PICO, se tuvieron en cuenta para la inclusión estudios con las siguientes características:

- Estudios realizados en población adulta con diagnóstico o sospecha de artritis psoriásica.
- Estudios cuya prueba diagnóstica en proceso de evaluación fuera el anticuerpo anticitrulina, comparada contra otras pruebas consideradas en el diagnóstico de la artritis psoriásica.
- Estudios cuyos desenlaces incluyeran la detección de verdaderos positivos y verdaderos negativos.
- Estudios disponibles como publicación completa.
- Estudios en inglés o en español.
- Estudios publicados independientemente de su fecha de publicación.
- En relación a la selección de los estudios por su tipo de diseño se tuvieron en cuenta los siguientes pasos:
 - a) Revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica.

Se priorizaron 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 que el estudio fuera una revisión sistemática; de acuerdo con los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, el estudio debería incluir:

- 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) Nuevos estudios primarios identificados en la actualización de una revisión sistemática: la elegibilidad de estos estudios se determinó con base en los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.

c) Estudios primarios de validez diagnóstica

Su inclusión estuvo limitada a la ausencia de revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas que cumplieran los criterios anteriormente descritos.

d) Estudios de cohorte

Su inclusión estuvo limitada a la ausencia de estudios primarios de validez diagnóstica.

e) Estudios de corte transversal

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

3.1.2. Criterios de exclusión

a) Revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica.

No se aplicaron criterios de exclusión para este tipo de estudios

b) Estudios primarios de validez diagnóstica

No se incluyeron estudios primarios que en la búsqueda fueron tamizados como estudios de validez diagnóstica del anticuerpo anticitrulina, que resultaron ser estudios de serie de casos o reportes de caso.

c) Otros estudios

No se incluyeron estudios en donde no fue posible extraer datos para calcular sensibilidad y especificidad.

3.2. Búsqueda de evidencia

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

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

- 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)

En este caso, y dada la limitante frente al escaso número de literatura publicada no se limitó la búsqueda por fecha.

Para la identificación de estudios primarios de validez diagnóstica se buscó información en MEDLINE (Ovid SP, 1946 a la fecha), EMBASE (Elsevier), LILACS (BIREME, 1982 a la fecha), Control Clinical Trials, y WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Se diseñaron estrategias de búsqueda estructuradas usando palabras clave apropiadas para cada base de datos (términos Mesh, Emtree y Decs) así como términos de búsqueda libres, tal como se describe en el Cochrane Handbook of Diagnostic Test Accuracy Reviews (30). No se emplearon filtros de búsqueda (colecciones de términos dirigidas a reducir el número necesario para tamizar) ya que aquellos que han sido publicados no han demostrado ser suficientemente sensibles (31).

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se revisaron las listas de referencias de todos los artículos seleccionados con el objeto de encontrar estudios adicionales. También se hizo uso de la función "artículos relacionados" en Medline para identificar referencias candidatas a ser incluidas en el presente reporte. No se realizaron búsquedas manuales, teniendo en cuenta que hay poca evidencia publicada referente a los beneficios de esta práctica en revisiones de validez diagnóstica (32).

Adicional a las estrategias previamente descritas, se envió al grupo de expertos temáticos y al grupo de actores interesados definido por el un listado de los estudios seleccionados junto con los criterios de selección, a fin de indagar acerca de la disponibilidad de estudios adicionales publicados o no publicados que cumplieren los criterios de elegibilidad específicos para el presente reporte.

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

El protocolo de esta evaluación planteó que en caso de disponer de revisiones sistemáticas de validez diagnóstica, estas se actualizarían con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión y la fecha actual.

3.2.4. Gestión documental

Los resultados de las estrategias de búsqueda, se almacenaron en una base de datos desarrollada en EndNote X5. Se identificó el estado de cada referencia en términos de

inclusión o exclusión del reporte. Todas las referencias duplicadas fueron eliminadas previamente a la selección de los estudios. Los resultados de todas las fuentes de información están documentados en el anexo 3 del presente reporte.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Para la selección de estudios en cualquiera de los pasos de la identificación de evidencia, dos autores de manera independiente inspeccionaron los títulos y resúmenes de las referencias localizadas en las estrategias de búsqueda. Las discrepancias en la selección de los estudios fueron resueltas involucrando a un tercer autor como árbitro. Para aquellas referencias potencialmente elegibles se dispuso del texto completo a fin de evaluar los criterios de selección previamente expuestos. Este proceso de selección se documentó en un diagrama de flujo de la información (Anexo 4). Los estudios no recuperados en texto completo al momento de la publicación de este reporte fueron clasificados como excluidos, acorde con las indicaciones del Manual Metodológico de evaluación de tecnologías del IETS (33).

Asimismo, para la extracción de las características de los estudios incluidos se dispuso que dos autores de la evaluación diligenciaran el anexo 8 de manera independiente. Las discrepancias en la selección de los estudios fueron resueltas involucrando a un tercer autor como árbitro. En este paso se obtuvo la información numérica respecto a los resultados de la prueba índice versus la condición a estudio, información que es la base para los análisis estadísticos posteriores.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica

Para la evaluación de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas de validez diagnóstica este proyecto planteó el uso de la herramienta AMSTAR.

Estudios primarios de validez diagnóstica

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó de manera independiente y por duplicado usando el instrumento QUADAS-2 (34). Esta herramienta está compuesta de 4 áreas: selección de pacientes, prueba índice, estándar de referencia, y flujo de pacientes. Cada área fue evaluada en términos de riesgo de sesgo, y las primeras tres áreas también fueron consideradas en términos de aplicabilidad. La evaluación metodológica de estudios QUADAS-2 se reportó usando la tabla indicada en el anexo 7. Cualquier desacuerdo fue resuelto por medio de consenso e involucrando un tercer autor dentro de la decisión.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

El protocolo planteó que los resultados de las revisiones sistemáticas con mayor calidad metodológica serían extraídos y resumidos en un perfil de evidencia GRADE. Este procedimiento no fue realizado debido a la situación previamente descrita.

Para los estudios primarios se extrajeron los datos referentes a las características de los estudios, así como los referentes a las características operativas de la prueba evaluada, a través del formato indicado en el anexo 8. Se valoró en este caso la pertinencia de desarrollar un perfil de evidencia GRADE, posterior al análisis estadístico.

3.6. Análisis estadístico

3.6.1. Meta-análisis clásico

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 un diagrama de bosque, así como en una curva ROC de resumen (SROC). Se empleó el software Stata 13 para documentar estos hallazgos y producir las curvas descriptivas de resumen.

La agrupación de la información, tuvo en cuenta el punto de corte, la generación de la prueba, el tipo de muestra y el estándar de oro empleado. Posterior a la identificación preliminar de las fuentes de heterogeneidad 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 (35). Para estos análisis se empleó del software Stata, versión 13

En aras de investigar la influencia de la heterogeneidad en los datos incluidos, se evaluó su influencia, en primera instancia, por medio del examen visual de los diagramas de las sensibilidades y especificidades derivadas de los datos primarios y por medio de análisis de subgrupos.

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

Para este proyecto no se dispuso de revisiones sistemáticas que pudieran ser complementadas con estudios primarios adicionales.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Los resultados de las búsquedas de literatura están consignados en el Anexo 3 de este documento y en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 4).

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

El proceso y resultados de la tamización de referencias se presentan en el anexo 4. Los listados de estudios incluidos y excluidos se presentan en los anexos 5 y 6 respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó de manera independiente y por duplicado usando el instrumento QUADAS-2. El resultado final se presenta en el anexo 7.

4.4. Síntesis de la evidencia

Los estudios finales en los cuales se basará el reporte de resultados son los que aparecen evaluados en el instrumento QUADAS 2 (Anexo 7), y las referencias bibliográficas aparecen en el listado de estudios incluidos (Anexo 5).

4.5. Descripción de los estudios

Una vez evaluada la calidad de los estudios, se procedió a sintetizar la evidencia recopilada. Cada uno de los estudios incluidos en el análisis final ha sido descrito en detalle en el anexo 8. De forma complementaria se presentan los análisis descriptivos y de acuerdo con los datos obtenidos se calcularon para cada estudio las estimaciones de sensibilidad y especificidad, con su respectivo intervalo de confianza del 95%. También se presentan los resultados del meta-análisis exploratorio y los resultados de la meta-regresión univariada, para evaluar el efecto de posibles fuentes de heterogeneidad.

El único estudio que evaluó específicamente el rendimiento operativo de los Ac anti-CCP en el diagnóstico de la artritis psoriásica fue el de Taylor y colaboradores (8). Estos autores plantearon la utilidad de los anticuerpos en el diagnóstico de artritis psoriásica, cuando el resultado fuera negativo; es decir que consideraron un resultado positivo de la prueba, cuando el Ac anti-CCP fue negativo. Los análisis que siguen están hechos sobre la misma lógica, y a partir de las siguientes definiciones:

- Verdaderos positivos: Caso confirmado de artritis psoriásica, con resultado negativo de Ac anti-citrulina.
- Falsos negativos: Caso confirmado de artritis psoriásica, con resultado positivo de Ac anti-citrulina.
- Falso positivo: Caso descartado de artritis psoriásica, con resultado negativo de Ac anti-citrulina.

- Verdadero negativo: Caso descartado de artritis psoriásica, con resultado positivo de Ac anti-citrulina.

