



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS
PROPUESTOS PARA MEDIR LA GRAVEDAD DE LOS PACIENTES
ADULTOS CON PENFIGO VULGAR EN EL CENTRO
DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



PRESENTADO POR: DRA. MARISELA VALENCIA ALVAREZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
ASESORES DE TESIS: DRA. JOSEFINA DE PEÑA ORTIZ
DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Validez y confiabilidad de los instrumentos propuestos para
medir la gravedad de los pacientes adultos con Pénfigo vulgar
en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”**

Dra. Marisela Valencia Alvarez

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

**Validez y confiabilidad de los instrumentos propuestos para
medir la gravedad de los pacientes adultos con Pénfigo vulgar
en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua"**

Dra. Marisela Valencia Alvarez

Vo. Bo.

**Dra. Josefina de Peña Ortiz
Jefa de la clínica de Ampollas**

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación**

INDICE

1. RESUMEN	3
2. MARCO TEÓRICO	
Antecedentes	4
Manifestaciones Clínicas	9
Histopatología	13
Diagnósticos diferenciales	18
Planteamiento del problema	24
Pregunta de Investigación	24
Hipótesis.....	25
Justificación	25
Objetivo general	26
Objetivos secundarios	26
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
Tipo de estudio-	26
Diseño del estudio	26
Definición del universo	26
Criterios de inclusión.....	27
Criterios de exclusión.....	27
Diseño de la muestra	28
Tamaño de la muestra	28

Determinación de las variables	28
Recolección de datos	29
Procesamiento estadístico	33
4. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	
Consentimiento informado.....	33
5. ASPECTOS LOGÍSTICOS	
Recursos Humanos	34
Recursos Materiales.....	34
Recursos Físicos	34
Financiamiento	35
6. RESULTADOS	36
Análisis de Datos.....	47
7. DISCUSIÓN	70
8. CONCLUSIONES-	72
9. REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS	73
10. ANEXOS	78

Validez teórica y confiabilidad de los instrumentos propuestos en la literatura médica para medir la gravedad de los pacientes adultos con pénfigo vulgar

Resumen

Antecedentes:

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmune que afecta por igual a hombres y mujeres, con un pico de edad entre 40 y 60 años. Con una incidencia de 1 por 100,000 habitantes por año. Varios factores ambientales y farmacológicos han sido implicados como factores etiológicos, estos incluyen: pesticidas, radiación UV, stress y alimentos. Se caracteriza por la formación de autoanticuerpos principalmente IgG subclase 4, que tienen como principal objetivo las proteínas desmosómicas en la región amino terminal de las desmogleínas, primero contra la Dsg3 de 130kDa y posteriormente contra la Dsg1 de 160 kDa. Con introducción de corticoterapia inmunosupresora se redujo dramáticamente la tasa de mortalidad de esta enfermedad, con lo que se ha transformado en una enfermedad crónica más que fatal, por lo tanto contribuyendo hacia un incremento en su prevalencia, siendo deseable un sistema objetivo para la evaluación de su severidad, que sea efectivo y fácil de usar para comparar la eficacia de los diferentes tratamientos, incluyendo modalidades terapéuticas novedosas.

Objetivo: Determinar la confiabilidad de los instrumentos propuestos en la literatura médica, para clasificar a los adultos con pénfigo vulgar en función de su gravedad.

Material y Métodos:

Mediante revisión sistemática de la literatura científica se identificaron los instrumentos que se han propuesto para determinar la gravedad del pénfigo vulgar en adultos. Por consenso de expertos se determinó cuáles poseen validez de apariencia y contenido. Toda vez que no se cuenta con versión en español de los citados instrumentos y con base en la naturaleza de sus componentes se realizó la equivalencia lingüística. Para determinar su confiabilidad, la versión en español se aplicó, a pacientes de primera vez o subsecuentes con diagnóstico clínico e histopatológico de pénfigo vulgar, que acudieron a consulta de la clínica de ampollas. Se evaluó la consistencia entre observadores.

Resultados:

Se identificaron 10 propuestas para clasificar la gravedad del pénfigo vulgar. De estos cumplieron con los parámetros para validez teórica el PDAI- (pemphigus disease area index), ABSIS (autoimmune bullous skin disorder intensity score) y el ISMIPV. (Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris) De estos 3 instrumentos se realizó la equivalencia lingüística y se evaluó la consistencia entre evaluadores.

Conclusiones:

En general con los 3 instrumentos se obtuvo poca variación del puntaje obtenido entre los 2 evaluadores, logrando una buena concordancia, siendo estos consistentes y reproducibles.

Palabras clave:

Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score, Pemphigus Vulgaris

Generalidades

El término “pénfigo” proviene del griego “pemphix”, que significa ampolla y se refiere a la característica clínica principal de esta enfermedad, engloba un conjunto de enfermedades ampollosas crónicas de origen autoinmunitario.^{1,2}

Las variantes del pénfigo se pueden clasificar en dos grandes grupos según la profundidad del despegamiento intraepidérmico: Los pénfigos profundos (pénfigo vulgar y pénfigo vegetante) con despegamiento suprabasal y los pénfigos superficiales (pénfigo seborreico o eritematoso, pénfigo foliáceo y pénfigo endémico) con un despegamiento en el estrato granuloso. En la década de los setenta se describieron nuevas formas: pénfigo paraneoplásico, pénfigo mediado por inmunoglobulina (Ig)A, pénfigo inducido por medicamentos y pénfigo herpetiforme.¹⁻³

Todas las formas implican el desarrollo de ampollas intraepidérmicas, secundario a un ataque inmunológico sobre moléculas de adhesión celular epitelial. Diversos estudios han demostrado que los anticuerpos circulantes asociados con la piel en casos de pénfigo, pertenecen predominantemente a diferentes clases de IgG, particularmente IgG1 e IgG2.^{1,2}

