Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Detección de anticuerpos circulantes en suero para el diagnóstico de pénfigo

Reporte N° 139

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

Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

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

Egdda Patricia Vanegas Escamilla. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a la Asociación Colombiana de Dermatología, al Centro Dermatológico Federico Lleras, al Colegio Nacional de Bacteriólogos, y sus respectivos representantes, así como a Sonia Narváez del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Laura Catalina Prieto Pinto MD. Especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología fue realizada a pedido 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 interés

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:

Peña E, Díaz M, Vanegas E. Detección de anticuerpos circulantes en suero para el diagnóstico de pénfigo. Reporte N° 139. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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 tecnologías de interés 9
1.1. Condición de salud de interés 9
1.2. Tecnologías en salud de interés 11
2. Pregunta de evaluación 13
2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación 13
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación 13
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces 14
3. Metodología 14
3.1. Criterios de elegibilidad 15
3.1.1. Criterios de inclusión 15
3.1.2. Criterios de exclusión 17
3.2 Búsqueda de evidencia 17
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas 17
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios 18
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia 18
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia 19
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 20
4.5. Síntesis de la evidencia 20
5. Conclusiones 20
Referencias bibliográficas 21
Anexos 22
Anexo 1. Búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. 22
Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia 26
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación. 27
Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión 28
Anexo 5. Actores citados y asistentes a reunión para refinamiento de pregunta PICOT 29

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Lista de abreviaturas y siglas

ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System
CUPS	Código Único de Procedimientos en Salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
Ig G	Inmunoglobulina G
MeSH	Medical Subject Headings
NA	No Aplica
POS	Plan Obligatorio de Salud
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Resumen ejecutivo

Objetivo: realizar una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez diagnóstica de la detección de anticuerpos circulantes para el diagnóstico de pénfigo.

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

Resultados: se identificaron 105 publicaciones. Con los resultados obtenidos, no fue posible identificar revisiones sistemáticas de la literatura ni estudios de validez diagnóstica. Se hizo una preselección de 4 estudios observacionales descriptivos que fueron excluidos

Conclusiones: con los hallazgos de las búsquedas de evidencia, no es posible evaluar la utilidad de las pruebas usadas en de la detección de anticuerpos circulantes en suero para el diagnóstico de pénfigo.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Introducción

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

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal. En particular, esta evaluación de la utilidad de las pruebas de inmunofluorescencia indirecta en suero para el diagnóstico de pénfigo, contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema particular que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

El pénfigo es una enfermedad rara de origen autoinmune que afecta la piel y las mucosas. Pertenece al grupo de enfermedades ampollosas de la piel cuya aparición se da inicialmente en la mucosa oral antes de manifestarse en otras áreas. Se considera una entidad agresiva de curso crónico que requiere tratamiento oportuno para mejorar el pronóstico y así evitar su carácter letal. En Colombia, según el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO, durante el año 2013, se registraron 138 casos nuevos.

Este documento presenta la utilidad de la inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos circulantes en suero, en personas con sospecha clínica de pénfigo. Se documenta la búsqueda, revisión y síntesis de la evidencia encontrada mediante estrategias predefinidas para dar respuesta al objetivo de la evaluación. Los resultados serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con la atención de la enfermedad.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

El pénfigo es un enfermedad autoinmune grave, potencialmente letal, de tipo vesículo ampolloso, que compromete la piel y la mucosa oral. Las ampollas de la mucosa oral son frágiles y de corta vida clínica, lo que dificulta su diagnóstico (1).

Las lesiones ampollosas primarias pueden ser intraepiteliales o subepiteliales, de unos 5 mm y con contenido hemático o seroso. Son más comunes en la mucosa yugal y afectan la cavidad oral en forma extensa, hasta afectar la masticación, la deglución y la fonación. Las ampollas son secundarias a la acantólisis, una pérdida de la adhesividad entre las células de la epidermis, de aparente origen autoinmune.

Tiene dos variantes principales, el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF), pero hay además varias formas no clásicas, como el pénfigo herpetiforme (PH), el pénfigo por inmunoglobulina A (PIgA), el paraneoplásico (PP) y el relacionado con inmunoglobulinas A y G (PIgA/IgG) (2).