Los resultados para todo el grupo de estudios, que cumplieron con los criterios de selección, se presentan analizando las siguientes categorías de subgrupos:

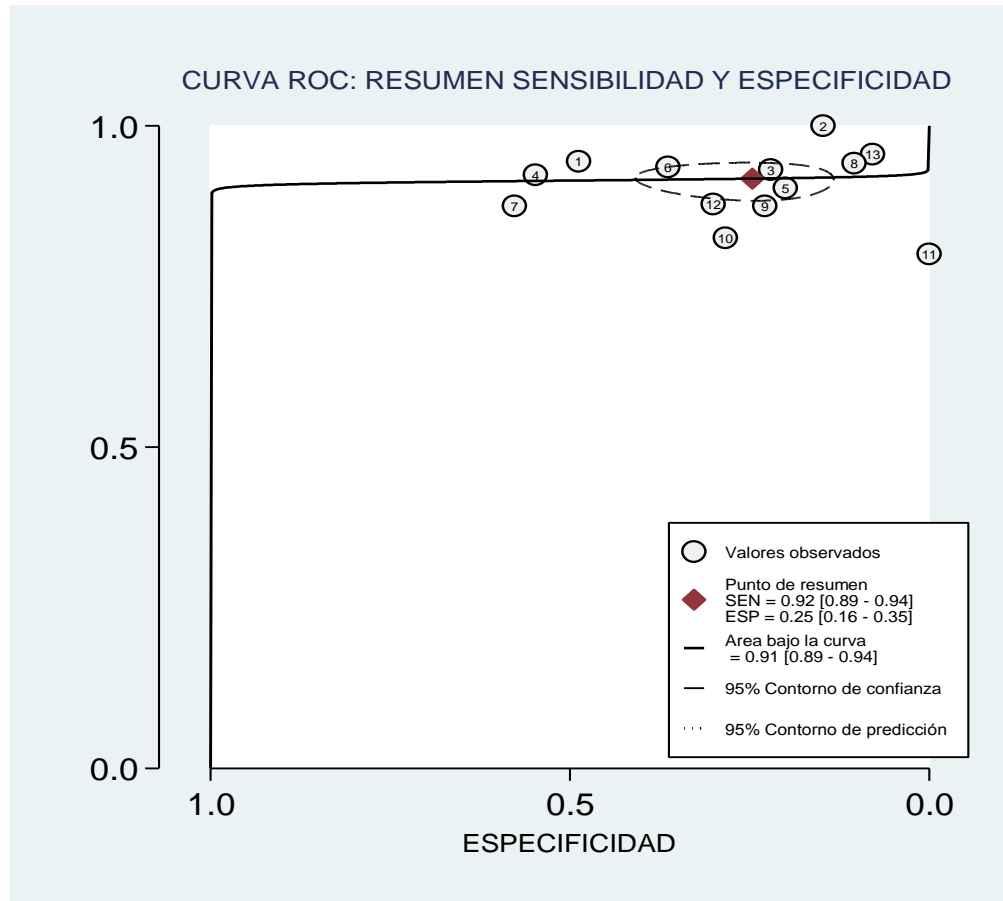
- Patrón de oro: criterio clínico del experto, criterios CASPAR, criterios de Bennett, criterios de Moll and Wrigth.
- Riesgo de sesgo: alto o bajo (anexo 7).
- Tipo de población incluida en el análisis: base amplia de comparación (incluyendo pacientes con AR, con otras artropatías, con psoriasis, y sanos), o base estrecha de comparación (solo sujetos sanos o pacientes con psoriasis),
- Punto de corte empleado para considerar un resultado positivo: 20 unidades o puntos de corte en 4,5, 4 o 6 unidades.
- Generación de la prueba: Elisa 1ª o 2ª generación.

En resumen, siete estudios tuvieron como patrón de oro el diagnóstico clínico, tres los criterios de Moll and Wright, dos los criterios CASPAR y un estudio optó por los criterios de Bennett. Once estudios tuvieron población amplia. En cuanto al riesgo de sesgo el único estudio que presentó bajo riesgo fue el de Taylor y colaboradores (8). Los datos para el cálculo de sensibilidad y especificidad pueden apreciarse en el anexo 8.

La sensibilidad más baja fue del 80%, obtenida por el estudio de Maejima y colaboradores (36), mientras que la más alta fue la de Parodi y colaboradores, con un 100% (37). Los valores de especificidad oscilaron entre 0% (Maejima) y 58% (Inanc). Este comportamiento, desde el punto de vista descriptivo, evidencia gran heterogeneidad, principalmente en las estimaciones de especificidad de la prueba.

El comportamiento de la sensibilidad y la especificidad obtenida en cada estudio, vista desde un plano combinado en una curva ROC se presenta en la siguiente figura.

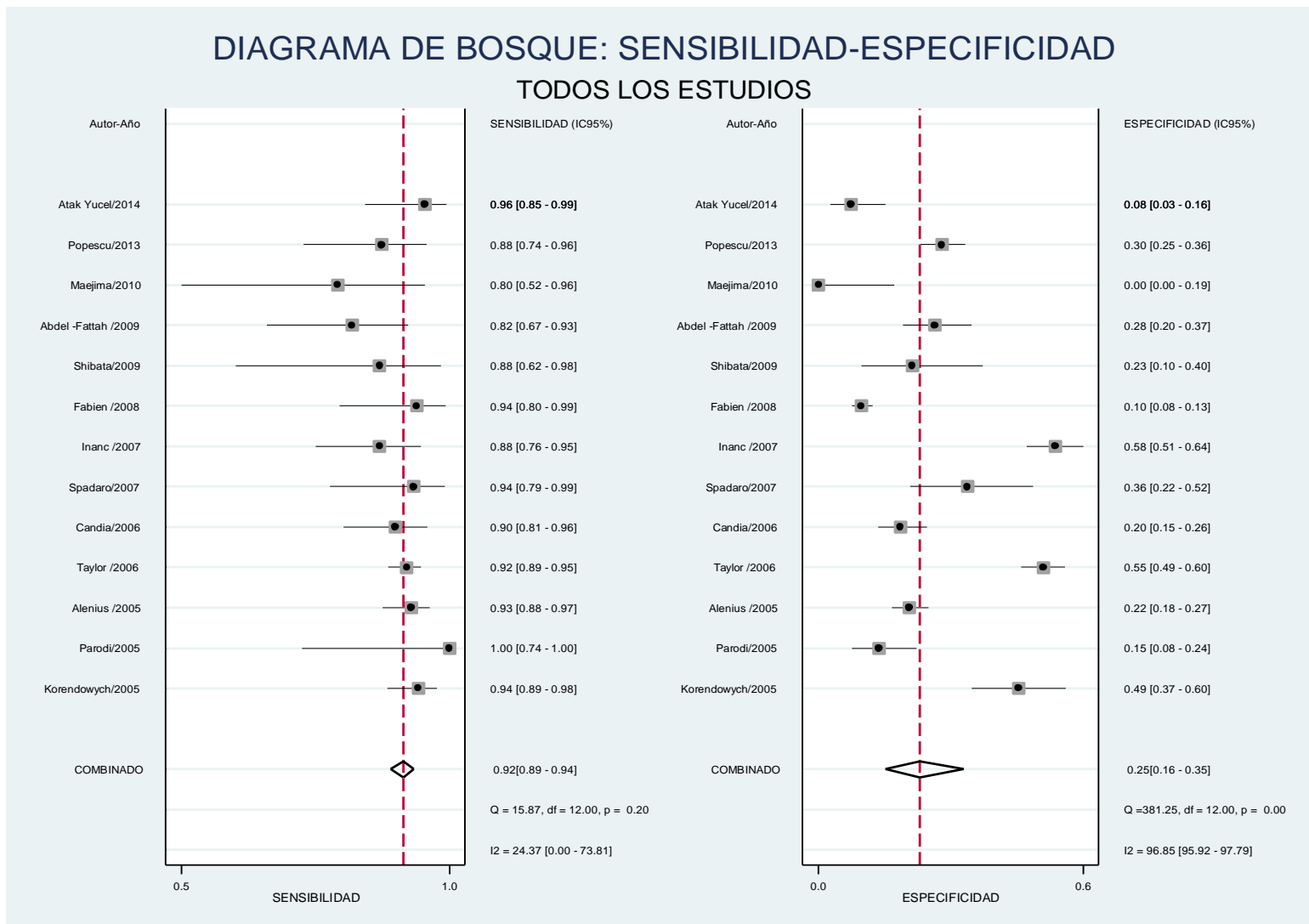
Figura 1. Curva ROC: resultados sensibilidad y especificidad de todos los estudios incluidos.



Buscando aportar elementos adicionales para la discusión, sobre el papel que pueden jugar los Ac anti-CCP en el diagnóstico de la artritis psoriásica, se presenta a continuación en la figura 2, un diagrama de bosque exploratorio, que ilustra el comportamiento de la sensibilidad y la especificidad, calculado a partir de cada estudio. La figura muestra una estimación de la heterogeneidad estadística, medida con los estadísticos I² y Q de Cochrane y una estimación combinada de la sensibilidad y la especificidad.

Los resultados muestran un bajo nivel de heterogeneidad en los datos de sensibilidad, y un comportamiento opuesto para la especificidad, donde se presenta una marcada heterogeneidad. Las fuentes de dicha heterogeneidad pueden ser producto de diferentes variables, que se han identificado previamente, como son: la calidad de los estudios, la población analizada, los puntos de corte, la generación de la prueba y el patrón de oro empleado.