Epidemiología

El pénfigo vulgar es la variedad más común, lo que corresponde aproximadamente a un 70% de los casos en algunos países; ^{4,5}. Afecta por igual a hombres y mujeres, con un pico de edad entre 40 y 60 años. Sin embargo se han reportado casos en niños y pacientes de mayor edad. ^{2,3,6-8}

La incidencia de la enfermedad es baja, alrededor de 1 a 5 casos por millón de habitantes ó 1 por 100,000 habitantes por año aunque también es variable: En Finlandia va desde 0.76 por cada 100,000 habitantes por año, mientras que en Jerusalén hasta 1.61 por cada 100,000. Existe predominio en la raza judía, específicamente en la de ascendencia ashkenazi: 1.6 a 3.2 por 100,000 habitantes por año. Varios factores ambientales y farmacológicos han sido implicados como factores etiológicos, estos incluyen: pesticidas, radiación UV, stress y alimentos. ^{2,4,7,8}

Etiopatogénesis

El Pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune que se presenta en pacientes con ciertos tipos de HLA posterior a ciertos factores desencadenantes. ^{5,9}

Se caracteriza por la formación de autoanticuerpos principalmente IgG subclase 4, que tienen como principal objetivo las proteínas desmosómicas en la región amino terminal de las desmogleínas (Dsg), primero contra la Dsg3 de 130kDa y posteriormente contra la Dsg1 de 160 kDa. ^{1,5,7}

Los antígenos potenciales en el PV son los receptores de acetilcolina de los queratinocitos.⁵

Pincelli y colaboradores ha demostrado que las vías de la apoptosis se activan de forma temprana esto seguido por endocitosis desmosómica.⁵ Los autoanticuerpos inhiben la función adhesiva de las Dsg, lo que genera cambios en la concentración de calcio intracelular y fosfocinasa C, con estimulación de p58 proteincinasa mitógeno activada, regulación transcripcional y activación de las proteinasas, que culmina en el desensamble de desmosomas y la consecuente formación de ampollas. La separación de queratinocitos también es causada por la activación de la apoptosis vía Fas-FaL y por los autoanticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina de los queratinocitos (AChR) y median la cohesión entre ellos.^{1, 5, 10, 11}

El complemento, principalmente el complejo de ataque de membrana, el colágeno XVII/BP180, la desmoplaquina I y II, la desmocolina y la placoglobina, actúan como antígenos para la separación de las células epidérmicas, incluso se ha descrito la acción de los anticuerpos contra el AChR en 85% de estos pacientes.^{1,3,5, 10}

La participación de los autoanticuerpos en la etiopatogénesis del pénfigo vulgar se confirma al reproducir la enfermedad en ratones recién nacidos a los cuales se les transfirieron anticuerpos séricos, y por otro lado, al demostrar el paso de

anticuerpos IgG por vía placentaria. Esto último explica por qué los hijos de madres con pénfigo tienen lesiones ampollosas al nacimiento, las cuales remiten de forma espontánea, al igual que los autoanticuerpos, semanas después del parto.^{8,12}

Asimismo, dichos autoanticuerpos parecen influir en el fenotipo clínico del pénfigo vulgar, pues cuando abunda la antiDsg3 la afectación es predominantemente mucosa, mientras que ante la presencia de antiDsg3 y antiDsg1 hay mayor afección mucocutánea.^{13,14}

Factores genéticos

El Pénfigo vulgar a mostrado una fuerte asociación con los HLA de clase II serotipos HLA-DR4 y HLA-DR6, hasta un 48% de los familiares sanos de pacientes con PV presentan bajos niveles de autoanticuerpos y la herencia de la positividad de autoanticuerpos se ha relacionado con el haplotipo DR4 y DR6.

Aunque estudios poblacionales reportan diferentes prevalencias de alelos en los diferentes grupos étnicos, más del 95% de los pacientes con PV poseen uno o ambos haplotipos.^{5, 10,15}

En el 2006, Lee y colaboradores encontraron que en la población no judía ocho alelos se asociaron positivamente y un alelo se asoció negativamente con el PV. Los dos alelos que más contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad en la

población no judía son DRB1 * 0402 y DQB1 * 0503. Mientras que en judíos ashkenazi el DRB1 * 0402 es el único alelo que confiere una alta susceptibilidad.⁵ Otras asociaciones con el HLA clase I han sido reportadas, estas incluyen HLA-A3, Alu, A2g, y HLA B15, B35, B38, B44 y B6 pero el significado de estos hallazgos es desconocido

Estas moléculas de histocompatibilidad se considera que permiten la presentación de péptidos de Dsg3 o Dsg1 a las células Th1, además algunos péptidos obtenidos de la Dsg3 tienen la capacidad de ligarse al sitio de unión de un alelo HLA-DR específico estimulando a las células T de estos pacientes.^{5,10, 16}

Factores ambientales

La predisposición genética no es suficiente para que aparezca la enfermedad, pues se requiere también la intervención de otros factores desencadenantes, entre los que están: fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, penicilina, pirazolona o derivados, agentes quimioterapéuticos y antihipertensivos, entre otros), agentes físicos (quemaduras, radiaciones ionizantes), virus (herpesvirus y paramixovirus), alérgenos de contacto (pesticidas), alimentos (ajo, puerro y otros compuestos tipo isoticianatos, fenoles y taninos) y estrés emocional.^{8,10,17,18}

Manifestaciones Clínicas

Afección mucosa

En un 50 a 70% de los casos, la enfermedad comienza por afectar a las mucosas, principalmente la oral, y se mantiene en este sitio durante varios meses antes de extenderse a la piel; esto constituye un motivo común de retardo en el diagnóstico.