El PV es el más común y el más grave. En la mayoría de los casos, las lesiones orales se presentan antes que las cutáneas. Tiene un curso crónico que puede llevar al compromiso sistémico. Afecta a personas entra la cuarta y sexta décadas de la vida. Aunque no parece tener predilección racial, y se ha sugerido que su prevalencia es igual en ambos sexos, hay reportes de mayor frecuencia de la enfermedad en judíos Ashkenazy y personas de origen mediterráneo e indio, así como en mujeres (2, 3).

Su fisiopatología no es clara, pero la enfermedad parece tener una importante predisposición genética, y se ha descrito una mayor expresión de HLA-DRW4 que en la población general (3).

Se han encontrado anticuerpos IgG circulantes contra la desmogleína 3 (Dsg3), además de anticuerpos contra la Dsg1. Estos anticuerpos actúan contra las proteínas presentes en los desmosomas de las uniones celulares, lo cual produce pérdida de cohesión intercelular o acantólisis, manifestada como ampollas, intraepiteliales cuando afectan la mucosa, e intraepidérmicas en las lesiones de la piel.

Además de los factores genéticos, se han descrito varios factores exógenos desencadenantes de la enfermedad, entre los que están los ambientales, farmacológicos, virales y alimentarios, además de la asociación entre el pénfigo y otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso y la anemia perniciosa (1).
Por ser su primera manifestación la del compromiso de la mucosa oral, es importante su conocimiento por parte de los odontólogos para hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad. Se presentan ampollas mal definidas y de tamaño variado, que se rompen fácilmente y llevan a erosiones dolorosas. Con frecuencia se observan simultáneamente

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

lesiones con diferente estado, tanto ampollas íntegras como erosiones con importante componente eritematoso. Las manifestaciones cutáneas pueden aparecer meses o años después de las lesiones orales (3).

El diagnóstico clínico ha de confirmarse con estudios histológicos, como la citología exfoliativa o biopsia, la histopatología, la inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI) y los estudios de inmunoprecipitación.

La biopsia muestra células epiteliales libres, redondeadas, de bordes irregulares y núcleos hipercromáticos con citoplasma eosinófilo con la tinción de Papanicolau, conocidas como células acantolíticas de Tzanck, aunque no son patognomónicas de esta enfermedad. También se ha descrito el edema intercelular en los estratos basales, pero se requiere de la IFD para confirmar el diagnóstico, mediante la demostración de depósitos de inmunoglobulinas en la membrana de los queratinocitos. La IFI detecta anticuerpos circulantes IgG4 e IgG1, menos frecuentemente IgG3. Los estudios de inmunoprecipitación se consideran definitivos, mediante la identificación de los antígenos diana, específicamente la Dsg3 en el PV, Dsg1 en el PF y plakinas en el PPN.

Antes del uso de los corticoesteroides, la historia natural era la progresión, con una mortalidad a los dos años del 50% y del 100% a los 5 años. En la mayoría de los casos, se requiere de tratamiento continuo con inmunosupresores. Actualmente, la mayor morbimortalidad es causada por complicaciones por el uso crónico de corticoesteroides e inmunosupresores.

El tratamiento se dirige al control de la producción de los anticuerpos que causan el daño tisular. No existe una terapia específica para la supresión de los anticuerpos antidesmogleína, por lo que el tratamiento se basa en la inmunosupresión no específica.
El tratamiento inicial se hace con corticoesteroides sistémicos, inicialmente con prednisona 1 mg/kg/día, dosis que se reduce progresivamente una vez se haya controlado el brote, para continuar con dosis en días alternos. Se pueden combinar con agentes tópicos como la fluocinolona al 0.05% o el propionato de clobetasol al 0.05%. Los principales efectos adversos de los corticoesteroides incluyen la osteoporosis, la aparición o empeoramiento de la diabetes y la hipertensión.