Figura 2. Diagrama de bosque: Sensibilidad y especificidad de todos los estudios incluidos

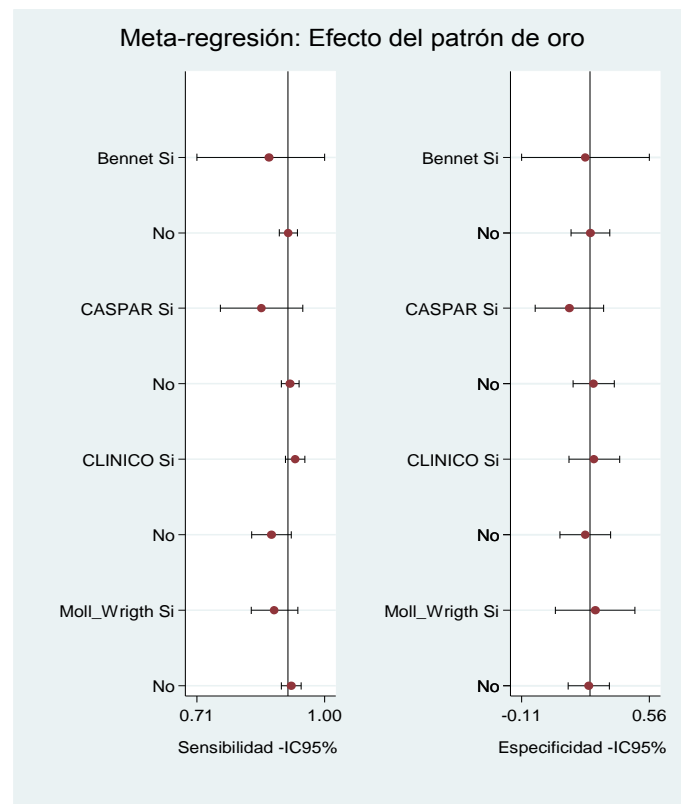


Análisis de subgrupos-metaregresión:

Efecto del patrón de oro

Los estudios incluidos plantearon diferentes alternativas para la definición de la condición de interés (artritis psoriásica). Siete de ellos definieron como patrón de oro el concepto clínico de un médico experto en artritis psoriásica (5, 8, 37-41). Uno de estos estudios (Taylor 2006), empleó un concepto clínico pero basado en un panel de expertos que después fue contrastado contra los resultados de un modelo predictivo. En dos estudios se emplearon los criterios de CASPAR (36, 42), en un estudio los criterios de Bennett (43) y en tres estudios los criterios de Moll y Wrigth (44-46). El presente análisis pretende mostrar el comportamiento de la estimación combinada, ajustando por el patrón de oro empleado. La figura

Figura 3. Efecto del patrón de oro



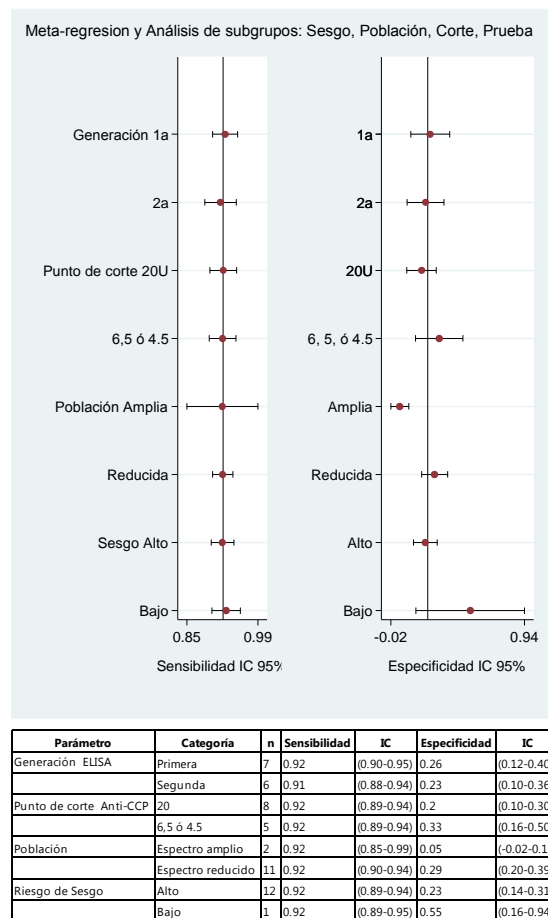
Parámetro	Categoría	n	Sensibilidad	IC	Especificidad	IC
Bennet	Si	1	0.88	(0.71-1.00)	0.22	(-0.11-0.56)
	No	12	0.92	(0.90-0.94)	0.25	(0.15-0.35)
CASPAR	Si	2	0.86	(0.77-0.95)	0.14	(-0.04-0.32)
	No	11	0.92	(0.90-0.94)	0.27	(0.16-0.37)
Clínico	Si	7	0.93	(0.91-0.96)	0.27	(0.14-0.40)
	No	6	0.88	(0.84-0.93)	0.22	(0.09-0.35)
Moll & Wrigth	Si	3	0.89	(0.84-0.94)	0.27	(0.06-0.48)
	No	10	0.92	(0.90-0.95)	0.24	(0.13-0.35)

Los anteriores resultados permiten apreciar que a pesar de que en los estudios se emplearon diferentes patrones de referencia, no se presentan grandes variaciones en la estimación de sensibilidad. La máxima variación observada, se documentó entre los estudios que emplearon CASPAR (sensibilidad 86%), versus los otros patrones de oro (sensibilidad 92%), mostrando una variación de 6 puntos porcentuales, diferencia que podría no ser relevante desde el punto de vista clínico o práctico. Por otra parte, evaluando el comportamiento de la especificidad, se identificó un cambio importante en la estimación cuando se emplearon como patrón de oro los criterios CASPAR (especificidad 14%), versus los otros patrones descritos (especificidad 27%), mostrando una variación de 13 puntos porcentuales.

Efecto del riesgo de sesgo, tipo de población, tipo de prueba y punto de corte

El efecto de las variables descritas puede incidir en la estimación global de la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Buscando verificar el comportamiento del rendimiento operativo de la prueba, ajustando por los factores anotados, se empleó la técnica de meta-regresión y los resultados se presentan a continuación.

Figura 4. Efecto de: sesgo, población, prueba y corte



A pesar del ajuste por posibles fuentes de variación, la sensibilidad se mantiene en todos los escenarios entre el 91 y el 92%. Sin embargo, en cuanto a la especificidad, el ajuste permite establecer que el riesgo de sesgo, el tipo de población y el punto de corte, son fuentes importantes de la heterogeneidad detectada.

Validez de la prueba diagnóstica

Con base en la evaluación de calidad de los estudios, en el comportamiento observado en los diferentes escenarios, y según las fuentes de heterogeneidad identificadas, se considera que la estimación de la validez de los anticuerpos anticitrulina no puede ser tomada del producto de los análisis exploratorios planteados en el apartado anterior, dado que puede ser riesgoso emplear una medida de estimación combinada con las limitantes descritas (estudios de baja calidad, diferentes patrones de referencia, múltiples fuentes de heterogeneidad). Emplear el cálculo global de la sensibilidad y la especificidad a partir de todos los estudios incluidos, puede generar una falsa estimación del rendimiento operativo y llevar a una decisión equivocada en términos clínicos, más cuando se ha demostrado el efecto y la heterogeneidad en los estudios, especialmente frente a los resultados de la especificidad. En consecuencia, y luego del análisis de los argumentos descritos, se considera que la mejor estimación del rendimiento operativo de los Ac anti-CCP es la que ofrece el estudio de Taylor y colaboradores, dada su calidad metodológica, en donde encontramos que la sensibilidad es del 92%, (IC 95%: 89-95) y la especificidad es del 55%, (IC 95%: 49-60) (8), planteando como positiva la prueba cuando el anti CCP fue negativo.

Seguridad de la prueba

En ninguno de los estudios seleccionado, se reportaron datos de hallazgos positivos o negativos relacionados con la seguridad de los Ac anti-CCP.

Cuadro 4. Perfil de evidencia GRADE.
Si aplica, diligencie el siguiente cuadro.

Comparación: Criterios de panel de clínicos vs. Ac Anti-CCP										
Desenlace	Cantidad y tipo de evidencia	Hallazgos	GRADE inicial	Criterios para disminuir la valoración inicial					GRADE de evidencia por desenlace	GRADE global
				Riesgo de sesgo	Consistencia	Evidencia directa	Precisión	Sesgo de publicación		
Sensibilidad	1	92% (IC 95%: 89-95%)	Alto	Bajo	No aplica	Directa	Preciso	No	Alto	Alto
Especificidad	1	55% (IC 95%: 49-60%)	Alto	Bajo	No aplica	Directa	Preciso	No	Alto	Alto

Tomado de Singh S, Chang SM, Matchar DB, Bass EB. Chapter 7: grading a body of evidence on diagnostic tests. Journal of general internal medicine. 2012 Jun;27 Suppl 1:S47-55.

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

5. Discusión

El diagnóstico de la artritis psoriásica ha sido un reto permanente para los reumatólogos, dermatólogos y todos los profesionales involucrados con esta patología (7). Esta situación ha dado lugar a un sin número de aproximaciones diagnósticas y a la búsqueda de pruebas que con alto rendimiento operativo confirmen o descarten el diagnóstico. En la presente investigación se han identificado una serie de estudios que han comparado los resultados de frecuencia de Ac anti-CCP en pacientes con artritis psoriásica versus otras condiciones como la AR, la OA, y la psoriasis entre otras. Durante este ejercicio se identificaron una gama de estudios heterogéneos en diferentes aspectos, dentro de los que vale la pena destacar el diseño, los tamaños de muestra, las estrategias de selección de la muestra, la población de referencia, los patrones de referencia, la generación de la prueba y los puntos de corte empleados entre otros.

Si bien la evaluación de calidad de los estudios que cumplieron con los criterios de selección de esta investigación, mostraba baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgo, se desarrollaron una serie de análisis exploratorios que permitieron plantear diferentes escenarios del posible comportamiento del rendimiento operativo de la prueba.

Sin embargo, y luego de observar el comportamiento de los resultados de la especificidad, en donde se apreciaron resultados que variaron desde el 0% (36) al 58%(38), además de evaluar el efecto de las diferentes fuentes de heterogeneidad, el grupo desarrollador consideró que los datos de validez de la prueba solo podrían basarse en los resultados del único estudio que alcanzó una evaluación de riesgo de sesgo bajo, con calidad metodológica adecuada.

El estudio seleccionado para ofrecer una estimación del rendimiento operativo de la prueba fue el realizado por Taylor y colaboradores (8), quienes plantearon el objetivo de establecer un conjunto de criterios diagnósticos de artritis psoriásica, a partir de un estudio prospectivo, multicéntrico (internacional: 13 países), empleando un espectro amplio de sujetos reclutados de forma consecutiva en diferentes centros de referencia. Se incluyeron pacientes con posible artritis psoriásica, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis no diferenciada y otras enfermedades de tejido conectivo. El tamaño de muestra total fue de 1124 sujetos, de los cuales 588 fueron clasificados por el patrón de oro como casos de artritis psoriásica. Se evaluaron un conjunto de criterios clínicos, de laboratorio y hallazgos radiológicos, para los cuales se calculó de manera independiente el rendimiento operativo (sensibilidad y especificidad). En este conjunto de criterios evaluado, se incluyó el resultado negativo de los Ac anti-CCP, y los resultados reportaron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 55%.