1,8, 19

Los sitios que con mayor frecuencia se afectan son: encía, paladar blando y duro, el suelo de la boca, la faringe posterior, mucosa labial, y por último la lengua.⁴ Aunque hay estudios que ubican a la mayoría de las lesiones orales en la encía, Laskaris et al. las encuentran con mayor frecuencia en el paladar.^{3,5}

La presencia de ampollas fugaces se observan pocas veces ya que rápidamente se rompen y dejan erosiones o zonas erosivas confluentes, dolorosas y persistentes, de forma y tamaño irregulares con bordes poco definidos, cubiertas por costras hemorrágicas que dificultan la alimentación y pueden llevar a un estado de deshidratación y desnutrición.^{1,6}

La sobreinfección herpética es frecuente y se debe pensar en ella en caso de que las lesiones se agraven. Las lesiones también se pueden presentar en la tráquea y causan ronquera y disnea, o en el esófago, donde provocan disfagia.^{1,4,6} La afección esofágica, incluso asintomática es bastante frecuente y se detectado en siete de cada ocho casos en el estudio realizado por Joly y cols. quienes

encontraron ampollas, erosiones o fragilidad mucosa con despegamiento provocado por el paso del endoscopio.²⁰

Otras mucosas involucradas son la conjuntival, nasal, uretral, genital o rectal. La afección genital o rectal se puede manifestar por dolor o sangrado. Las erosiones pueden afectar vulva, vagina y también cérvix. La afección conjuntival en pénfigo vulgar es muy rara y casi nunca se manifiesta desde el principio, si ocurre puede afectar la córnea o la conjuntiva, la manifestación más frecuente es una conjuntivitis que puede complicarse con úlceras conjuntivales. Cuando la participación de la cornea es más grave se puede producir ocasionalmente ceguera.^{4, 21}

Afección cutánea

Un 10 a 15% de los casos inician en la piel, el involucro puede ser localizado o generalizado y por lo general se produce varias semanas o meses después del inicio de las mucosas. Las lesiones cutáneas tienen predilección por el tronco, ingles, axilas, piel cabelluda, cara y puntos de presión y se caracteriza por ampollas flácidas de contenido claro, que asientan sobre una zona de piel no eritematosa, son frágiles y al romperse dejan erosiones dolorosas, que pueden estar cubiertas por costras. Curan en un tiempo variable y dejan hiperpigmentación posinflamatoria. Por lo general no son pruriginosas.^{1, 4, 5}

El signo de Nikolsky es positivo en las zonas cercanas a las ampollas y a veces en la piel sana (dato de acantólisis activa), consiste en despegamiento de las capas superficiales de la epidermis provocado por la fricción o presión de la piel, tiene una sensibilidad de 38% en la forma directa contra 69% en la forma marginal, y una especificidad de 100 contra 94%, respectivamente.²² Su presencia es difícil de interpretar cuando los pacientes ya han recibido esteroides sistémicos.²³

Otra característica de los pacientes con esta enfermedad es el signo de Asboe-Hansen, que consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente su superficie, aunque tampoco es específica.⁸

Afección ungueal

Las láminas ungueales pueden ser el primer sitio donde se manifieste la enfermedad en 22% de los casos, sobre todo en el primer y segundo dedos de las manos, sin que exista una explicación para esta topografía.^{1,8,24}

Todos los componentes de la uña se pueden afectar y las manifestaciones encontradas son polimorfas. El involucro del área periungueal puede ser responsable de perionixis crónica, pseudogranulomas piógenos y distrofias ungueales múltiples como onicomadesis, onicosquisis y onicolisis. Se ha podido demostrar la presencia de depósitos de anticuerpos interqueratinocitos en la matriz ungueal.⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de pénfigo vulgar se puede realizar con el uso de los 4 principales criterios:

- 1) Hallazgos clínicos
- 2) Histopatología
- 3) Inmunofluorescencia directa
- 4) Inmunofluorescencia indirecta⁵

La toma de biopsia debe ser realizada con cuidado, en el caso de piel, se toma de la lesión mas reciente y perilesional, mientras que en las mucosas debe tomarse de una lesión con borde activo o denudada.^{5,8}

El borde de una ampolla (lesional) es el mejor sitio para analizar con tinción de hematoxilina y eosina y observar la presencia y el nivel de formación de ampollas o acantólisis, el tipo de infiltrado, su densidad y nivel de este, que en conjunto con los resultados de la inmunofluorescencia directa ayudan a hacer el diagnóstico de pénfigo vulgar. Esta biopsia puede ser trasportada en formol.⁵

Las biopsias perilesionales deben ser tomadas a 2cm de las lesiones ampollosas activas estas se toman para IFD y se deben transportar en solución salina normal de forma inmediata para mejores resultados.⁵

Se recomienda tomar para biopsia una lesión muy pequeña (una ampolla en su totalidad) para que la epidermis permanezca unida a la dermis. La biopsia por sacabocado no se recomienda.²⁵

Histopatología

En etapas tempranas, se encuentra edema intercelular en las capas inferiores de la epidermis y acantólisis y en lesiones establecidas se observan ampollas intraepidérmicas por acantólisis a nivel suprabasal.^{1,4,5, 8,24}

La ubicación de estas ampollas se correlaciona con la distribución epidérmica de la desmogleína3 (Dsg3)²⁵

En las primeras etapas del Pénfigo vulgar la acantólisis está ausente; sin embargo la espongiosis eosinofílica o neutrofílica es pronunciada, sin ser esta específica del PV. Posteriormente se presentan vacuolas y pequeñas áreas de acantolisis entre los queratinocitos principalmente en los niveles más bajos de la capa espinosa y en la capa basal, estas confluyen resultando en la aparición de fisuras y ampollas.²⁵

Con el envejecimiento de la lesión, el infiltrado inflamatorio intralesional se compone de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y eosinófilos.²⁵

Las lesiones más antiguas pueden tener varias capas de queratinocitos en la base de la ampolla, debido a la migración y proliferación de estos. Con el tiempo, se pueden observar las llamadas vellosidades.²⁵

Las células acantolíticas son redondas y tienen un citoplasma intensamente eosinófilo, un núcleo picnótico, y un halo perinuclear. Dado que no hay desmosomas en la zona de la membrana basal, los queratinocitos basales permanecen unidos a ella pero divididos lateralmente formando una imagen característica histológica conocida como "filas de lápidas" ²⁵

El techo de la ampolla está compuesto por la capa espinosa, granulosa y córnea, con ausencia de necrosis de queratinocitos. Las ampollas contienen el suero y queratinocitos acantolíticos. La acantólisis con frecuencia implica los anexos.²⁵

En la dermis superior se puede encontrar un infiltrado leve a moderado de predominio perivascular e intersticial constituido por linfocitos, eosinófilos o neutrófilos.

