



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Utilidad de la capilaroscopia para el diagnóstico de esclerosis sistémica

Reporte N° 138

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Ángela Viviana Pérez Gómez. (AP). Medica Cirujana. Especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, Especialista en Epidemiología General, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Laura Catalina Prieto Pinto (LP). Medica Cirujana, Especialista en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Yimy Medina. Médico Internista, Reumatólogo.

Angela Chávez. Odontóloga. Presidenta de la Asociación Colombiana de Enfermedades Raras.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Lorena Cañón, por su apoyo en el control de calidad en la extracción de datos, y a Sonia Narváez por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Miguel Hernando Díaz. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de intereses

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

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

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

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Pérez AV, Prieto L, Medina Y, Chávez A. Utilidad de la capilaroscopia para el diagnóstico de esclerosis sistémica. Reporte N° 138. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción	8
1. Condición de salud y tecnología de interés	10
1.1. Condición de salud de interés.....	10
1.2. Tecnología en salud de interés	12
2. Pregunta de evaluación	13
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación	13
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación	14
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	15
3. Metodología	16
3.1. Criterios de elegibilidad.....	16
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. Gestión documental.....	19
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	20
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	20
3.6. Análisis estadístico.....	20
4. Resultados	20
4.1. Búsqueda de evidencia	20
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
4.3. Calidad de la evidencia	21
4.4. Descripción de los estudios.....	21
4.5. Validez y utilidad de la capilaroscopia	22
5. Discusión.....	23
6. Conclusiones.....	24
Referencias bibliográficas	25

Anexos.....	28
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	28
Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	32
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	33
Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	34
Anexo 5. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2)	37
Anexo 6. Características de los estudios primarios de validez diagnóstica de pruebas diagnósticas incluidos en la síntesis de evidencia.....	39
Anexo 7. Salida evaluación de heterogeneidad. (MetaDisc)	42

Resumen ejecutivo

Introducción: la capilaroscopia se emplea para la diferenciación del fenómeno de Raynaud puede ser primario o secundario, este último en una alta proporción es la manifestación más temprana de la Esclerosis Sistémica, entre otras enfermedades autoinmunes. Esta diferenciación se realiza, a través de la identificación de los patrones, considerando un patrón normal como FR primario y un patrón de esclerodermia como uno de los hallazgos para realizar el diagnóstico de ES ya sea temprana, activa o tardía. El diagnóstico de estos patrones modifica el pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: realizar una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez y utilidad de la capilaroscopia para el diagnóstico de esclerosis sistémica.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, LILACS y Google, sin restricciones de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio. Las búsquedas electrónicas fueron hechas en octubre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad predefinidos. Las características y hallazgos de los estudios fueron extraídos a partir de las publicaciones originales.

Resultados: se identificó evidencia proveniente de 5 estudios primarios (cohortes prospectivas y retrospectivas). En pacientes con fenómeno de Raynaud la capilaroscopia tiene un rango de sensibilidad de 0.85 a 0.95, y especificidad de 0.75 a 0.92, para la identificación del patrón de esclerosis.

Conclusiones: la capilaroscopia es útil para el diagnóstico de Esclerosis Sistémica en pacientes con fenómeno de Raynaud, y de manera relevante para el diagnóstico temprano de la enfermedad. De igual manera permite clasificar el tipo de ES. El riesgo global de sesgo de los estudios es bajo y sus resultados son consistentes con lo descrito en la literatura de manera general.

Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), en el marco del Artículo 6, Ley 1392 de 2010, que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas para enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, viene realizando un proceso extraordinario de actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS), en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo MSPS. Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las Sociedades Científicas y Universidades del país, para validar en primera instancia, las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación. Igualmente participaron los delegados de asociaciones de pacientes con 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 validez/utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal, entre las cuales se encuentra la capilaroscopia para el diagnóstico de esclerosis sistémica. En particular, esta evaluación contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo, que puede afectar diferentes órganos, como piel, pulmón, riñón, entre otros. En la actualidad la etiología de esta enfermedad no es clara y se considera que puede ser multifactorial. Sin embargo, se cree que la ES puede comenzar como una respuesta autoinmune a un antígeno desconocido. La ES tiene tres características fisiopatológicas: daño vascular, seguido por infiltración mononuclear y un depósito masivo de tejido conectivo, principalmente colágeno. El Fenómeno de Raynaud (FR) es la manifestación clínica más temprana y común en las enfermedades del tejido conectivo, dentro de las cuales se incluye la ES.

El Colegio Americano de Reumatología a mediados de los años 80s estableció los criterios diagnósticos para la ES, los cuales son: criterio mayor: presencia de cambios esclerodermiformes en la piel proximal de la articulación metacarpofalangica, y criterios menores: esclerodactilia, cicatrices digitales o pérdida de tejido de las almohadillas dactilares y fibrosis pulmonar.

El diagnóstico de ES se basa en la presencia del criterio mayor y dos o más criterios menores.

Finalizando los años 80s, a través de un consenso de expertos se consideró que se debía incluir en la clasificación la presencia de anormalidad en la capilaroscopia, el patrón de esclerodermia y la presencia de anticuerpos específicos.

La capilaroscopia o videocapilaroscopia, es una técnica sencilla, no invasiva, simple y útil para el análisis de las características microvasculares que se encuentran en algunas enfermedades autoinmunes. Esta prueba tiene un valor excepcional en la identificación y diferenciación del FR primario y secundario. El daño en la microvasculatura es una característica típica de la ES, se estima que más del 95% de los pacientes presenta hallazgos anormales en la capilaroscopia, como desorganización de la arquitectura de la microvasculatura, megacapilares, hemorragias, zonas avasculares y/o neovascularización.

No se conoce con claridad la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad, se han estimado incidencias de 0.6% por 1.000.000 de personas en la población general, otros estudios estiman una prevalencia de 1/25.000 adultos. Esta enfermedad afecta predominantemente a las mujeres con una razón H:M 4:1.

En esta evaluación de tecnología se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez y utilidad de la capilaroscopia para el diagnóstico de Esclerosis Sistémica. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con la posible inclusión de tecnologías en el POS, en el marco de su actualización extraordinaria del año 2014.

1. Condición de salud y tecnología de interés

1.1. Condición de salud de interés

La Esclerosis Sistémica (ES), también conocida como esclerodermia, es una enfermedad crónica, que afecta el tejido conectivo y se caracteriza por manifestaciones clínicas secundarias de la fibrosis y disfunción de la piel y de órganos internos. (1) Se caracteriza por tres signos: vasculopatía de pequeños vasos, producción de autoanticuerpos y proliferación de fibroblastos que conduce a un aumento de depósito en la matriz extracelular.(2)

La ES es inusual, se reporta una incidencia de 1/25.000 adultos; en Estados Unidos se estima que aproximadamente entre 75.000 y 100.000 personas sufren de esta enfermedad; se ha estimado una prevalencia de 3/10.000 habitantes(3, 4). En Colombia no se cuenta con datos de incidencia y prevalencia, ni un censo oficial de personas con diagnóstico de ES, la Asociación Colombiana de esclerodermia considera que la cifra oscila alrededor de 4.000 personas. (5) La ES afecta tanto adultos como niños, es más frecuente en mujeres, y se tiene un pico de presentación hacia la cuarta y quinta década de la vida.