Con todos los criterios evaluados se planteó un modelo que incluyera un conjunto de hallazgos que ofreciera un alto rendimiento operativo, con utilidad clínica y altas posibilidades de ser implementado y adoptado por la comunidad interesada. Este análisis dio lugar al conjunto de criterios CASPAR, que alcanzó una sensibilidad del 91,4% y una especificidad del 98.7%. Estos criterios plantean que un sujeto que tenga una enfermedad

inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos en cualquiera de las 5 categorías siguientes debería ser clasificado como un caso de artritis psoriásica:

- Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis (psoriasis actual tiene una puntuación de 2).
- Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicolisis, oquedades e hiperqueratosis en la exploración actual.
- FR negativo.
- Dactilitis actual (inflamación de todo el dedo), o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.
- Evidencia radiológica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación, observada en radiografías simples de las manos o los pies.

Dados los resultados de los criterios CASPAR, que emplean datos del examen físico y del interrogatorio, y dos exámenes de rutina como son el FR y las radiografías simples de manos y pies, sumado a un adecuado rendimiento operativo (sensibilidad: 91,4%; especificidad: 98,7%), hacen que su aceptabilidad y aplicabilidad sean elevados, dejando de lado la necesidad de emplear pruebas como los AC anti-CCP para el diagnóstico de la artritis psoriásica.

En un escenario diferente, en el que no se contara con estos criterios, un médico interesado en hacer un diagnóstico diferencial entre artritis psoriásica y artritis reumatoidea podría encontrar valioso un resultado positivo de Ac anti-CCP¹, ya que este hallazgo orientaría su decisión hacia un diagnóstico de artritis reumatoidea (dada la alta especificidad de esta prueba para el diagnóstico de artritis reumatoidea), de otra parte si obtuviera un resultado negativo del Ac anti-CCP, su diagnóstico diferencial debería incluir a la artritis psoriásica. Sin embargo en el escenario actual, esta confirmación con estos criterios no sería pertinente, ya que no ofrecería información adicional a la que el médico ya tendría con el examen físico, la historia clínica, el resultado del FR y los hallazgos radiológicos.

La evaluación de esta tecnología (Ac anti-CCP) ha sido desarrollada a través de la metodología de revisión sistemática de la literatura, que goza de solidez desde el punto de vista metodológico, pero que debe tener en cuenta una serie de limitaciones que se derivan de la calidad metodológica de los estudios identificados. Es así como consideramos importante reconocer que la limitación más grande de este trabajo está dada por el tipo de diseño que emplearon los estudios disponibles como evidencia, ya que solo uno planteó una metodología de evaluación de pruebas diagnósticas (8), por lo cual fue necesario recurrir a la revisión de una serie de estudios que exploraron los resultados de los Ac anti-CCP en estudios de casos y controles. Por otra parte, la calidad de los estudios y el comportamiento de las estimaciones, de acuerdo a los grupos de análisis que representaron alta

¹ Cuando se evaluó la capacidad diagnóstica de los Ac anti-CCP se documentó una sensibilidad del 60% (IC 95% 54 a 64) y una especificidad del 96% (IC 95% 94 a 98), con un LR+ de 15.9 y un LR- de 0.42]. -Whiting PF, Smidt N, Sterne JA et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2010 Apr 6;152(7):456-64.-

heterogeneidad, solo permitió realizar un análisis exploratorio con los datos encontrados, que permitiera confirmar que los resultados combinados de la especificidad no fueron robustos al efecto de las variables fuentes de heterogeneidad. Esa situación obligó a concluir a partir de los hallazgos de un solo estudio, con las características descritas (8).

Los hallazgos observados pueden ser generalizados al contexto de los pacientes colombianos con posibles casos de artritis psoriásica, teniendo en cuenta la disponibilidad de talento humano. Se recomienda que no se incluyan en los algoritmos diagnósticos el uso de los Ac anti-CCP para confirmar o descartar el diagnóstico de la artritis psoriásica. Una vez revisada la evidencia existente, y contemplando las limitaciones observadas, podemos concluir que es poco probable que nuevos estudios, que corrijan las deficiencias metodológicas descritas, modifiquen el escenario de utilidad de los Ac anti-CCP en el diagnóstico de la artritis psoriásica. Los hallazgos descritos en la presente evaluación serán insumo fundamental para establecer la razón de costo efectividad de esta tecnología y evaluar su impacto presupuestal.

6. Conclusiones

- Los Ac anti-CCP negativos tienen una sensibilidad estimada del 92% (IC 95%: 89-95) y una especificidad del 55%, (IC 95%: 49-60) para el diagnóstico de la artritis psoriásica.
- Los estudios encontrados en donde se evaluaron los Ac anti-CCP no contaron con un diseño metodológico de pruebas diagnósticas y solo un estudio evidenció bajo riesgo de sesgo (8).
- No se identificaron estudios que evaluaran la seguridad de la prueba.

Referencias

1. Macovei L, Brujbu I. Psoriatic rheumatism. Inflammatory arthropathy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014;118(1):45-51.
2. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Macchioni L, Boiardi L. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10(4):299-305.
3. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1247-50.
4. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2447-57.
5. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):398-400.
6. Johnson SR, Schentag CT, Gladman DD. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):770-2.
7. Fernández Ávila DG, Granada UMN, Beltrán A, Rafael HUCCS, Londoño Patiño J, Granada UMN, et al. Diagnosis of Psoriatic Arthritis. *RevColombReumatol*. 2009;16(4):342-51.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
9. Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierzak H, Van den Berghe M, Kruithof E, De Rycke L, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1145-9.
10. Bockelmann R, Gollnick H, Bonnekoh B. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriasis patients without arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1701-2.
11. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):778-83.
12. Grintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382-90.
13. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1373-8.
14. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(4):406-12.
15. Healy PJ, Helliwell PS, Author A, Academic Unit o, Musculoskeletal Medicine UoLLUK, Academic Unit of M, et al. Classification of the spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005;17(4):395-9.

16. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1986;13(3):586-92.
17. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii37-9; discussion ii40-1.
18. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(4):361-6.
19. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):813-20.
20. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-53.
21. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):672-6.
22. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Moller JM, Vestergaard A, Norregaard J, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R119.
23. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop.* 2014;5(4):537-43.
24. McNutt R. The Use of Anti-cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) Antibodies in RA. Montana [Internet]. 2003; 406:[422-4401 pp.]. Available from: <http://mtrheumatology.com/2011/05/the-use-of-anti-cyclic-citrullinated-peptide-anti-ccp-antibodies-in-ra/>.
25. Caro-Oleas JL, Fernandez-Suarez A, Reneses Cesteros S, Porrino C, Nunez-Roldan A, Wichmann Schlipf I. Evaluation of third generation anti-CCP antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis after 4 years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3):461-3.
26. Mezzano V, Lacobelli S. Anticuerpos Anti-péptido citrulinado Cíclico. *Reumatología.* 2007;23(4):137-41.
27. Genway Biotech. Anti CCP ELISA. GWB-521226.
28. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998;101(1):273-81.
29. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(10):2074-6.
30. de Vet H, Eisinga A, Riphagen I, Aertgeerts B, Pewsner D. Chapter 7: Searching for Studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy.* Version 0.4 ed: The Cochrane Collaboration; 2008.

31. Whiting P, Westwood M, Beynon R, Burke M, Sterne JA, Glanville J. Inclusion of methodological filters in searches for diagnostic test accuracy studies misses relevant studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(6):602-7.
32. Glanville J, Cikalo M, Crawford F, Dozier M, McIntosh H. Handsearching did not yield additional unique FDG-PET diagnostic test accuracy studies compared with electronic searches: a preliminary investigation. *Research Synthesis Methods*. 2012;3(3):202-13.
33. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá, Colombia: IETS; 2014.
34. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(8):529-36.
35. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks J, Bossuyt P, Gatsonis C, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 1.0 ed2010.
36. Maejima H, Aki R, Watarai A, Shirai K, Hamada Y, Katsuoka K. Antibodies against cyclic citrullinated peptide in Japanese psoriatic arthritis patients. *Journal of Dermatology*. 2010;37(4):339-45.
37. Parodi A, Drosera M, Seriola B, Barbieri L, Rebora A. Anti-citrulline antibodies in psoriatic patients with and without arthritis. *Acta Dermato-Venereologica*. 85(3):253-4.
38. Inanc N, Dalkilic E, Kamali S, Kasapoglu-Gunal E, Elbir Y, Direskeneli H, et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(1):17-23.
39. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: A French multicenter study. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2008;34(1):40-4.
40. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2005;44(8):1056-60.
41. Atak Yucel A, Sonmez C, Bulur I, Kaskari D, Gogus F, Gurer MA. Serological evaluation of Anti-CCP, ANCA and ANA autoantibodies in patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Psoriasis vulgaris ve psoriatik artritli hastalarda Anti-CCP, ANCA ve ANA otoantikorlari{n serolojik degerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2014;34(1):40-6.
42. Popescu C, Zofota S, Bojinca V, Ionescu R. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis--cross-sectional study and literature review. *Journal of Medicine & Life*. 2013;6(4):376-82.
43. Shibata S, Tada Y, Komine M, Hattori N, Osame S, Kanda N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis. *Journal of Dermatological Science*. 2009;53(1):34-9.

44. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londono J, Valle R, et al. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2006;12(5):226-9.
45. Spadaro A, Riccieri V, Scrivo R, Alessandri C, Valesini G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in synovial fluid of psoriatic arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2007;25(4):599-604.
46. Abdel Fattah NS, Hassan HE, Galal ZA, El Okda el SE. Assessment of anti-cyclic citrullinated peptide in psoriatic arthritis. *BMC Research Notes*. 2009;2:44.
47. Atak Yuçel A, Sonmez C, Bulur I, Kaskari D, Gogus F, Gurer MA, et al. Serological evaluation of Anti-CCP, ANCA and ANA autoantibodies in patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Psoriasis vulgaris ve psoriatik artritli hastalarda Anti-CCP, ANCA ve ANA otoantikorları'nın serolojik degerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2014;34(1):40-6.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

#	Registro sanitario	Nombre	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2008RD- 0000943	Anti-CCP	No aplica	No descrita	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
2	INVIMA 2009RD- 0001274	DETECCION DE IGG CONTRA EL PEPTIDO CITRULINADO	No aplica	No descrita	AESKU DIAGNOSTICS GMBH
3	INVIMA 2008RD- 0001118	KIT INMUNOENZIMATICO ANTI-CCP IG G	No aplica	No descrita	QUIMIOLAB SAS
4	INVIMA 2010RD- 0001753	IMTEC CCP- ANTIBODIES	No aplica	No descrita	HUMAN GMBH

Anexo 2. Refinamiento de la pregunta PICOT y clasificación de la importancia de los desenlaces.

Con el objetivo de dar a conocer la pregunta PICOT planteada para esta evaluación de efectividad y seguridad, y refinarla bajo los lineamientos del IETS, se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores. A esta reunión fueron citados los siguientes actores a través de una comunicación física, electrónica y seguimiento telefónico.

Lista de actores citados a refinamiento de preguntas

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

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

Lista de actores asistentes a refinamiento de preguntas

Nombre	Institución
Martha Cecilia Valbuena	Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta –ASOCOLDERMA
Luz Dary Gutiérrez	Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta
Adriana Beltrán	Hospital Universitario Clínica San Rafael ASOREUMA
Giovanna Góngora	Colegio Nacional de Bacteriólogos-CNB
Guillermo Gutiérrez	Fundación de Apoyo al Pacientes con Psoriasis –FUNDAPSO (vía Skype)

Ángela Chávez	Federación Colombiana de Enfermedades Raras
---------------	---

Clasificación de desenlaces

Desenlace	Puntuación media del grupo
Diagnóstico de la artritis psoriásica	9
Presencia o ausencia de enfermedad	9
Sensibilidad	9
Especificidad	9
Verdaderos positivos	9
Verdaderos negativos	9

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

Reporte de búsqueda electrónica No. #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	1946 al presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 Arthritis, Psoriatic/ 2 Arthritis Psoriatic.mp. 3 psoriatic arthritis.mp. 4 psoriatic arthropathy.mp. 5 (arthritis adj2 psoriatic).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] 6 or/1-5 7 Citrulline/ 8 Anticitrullinated protein antibodies.mp. 9 Cyclic citrullinated peptide.mp. 10 CCP peptide.mp. 11 anti filaggrin antibodies.mp. 12 or/7-11 13 6 and 12
Referencias identificadas	51
Referencias sin duplicados	51

Reporte de búsqueda electrónica No. #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	01/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 'psoriatic arthritis'/exp #2 'psoriatic arthropathy'/exp #3 'arthritis psoriatic'/exp #4'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthropathy'/exp OR 'arthritis psoriatic'/exp #5 'citrulline'/exp #6 'anticitrullinated protein antibody' #7'cyclic citrullinated peptide' #8 'profilaggrin'/exp #9'filaggrin antibod?' #10'citrulline'/exp OR 'anticitrullinated protein antibody' OR 'cyclic citrullinated peptide' OR 'profilaggrin'/exp OR 'filaggrin antibod?' #11'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthropathy'/exp OR 'arthritis psoriatic'/exp AND ('citrulline'/exp OR 'anticitrullinated protein antibody' OR 'cyclic citrullinated peptide' OR 'profilaggrin'/exp OR 'filaggrin antibod?')</p>
Referencias identificadas	146
Referencias sin duplicados	140

Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Sistematic Reviews DARE
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	30/06/2014 - Issue 7 of 12, July 2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees #2 arthritis psoriatic #3 #1 or #2 364 #4 MeSH descriptor: [Citrulline] explode all trees #5 Anticitrullinated protein antibodies #6 Cyclic citrullinated peptide #7 CCP peptide #8 anti filaggrin antibody #9 citrulline #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 #11 #3 and #10
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	2

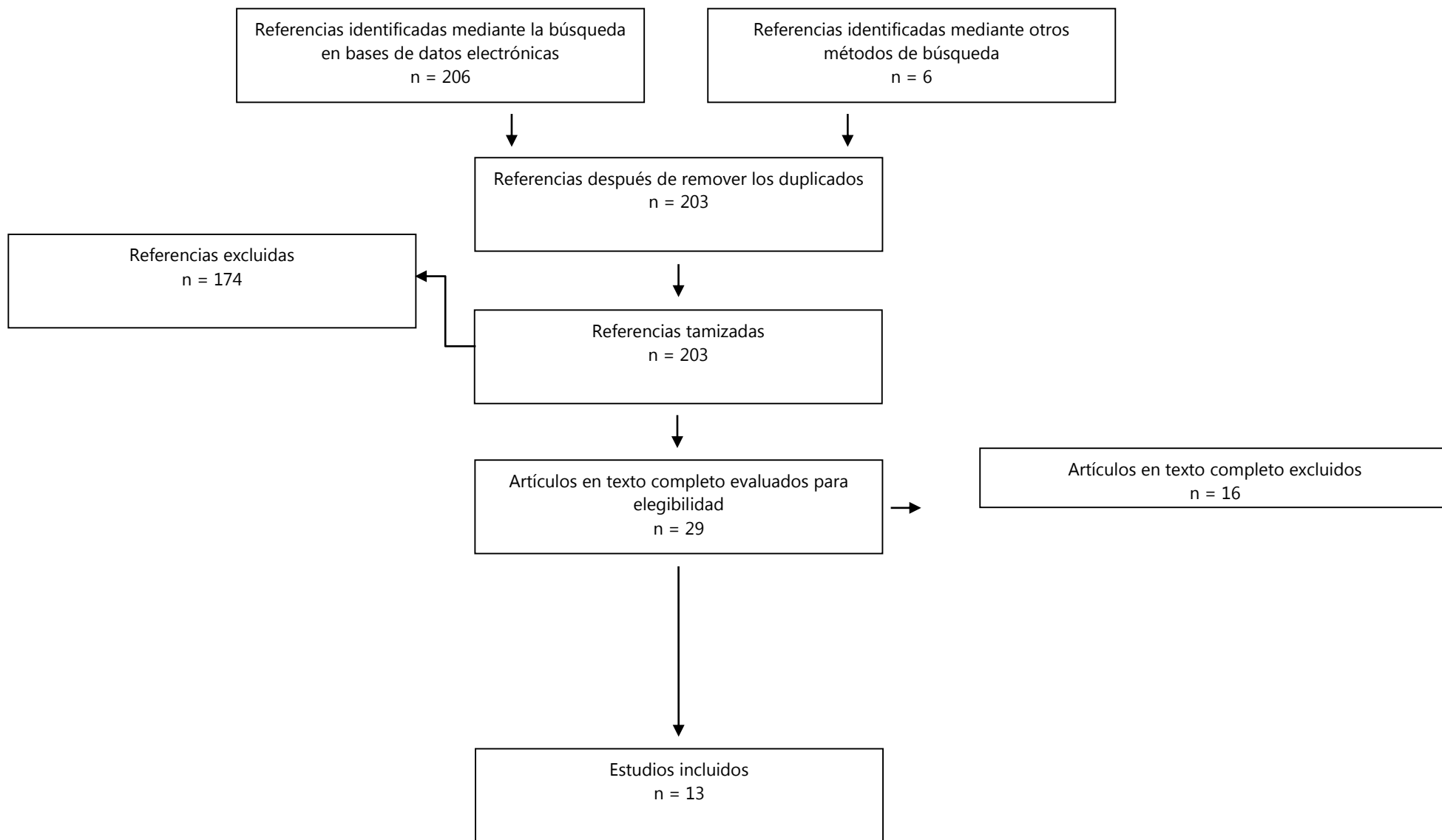
Reporte de búsqueda electrónica No. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	CENTRAL
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	30/06/2014 - Issue 7 of 12, July 2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees #2 arthritis psoriatic #3 #1 or #2 364 #4 MeSH descriptor: [Citrulline] explode all trees #5 Anticitrullinated protein antibodies #6 Cyclic citrullinated peptide #7 CCP peptide #8 anti filaggrin antibody #9 citrulline #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 #11 #3 and #10
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica No. #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	01/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(Psoriasis Artropática)) AND (tw:(Artritis Psoriásica)) AND (tw:(Citrulina)) OR (tw:(anticuerpo anticitrulina)) OR (tw:(anticuerpo citrulinado)) OR (tw:(Anticuerpos antiproteínas citrulinadas)) OR (tw:(Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados))
Referencias identificadas	6
Referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica No. #6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	01/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Condition: psoriatic arthritis Intervention: citrulline OR anticitrullinated protein antibodies
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica No. #6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinicaltrials.gov
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	01/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	Todos los años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Drop Conditions clause Arthritis, Psoriatic Drop Interventions clause: Cyclic citrullinated peptide
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

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



Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):398-400.
2. Abdel Fattah NS, Hassan HE, Galal ZA, El Okda el SE. Assessment of anti-cyclic citrullinated peptide in psoriatic arthritis. *BMC Research Notes.* 2009;2:44.
3. Atak Yuçel A, Sonmez C, Bulur I, Kaskari D, Gogus F, Gurer MA, et al. Serological evaluation of Anti-CCP, ANCA and ANA autoantibodies in patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Psoriazis vulgaris ve psoriatik artritli hastalarda Anti-CCP, ANCA ve ANA otoantikori(47)n serolojik degerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2014;34(1):40-6.
4. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londono J, Valle R, et al. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2006;12(5):226-9.
5. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: A French multicenter study. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 2008;34(1):40-4.
6. Inanc N, Dalkilic E, Kamali S, Kasapoglu-Gunal E, Elbir Y, Direskeneli H, et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2007;26(1):17-23.
7. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2005;44(8):1056-60.
8. Maejima H, Aki R, Watarai A, Shirai K, Hamada Y, Katsuoka K. Antibodies against cyclic citrullinated peptide in Japanese psoriatic arthritis patients. *Journal of Dermatology.* 2010;37(4):339-45.
9. Parodi A, Drosera M, Serio B, Barbieri L, Rebora A. Anti-citrulline antibodies in psoriatic patients with and without arthritis. *Acta Dermato-Venereologica.* 2005; 85(3):253-4.
10. Popescu C, Zofota S, Bojinca V, Ionescu R. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis--cross-sectional study and literature review. *Journal of Medicine & Life.* 2013;6(4):376-82.
11. Shibata S, Tada Y, Komine M, Hattori N, Osame S, Kanda N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis. *Journal of Dermatological Science.* 2009;53(1):34-9.
12. Spadaro A, Riccieri V, Scrivo R, Alessandri C, Valesini G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in synovial fluid of psoriatic arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology.* 2007;25(4):599-604.