En el caso de la mucosa las lesiones son histológicamente idénticas a los cambios de la piel, pero las ampollas intactas son difíciles de obtener debido a trauma o la masticación, mostrando sólo erosiones o ulceraciones, por lo tanto, la biopsia debe realizarse en el margen de un área denudada. ²⁵

Inmunofluorescencia directa

Es la prueba diagnóstica más sensible y fiable para todas las formas de pénfigo. Si la IFD es negativa hay que cuestionarse el diagnóstico de pénfigo. Examina las mucosas o la piel de los pacientes para demostrar in vivo los depósitos de IgG localizados sobre las superficies celulares de los queratinocitos.^{26, 27}

Puede utilizarse en el seguimiento de los pacientes, pues cuando es positiva puede traducir un riesgo de recaída de 44 a 100%, mientras que cuando es negativa el riesgo disminuye a 13-27%.^{4, 28}

La biopsia para la inmunofluorescencia directa debe tomarse de piel perilesional de mucosa o de piel normal.

En ella se observa depósito de IgG en el espacio intercelular hasta en 90% de los casos, y de C3 en 30 a 50%, en un patrón llamado en “panal de abeja”.²⁸

Inmunofluorescencia indirecta

Es una técnica que se realiza con el suero de los pacientes, para demostrar la presencia de autoanticuerpos IgG circulantes dirigidos contra la membrana de los queratinocitos, se puede realizar sobre la piel humana y también con sustratos como esófago de mono que es más sensible en el caso del pénfigo vulgar (autoanticuerpos antidesmogleina 3), esófago de cobayo que da mejor resultado para el pénfigo foliáceo (autoanticuerpos antidesmogleina 1), lengua de vaca, o esófago de rata.²⁶

Es positiva en 80 a 90% de los casos y puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada o en fase temprana.²⁹

Los títulos de anticuerpos contra desmosomas IgG circulantes varían de acuerdo con la actividad del padecimiento;²⁹ por tanto, pueden utilizarse como marcador de recaída, pues su presencia representa un riesgo de recaída de 57% y su ausencia, de tan sólo 24%.²⁸

Prueba de Tzanck

Es una prueba barata y fácil de realizar en la cual se observan las células acantolíticas características del pénfigo. Tiene sensibilidad de 100%, pero especificidad de apenas 43.4%, y a través de ella no puede determinarse el tipo de pénfigo.^{30, 31}

En la actualidad ya no se realiza puesto que en ningún caso permite diferir la biopsia ni le aporta ningún elemento adicional.³³

Técnica ELISA

Se considera como la prueba más sensible y específica para la detección de anticuerpos circulantes tiene una sensibilidad mayor del 90% y una especificidad del 95%.⁴

Proporciona una evaluación cuantitativa de los niveles de anticuerpos anti-desmogleína. La gravedad de las lesiones de la piel y mucosa oral tiene que ver con los niveles de anticuerpos anti-desmogleína 1 y 3, respectivamente.⁴

Existe una fuerte correlación entre el fenotipo clínico de los pacientes y el reconocimiento de desmogleína 3 y / o desmogleína 1. Los pacientes que presentan de forma exclusiva anticuerpos anti-desmogleína 3 corresponden a los pacientes con PV con lesiones de la mucosa, mientras que pacientes con ambos anticuerpos anti-desmogleína 1 y anti-desmogleína 3 son los que presentan lesiones en piel y mucosas.⁴

También tiene utilidad para vigilar la enfermedad, ya que existe una estrecha correlación entre los valores de anticuerpos anti-desmogleína 1 y el curso de lesiones cutáneas. No así con los valores de Ac anti-desmogleína 3 y las lesiones mucosas ya que no necesariamente son paralelos^{4,8,34}

Inmunoblot

Es una prueba que consiste en estudiar la reactividad del suero frente a los antígenos queratinocíticos. Estos antígenos se extraen de la epidermis humana o animal o de cultivos de queratinocitos., posteriormente se separan según el peso molecular y su punto isoeléctrico por electroforesis en gel de poliacrilamida. Esta preparación antigénica se transfiere por último a una membrana de nitrocelulosa antes de incubarla con el suero en estudio. Si el suero contiene anticuerpos que reconocen un antígeno presente en la membrana, aquellos se unen al antígeno

mientras que el resto se elimina por lavado. La visualización se realiza utilizando un anticuerpo anti-Ig humano marcado. La posición de la banda visualizada permite determinar el peso molecular del antígeno reconocido.³³

En la mayoría de los pacientes con PV se observa un antígeno de 130kDa que corresponde a la Dsg3. Sin embargo en algunos sueros aparece también una banda de 165kDa que corresponde a la Dsg 1.³³

Esta técnica es complicada, costosa y poco disponible, por lo que no se utiliza de primera intención para el diagnóstico de este padecimiento.⁸

Diagnóstico diferencial

Los pacientes a menudo son manejados como si se tratara de otras enfermedades ampollas antes del diagnóstico de pénfigo vulgar. En caso de lesiones orales se debe diferenciar de estomatitis por herpes simple, aftas, liquen plano ampollas, eritema multiforme, pénfigo paraneoplásico y pénfigo cicatricial. En el caso de lesiones cutáneas, los diagnósticos diferenciales se realizan con gran número de enfermedades de diversas etiologías.^{6, 5,25}