Para Colombia, de acuerdo al sistema de información SISPRO, se identifican los siguientes datos de casos nuevos diagnosticados por año (Cuadro 1):

Cuadro 1. Casos Nuevos diagnosticados según RIPS- SISPRO

CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
M340 - ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	617	541	645	729	265	2.797

Fuente: Registro Individual de Prestaciones de Servicios de salud-RIPS

La etiología de la ES no es clara. Se considera que los factores genéticos son relevantes. El contacto con sustancias químicas puede ser uno de los factores causales de la ES, pero se ha evidenciado que personas con el diagnóstico de ES no presentan antecedentes de exposición a agentes químicos. Por lo anterior se considera que el componente genético es importante, pero la etiología de la ES es aún más compleja. (4)

A través del tiempo los criterios diagnósticos y la clasificación de la ES o esclerodermia han cambiado. En 1980, el Colegio Americano de Reumatología, publicó los criterios preliminares de clasificación, estos criterios fueron desarrollados usando pacientes con historia prolongada de ES, como consecuencia de lo anterior, los pacientes con enfermedad temprana, aproximadamente un 20%, con enfermedad cutánea limitada, fueron excluidos de los estudios clínicos. Desde los años 80s, en que fueron desarrollados estos criterios preliminares, el conocimiento de los auto anticuerpos ha evolucionado. Sumado a lo anterior, se dio el desarrollo de la capilaroscopia, y se encontró asociación con la ES, así este examen fue aceptado ampliamente como herramienta diagnóstica. (2)

Los criterios diagnósticos de 1980 contemplaban, la presencia de un criterio mayor o dos o más criterios menores, criterio mayor: escleroderma proximal y criterios menores: esclerodactilia, cicatrices digitales o pérdida de tejido de las almohadillas dactilares y fibrosis pulmonar

En 1988, LeRoy, propuso nuevos criterios, que debían incluir, la presencia de auto anticuerpos y los resultados de la capilaroscopia. Se destacaban las diferencias entre dos tipos principales de ES, la cutánea difusa (ESCD), definida por el FR desde el inicio y un año de cambios en la piel que rápidamente progresan a piel del tronco, la presencia de engrosamiento de tendones y enfermedad visceral temprana; la cutánea limitada (ESCL) puede presentar FR durante años de inicio de la enfermedad y una lenta progresión de lesiones de piel, restringida a extremidades y cara, o inclusive ausente, incidencia tardía de hipertensión pulmonar arterial, calcinosis, telangiectasias, y una alta frecuencia de anticuerpos anti-centromero. (1)

Se propuso entonces incluir la ES temprana, usando el patrón de la capilaroscopia y la ES relacionada con autoanticuerpos (2). Se ha demostrado que la sensibilidad de los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, incrementó de un 67% a 99% con la adición de los hallazgos anormales de la capilaroscopia(6).

En el 2001, LeRoy y Medsger formularon unos nuevos criterios para ES temprana, que permitían hacer una clasificación de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, antes de la aparición de manifestaciones típicas en piel o viscerales. Esta clasificación es: Evidencia objetiva de FR (observación directa por el médico), **Y**, patrón de esclerodermia microangiopática en la capilaroscopia, **o**, autoanticuerpos específicos (anticentromero, anti scl-70, anti RNA polimerasa III) O Evidencia subjetiva de FR (reportada por el paciente), **Y**, patrón de esclerodermia microangiopática en la capilaroscopia, **Y**, autoanticuerpos específicos. (1)

Las manifestaciones clínicas de las ES varían ampliamente, la afectación de la piel con fibrosis y calcinosis, afectación vascular con la presencia de Fenómeno de Reynaud (FR) y úlceras y afectación sistémica como dismotilidad intestinal y esofágica, reflujo gastroesofágico, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, crisis renal, esclerosis miocárdica y arritmias. (1)

El FR es la manifestación clínica más temprana y más común de las enfermedades del tejido conectivo, dentro de las que se incluyen la ES, enfermedades mixtas del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis. El FR primario es un desorden vascular funcional, que es diagnosticado ante la ausencia de una enfermedad de base o asociada. Se considera que solo un 12% de personas con FR primario llegaron a desarrollar una enfermedad del tejido conectivo. De otra manera, el FR secundario se considerará en cualquier paciente en el que se sospeche una enfermedad asociada con FR. (7)

La detección temprana de enfermedades del tejido conectivo en personas con FR es crucial para obtener mejores resultados del tratamiento y mejorar el pronóstico.(8)

El FR es secundario en la ES por la afectación de las arterias digitales, y consiste en ataques episódicos vasoespásticos, con palidez y cianosis, de los dedos, seguidos de hiperemia por reperusión. El FR se observa en el 100% de los casos de ES limitada y hasta en el 75% de personas con ES difusa. (9)

Una vez establecido el diagnóstico de ES, es indispensable verificar el compromiso visceral. Después de la piel, el sistema gastrointestinal es el segundo más afectado, el esófago se afecta en un 90%, seguido del área ano rectal 70%, gástrico, colon e intestino delgado 50% (9)

También se puede ver afectado el corazón, se presenta enfermedad pericárdica en un 5 a 16%. La presencia de signos y síntomas de enfermedad cardíaca son un signo de mal pronóstico, reducen la sobrevida, y se ha asociado con una mortalidad del 70% a 5 años. (9) Las complicaciones pulmonares, como la hipertensión arterial pulmonar, y la enfermedad pulmonar intersticial, son las principales causas de muerte en las personas con diagnóstico de ES (9).

El tratamiento disponible no es curativo, ante el hecho del desconocimiento de la causa de la ES, por lo anterior está dirigido a aliviar y mejorar las diferentes manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. Una de las opciones terapéuticas enfocadas para el engrosamiento progresivo de la piel es el metrotexate, y para pacientes que no responden a este se considera la ciclofosfamida, micofenolato y rituximab.

Para la reducción de la frecuencia y la severidad de los episodios de isquemia en pacientes con FR secundario a ES, una opción terapéutica con los bloqueadores de los canales de calcio.