Cuando la monoterapia con corticoesteroides no controla las lesiones, no impide las recaídas o se asocia a efectos adversos, se usan adyuvantes inmunosupresores como la azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate y ciclosporina, o agentes como el mofetil micofenolato y el tacrolimus.

En casos más agresivos de la enfermedad, se ha utilizado la plasmaféresis como terapia adyuvante, además de los corticoesteroides y los inmunosupresores, por ser la plasmaféresis la terapia más efectiva en la reducción de anticuerpos séricos.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

En algunas de las variantes del pénfigo, como el PH, PPN y PIgG/IgA, se ha descrito el uso de terapia adyuvante con dapsona. También se ha usado la colchicina en el PIgA y el rituximab en el PPN. Otros medicamentos adyuvantes descritos incluyen la acitretina, antimaláricos, nicotinamida y minociclina (2)

Se ha estimado una incidencia anual de 0,1 a 0,5 casos por cada 100.000 habitantes, su prevalencia oscila 0,5 a 3,2 casos por 100.000 habitantes. Afecta indistintamente a hombres y mujeres. Su pico de incidencia está entre la cuarta y sexta década de la vida. Suele ser más frecuente en algunas etnias, entre ellas la de ascendencia judía Ashkenazi del Mediterráneo, donde oscila su frecuencia entre 1,6 a 3,2 por 100.000 habitantes. En Brasil el "f*ogo selvagem"* tiene su pico de incidencia entre la segunda y tercera década de la vida. La mayoría de casos, se presenta en personas que habitan áreas rurales y que están expuestos a microorganismos hematófagos. El tratamiento farmacológico está basado en el control de los síntomas, en general se realiza con medicamentos que tienen importantes efectos secundarios, por esta razón es necesario realizar al paciente exámenes en sangre y orina para monitorear los efectos. El Cuadro 1 presenta los casos registrados en Colombia, durante los años 2009 y 2013, en el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO. De acuerdo a lo definido en la Ley 1392, en Colombia se considera una enfermedad huérfana.

Cuadro 1. Casos nuevos de pénfigo en Colombia, 2009-2013.

Grupo etario	2009	2010	2011	2012	2013
De 0 a antes de 1 año	8	11	4	5	1
De 01 a 05 años	43	31	47	37	24
De 06 a 09 años	18	18	12	15	8
De 10 a 14 años	11	9	6	20	2
De 15 a 18 años	12	12	8	11	3
De 19 a 26 años	22	10	14	21	14
De 27 a 44 años	55	40	44	44	24
De 45 a 59 años	47	45	44	54	24
De 60 y más	46	73	72	82	38
Total general	**262**	**249**	**251**	**289**	**138**

Fuente: SISPRO (4).

1.2. Tecnologías en salud de interés

La inmunofluorescencia indirecta es una prueba de diagnóstico serológico aplicada a la detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente frente a un determinado antígeno en el caso de las enfermedades ampollosas de la piel, específicamente detecta depósitos de inmunoglobulinas o complemento en la unión dermoepidérmica[1]

[1] Benito R, Gil Tomas J. Imagenes en serie Imagenmed.com: Servidor de Imágenes médicas2005 [cited 2014 18/12]. Available from: http://www.imagenmed.com/especiales/ie9/if.html.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

EL suero centrifugado se coloca sobre un portaobjeto, empleando como sustrato piel humana normal o esófago de mono. En caso de existir los anticuerpos se unirán al antígeno. Los anticuerpos no específicos se eliminaran a través de un lavado. Posteriormente se adiciona suero anti-inmunoglobulina humana marcada con isotiocianato de fluoresceína (conjugado). El conjugado se une a los anticuerpos específicos o se elimina a través de lavado en caso de no existir los anticuerpos (5)

La lectura se realiza con un microscopio de fluoresceína, la fluoresceína al ser expuesta a la luz produce un fenómeno de luminiscencia de color verde, lo que indica la presencia de anticuerpos en el suero.