Dentro de las enfermedades hereditarias encontramos la Enfermedad de Hailey-Hailey, la incontinencia pigmentaria, y la ictiosis bullosa. En las infecciosas se incluyen las bacterianas como el síndrome de piel escaldada [SSSS], y el impétigo ampollas, virales como (herpes simple, herpes zoster, la varicela, y el

síndrome de mano, pie y boca. Otras misceláneas serían el eccema dishidrótico, ampollas por fricción, hidroa vacciniforme y miliaria cristalina.²⁵

Las enfermedades ampollosas de etiología autoinmune que presentan ampollas intraepidérmicas pénfigo foliáceo (PF), pénfigo herpetiforme (PH), pénfigo IgA, y pénfigo paraneoplásico (PNP).²⁵

Pénfigo foliáceo

Es una enfermedad autoinmune con ampolla intraepidérmica, que clínicamente presenta erosiones, costras y escamas que por lo general se distribuyen en áreas seboreicas, sin involucro de mucosas. Los autoanticuerpos están dirigidos contra Dsg1. La IFD perilesional presenta depósitos intracelulares de IgG y C3, sobre todo en la mitad superior de la epidermis. La IFI es positiva en el 85% de pacientes con PF y detecta depósitos intercelulares de IgG.^{26,35}

Las ampollas son muy superficiales y muy frágiles, por lo que es difícil de obtener una lesión intacta en la biopsia. Los pacientes suelen mostrar erosiones ampollas, histopatológicamente se encuentran ampollas intraepidérmicas dentro de la capa granular y las capas superficiales de la espinosa lo que se correlaciona bien con la distribución intraepidérmica de Dsg1. Las ampollas son de contenido seroso, con queratinocitos acantolíticos y en ocasiones neutrófilos²⁵

La histopatología de pénfigo eritematoso es idéntica a la de PF. Fogo selvagem es una forma endémica de PF en las regiones rurales de América del Sur y Brasil.²⁵

Pénfigo paraneoplásico.

Es una enfermedad ampollosa autoinmune que clínicamente presenta graves erosiones en mucosa y varias lesiones cutáneas que se asemejan a el pénfigo, penfigoide, eritema multiforme, enfermedad injerto contra el huésped o el liquen plano asociado a neoplasias subyacentes, principalmente linfoproliferativas.³⁵

Los autoanticuerpos están dirigidos contra múltiples autoantígenos como desmoplaquina1 (250 kDa), BP230 (230 kDa), periplakina (190 kDa), desmoplaquina 2 (210 kDa), envoplakina (210 kDa), plectina (N500 kDa), y una proteína de 70 kDa que aún no ha sido identificada. Con la técnica de ELISA también detectará autoinmunidad contra Dsg1 y Dsg3.³⁵

La IFD revela depósitos de IgG y C3 en las superficies de los queratinocitos y la zona de la membrana basal. IFI Histopatológicamente, el PNP es una dermatitis de interfaz asociada a queratinocitos necróticos y escasas células acantolíticas. Se han distinguido tres patrones histopatológicos. En el primer patrón, se observa una ampolla intraepidérmica suprabasal acantolítica, como en PV. El segundo patrón muestra una ampolla acantolítica intraepidérmica suprabasal en combinación con degeneración vacuolar de la capa basal y el tercer patrón no característico del PNP, y que se puede observar en otras condiciones

tales como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), exantema, eritema exudativo multiforme (EEM) y el liquen plano, muestra una dermatitis de interfase con epidermis atrofica o ligeramente hiperplásica, degeneración vacuolar de la membrana basal, con hipergranulosis, queratinocitos necróticos, y linfocitos en banda a lo largo del zona basal o de forma individual en la epidermis, con infiltrados de linfocitos casi en forma de banda en la parte superior dermis.

Las moléculas blanco de autoanticuerpos incluyen desmogleína y las proteínas de la familia plaquinas, incluyendo envoplakina, periplakina, plectina, desmoplaquina 1 y 2, BP230 y una proteína de 170 kDa.²⁵

Pénfigo IgA

Se caracteriza por depósitos intercelulares de IgA y clínicamente presenta pústulas en lugar de vesículas o ampollas. En la Histología presenta ampollas intraepidérmicas. Con dos variantes: dermatosis pustulosa subcornea donde la ampolla es subcornea y dermatosis intraepidérmica IgA neutrofílica donde las ampollas se encuentran a nivel de la capa espinosa. En ambas variantes, las ampollas contienen queratinocitos acantolíticos y un número variable de neutrófilos. La epidermis es hiperplásica, con exocitosis neutrofílica. Con infiltrados de linfocitos, neutrófilos y escasos eosinófilos a nivel perivascular e intersticial en la dermis superior. El autoantígeno en la pustulosis subcornea es la Desmocolina 1 la cual se limita a la capa granular y las partes superiores de la espinosa. Mientras

que en la variante neutrofilica intraepidermica los autoantígenos son Dsg1 y Dsg3.

25, 36

Pénfigo herpetiforme

PH es una variante pénfigo con características clínicas similares a la dermatitis herpetiforme, pero que corresponde a un pénfigo normalmente foliáceo, por su histología y su IF.

Esta variante se ha diferenciado principalmente debido a su cuadro clínico, en el que presentan lesiones papulares o vesiculares, eritematosas, pruriginosas, con distribución herpetiforme. Los resultados de la biopsia son variables e inespecíficos. Aunque es frecuente encontrar espongiosis eosinofílica, la espongiosis neutrófilica o espongiosis mixta (neutrofilica-eosinofílica) también se pueden encontrar. Vesículas o pústulas intraepidérmicas de composición variable así como microabscesos de neutrófilos en dermis papilar, son con frecuencia encontrados. Se suelen encontrar Células acantolíticas, pero no siempre son identificadas. A menudo pueden ser necesarias múltiples muestras de biopsia para llegar a la diagnóstico.²⁵

Cuando las lesiones están completamente desarrolladas muestran ampollas intraepidérmicas en la mayoría de los casos a nivel subcorneo. Aunque en ocasiones se pueden encontrar a nivel suprabasal o en la capa espinosa.²⁵