De igual manera se recomienda administrar tratamiento específico de acuerdo a la presencia de sintomatología gastrointestinal, cardíaca, pulmonar y renal. (1, 9)

1.2. Tecnología en salud de interés

La capilaroscopia del lecho ungueal es una técnica sencilla para el análisis de anomalías microvasculares y es el mejor método para describir y cuantificar los cambios morfológicos de los capilares en la fila distal de los capilares periungulares de los dedos que son típicas de algunas enfermedades autoinmunes.¹ La capilaroscopia permite diferenciar entre el

¹ Coral P, Quintana G. Videocapilaroscopia. En: Medina Y, Chalem P, editores. Guía de Procedimientos en Reumatología. Bogotá D.C.: Asociación Colombiana de Reumatología; 2012. Pág. 171 – 176.

fenómeno de Raynaud primario (no asociado a otra enfermedad) o funcional y el secundario (asociado a otra enfermedad). También permite reconocer los daños en la arquitectura microvascular asociados a la esclerosis sistémica, o cambios asociados a otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren y el síndrome de antifosfolípidos, entre otras.

La observación del lecho ungueal se puede realizar por medio de la videocapilaroscopia debido a que en ese sitio los capilares se encuentran dispuestos de manera paralela a la superficie de la piel. Actualmente, la videocapilaroscopia con sondas ópticas representa el mejor método para valorar las anomalías microvasculares de las enfermedades reumáticas, ya que permite una valoración panorámica y dinámica del lecho ungular y un correcto estudio del flujo sanguíneo. Su mayor desventaja es la prolongada curva de aprendizaje y estandarización del método. La presión ejercida en la superficie ungular puede interrumpir el flujo sanguíneo capilar, lo cual no solamente altera la calidad de las imágenes, sino también, dificulta su interpretación.¹

La temperatura del lugar en el que se realiza la videocapilaroscopia debe mantenerse constante durante 15 minutos antes del examen y debe oscilar entre los 20 y los 22° C (1, 2). Aunque deben examinarse los 10 dedos –que previamente han sido untados cada uno con una gota de aceite de inmersión– la observación de los dedos cuarto y quinto es la más precisa. Se deben exceptuar de la prueba los dedos que presenten infecciones, traumas recientes del lecho ungular o manicura. El videocapilaroscopio también permite obtener imágenes impresas de manera inmediata.¹

Por tratarse de un equipo biomédico tipo I (dispositivos médicos de riesgo moderado, sujetos a controles especiales en la fase de fabricación para demostrar su seguridad y efectividad), el videocapilaroscopio no requiere de registro sanitario.²

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Las preguntas de evaluación se plantearon mediante la estructura PICOT (10):

Restrepo J, Gutiérrez M, De Angellis R, Bertolazzi C, Grassi W. Utilidad de la videocapilaroscopia de lecho ungular en el diagnóstico de enfermedades reumáticas. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2009; 17: 154 - 161.

² Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 4725 de 2005 por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano [sede web]. Bogotá D.C.: Diario Oficial 46134; 2005. [Acceso 09 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=18697>

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

Para la formulación preliminar de las preguntas, se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, la capilaroscopia no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (<http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>).
- b) Consulta de registros sanitarios vigentes en la página del INVIMA para la tecnología e indicación de interés: como se señala en la descripción de la tecnología, esta no requiere de registro sanitario por tratarse de un equipo biomédico tipo I (*dispositivos médicos de riesgo moderado, sujetos a controles especiales en la fase de fabricación para demostrar su seguridad y efectividad*) (11).
- c) Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Guidelines International Network (GIN)
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
 - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
 - GuíaSalud
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La consulta se complementó con un examen exploratorio de revisiones narrativas y estudios primarios.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación se discutió, refinó y validó mediante consulta con actores clave incluyendo médicos reumatólogos, metodólogos y representantes de pacientes. La pregunta con estructura PICOT se publicó en la página web del IETS, en esta consulta no se recibieron comentarios. Posteriormente se procedió a su publicación como pregunta definitiva en el protocolo de la evaluación (12).

La pregunta final fue:

En personas con Fenómeno de Raynaud, ¿cuál es la utilidad diagnóstica de la capilaroscopia para identificar el patrón de esclerosis sistémica?

A continuación, la pregunta desagregada en cada uno de sus componentes:

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Población: la población elegible para el uso de la tecnología.	Personas con Fenómeno de Raynaud.
I	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Capilaroscopia
C	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición en salud de interés.	Diagnóstico clínico
O	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	<ul style="list-style-type: none"> Patrón de esclerosis sistémica (características operativas)
T	Tiempo	No aplicó

Esta pregunta se formuló bajo las consideraciones clínicas para el diagnóstico de ES y los criterios de clasificación expuestos previamente. Para esta tecnología no aplica el componente de tiempo dado que no se relacionan los desenlaces con el tiempo de sobrevida o mortalidad.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

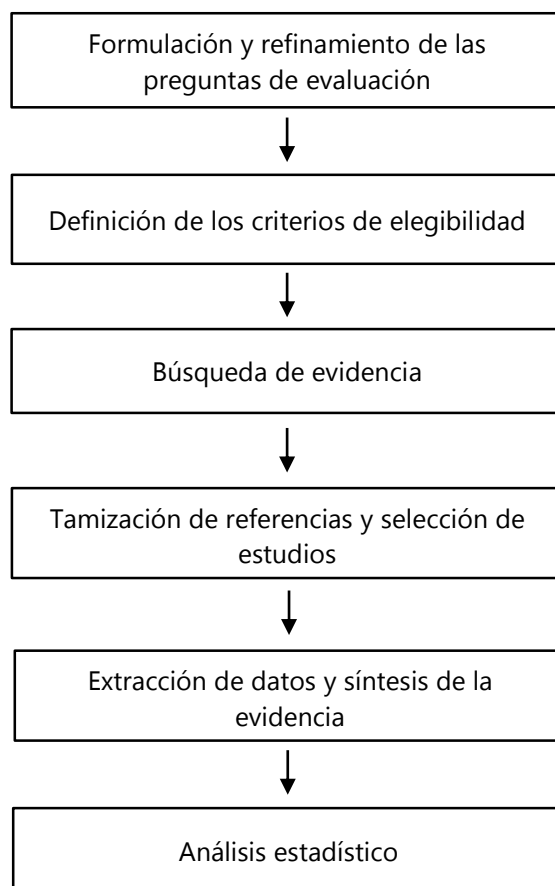
El grupo desarrollador consideró todos los desenlaces contenidos en los dominios de validez y utilidad diagnóstica como críticos para la toma de decisiones.

3. Metodología

La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se encuentra publicado en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (12).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (13), descrita en la figura 1.

Figura 1. Resumen los pasos de la evaluación:



3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de las preguntas PICOT se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes (de cualquier sexo y edad) con fenómeno de Raynaud (FR)

Se consideraron pacientes con FR, aquellos con observación objetiva o subjetiva del evento.

Subgrupos

No aplicó.

Tecnología de interés

Capilaroscopia (también conocido como video capilaroscopia)

Comparadores

Diagnóstico clínico

Desenlaces

- Patrón de Esclerosis Sistémica (ES)

Tiempo

No aplicó.