13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.

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

1. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Attayah R, Al-Azmi W, Al-Fadli A, Zafar Haider M, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in inflammatory bowel disease and related arthritis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(9):1655-62.
Razón de exclusión: No hay datos de pacientes con Artritis psoriásica.
2. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(9):1194-201.
Razón de exclusión: Se trata de un estudio que evalúa medicamentos modificadores de enfermedades reumáticas (DMARDs).
3. Bockelmann R, Gollnick H, Bonnekoh B. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriasis patients without arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1701-2.
Razón de exclusión: Evaluación de Anti-CCP en pacientes sin artritis psoriásica.
4. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(3):511-5.
Razón de exclusión: Se trata de una serie de casos de pacientes con artritis psoriásica. No comparan contra prueba de referencia y solo establecen porcentaje de sujetos positivos con los Ac Anti –CCP.
5. Caro-Oleas JL, Fernandez-Suarez A, Reneses Cesteros S, Porrino C, Nunez-Roldan A, Wichmann Schlipf I. Evaluation of third generation anti-CCP antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis after 4 years of follow-up. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2008;26(3):461-3.
Razón de exclusión: Este estudio evaluó pacientes con poliartritis no diferenciadas. Solo incluyó un caso con artritis psoriásica.
6. Caspi D, Anouk M, Golan I, Paran D, Kaufman I, Wigler I, et al. Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis. *Arthritis Care and Research*. 2006;55(1):53-6.
Razón de exclusión: Este estudio tenía el objetivo de conocer el rendimiento operativo de los Ac Anti CCP en pacientes con artritis reumatoidea. No se encuentran los datos para calcular el rendimiento operativo de la prueba en pacientes con artritis psoriásica.
7. Ciancio G, Colina M, Savini C, Foschi V, Govoni M, Trotta F, et al. Early psoriatic arthritis sine psoriasis: Clinical aspects and sensitivity of the CASPAR classification criteria. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60 SUPPL. 10:1795.
Razón de exclusión: Este es un resumen de un congreso. No se identificó el estudio completo y no se presentan los datos completos para un adecuado análisis.

8. David AF, Kosevoi-Tichie A, Abobului M, Berghea F, Predeteanu D, Ionescu R, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide in patients with nonrheumatoid arthritis disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24 SUPPL. 1:e130
Razón de exclusión: Este estudio evaluó en 1558 casos positivos de Ac Anti-CCP la frecuencia de diversas patologías, entre ellas la artritis psoriásica. No hay grupo control.
9. Dalmády S, Kiss M, Képíró L, Kovács L, Sonkodi G, Kemény L, et al. Higher Levels of Autoantibodies Targeting Mutated Citrullinated Vimentin in Patients with Psoriatic Arthritis Than in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Journal of Immunology Research*. 2013;2013.
Razón de exclusión: Es un estudio que evalúa el porcentaje de positividad de anticuerpos cuyo blanco molecular es la vimentina mutada citrulinada (Anti-MCV), diferente de los anti cuerpos anti citrulina (Ac Anti CCP), comparando casos de Artritis psoriásica con casos de psoriasis.
10. Healy PJ, Helliwell PS, Author A, Academic Unit o, Musculoskeletal Medicine UoLLUK, Academic Unit of M, et al. Classification of the spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005;17(4):395-9.
Razón de exclusión: Es una revisión de tema.
11. Jun Q, Qiujing W, Zhiming L, Pingping Z, Zaiying H, Qiuxia L, et al. Anti-CCP antibodies and rheumatoid factor in ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;17 SUPPL. 1:77.
Razón de exclusión: Este es un resumen de un congreso. No se identificó el estudio completo y no se presentan los datos completos para un adecuado análisis.
12. Marchesoni A, Lurati A, Desiati F, Rossi V, Battafarano N. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis: do classification criteria affect study results? *Journal of Rheumatology*. 2006;33(2):435; author reply 6-7.
Razón de exclusión: Se trata de una serie de casos de pacientes con artritis psoriásica. No comparan contra prueba de referencia y solo establecen porcentaje de sujetos positivos con los Ac Anti –CCP.
13. Ouedraogo DD, Palazzo E, Nicaise-Roland P, Somogyi N, Grootenboer-Mignot S, Hayem G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (CCP2) in patients with psoriatic arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2007;25(6):930-1.
Razón de exclusión: Se trata de una serie de casos de pacientes con artritis psoriásica. No comparan contra prueba de referencia y solo establecen porcentaje de sujetos positivos con los Ac Anti –CCP.
14. Pasquetti P, Morozzi G, Galeazzi M. Very low prevalence of anti-CCP antibodies in rheumatoid factor-negative psoriatic polyarthritis. *Rheumatology*. 2009;48(3):315-6.
Razón de exclusión: Se trata de una serie de casos de pacientes con artritis psoriásica. No comparan contra prueba de referencia y solo establecen porcentaje de sujetos positivos con los Ac Anti –CCP.

15. Tesija-Kuna A, Grazio S, Miler M, Vukasovic I, Peric P, Vrkic N. Antibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2010;29(5):487-93.
Razón de exclusión: Es un estudio que evalúa el porcentaje de positividad de anticuerpos cuyo blanco molecular es la vimentina mutada citrulinada (Anti-MCV), diferente de los anti cuerpos anti citrulina (Ac Anti CCP).
16. Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierzak H, Van den Berghe M, Kruithof E, De Rycke L, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1145-9.
Razón de exclusiónSe trata de una serie de casos de pacientes con artritis psoriásica. No comparan contra prueba de referencia y solo establecen porcentaje de sujetos positivos con los Ac Anti –CCP.

Anexo 7. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2).

Dominio		Criterio	Abdel -Fattah 2009	Alenius-2006	Atak Yucel- 2014	Candia - 2006	Fabien- 2008	Inanc-2007	Korendowych 2005	Maejima 2010	Parodi 2005	Popescu 2013	Shibata 2009	Spadaro 2007	Taylor 2006		
Selección de pacientes	a. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	SI	SI	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI		
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	SI	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	BAJO	BAJO	NO CLARO	NO CLARO	BAJO	BAJO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	BAJO	
Selección de pacientes	b. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	BAJO	
		¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	NO	NO	SI	NO CLARO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
Prueba índice	a. Riesgo de sesgo	Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	SI	SI	NO CLARO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber	SI	SI	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	NO CLARO	BAJO	
		¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan	SI	SI	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	NO CLARO	BAJO	
		¿Es probable que el estándar de referencia clasifique	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	SI	NO CLARO	SI	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	SI
Estándar de referencia	a. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	SI
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	BAJO	BAJO	BAJO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	BAJO
		¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	NO CLARO	BAJO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	BAJO
		¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y	NO CLARO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO
Flujo de pacientes y tiempos	a. Riesgo de sesgo	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO	NO	NO	SI	
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO CLARO	NO	NO CLARO	NO	NO	NO	NO	SI	
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	NO CLARO	BAJO	BAJO	NO CLARO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	NO CLARO
		¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y	NO CLARO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO

Tomado de Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal medicine*. 2011 Oct 18;155(8):529-36. Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