En los resultados de la lectura se observan:

Depósitos de IgG: en pénfigo ampolloso, se encuentran anticuerpos IgG anti-membrana basal, con prevalencia variable. La sensibilidad sube al 60-80% en pénfigo ampolloso. Los títulos de anticuerpos determinados mediante esta técnica no se correlacionan con la actividad en pénfigo ampolloso (2). Depósitos de IgA: en algunos casos de pénfigo ampolloso pueden detectarse IgA, siempre con IgG. La sensibilidad puede ser hasta del 90% cuando se emplea piel preservada en NaCl 1M (5)

Ámbito de la prueba: esta prueba debe realizarse en instituciones habilitadas y con los instrumentos y equipos necesarios, así como personal capacitado y entrenado, tanto para realizar la prueba como para su lectura e interpretación. Puede ser llevada a cabo de forma ambulatoria y/o hospitalizada.

1.2.1. 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.), no requiere de registro sanitario[2] .

Fuentes de financiación

Esta prueba no es cubierta por el Plan Obligatorio de Salud, dentro del POS existen pruebas para el diagnóstico y seguimiento de otras condiciones en salud en el POS que emplean la inmunofluorescencia directa (por ejemplo: determinación por IFI de anticuerpos para: Legionella pneumoniae, tiroideos microsomales, tiroides tiroglobulínicos, antimitocondriales, entre otros). Esta prueba es financiada a través de recobros y gastos.

[2] 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". Decreto 4725 de 2005 (2005).

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación

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

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

Para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, se siguieron los siguientes pasos:

1. Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli, en el enlace: http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/Inicio20.aspx

2. Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Se sugiere consultaron las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
  http://www.guideline.gov/index.aspx
- Guidelines International Network (GIN)
  http://www.g-i-n.net/gin
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
  http://www.health.govt.nz/
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
  http://www.sign.ac.uk/index.html
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
  http://www.iets.org.co/
- GuíaSalud
  http://portal.guiasalud.es/web/guest/home
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
  http://www.cenetec.salud.gob.mx/

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta preliminar de presentada en una reunión presencial con representantes de la Asociación Colombiana de Dermatología y el Colegio Nacional de Bacteriólogos. La pregunta con estructura PICO preliminar fue publicada en la página web del IETS para comentarios, y después de 5 días hábiles, días no se recibieron comentarios de ajustes, por lo cual se procedió a su publicación como pregunta definitiva de evaluación (7):

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

En pacientes con sospecha clínica de pénfigo, ¿cuál es la utilidad de la detección de depósitos de IgG por inmunofluorescencia directa en tejido para la confirmación diagnóstica de la entidad?

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

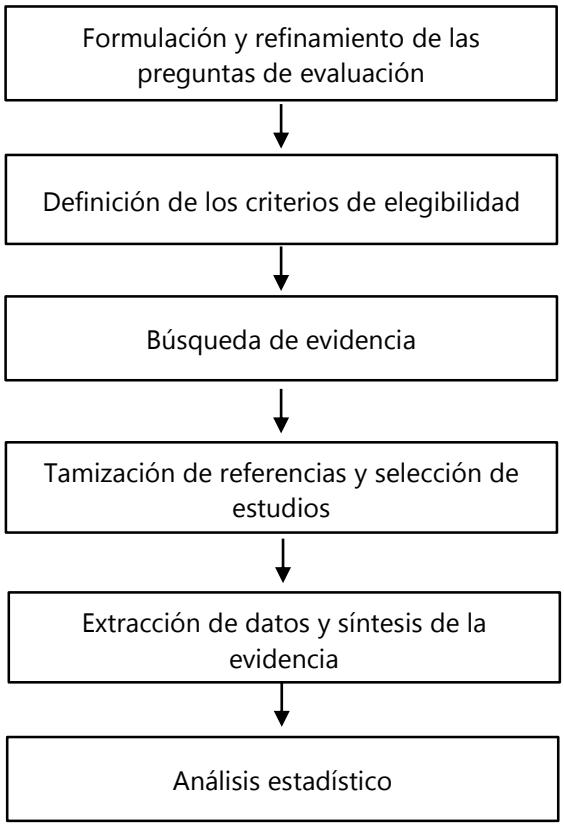
P	Pacientes con sospecha clínica de pénfigo
I	Inmunofluorescencia indirecta
C	Inmunobloting, inmunoprecipatción, ELISA, miscroscopía electrónica, inmunoelectroscopía.
O	Presencia o ausencia de pénfigo
T	No aplica

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

La evaluación se enfocó en el desenlace "presencia o ausencia de pénfigo" que a juicio de los expertos clínicos del grupo desarrollador es el más relevante.