Estudios

- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
 - Estudios primarios: sin restricción.
- Estudios que reportaran datos cuantitativos para uno de los desenlaces de interés.
 - Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica. Dado que no se identificó evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudió de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a estudios primarios de validez diagnóstica (estudios observacionales de tipo transversal, cohortes y casos-contróles).

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (14). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid).
- EMBASE (Elsevier).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Se buscaron estudios realizados en Colombia a través del motor de búsqueda Google.

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICOT. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "capilaroscopia" y "fenómeno de Raynaud". La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado explotado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos (12) y se adaptó para las diferentes fuentes de información (Anexo 1).

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación (12). A través de la página web del IETS se recibió evidencia de este tipo por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. A partir de los tres estudios de más reciente publicación, se buscaron estudios adicionales mediante la herramienta “Related citations in PubMed”.

3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y el listado de referencias bibliográficas identificadas fueron almacenados en formato electrónico.

Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®. Las publicaciones duplicadas fueron eliminadas.

Los resultados fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (15).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (AP Y LP), revisando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (AP) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo.

Los resultados fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (15).

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se realizó la valoración de la calidad de la evidencia, a través de la herramienta QUADAS-2. (Anexo 5). Se realizó un análisis gráfico de calidad y riesgo de sesgo a través del programa RevMan. Se considera que manera global existe un bajo riesgo de sesgo en los estudios identificados para este reporte. Figura 1.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios seleccionados y sus resultados fueron extraídos por un revisor (AP), a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar en Excel® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Con la información extraída, se construyó una tabla resumen de evidencia

Se realizó por parte de un revisor externo un control de calidad con el 100% de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

3.6. Análisis estadístico

No fue posible realizar un análisis combinado de sensibilidad y especificidad, debido a la heterogeneidad entre los estudios analizado en el programa MetaDisc (Pavlov 2013, Pavlov 2012 y Wu 2009, $p=0.407$). (Anexo 7).

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 940 referencias. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 1.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

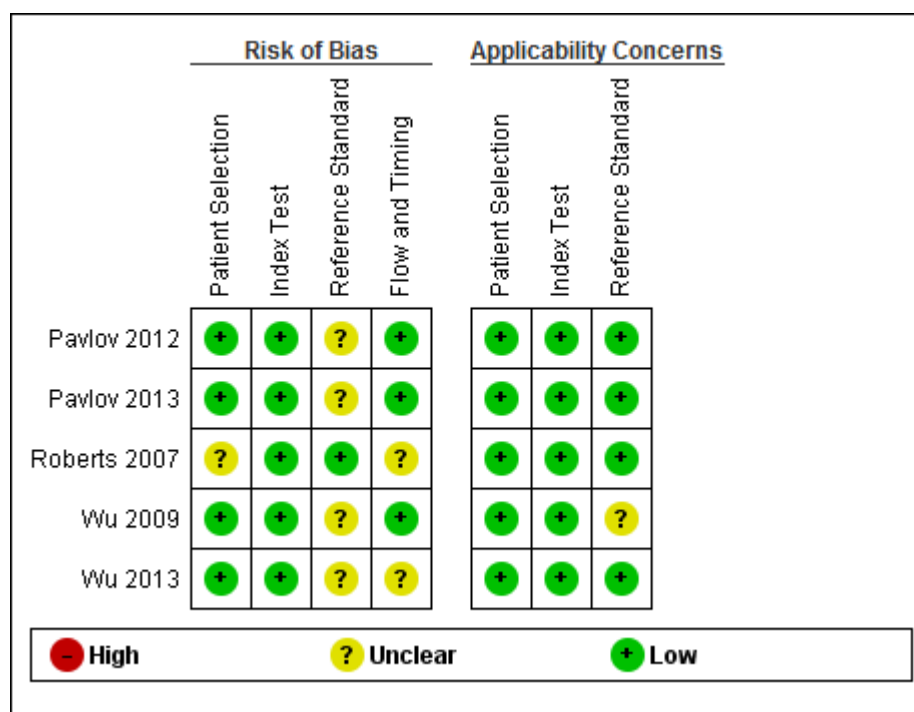
Se tamizaron 776 referencias, de las cuales se evaluaron 25 en texto completo, para una selección final de 5 estudios.

Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 2). El listado de los estudios incluidos y excluidos se muestra en los Anexos 3 y 4, respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos en esta evaluación, se presenta en el anexo 5. Se realizó un análisis gráfico de calidad y riesgo de sesgo a través del programa RevMan. Se considera que manera global existe un bajo riesgo de sesgo en los estudios identificados para este reporte. Figura 2.

Figura 2. Análisis gráfico



4.4. Descripción de los estudios

No se identificaron revisiones panorámicas, revisiones sistemáticas. Los estudios incluidos en esta evaluación corresponden a estudios primarios de validez diagnóstica. No se identificaron estudios realizados en Colombia. (Anexo 6).

Las poblaciones incluyen hombres y mujeres, adultos. El tamaño de muestra de los estudios varía entre 33-3.029 pacientes.

4.5. Validez y utilidad de la capilaroscopia

Los resultados de esta evaluación se basan en los estudios de Pavlov 2013, Wu 2013, Pavlov 2012, Wu 2009 y Roberts 2007.

Pavlov 2013 (n=497), reportó las siguientes características operativas del patrón de esclerodermia de la capilaroscopia, sensibilidad 94.9%, especificidad 76.9%. El estudio realizó un análisis de regresión logística que evidenció una fuerte asociación entre el patrón de esclerodermia con el diagnóstico definitivo de ES, OR 62.9; VPP 66%, VPN 97%. Se obtuvo el LR- de 0.07, lo que se considera como una prueba muy útil. Adicionalmente a ello, se realizó un análisis de curva ROC, se evidenció que el patrón de esclerodermia de la capilaroscopia de 0.819, considerado como un buen test.

El patrón de esclerodermia en la capilaroscopia fue detectado en el 95% (151) de los pacientes con ES y en el 23% (78) de los pacientes que no tenían ES. El patrón de esclerodermia en la capilaroscopia fue significativamente más frecuente en pacientes con ES que en pacientes con otros diagnósticos ($P < 0.001$)

Wu 2013 (n=67), reportó los siguientes datos de sensibilidad y especificidad para cada patrón de esclerodermia en la capilaroscopia (cuadro 3):

Cuadro 3. Datos de sensibilidad y especificidad Wu 2013

Patrón de capilaroscopia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Esclerodermia	89.47	80	68	94.12
Temprana	15.79	87.5	37.5	68.63
Activa	57.89	97.5	91.67	82.98
Tardía	15.79	95	60	70.37

Pavlov 2012 (n=3029), reportó el patrón de esclerodermia en la capilaroscopia en 246 pacientes, de los 263 con diagnóstico de ES (94%). Los cambios en la capilaroscopia relacionados con el patrón de esclerodermia se asociaron de manera significativa con el futuro desarrollo de ES ($P=0.00001$). En pacientes con FR que desarrollaron ES la sensibilidad fue de 94%, la especificidad de 92%. El VPP para el desarrollo de ES fue de 52%. El OR para el desarrollo de ES en pacientes quienes tenían patrón de esclerodermia en la capilaroscopia comparado con aquellos que no tenían anormalidad en la capilaroscopia fue de 163 (IC 95% 97.89 -271.47).