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

Aspecto	Abdel -Fattah 2009	Alenius-2006	Atak Yucel-2014	Candia -2006	Fabien-2008	Inanc-2007	Korendowych 2005
Diseño	Casos y controles	Dice ser corte transversal pero es un diseño de casos y controles	Casos y controles	No especifica, estudio de corte transversal	No especifica, estudio de corte transversal	Dice que estudio de corte transversal, pero es un estudio de casos y controles	Casos y controles, emparejados por edad y sexo
Población	Pacientes de la consulta de dermatología y reumatología de la unidad de Med Interna	Pacientes con inflamación en las articulaciones, pacientes con psoriasis pero sin enf reumatoidea pacientes con artritis reumatoidea en estadio temprano y "controles" sanos de la misma area geográfica.	Pacientes con Aps de las clinicas de dermatologia o reumatologia, pacientes con psoriasis vulgaris , pacientes sanos.	Pacientes con psoriasis cutanea fueron evaluados con los criterios PASI y la presencia de artritis psoriasica fue evaluada con los criterios de Moll y Wright 72 casos con Aps, 41 con OA, 43 con Artritis no diferenciada, 106 con psoriasis cutanea	Pacientes con multiples enfermedades inflamatorias y no inflamatorias reumaticas	Pacientes con AR y Aps.	126 casos con Dx de Aps (RNHRD -Bath -UK) . Dos grupos control: 40 donadores de sangre (Área de Bristol). 40 pacientes con AR, positivos para FR (RNHRD -Bath -UK).
Lugar	Cairo, Egipto	Suecia	Turquia	Estados Unidos y Colombia	Francia	Turquia	Bath-UK
Comparaciones	Presencia de Ac Anti-CCP en casos y controles. Patron de oro: se compara contra FR y los criterios de Moll y Wright.	Presencia de Anti-CCP al inicio del estudio y a los cuatro años de seguimiento. Diagnóstico con base en criterio clínico.	Presencia de Ac Anti CCP y ANCAS. Patron de oro: Clínico	Presencia de anti CCP al inicio y a los cinco años de seguimiento. Patrón de oro: Moll y Wright para el dx de artritis psoriasica.	Presencia de Ac Anti CCP. Diagnóstico clínico.	Presencia de Ac Anti CCP. Diagnóstico clínico.	Presencia de Ac Anti-CCP en casos y controles. PATRON DE ORO: Diagnóstico clínico.
Interpretación de las pruebas	Anti CCP punto de corte 5 U/ml mayor a este valor se consideraron positivos	Anti CCP punto de corte 5 U/ml mayor a este valor se consideraron positivos	Punto de corte alto positivo mayor a 10 U/m y bajo positivo entre 5-10 U/ml	Ac Anti-CCP punto de corte mayor a 20 U/ml	Punto de corte mayor a 20 AU/ml	Punto de corte mayor a 20 AU/ml	Punto de corte de Ac Anti-CCP mayor a 6U/ml interpretado como resultado positivo
Desenlaces	Resultados positivos de Anti-CCP comparado con con AR y Psoriasis sin artritis y controles sanos	Resultados positivos de Ac anti-CCP comparado con los pacientes con AR y sanos, luego se realizo una nueva medición a los 4 años a los pacientes con Aps.	Resultados positivos Ac Anti CCP	Resultados positivos Ac Anti-CCP Se midio tambien FR	Pacientes con Ac Anti-CCP positivo	Pacientes con Anti-CCP positivo	Resultados positivos de Ac Anti-CCP en casos con Aps, comparado con controles sanos y con controles con AR.
Tamaño de muestra	40= Aps; 40= Psoriasis; 40= AR; 40=Sanos. Tamaño de muestra:160	160 pacientes con Aps, 146 con psoriasis en la piel pero no enfermedad reumatoidea, 101 pacientes con AR temprana, 102 pacientes sanos. Tamaño de muestra 509.	32 pacientes sanos, 44 con psoriasis vulgariss y 45 con artritis psoriasica. Tamaño de muestra: 121	72 casos con Aps, 41 con OA, 43 con Artritis no diferenciada, 106 con psoriasis cutanea. Tamaño de muestra: 262	609 pacientes con diferentes enfemedades autoinmunes 34 con artritis psoriasica	56 con artritis psoriasica, 206 con artritis reumatoidea y 39 controles saludables	126: Aps. 40: sanos. 40:AR. Total: 206
Fuentes de financiación	No declaradas	Swedish Psoriasis Association	No declarado	No declarado	No declarada	No declarado	RNHRD, NHS, Health Foundation
Conclusiones	A pesar del numero de pacientes con art psoriasica con Ac Anti-CCP positivo este numero de pacientes es pequeño, pero puede contribuir a dar a conocer la severidad de la enfermedad. Se debe hacer un estudio mas grande con el fin de establecer una verdadera asociacion.	Los Ac Anti CCP fueron mas comunes en pacientes con Aps comparado con los pacientes con psoriasis sin artritis, pero es menos comun en pacientes con AR, los pacientes con Aps con Anti CCP positivos tienen con mas frecuencia enfermedad poliartrtica, la presencia de Anti CCP no se puede asociar con cambios radiologicos, deformidad o discapacidad funcional.	Pacientes con artritis psoriasica tienen menos presencia de Anti CCP comparado con los hallazgos de la literatura en este estudio, los ANCAS no fueron detectados en ninguno de los pacientes del estudio	La baja frecuencia de Ac Anti CCP en pacientes con Aps, OA y artritis no diferenciada, permite concluir que para futuros estudios es necesario involucrar un numero mayor de pacientes.	Los Ac Anti CCP son mas especificos para AR comparado con el FR los pacientes con Ac Anti CCP positivo pueden aumentar la probabilidad de AR.	La prevalencia de Anticuerpo anticitrulina en pacientes con FR positivo y AR fue alga comparado con los pacientes con FR negativo, en el caso de de pacientes con artritis psoriasica los Anti CCP se asociaron con enfermedades erosivas, El anti CCP es un hallazgo frecuente en Artritis psoriasica asociada con poliartritis	El número de pacientes con Ac Anti-CCP no difiere entre pacientes con Aps y controles sanos. (5,6% vs 0%). El 97,5% de los pacientes con AR tuvieron Ac Anti-CCP positivos. Concluyen que el 100% de los pacientes con Aps y Ac Anti-CCP (7 casos) tenían cuadros clínicamente severos que requerían manejo con DMARDs.

Aspecto	Maejima 2010	Parodi 2005	Popescu 2013	Shibata 2009	Spadaro 2007	Taylor 2006
Diseño	Casos y controles	Corte transversal	Declaran un estudio de Corte transversal, pero realmente parece un estudio de casos y controles.	Casos y Controles	Casos y controles	Casos y controles emparejados por duración de la enfermedad
Población	Pacientes del departamento de dermatología de Universidad de Kitasato. 15 casos con Aps. Controles: 18, 15 con psoriasis vulgar y 3 con psoriasis pustulosa	Detalles incompletos de población hablan de 100 sujetos pero la distribución suma 89 casos así: 17 AR, 2 Espondilitis, 12 Aps, 11 Psoriasis, 15 LES+artritis, 5 LES, 14 ES+artritis, 5 ES, 8 SJ. No hay datos del origen o fuente de la población de referencia.	No hay detalles del origen de la muestra o población de referencia. 41 casos con Aps. 139 AR. 147 sujetos sanos.	Pacientes del departamento de Dermatología de Universidad de Tokyo. 16 casos con Aps, 15 casos con psoriasis, 9 casos con AR, 11 sujeto sanos.	No hay detalles del origen de la muestra o población de referencia. 31 casos con Aps. 29 AR. 15 OA.	Pacientes provenientes de 30 clínicas de referencia de reumatología en 13 países diferentes. 588 con Aps. 536 controles. Análisis de Ac Anti CCP se hizo con 353 Aps y 343 controles
Lugar	Kanagawa-Japón	Génova-Italia	Bucarest-Rumania	Tokio-Japón	Roma-Italia	Canadá, Italia, Bélgica, UK, Nueva Zelanda, Australia, Francia, Marruecos, Sur Africa, Irlanda, España, Suecia, USA.
Comparaciones	Presencia de Ac Anti-CCP en casos de APS definidos por criterios CASPAR y controles con Psoriasis vulgar-Psoriasis pustulosa PATRON DE ORO: Criterios de CASPAR. Aplicados solo a casos de Aps.	Presencia de Ac Anti-Citrulina en sujetos con las condiciones descritas. PATRON DE ORO: Diagnóstico clínico.	Se comparó la presencia de Ac Anti-CCP en sujetos con Aps, AR y sujetos sanos. PATRON DE ORO: Criterios de CASPAR. Aplicados solo a casos de Aps.	Se comparó la presencia de Ac Anti-CCP en sujetos con Aps, psoriasis, AR y sujetos sanos PATRON DE ORO: Criterios de Bennett. Aplicados solo a casos de Aps.	Se comparó la presencia de Ac Anti-CCP en sujetos con Aps, AR y OA. Comparación de muestras en suero y en líquido sinovial. PATRON DE ORO: Moll and Wright modificado Helliwell. Aplicados solo a casos de Aps.	Se compararon diferentes tipos de criterios diagnósticos (empleados para el dx de Aps) y diferentes pruebas incluyendo Ac Anti CCP. PATRON DE ORO: Panel de expertos (criterio clínico) contrastado contra un Análisis de clases latentes (LCA).
Interpretación de las pruebas	Punto de corte de Ac Anti-CCP mayor a 45U/ml interpretado como resultado positivo	Punto de corte de Ac Anti-CCP mayor a 4.5U/ml interpretado como resultado positivo	Punto de corte de Ac Anti-CCP mayor a 5U/ml interpretado como resultado positivo	Punto de corte de Ac Anti-CCP mayor a 5U/ml interpretado como resultado positivo	Punto de corte de Ac Anti-CCP mayor o igual a 20U/ml interpretado como resultado positivo (en suero).	Punto de corte de Ac Anti-CCP mayor o igual a 20U/ml interpretado como resultado positivo.
Desenlaces	Resultados positivos de Ac Anti-CCP en casos con Aps, comparado con controles con psoriasis vulgar y pustulosa.	Resultados positivos de Ac Anti-CCP en cada patología descrita en la población	Resultados positivos de Ac Anti-CCP en casos con Aps, comparado con psoriasis, AR y sujetos sanos.	Resultados positivos de Ac Anti-CCP en casos con Aps, comparado con AR, psoriasis y sujetos sanos.	Resultados positivos de Ac Anti-CCP en casos con Aps, comparado con AR y sujetos sanos.	Resultados positivos de Ac Anti-CCP en casos con Aps, comparado con los sujetos del grupo control.
Tamaño de muestra	15: Aps. 15: Psoriasis vulgar. 3: Psoriasis pustulosa. Total: 33	Hablan de 100, pero solo se registran datos de 89. 17 AR, 2 Espondilitis, 12 Aps, 11 Psoriasis, 15 LES+artritis, 5 LES, 14 ES+artritis, 5 ES, 8 SJ.	41 Aps, 139 AR, 147 sanos. Total: 327	16 casos con Aps, 15 casos con psoriasis, 9 casos con AR, 11 sujeto sanos. Total: 51 sujetos	31 casos con Aps. 29 AR. 15 OA. Total: 75	588 casos y 536 controles. Análisis de Ac Anti CCP: 353 Aps y 343 controles
Fuentes de financiación	No reportado	No reportado	No reportado	Ministerio de Educación	No reportado	Universidades y centros de investigación de cada país involucrado
Conclusiones	El número de pacientes con Ac Anti-CCP no difiere entre pacientes con Aps y controles con psoriasis. (3/15 vs 0/18). Concluyen que el 100% de los pacientes con Aps y Ac Anti-CCP (3 casos) tenían cuadros clínicamente severos que requerían manejo con DMARDs.	Los Ac Anti-CCP estuvieron presentes en: 65% de pacientes con AR (11/17). En 1 paciente con ES+artritis. En 1 paciente con SJ. En ningún paciente con Aps.	Ac Anti -CCP en 12% (5/41) de pacientes con Aps; 60% (84/139) pacientes con AR; 1,4% (2/147) sujetos sanos. Los autores sugieren que títulos de 5 a 11 pueden ser casos de Aps que requieren de manejo intensivo por su pronóstico; pero que cuando tiene títulos de más de 11 probablemente se trata de AR.	Ac Anti-CCP positivos en 13% (2/16) pacientes con Aps; 89% (8/9) en AR; Ningún paciente con psoriasis positivo para AcAnti-CCP (0/15) y ninguno entre los sanos (0/11)	Ac Anti-CCP positivos en 6.5% (2/31) pacientes con Aps; 62% (18/29) en AR; Ningún paciente con OA positivo para AcAnti-CCP (0/15). Resultados similares entre sangre y líquido sinovial.	Son útiles para el dx de Aps los criterios de Vasey y Espinoza, Seguidos por CASPAR. Los Ac Anti CCP negativos mostraron una Sensibilidad del 92% (326/353), y una especificidad de 55% (188/343).