3. Metodología

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se publicó en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el "Manual de procesos participativos" del IETS (8).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el "Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud" del IETS (9).

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes (de cualquier sexo y edad) con sospecha clínica de pénfigo

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Inmunofluorescencia indirecta en tejido.

Comparador

Inmunobloting, inmunoprecipatción, ELISA, miscroscopía electrónica, inmunoelectroscopía.

Desenlace

Confirmación diagnóstica del pénfigo
Tiempo

No aplica.

Estudios

- Formato de publicación: estudio disponible como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no son incluidos porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, los

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.

- Idioma de publicación: inglés o español.

- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

- Fecha de publicación:

  - Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: sin restricción
  - Estudios primarios: sin restricción.

- Los estudios incluidos deben presentar datos cuantitativos para el desenlace de interés.

- Diseño:

a) Revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica.

Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas en consideración que actualmente este tipo de estudios aporta información clave para la toma de decisiones en salud. Sus resultados dan cuenta de los efectos (beneficios y daños) de las intervenciones en una población. En comparación con estudios primarios, ofrecen una serie de ventajas porque minimizan los sesgos, tienen mayor poder estadístico, reducen el error aleatorio y proporcionan perspectivas complementarias de las opciones bajo comparación.

Se verificó fuera una revisión sistemática; de acuerdo con los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, el estudio deberá contener:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.
- Una metodología explícita y reproducible.
- Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
- Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo mediante la evaluación del riesgo de sesgos.
- Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.

b) Estudios primarios de validez diagnóstica

Su inclusión fue considerada debido a la ausencia de revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas que cumplieran los criterios anteriormente descritos.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

c) Estudios de cohorte

Su inclusión fue considerada debido a la ausencia de estudios primarios de validez diagnóstica.

d) Series de casos

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

3.1.2. Criterios de exclusión

No aplica.

3.2 Búsqueda de evidencia

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

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

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

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “pénfigo” y “anticuerpos circulantes”. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La estrategia se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes bases de datos.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma, limitando los resultados con filtros validados por tipo de estudio. El rango de fecha de publicación no fue restringido de acuerdo con lo especificado en los criterios de inclusión de esta evaluación.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales. A través de la página web del IETS se recibió evidencia 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 una bitácora, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico.

Los resultados de las búsquedas fueron incluidos en una base de datos, en un programa de manejo de referencias bibliográficas. Las publicaciones duplicadas fueron eliminadas.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Previamente se realizó una prueba piloto para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

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

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor, verificó que los estudios cumplieran los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) específicos para las preguntas de evaluación (población, tecnología de interés, y desenlace) mediante la revisión de cada publicación en texto completo.

Los estudios no recuperados en texto completo al momento de la elaboración del informe, fueron excluidos.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

No se aplicó ninguna herramienta en particular por tratarse de estudios descriptivos no analíticos.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Para este informe no fue posible obtener evidencia para dar respuesta a la pregunta de evaluación.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Como resultado de las estrategias de búsqueda (Anexo 1) se identificaron 105 publicaciones después de remover duplicados.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 2. El listado de estudios incluidos y excluidos se presenta los Anexos 3 y 4.

4.3. Calidad de la evidencia

Para este informe, no se presentan resultados de la calidad de la evidencia por las razones explicadas previamente en la sección de métodos.

4.4. Descripción de los estudios

Como resultado de la búsqueda de evidencia realizada, fueron preseleccionados 4 estudios que al ser revisados en texto completo no cumplíeron con los criterios de inclusión.

4.5. Síntesis de la evidencia

Como resultado de la búsqueda de evidencia realizada, no se identificaron estudios integrativos (revisiones sistemáticas o metanálisis), así como tampoco, estudios primarios de validez diagnóstica ni estudios descriptivos con datos de interés para dar respuesta a la pregunta de evaluación: utilidad de la IFI para el diagnóstico pénfigo.