Wu 2009 (n=33), reportó que de los 13 pacientes con ES, 11 (84.62%) demostraron un patrón de esclerodermia en la capilaroscopia, y 2 mostraron otros patrones. En los pacientes con

otros diagnósticos (n=20), el 75% (15) demostró otros patrones diferentes en la capilaroscopia.

La sensibilidad y la especificidad del patrón de esclerodermia de la capilaroscopia fueron de 84.62% y 75% respectivamente. El VPP y el VPN del patrón de esclerodermia fue de 68.75% y 88.24% respectivamente.

Roberts 2007 (n=167), reportó resultados de la capilaroscopia anormal en 86/167 pacientes (51%), sospechosa en 8 y no satisfactoria en 2 y normal en el resto de pacientes. De los 86 pacientes con capilaroscopia anormal, se reveló durante el seguimiento el diagnóstico de ES en 79 pacientes. Para el diagnóstico de ES la capilaroscopia mostro una sensibilidad de 95% y una especificidad de 91%, un VPP de 92% y un VPN de 94%.

5. Discusión

El patrón de esclerodermia de la capilaroscopia, para el diagnóstico de la ES tiene una buena sensibilidad y especificidad, que se encuentran en los siguientes rangos, sensibilidad 0.85 a 0.95, y especificidad de 0.75 a 0.92.

Esta revisión sistemática da cuenta de la utilidad de la capilaroscopia para el diagnóstico de ES, con base en la mejor evidencia disponible a la fecha. Los hallazgos de este estudio serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas, en el marco de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas para enfermedades huérfanas.

Los estudios seleccionados (Pavlov 2013, Pavlov 2012, Wu 2013, Wu 2009 y Roberts 2007) fueron cohortes prospectivas y retrospectivas, que incluyeron personas con FR, quienes fueron candidatos para realizar capilaroscopia. El estándar de referencia fue el diagnóstico clínico. Todos los estudios consideraron el patrón de la capilaroscopia de acuerdo a los criterios propuestos por Cutolo (16). La capilaroscopia determinaba el diagnóstico de FR primario o secundario; en los casos de FR secundario se determinó el patrón de la capilaroscopia (esclerodermia, y esclerodermia temprana, activa y tardía). Los estudios incluidos tuvieron en general un bajo riesgo de sesgo. El tamaño de muestra total fue de 3.793 personas incluidas.

Estos resultados soportan la utilidad de la capilaroscopia como parte del diagnóstico de la ES en pacientes que presentan FR. La capilaroscopia también permite, dada su utilidad, hacer el seguimiento de pacientes con FR y riesgo clínico de desarrollo de enfermedad del tejido conectivo, dentro de ellas la ES, con el objetivo de realizar un diagnóstico temprano, clasificar el tipo de patrón de esclerodermia e identificar el pronóstico del paciente (17, 18)

La ES es una enfermedad heterogénea que presenta una amplia variabilidad en la severidad y extensión del compromiso de la piel y de los órganos. Es fundamental en el estudio de la

ES, poder clasificar la enfermedad. Los criterios de clasificación desarrollados por el Colegio Americano de Reumatología en 1980, según las consideraciones clínicas, tienen una baja sensibilidad especialmente para pacientes con compromiso limitado a la piel. La anormalidad en la capilaroscopia, es frecuente en pacientes con ES limitada. Por lo anterior se ha propuesto, que estos criterios sean actualizados y se incluya los resultados de la capilaroscopia, lo que aumenta la sensibilidad de los criterios propuestos inicialmente (6, 19)

De acuerdo a los hallazgos descritos en esta revisión, se consideró que la capilaroscopia, dada su sensibilidad y especificidad, es una prueba diagnóstica útil para personas con sospecha de ES.

Los estudios primarios incluidos en esta evaluación fueron realizados en Serbia, Taiwán y Australia, no se encontraron estudios hechos en Colombia. No obstante, se considera que los hallazgos de esta evaluación pueden generalizarse a la población colombiana y pueden ser aplicados por los tomadores de decisiones en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Los resultados de esta revisión están sustentados en estudios con bajo riesgo de sesgo, lo que permite tener una mayor confianza en los resultados obtenidos.

6. Conclusiones

La capilaroscopia es útil para el diagnóstico de Esclerosis Sistémica en pacientes con fenómeno de Raynaud, y de manera relevante el diagnóstico temprano de la enfermedad. De igual manera permite clasificar el tipo de ES. El riesgo global de sesgo de los estudios es bajo y sus resultados son consistentes con lo descrito en la literatura de manera general.

Referencias bibliográficas

1. Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Muller CS, Borges CTL, Freire EAM, Maretti GB, et al. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53(3):258-75.
2. Hoogen FK, D. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(11):2737 - 47.
3. Esclerodermia AEd. ¿Qué es la esclerodermia? [2014]. Available from: http://www.esclerodermia.org/scleroderma/?page_id=9.
4. Reumatology ACo. Esclerodermia (También Conocida Como Esclerosis Sistémica) 2013 [updated 2013]. Available from: [https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Esclerodermia_\(Tambi%C3%A9n_Conocida_Como_Esclerosis_Sist%C3%A9mica\)/](https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Esclerodermia_(Tambi%C3%A9n_Conocida_Como_Esclerosis_Sist%C3%A9mica)/).
5. Esclerodermia ACd. ¿Qué es la esclerodermia? [2014]. Available from: <http://www.ascler.org/index.php/ique-es-la-esclerodermia>.
6. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2008;22(6):1093-108.
7. Wu P-C, Huang M-N, Kuo Y-M, Hsieh S-C, Yu C-L. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2013;112(8):482-
8. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Stupar NZV, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology international*. 2012;32(10):3039-45.
9. CENETEC. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Esclerosis Sistémica México2010.
10. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 4725. 2005.
12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
13. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
14. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]2011.
15. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.

16. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):155-60.
17. Wu PC, Huang MN, Kuo YM, Hsieh SC, Yu CL. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013;112(8):482-8.
18. Cutolo M, Cerinic MM. Nailfold videocapillaroscopy for the early diagnosis of systemic sclerosis in Raynaud's phenomenon. 2006.
19. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(5):754-7.
20. Pavlov-Dolijanovic SR, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Baltic S, Babic DD. The value of pattern capillary changes and antibodies to predict the development of systemic sclerosis in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology International*. 2013;33(12):2967-73.
21. Wu P-C, Huang M-N, Hsieh S-C, Yu C-L. Diagnostic value of nailfold capillaroscopy to systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: a preliminary study. *Formosan J Rheumatol*. 2009;23:37-42.
22. Roberts-Thomson PJ, Cox SR, Walker JG, Dugar M, Ahern MJ, Smith MD. Diagnostic utility of nailfold capillaroscopy. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007;10(4):275-9.
23. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clinical rheumatology*. 1996;15(2):148-53.
24. Lambova SN, Muller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatology international*. 2009;29(11):1263-71.
25. Dogan S, Akdogan A, Atakan N. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: is there any difference between videocapillaroscopy and dermatoscopy? *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 2013;19(4):446-9.
26. Murray AK, Moore TL, Manning JB, Taylor C, Griffiths CEM, Herrick AL. Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(8):1103-11.
27. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, Zahalkova L, Meani L, Boracchi P, et al. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009;38(4):289-95.
28. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(7):2174-82.

29. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clinical rheumatology*. 2006;25(2):153-8.
30. Zufferey P, Depairon M, Chamot A-M, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities a six-year follow-up study. *Clinical rheumatology*. 1992;11(4):536-41.
31. Lambova S, Hermann W, Muller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy - its role in diagnosis and differential diagnosis of microvascular damage in systemic sclerosis. *Current Rheumatology Reviews*. 2013;9(4):254-60.
32. Harper FE, Maricq HR, Turner RE. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *American Journal of Medicine*. 1982;72(6):883-8.
33. Hofstee HMA, Serne EH, Roberts C, Hesselstrand R, Scheja A, Moore TL, et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment. *Rheumatology*. 2012;51(4):749-55.
34. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(11):3023-30.
35. Herrick AL, Tonia M, Murray AK, Nina W, Manning J, Vail A. Nailfold capillary abnormalities are associated with severity of digital ischaemia and anticentromere antibody in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48:i77-i8.
36. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology*. 1994;45(1):37-42.
37. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 1981;24(7):885-91.
38. Cutolo M, Matucci Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(5):663-5.
39. Sekiyama JY, Camargo CZ, Andrade LEC, Kayser C. Reliability of widefield nailfold capillaroscopy and videocapillaroscopy in the assessment of patients with raynaud's phenomenon. *Arthritis Care and Research*. 2013;65(11):1853-61.
40. Marco S, Andreina M, Giulia C, Dilia G, Cecilia G, Clodoveo F. Measuring microangiopathy abnormalities in systemic sclerosis patients: The role of capillaroscopy-based scoring models. *American Journal of the Medical Sciences*. 2014.
41. Lambova SN, Hermann W, Muller-Ladner U. Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology international*. 2012;32(12):3729-35.

Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp raynaud disease/ 6527 2 raynaud disease.tw.61 3 (cold finger\$ adj3 hereditary).tw. 0 4 (raynaud\$ adj3 disease\$.tw.1240 5 (raynaud\$ adj3 phenomen\$.tw. 4795 6 or/1-5 8587 7 exp microscopic angioscopy/418 8 microscopic angioscopy.tw. 0 9 (angioscop\$ adj3 microscopic).tw. 1 10 (microscopic adj3 angioscopies).tw.0 11 capillaroscop\$.tw. 1106 12 or/7-11 1242 13 6 and 12 301
Referencias identificadas	301
Referencias sin duplicados	251

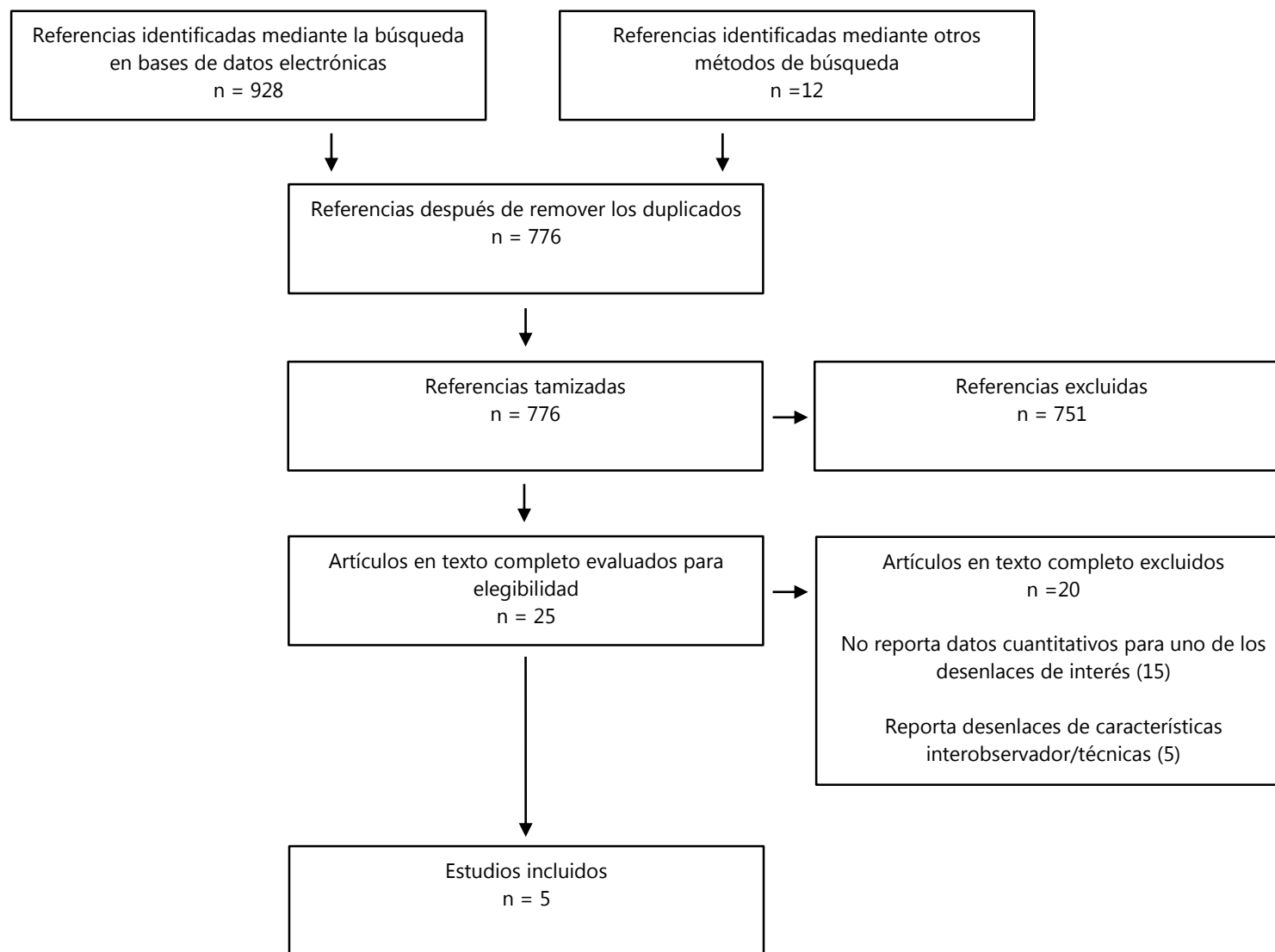
Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	12/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'raynaud phenomenon'/exp 10,858 #2 'raynaud phenomenon':ab,ti 679 #3 'disease next/2 raynaud':ab,ti 0 #4 'gangrene next/2 raynaud':ab,ti 0 #5 (raynaud* NEXT/2 'syndrome'):ab,ti 970 #6 'raynauds next/2 disease':ab,ti 0 #7 'white next/2 finger':ab,ti 0 #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 11,172 #9 'capillaroscopy'/exp 1,318 #10 capillaroscopy:ab,ti 1,215 #11 #9 OR #10 1,734 #12 #8 AND #11 531
Referencias identificadas	531
Referencias sin duplicados	417