Evolución y pronóstico

La evolución espontánea del pénfigo vulgar es grave por la aparición de complicaciones asociadas a desnutrición y a la ruptura de la barrera cutánea (deshidratación, desnutrición, sobreinfección). La tasa de remisión espontánea a largo plazo es inferior al 20%. La tasa de mortalidad se estima en un 5 a 10%, dependiendo del tipo clínico (menor mortalidad en el pénfigo con predominio en las mucosas) aunque este es más difícil y persistente de las de las lesiones cutáneas debido a los traumatismos y a las infecciones que los acompañan y a la mayor fragilidad de las uniones intercelulares de las mucosas. La principal causa de mortalidad es el resultado de los efectos secundarios de corticosteroides e inmunosupresores en particular, las infecciones graves como septicemia por *S. aureus* que son favorecidas por las altas dosis de corticosteroides que se emplean en pacientes con pénfigo vulgar de tipo recalcitrante.^{4,8, 13, 33}

El curso de la enfermedad se rige por recaídas y exacerbaciones. La mayoría de los pacientes que presenta recaída necesita un tiempo de tratamiento largo, de hasta 10 años o aún más.⁴

Existen cuatro posibles patrones de remisión:

- 1) respuesta rápida con remisión completa y permanente (17% de los pacientes);
- 2) respuesta lenta con remisiones parciales e intermitentes y recaídas de menor intensidad a las del cuadro inicial (37%);
- 3) respuesta intermitente (35%) y
- 4) resistencia al tratamiento (10%).^{1,8,37}

Planteamiento del problema

El pénfigo vulgar es el tipo más común de pénfigo con una incidencia baja, alrededor de 0.1 a 0.5 nuevos casos por 100,000 habitantes por año es una enfermedad ampollosa autoinmune, era invariablemente fatal como consecuencia de las infecciones hasta mediados del siglo veinte con la introducción de corticoterapia inmunosupresora con lo cual se redujo dramáticamente la tasa de mortalidad de esta enfermedad, con lo que se ha transformado en una enfermedad crónica más que fatal, por lo tanto contribuyendo hacia un incremento en su prevalencia. Así mismo, debido a su relativa rareza, el impacto del pénfigo vulgar en los pacientes afectados es devastador.

Aun con los diferentes fármacos inmuno-supresivos que existen actualmente, la mortalidad asociada a pénfigo vulgar ha alcanzado a ser tan alta como 10% de todos los casos, una proporción considerable relacionada con el tratamiento per se. Por lo tanto, el conocimiento de cómo evaluar correctamente la extensión y la severidad del pénfigo vulgar en cada caso individual es fundamental para el éxito o fallo del tratamiento.

Hasta el momento existen propuestas para la evaluación del índice de severidad de pénfigo vulgar, sin que exista alguna validada.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la confiabilidad de la versión en español de los instrumentos con validez de apariencia y contenido que han sido propuestos para evaluar la gravedad del pénfigo vulgar en adultos?

Hipótesis

Considerando un intervalo de confianza de 95%, la proporción de desacuerdo entre evaluadores será al menos de 5% entre cada categoría (pénfigo leve, moderado o severo) de los instrumentos seleccionados por su validez de apariencia y contenido.

Justificación

El pénfigo vulgar es el tipo más común de pénfigo con una incidencia de 0.1 a 0.5 nuevos casos por 100,000 habitantes por año la cual con la introducción de corticoterapia inmunosupresora se a transformado en una enfermedad crónica contribuyendo hacia un incremento en su prevalencia. Y dado que es una enfermedad poco frecuente, el impacto de este en los pacientes afectados es devastador.

Aun con los diferentes fármacos inmunosupresores que existen actualmente, la mortalidad asociada a pénfigo vulgar ha alcanzado a ser tan alta como 15%. Por lo tanto, el conocimiento de cómo evaluar correctamente la extensión y la severidad del pénfigo vulgar en cada caso individual es fundamental para el éxito o fallo del tratamiento.

Objetivos

Objetivo General

- a) Determinar la confiabilidad de los instrumentos propuestos en la literatura médica, para clasificar a los adultos con pénfigo vulgar en función de su gravedad

Objetivos específicos

- a) Identificar y seleccionar los instrumentos que posean validez de apariencia y contenido.
- a) Obtener la equivalencia lingüística de los instrumentos seleccionados
- b) Determinar la concordancia y/o correlación entre observadores de cada uno de los instrumentos seleccionados
- c) Analizar la relación entre la clasificación de gravedad obtenida con cada uno de los instrumentos y el tratamiento instituido

Material y métodos

Diseño:

Estudio de concordancia

Población de estudio:

Pacientes que acudan a consulta externa de la clínica de ampollas del centro dermatológico Dr Ladislao de la Pascua de primera vez o subsecuentes con diagnóstico clínico e histopatológico de pénfigo vulgar.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de pénfigo vulgar, confirmado por histología, de primera vez o subsecuentes, estén o no bajo tratamiento, que acudan a la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Criterios de exclusión

Pacientes que no acepten participar en el estudio

Pacientes con biopsia no concluyente o con cuadro clínico no característico

Primera fase: Selección de instrumentos, validación teórica y equivalencia lingüística

- a) Protocolo de búsqueda de evidencias bibliográficas de instrumentos para graduar la gravedad del pénfigo vulgar
- b) Selección de instrumentos con base en la validez de apariencia y contenido
- c) Equivalencia lingüística de instrumentos seleccionados (traducción y retrotraducción)

Segunda fase: Evaluación de la confiabilidad entre observadores

Lugar y tiempo: Centro dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Durante los meses de mayo-julio del año 2012.