Algunos estudios hallados en las búsquedas, señalan que la tecnología cosiderada el estándar de referencia para hacer el diagnóstico del pénfigo es la detección de anticuerpos a través de la inmunofluorescencia directa en biopsia de piel perilesional (10), la IFI tiene pertinencia evaluar la actividad de la enfermedad (11).

5. Conclusiones

Con los hallazgos aquí presentados, no es posible evaluar la utilidad de lla detección de anticuepos circulantes en suero, para el diagnóstico del pénfigo.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Referencias bibliográficas

1. Scully C, Mignogna M. Oral mucosal disease: pemphigus. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;46(4):272-7.
2. Porro AM, Caetano LdVN, Maehara LdSN, Enokihara MMdS. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. Anais brasileiros de dermatologia. 2014;89(1):96-106.
3. Matos Cruz R, Bascones Martínez A. Pénfigo: Una revisión de la literatura. Avances en Odontoestomatología. 2009;25(2):67-82.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: http://www.sispro.gov.co/.
5. Campos Domínguez M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollosas subepidérmicas autoinmunes. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2006;97(8):485-502.
6. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico de procesos participativos. Bogotá DC.,2014.
8. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
9. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
10. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. Autoimmunity reviews. 2010;10(2):84-9.
11. Medenica L, Skiljevic D. [Diagnostic significance of immunofluorescent tests in dermatology]. Medicinski pregled. 2009;62(11-12):539-46.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexos

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

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	20-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp pemphigus/ (11024) 2 pemphigus.tw. (8237) 3 (fogo adj5 selvagem):ab,ti (118) 4 or/1-3 (8534) 5 circulating antibodies.tw.2194 7 4 and 5 58
Referencias identificadas	58
Referencias sin duplicados	58

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	20-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Pemphigus/exp (11289) #2 pemphigus:ab,ti (8474) #3 (fogo NEAR/5 selvagem):ab,ti (138) #4 #1 OR #2 OR #3(147) #5 circulating-antibodies:ab,ti (2678) #6 #4 AND #5 (89) #7 #6 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim (21)
Referencias identificadas	21
Referencias sin duplicados	21