Reporte de búsqueda electrónica #3		
Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	<ul style="list-style-type: none">Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSRDatabase of Abstracts of Reviews of Effects - DARE	
Plataforma	Wiley	
Fecha de búsqueda	12/10/2014	
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 raynaud disease 400 #2 raynaud phenomen 2 #3 raynaud's diseases 336 #4 #1 or #2 or #3 400 #5 microscopic angioscopy 14 #6 microscopic angioscopies 0 #7 capillaroscopy 62 #8 #5 or #6 or #7 66	
Referencias identificadas	66	
Referencias sin duplicados	66	

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	12/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(tw:(raynaud disease)) OR (tw:(raynaud phenomen)) AND (tw:(microscopic angioscopy)) OR (tw:(capillaroscopy)) AND (instance:"regional")
Referencias identificadas	4
Referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Motor de búsqueda	Google
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	12/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	((raynaud's disease) OR (raynaud's phenomenon))AND ((microscopic angioscopy) OR (capillaroscopy))
Referencias identificadas	26

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



Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Pavlov-Dolijanovic SR, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Baltic S, Babic DD. The value of pattern capillary changes and antibodies to predict the development of systemic sclerosis in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology International*. 2013;33(12):2967-73.(20)

Wu PC, Huang MN, Kuo YM, Hsieh SC, Yu CL. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013;112(8):482-8(17)

Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Stupar NZV, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology international*. 2012;32(10):3039-45(8)

Wu P-C, Huang M-N, Hsieh S-C, Yu C-L. Diagnostic value of nailfold capillaroscopy to systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: a preliminary study. *Formosan J Rheumatol*. 2009;23:37-42(21)

Roberts-Thomson PJ, Cox SR, Walker JG, Dugar M, Ahern MJ, Smith MD. Diagnostic utility of nailfold capillaroscopy. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007;10(4):275-9(22)

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

Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):155-60. (16) (No reporta datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clinical rheumatology*. 1996;15(2):148-53(23) (No reporta datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Lamboa SN, Muller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatology international*. 2009;29(11):1263-71(24) (No reporta datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Dogan S, Akdogan A, Atakan N. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: is there any difference between videocapillaroscopy and dermatoscopy? *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 2013;19(4):446-9(25) (Reporta correlacion entre técnicas)

Murray AK, Moore TL, Manning JB, Taylor C, Griffiths CEM, Herrick AL. Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(8):1103-11.(26) (Reporta correlacion entre técnicas)

Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, Zahalkova L, Meani L, Boracchi P, et al. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009;38(4):289-95(27) (Reporta correlacion interobservador)

Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(7):2174-82(28) (No reporta datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clinical rheumatology*. 2006;25(2):153-8 (29) (No reporta datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Zufferey P, Depairon M, Chamot A-M, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities a six-year follow-up study. *Clinical rheumatology*. 1992;11(4):536-41(30) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Lambova S, Hermann W, Muller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy - its role in diagnosis and differential diagnosis of microvascular damage in systemic sclerosis. *Current Rheumatology Reviews*. 2013;9(4):254-60(31) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Harper FE, Maricq HR, Turner RE. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *American Journal of Medicine*. 1982;72(6):883-8 (32) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Hofstee HMA, Serne EH, Roberts C, Hesselstrand R, Scheja A, Moore TL, et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment. *Rheumatology*. 2012;51(4):749-55 (33) (Reporta correlacion entre técnicas)

Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(11):3023-30 (34) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Herrick AL, Tonia M, Murray AK, Nina W, Manning J, Vail A. Nailfold capillary abnormalities are associated with severity of digital ischaemia and anticentromere antibody in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48:i77-i8 (35) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology*. 1994;45(1):37-42 (36) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 1981;24(7):885-91. (37) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Cutolo M, Matucci Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(5):663-5 (38) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Sekiyama JY, Camargo CZ, Andrade LEC, Kayser C. Reliability of widefield nailfold capillaroscopy and videocapillaroscopy in the assessment of patients with raynaud's phenomenon. *Arthritis Care and Research*. 2013;65(11):1853-61 (39) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Marco S, Andreina M, Giulia C, Dilia G, Cecilia G, Clodoveo F. Measuring microangiopathy abnormalities in systemic sclerosis patients: The role of capillaroscopy-based scoring models. American Journal of the Medical Sciences. 2014;(40) (No datos cuantitativos para uno de los desenlaces)

Lambova SN, Hermann W, Muller-Ladner U. Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases. Rheumatology international. 2012;32(12):3729-35 (41) (Reporta correlacion entre técnicas)

Anexo 5. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2)

Dominio			Criterio	Pavlov-Dolijanovic SR 2013	Wu PC 2013	Pavlov-Dolijanovic S 2012	Wu P-C 2009	Roberts-Thomson PJ 2007
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?		Si	Si	Si	No claro	No claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Si	Si	Si	Si	Si
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?		Si	Si	Si	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?		Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?		Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?		Si	No claro	No claro	Si	No claro
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?		Si	Si	Si	Si	Si
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?		Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?		Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?		Si	Si	Si	No claro	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?		No claro	No claro	No claro	No claro	No claro
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?		No claro	No claro	No claro	No claro	Bajo
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?		Bajo	Bajo	Bajo	No claro	Bajo

Dominio		Criterio	Pavlov-Dolijanovic SR 2013	Wu PC 2013	Pavlov-Dolijanovic S 2012	Wu P-C 2009	Roberts-Thomson PJ 2007
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si	Si	No claro	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	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 6. Características de los estudios primarios de validez diagnóstica de pruebas diagnósticas incluidos en la síntesis de evidencia.