Dx: Diagnóstico. Aps: Artritis Psoriásica. RNHRD: Royal National Hospital for Rheumatic Diseases. AR: Artritis reumatoidea. FR: Factor reumatoideo. Ac Anti-CCP: Anticuerpos anticitrulina. LES: Lupus eritematoso sistémico, ES: Esclerosis sistémica. SJ: Síndrome de Sjögren. OA: Osteoartritis. PASI: Psoriasis assesment of skin index.

Resumen de resultados de los estudios incluidos

No	Autor	Año	VP	FN	FP	VN	Riesgo de sesgo	Tipo de Población	Punto Corte	ELISA	Patrón de oro
1	Korendowych	2005	119	7	41	39	Alto	Amplia	6	1	Clínico
2	Parodi	2005	12	0	75	13	Alto	Amplia	4.5	2	Clínico
3	Alenius	2005	149	11	272	77	Alto	Amplia	5	1	Clínico
4	Taylor	2006	326	27	155	188	Bajo	Amplia	20	2	Clínico
5	Candia	2006	65	7	152	38	Alto	Amplia	20	2	Moll - Wrigth
6	Spadaro	2007	29	2	28	16	Alto	Amplia	20	1	Moll - Wrigth
7	Inanc	2007	49	7	88	120	Alto	Amplia	20	1	Clínico
8	Fabien	2008	32	2	515	60	Alto	Amplia	20	2	Clínico
9	Shibata	2009	14	2	27	8	Alto	Amplia	5	2	Bennett
10	Abdel -Fattah	2009	33	7	86	34	Alto	Amplia	5	2	Moll - Wrigth
11	Maejima	2010	12	3	18	0	Alto	Reducida	4.5	1	CASPAR
12	Popescu	2013	36	5	200	86	Alto	Amplia	5	1	CASPAR
13	Atak Yucel	2014	43	2	70	6	Alto	Reducida	5	1	Clínico

VP: Verdaderos positivos; FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; VN: Verdaderos negativos. Amplia: incluye pacientes con artritis psoriásica, artritis reumatoidea, otras artropatías, sanos y psoriasis. Reducida: incluye casos de artritis psoriásica, pacientes con psoriasis y sanos.

Rendimiento operativo de los Ac anti-CCP. Resultados individuales.

id	Autor	Año	TM	Sens	IC 95%	Esp	IC 95%
1	Korendowych	2005	206	94	89-98	49	37-60
2	Parodi	2005	100	100	74-100	15	8-24
3	Alenius	2005	509	93	88-97	22	18-27
4	Taylor	2006	696	92	89-95	55	49-60
5	Candia	2006	262	90	81-96	20	15-26
6	Spadaro	2007	75	94	79-99	36	22-52
7	Inanc	2007	264	88	76-95	58	51-64
8	Fabien	2008	609	94	80-99	10	8-13
9	Shibata	2009	51	88	62-98	23	10-40
10	Abdel -Fattah	2009	160	82	67-93	28	20-37
11	Maejima	2010	33	80	52-96	0	0-19
12	Popescu	2013	327	88	74-96	30	25-36
13	Atak Yucel	2014	121	96	85-99	8	3-16

Sens: sensibilidad de la prueba. Esp: especificidad de la prueba. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Glosario

- **Adult:** A person having attained full growth or maturity. Adults are of 19 through 44 years of age.
- **Anticuerpos antinucleares:** Auto anticuerpos dirigidos contra varios antígenos nucleares entre los que se incluyen ADN, ARN, histonas, proteínas ácidas nucleares, o complejos de estos elementos moleculares. Los anticuerpos antinucleares se encuentran en enfermedades autoinmunes sistémicas entre las que se incluyen el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerodermia, polimiositis, y enfermedades mixtas del tejido conectivo.
- **Antígenos leucocitarios humanos:** Antígenos determinados por locus de leucocitos que se encuentran en el cromosoma 6, que es el locus principal de la histocompatibilidad en humanos. Son polipéptidos o glicoproteínas en la mayoría de las células nucleadas y plaquetas, determinan los tipos tisulares para el trasplante, y se asocian con ciertas enfermedades.
- **Arthritis, Psoriatic:** A type of inflammatory arthritis associated with PSORIASIS, often involving the axial joints and the peripheral terminal interphalangeal joints. It is characterized by the presence of HLA-B27-associated SPONDYLARTHROPATHY, and the absence of rheumatoid factor.
- **Artritis Reumatoidea:** Enfermedad sistémica crónica, principalmente de las articulaciones, que se caracteriza por cambios inflamatorios en las membranas sinoviales y en las estructuras articulares, extensa degeneración fibrinoide de las fibras de colágeno en los tejidos mesenquimales, y por atrofia y rarefacción de las estructuras óseas. La etiología es desconocida, pero se han implicado mecanismos autoinmunes.
- **Anti-citrullinated protein antibodies:** Autoantibodies (antibodies directed against an individual's own proteins) that are directed against peptides and proteins that are citrullinated.
- **Cyclic citrullinated peptide:** A synthetic peptide that functions as a target for autoantibodies with a very high specificity for rheumatoid arthritis
- **Curva ROC:** Es un gráfico en el que se propone valorar la capacidad de un test selectivo para discriminar entre personas saludables y enfermas.
- **Dactilitis:** Es la inflamación de un dedo de la mano o del pie. Es una manifestación

típica de las espondiloartropatías, y especialmente de la artritis psoriásica, aunque otras causas pueden producir esta peculiar inflamación.

- **Especificidad:** Es la capacidad que tiene una prueba diagnóstica para detectar sujetos realmente sanos.
- **Espondilitis Anquilosante:** Artropatía inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones axiales, como la articulación sacro ilíaca y otras articulaciones intervertebral o costo vertebral.
- **Factor Reumatoideo:** Son los Anticuerpos encontrados en pacientes adultos con artritis reumatoide, que son dirigidos contra las cadenas gamma de inmunoglobulina.
- **Falsos Negativos:** Son aquellos sujetos que una prueba diagnóstica clasificó sin la enfermedad y realmente tenían la enfermedad de estudio.
- **Falsos Positivos:** Son aquellos sujetos que una prueba diagnóstica clasificó con la enfermedad y realmente estaban sanos o no tenían la enfermedad de estudio.
- **Hiperqueratosis:** Es un trastorno caracterizado por el engrosamiento de la capa externa de la piel, que está compuesta de queratina, una fuerte proteína protectora.
- **Lupus Eritematoso Sistémico:** Trastorno multisistémico crónico, recidivante, inflamatorio y a menudo febril del tejido conectivo, que se caracteriza principalmente por la participación de la piel, articulaciones, riñones, y membranas serosas.
- **Men:** Human males as cultural, psychological, sociological, political, and economic entities
- **Onicosis:** Separación de la uña de su lecho.
- **Oquedad:** Espacio que en un cuerpo sólido queda vacío, natural o artificialmente.
- **Osteoartritis:** Enfermedad articular progresiva y degenerativa, es la forma más común de artritis, especialmente en los ancianos. Se cree que la enfermedad es resultado, no del proceso de envejecimiento, sino de los cambios bioquímicos y del estrés biomecánico que afecta al cartílago articular.
- **Patrón de Oro:** Método, procedimiento o medición generalmente aceptado como el mejor de su clase, con respecto al cual deben compararse las intervenciones

nuevas. Es especialmente importante en los estudios de exactitud (o validez) de las pruebas diagnósticas.

- **Psoriasis:** Enfermedad común crónica de la piel, determinada genéticamente, que se caracteriza por la presencia de placas eritematosas redondas, secas y escamosas. Las lesiones tienen predilección por las uñas, cuero cabelludo, genitales, superficies de extensión, y la región lumbosacra. Se considera que la característica patológica fundamental en la psoriasis es la epidermopoyesis acelerada.
- **Sensibilidad:** Es la capacidad que tiene una prueba diagnóstica para detectar a los sujetos realmente enfermos.
- **Tamaño de muestra:** Número de unidades (personas, animales, pacientes circunstancias específicas, etc.) en una población a estudiar.
- **Verdaderos Negativos:** Son aquellos sujetos que una prueba diagnóstica clasificó sin la enfermedad y efectivamente estaban sanos o no tenían la enfermedad de estudio.
- **Verdaderos Positivos:** Son aquellos sujetos que una prueba diagnóstica clasificó con la enfermedad y efectivamente tuvieron la enfermedad de estudio.
- **Young Adult:** A person between 19 and 24 years of age
- **Women:** Human females as cultural, psychological, sociological, political, and economic entities.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve *Confianza*