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

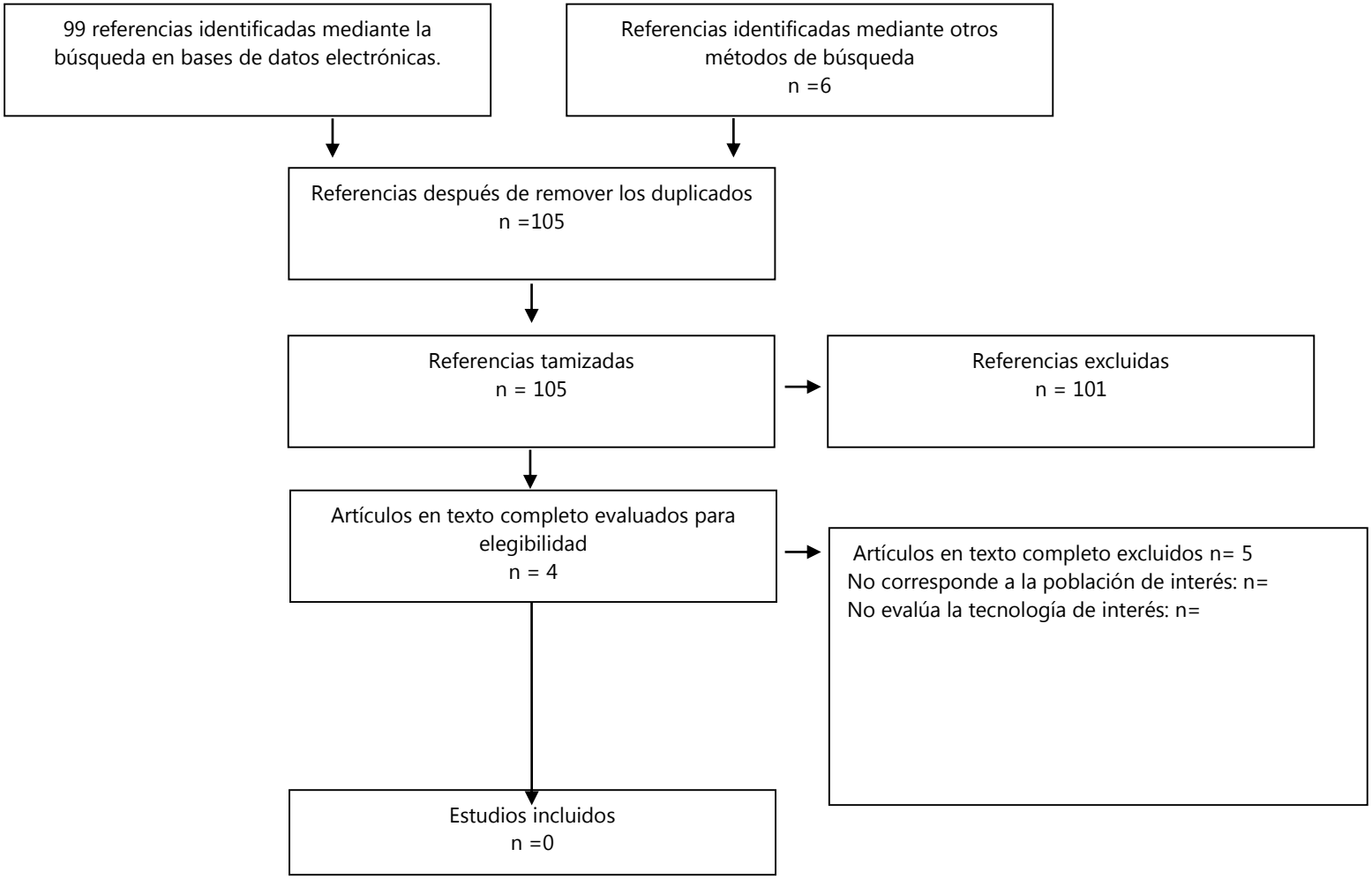
Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochane Database of Sistematic Reviews + DARE
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	20-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees #2 circulating antibodies #3 #1 AND #2 (1)
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual de la Salud (Búsqueda vía formulario iAH)
Fecha de búsqueda	22-08-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw:((mh:(pénfigo)) OR (tw:(pénfigo))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("case_control" OR "clinical_trials" OR "cohort")) (19)
Referencias identificadas	19
Referncias sin duplicados	19

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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



Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

No se incluyeron artículos en esta evaluación

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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

Ortega-Loayza A, Ramos W, Gutierrez E, Jimenez G, Rojas I, Galarza C. Endemic pemphigus foliaceus in the Peruvian Amazon. Clinical and experimental dermatology. 2013;38(6):594-600. Razón: la detección de anticuerpos fue realizada para evaluar actividad de la enfermedad.

Oliveira Júnior J, Maruta C, Sousa J, Santi C, Valente N, Ichimura L, et al. Clinical and immunological profile of umbilical involvement in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Clinical and experimental dermatology. 2013;38(1):20-4. Razón: los participantes fueron enrolados con el diagnóstico de pénfgo y una duración de la enfermedad entre 3 y 16 años.

Cozzani E, Rosa GM, Drosera M, Intra C, Barsotti A, Parodi A. ACE inhibitors can induce circulating antibodies directed to antigens of the superficial epidermal cells. Archives of dermatological research. 2011;303(5):327-32. Razón: la detección de anticuerpos se hace en personas sin sospecha clínica de pénfigo.

Barraviera SRCS, Dillon NL, Rezkallah IMT, Paracoli MTS, Curi PR, Almeida DBd. Cell and humoral immunity in endemic pemphigus foliaceus. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1995/02PY - 1995;37(1):25-33. en. Razón: los anticuerpos circulantes son obtenidos para evaluar la actividad de la enfermedad en personas con tratamiento para el pénfigo.

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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

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

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

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

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

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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