	Pavlov-Dolijanovic SR 2013	Wu PC 2013	Pavlov-Dolijanovic S 2012	Wu P-C 2009	Roberts- Thomson PJ 2007
Diseño	Cohorte retrospectiva no analítica	Cohorte retrospectiva no analítica	Cohorte prospectiva no analítica	Cohorte retrospectiva no analítica.	Cohorte no analítica
Población	Personas con FR primario remitidos para realizar capilaroscopia	Personas con FR a quienes se les realizó capilaroscopia	Personas con FR a quienes se les realizó capilaroscopia	Personas con FR a quienes se les realizó capilaroscopia	Personas con FR a quienes se les realizó capilaroscopia
Lugar	Serbia	Taiwan	Serbia	Taiwan	Australia
Comparaciones	Diagnóstico clínico (PR)	Diagnóstico clínico (PR)	Diagnóstico clínico (PR)	Diagnóstico clínico (PR)	Diagnóstico clínico (PR)
Interpretación de las pruebas					
Desenlaces	Sensibilidad, especificidad, LR	Sensibilidad, especificidad, VP. Patrones de esclerodermia	Sensibilidad, especificidad, patrones de capilaroscopia	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN
Tamaño de muestra	3.029	67	3.029 (ES 263)	33	167 (ES 79)
Fuentes de financiación	No se menciona. Declaran que los autores no tienen conflicto de interés	No se menciona	Beca de investigación	No se menciona	No se menciona
Conclusiones	Pacientes elegibles: 497, de ellos 192 presentaron el diagnóstico de esclerodermia y 385 de no esclerodermia. El patrón de esclerodermia en la capilaroscopia fue	Este estudio evaluó el rol de la capilaroscopia en el diagnóstico diferencial de enfermedades de tejido conectivo con FR. Se realizó un análisis retrospectivo. Se comparó el diagnóstico final	Este estudio evaluó el valor pronóstico del tipo de patrón de esclerodermia en la capilaroscopia, para el desarrollo de enfermedad del tejido	Un estudio retrospectivo en el que se reclutaron 33 pacientes. La información se obtuvo de la revisión de historias clínicas. Los	Determinó la utilidad diagnóstica de la capilaroscopia, en una muestra de 167

	<p>detectado en el 95% de pacientes con este diagnóstico y en 23% de pacientes con no esclerodermia.</p> <p>Sensibilidad del patrón de esclerodermia en la capilaroscopia fue de 94.9% y la especificidad fue de 76.9%. VPP 65.9%, VPN 97%, LR+ 4.12 y LR- 0.07, y el ROC 0.819</p> <p>Los resultados sugieren que la ausencia del patrón de esclerodermia en la capilaroscopia reduce la probabilidad de desarrollar ES. También el patrón de esclerodermia tiene una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ES, el área bajo la curva estuvo en el rango de un buen test. Se evidencia que el patrón de capilaroscopia es útil para el diagnóstico de ES.</p>	<p>basado en los criterios del Colegio Americano de Reumatología con el patrón obtenido en la capilaroscopia para cada paciente. Los pacientes incluidos fueron personas a quienes se les realizó capilaroscopia por FR. Un total de 67 pacientes fueron identificados en la base de datos, que presentaban FR. El número de pacientes con diagnóstico final de ES fue de 19. De estos 19 pacientes, 17 (89.47%) mostraron un patrón de esclerodermia en la capilaroscopia. El patrón de esclerodermia tuvo una sensibilidad de 89.47% y una especificidad de 80%. El VPP fue de 68% y el VPN fue de 94.12% La especificidad para el patrón de esclerodermia temprana fue de 87.5%, activa 97.5% y tardía 95%.</p>	<p>conectivo en personas con FR primario. En los resultados del estudio prospectivo, se enrolaron 3.029 pacientes de manera consecutiva, con diagnóstico de FR primario. El estudio fue conducido durante 10 años de 1996 a 2006. Todos los sujetos fueron sometidos a una rutina diagnóstica, inicialmente una historia médica, examen físico y análisis de sangre (ANA) y capilaroscopia (intervalos de 6 meses) y se clasificaba como normal, no específica o patrón de esclerodermia, temprano, activo o tardío.</p> <p>Un total de 3.029 pacientes con FR primario fueron incluidos en el seguimiento (4.8 años rango de 1 – 10 años). Después de un periodo de seguimiento de 4.3 años, 1.123 (37.1%) desarrollaron enfermedad de tejido conectivo, y fueron considerados como FR secundario. De estos pacientes 263 tenían ES.</p>	<p>pacientes fueron examinados por médicos cegados a la información clínica. El patrón de capilaroscopia se consideró normal, esclerodermia temprana, activa y tardía. Los 33 pacientes incluidos presentaban FR, 13 de ellos habían sido diagnosticados con ES y 20 con otros diagnósticos diferentes a ES. La sensibilidad y la especificidad del patrón de esclerodermia fue de 84.62% y 75% respectivamente. VPP y VPN fue de 68.75% y 88.24, respectivamente.</p>	<p>pacientes, que fueron referidos para realizar la capilaroscopia, principalmente por presentar FR. Para el diagnóstico de ES fue necesario que el paciente cumpliera los criterios clínicos diagnósticos para la inclusión al registro de esclerodermia del sur Australiano.</p> <p>La capilaroscopia para el diagnóstico de ES demostró una sensibilidad de 95%, especificidad de 91%, VPP 92% y VPN 94%</p>
--	--	--	---	--	---

			<p>Ningún paciente con esclerodermia mostro un patrón de normalidad en la capilaroscopia. El patrón de esclerodermia se presentó en el 94% de pacientes con ES (246/263). Los cambios de patrón de esclerodermia en la capilaroscopia se asociaron de manera significativa con el futuro desarrollo de ES (P=0.00001)</p> <p>En pacientes con FR que desarrollaron ES la sensibilidad fue de 94% y la especificidad de 92%, el VPP fue de 52%. El OR para desarrollar ES en pacientes quienes tuvieron el patrón de esclerodermia en la capilaroscopia comprado con aquellos que no tuvieron el patrón anormal fue de 163 [97 – 271].</p>		
--	--	--	---	--	--

Anexo 7. Salida evaluación de heterogeneidad. (MetaDisc)

Resultados de Sensibilidad

Estudio	Sensibilidad	[95% Interval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Pavlov 2012	0,935	0,899 - 0,962	246/263	2542/2766
Pavlov 2013	0,950	0,903 - 0,978	151/159	261/338
Wu 2009	0,846	0,546 - 0,981	11/13 15/20	

Sensibilidad Global | 0,938 0,911 - 0,959

Heterogeneidad chi-cuadrado = 1,80 (d.f.= 2) p = 0,407

No. estudios = 3.

Filtro INACTIVO

Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros

Resultados de Especificidad

Estudio	Especificidad	[95% Interval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Pavlov 2012	0,919	0,908 - 0,929	246/263	2542/2766
Pavlov 2013	0,772	0,724 - 0,816	151/159	261/338
Wu 2009	0,750	0,509 - 0,913	11/13 15/20	

Especificidad Global | 0,902 0,891 - 0,912

Heterogeneidad chi-cuadrado = 62,20 (d.f.= 2) p = 0,000

No. estudios = 3.

Filtro INACTIVO

Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)