Tamaño de muestra y muestreo

No aplica. Se incluirán a todos los pacientes que acudan a consulta externa de la clínica de ampollas del centro dermatológico Pascua con diagnóstico de pénfigo vulgar en el periodo comprendido entre los meses de mayo, junio y julio

Definición de las variables de estudio

	Definición conceptual	Definición operativa	Unidad de medición:	Escala de medición
Edad	Tiempo que una persona a vivido desde el nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Años	Razon
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Masculino Femenino	Nominal dicotómico
Escala ISMIPV	Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris	Se compone de 4 dominios: ponderando por número de ampollas o ulceras secundarias a ampollas, tamaño de las mismas, presencia o ausencia de signo de nikolsky.....número de mucosas afectadas	Puntaje de 0 a 100. define la gravedad. Clase I: 5 a 30 puntos Clase II: 35 a 65 puntos Clase III 70 a 100 puntos.	Intervalo
Escala ABSIS	Escala de intensidad de enfermedades cutáneas ampollosas autoinmunes	Se compone de 3 dominios: ponderado por el área de superficie corporal afectada multiplicada por un factor establecido, la extensión del involucro de la mucosa oral y la severidad de esta	0 a 206 puntos	Intervalo
Escala PDAI	The Pemphigus Disease Area Index	Se compone de 5 dominios que evalúan las lesiones activas y residuales cutáneas, en piel cabelluda y activas en mucosas.	0 a 265 puntos	Intervalo

Descripción General del Estudio

Se realizará una búsqueda sistemática de la literatura científica en las principales bases de datos de artículos médicos guiada con palabras claves para estudios de validación de instrumentos propuestos para clasificar a los pacientes con péñfigo vulgar de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.

Mediante consenso nominal repetido se analizarán los instrumentos identificados, se registrarán fortalezas y debilidades. Se eliminarán aquellos que sean equivalentes o que carezcan de validez de apariencia y contenido. Para determinar la validez de los instrumentos seleccionados se realizará consenso nominal de al menos 3 expertos (acuerdo mínimo de 2 de 3) donde certificarán y registrarán el argumento para determinar que cada instrumento seleccionado “aparentemente es capaz de clasificar a los pacientes por gravedad del péñfigo vulgar” y de los instrumentos eliminados el argumento que determina que no son validos para este fin. Al mismo tiempo se determinará la validez de contenido también con un acuerdo de al menos 2 de 3 certificando en cada instrumento si contiene las variables mínimas necesarias para lograr clasificar a los pacientes en función de su gravedad (“no omita variables ni incluye variables innecesarias”) . Se calificará cada uno de los instrumentos con 90 a 100% si contiene todos los elementos nombrándose como “valido”, 70 a 89% “parcialmente valido” y menos de 70% “no valido” en cada caso registrará el argumento que utilizó para calificar su decisión.

Se determinará como instrumento válido en apariencia y contenido aquel que logre un acuerdo mínimo de 2 de 3 expertos como válido o parcialmente válido, el resto serán eliminados. Los instrumentos seleccionados serán traducidos y retraducidos total o parcialmente de acuerdo al tipo de variables que contengan para lograr la equivalencia lingüística.

Con los instrumentos validados en apariencia y contenido y con equivalencia lingüística se procederá a la estandarización de los médicos residentes que realizarán las mediciones. Mediante prueba piloto se establecerá la validez de las mediciones comparando los resultados de aplicar cada uno de los instrumentos por un experto en enfermedades ampollasas (definido como especialista en dermatología con 20 años de experiencia) con los resultados obtenidos por la aplicación de los mismos instrumentos en forma concomitante pero independiente de los 2 residentes. Cada prueba piloto se realizará con 10 pacientes hasta alcanzar una concordancia con el experto de al menos 60%

Para determinar la confiabilidad los instrumentos seleccionados se aplicaran a los pacientes que cumplan criterios de selección para el estudio de concordancia. El orden de aplicación de los cuestionarios se definirá mediante una secuencia aleatoria prediseñada. Los 2 observadores estandarizados (residentes) aplicaran los cuestionarios en forma concomitante pero independiente

PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Plan de análisis estadístico

Se hará uso del SPSS, para la captura y análisis de los datos.

Los resultados serán presentados por medio de porcentajes, tablas de contingencia, gráficas de barra y pastel.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Consentimiento Informado

Se hará firmar el consentimiento informado (anexo 1), previa explicación del riesgo mínimo al que se someterán, a los pacientes que acepten ingresar al protocolo, ya que se les efectuará una toma de biopsia de lesión así como una exploración física detallada sin ninguna otra intervención.

Mediadas de seguridad para los sujetos de estudio

Antisepsia y asepsia en sitio de toma de biopsia

Uso de material estéril y desechable

Medidas de seguridad para los investigadores e personal participante

Uso de guantes

Uso de equipo quirúrgico estéril para toma de biopsia

Recursos Humanos

Investigador principal: Dra. Marisela Valencia Alvarez .

Centro dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Residente 3o año.

Investigador responsable CDP: Dra. Josefina de Peña Ortiz

Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Jefa de la clínica de ampollas.

Asesor metodológico: Dra. Ma. Luisa Peralta Pedrero

- Pacientes del CDP

Recursos Materiales

Consultorio médico del CDP

Cámara digital sony de 10 megapixeles

Computadora con programa Exel, Windows, SPSS para análisis estadístico

Calculadora manual

Pluma

Hojas de papel Bond tamaño carta

Recursos Físicos

Área de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua

Laboratorio de histopatología

Financiamiento

Autofinanciado

RESULTADOS

Primera fase: Adaptación transcultural de instrumentos de medición.

Se utilizaron las siguientes palabras clave: Autoimmune Bullous Skin Disorder Intesity Score, Pemphigus Vulgaris

Como resultado del protocolo de búsqueda en las bases de datos de MEDLINE, Tripdatabase, clearinghouse, OVID, MD consult, donde se obtuvieron 16 artículos cuya descripción y análisis de las escalas encontradas se comenta a continuación:

ABSISI (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intesity Score) fue desarrollado por Absis Pfütze et al. en el año 2007 en la cual se incluyen 2 criterios clínicos que son el área de superficie corporal (BSA) afectada y el tipo de lesión en la piel. Con una puntuación de 0 a 206. con 150 puntos para la participación de la piel, 11 puntos para la participación de la vía oral, y 45 puntos para el malestar subjetivo. En el cual extensión de las lesiones cutáneas son evaluadas por la “regla de nueve”. Definida por áreas iguales a 9% o a múltiplos de 9% del la superficie corporal total (SCT); la palma de la mano del paciente (y áreas de tamaño equivalente) se usaron como 1% de SCT. La extensión de la SCT (en porcentaje) es multiplicada por un factor fortalecido que fue definido como 1.5 para lesiones erosivas, exudativas, ampollas y/o signo de Nikolsky positivo; 1 para erosiones, lesiones secas y 0.5 por lesiones reepitelizadas (excluyendo eritema post-inflamatorio y/o

hiperpigmentación). Siendo tomada la apariencia más dominante de las lesiones. Para la evaluación del involucro de la mucosa oral se emplean 2 puntajes separados que permiten la evaluación tanto de la extensión como la severidad de las lesiones orales. El primer puntaje de mucosa es obtenido por la evaluación de 11 diferentes sitios anatómicos: mucosa gingival superior e inferior, mucosa de labio superior e inferior, mucosa bucal izquierda y derecha, lengua, piso de la boca, paladar duro y blando y la faringe. La presencia o ausencia de cualquier lesión en todos estos sitios se califica como 1 o 0, respectivamente, resultando en un puntaje total, que varía de 0 (ninguna lesión) a 11 (máxima extensión). El segundo puntaje de mucosa está basado en la evaluación de la severidad de los síntomas con diferentes alimentos de consistencia líquida y sólida evaluando su capacidad para producir dolor o sangrado de la siguiente forma: 1 punto si el dolor o sangrado siempre ocurren; 0.5 puntos si el dolor o sangrado ocurren algunas veces; y 0 puntos si el paciente nunca experimenta problemas durante el último periodo de observación. Si un alimento en particular no puede ser ingerido para nada, ese alimento y todos los enlistados debajo son evaluados con 1 punto. El puntaje se calcula después multiplicando cada punto con un valor específico de comida y añadiendo los productos, el total varía de 0 (no síntomas) a 45 (síntomas severos) . El puntaje total de mucosa oral se describe después como 0-11/0-45, con el primer puntaje representando la extensión y el segundo describiendo la severidad.^{15,38}

El instrumento PDAI fue resultado de un consenso internacional (Murrell et al, 2008). Utilizando las puntuaciones más altas para referirse a la enfermedad que empeora, tiene una puntuación que va de 0 a 263, con 250 puntos que representan actividad de la enfermedad (120 puntos para la actividad de la piel, 10 puntos por la actividad de la piel cabelluda, y 120 puntos para la actividad en mucosa y 13 puntos que representa la lesión post enfermedad).

La herramienta examina cada área, con el puntaje asignado a cada región anatómica en función del número y tamaño de las lesiones en esa región.

La piel, la piel cabelluda y la mucosa se califican por separado, y hay un componente incorporado que es la lesión residual en las zonas afectadas por el pénfigo, como la hiperpigmentación o eritema postinflamatorios, sin presencia de lesiones primarias. Se califica una región anatómica con un 1 (1-3 lesiones, ninguna mayor de 2 cm), y también registra el número de lesiones en ese sitio, van de uno a tres lesiones.³⁸.

Existe una escala propuesta por Ikeda y colaboradores donde lo estadifican como leve, moderado y severo de acuerdo con el puntaje obtenido según los siguientes parámetros: 1) porcentaje de área afectada en relación con la superficie cutánea total; 2) signo de Nikolsky; 3) número de lesiones nuevas por día, y 4) el porcentaje de lesiones Orales. Siendo leve si hay una puntuación menor de 5, moderado con 5 a 7 puntos y severo mayor de 7 puntos.⁹ El signo de Nikolsky solo es positivo o negativo.

Darouti y colaboradores sólo se basan en el porcentaje de superficie corporal afectada y lo clasifican en leve cuando la superficie corporal afectada es menor de 30%, moderado, entre 30 y 60%, y severo, cuando es mayor de 60%.¹¹

Marcano y cols. En un estudio realizado en Caracas Venezuela en el 2007 evaluaron el Grado de Severidad tomando en cuenta el número de regiones afectadas de la superficie corporal:

Piel: leve: 1-2 regiones. Moderada: 3-5 regiones. Grave: 6 o más regiones.

Mucosas: leve: 1 mucosa. Moderado: 2-3 mucosas Grave: 4 mucosas.

Piel leve + mucosas leve = moderado.

Piel moderado + mucosa leve = grave.³⁹

En las ultimas 2 clasificaciones donde se evalúa como moderado el involucro leve de piel más leve de mucosas y como grave el involucro moderado de piel y mucosas leve, deja fuera el involucro grave de piel y de mucosas moderado y grave.

Reder y cols. Proponen un puntaje clínico basado en la evaluación de 4 diferentes tópicos. Como son: El numero de ampollas o erosiones donde una ampolla ha estado previamente: (Incluye ampollas que ya se han roto). Siendo excluidas las áreas de pigmentación residual postinflamatoria asignando un puntaje de 0 a 25.

El tamaño de las ampollas y erosiones: solo las lesiones visiblemente más grande son tomadas en consideración, el diámetro mayor el cual debe ser medido e incluido en el puntaje, si el paciente tiene más de 20% de su área corporal

cubierta por ampollas enteras o rotas, esto también se refleja en el puntaje. El puntaje es de 0 a 25.

Signo de Nikolsky: Este punto recibe un puntaje si el signo de Nikolsky o el signo de Ashoe-Hansen es positivo, ambos siendo indicativos de enfermedad activa. El puntaje varía de 0 a 25. Involucro de una membrana mucosa y sepsis: siendo consideradas membranas mucosas: ojos, nariz, oídos, boca, ano y genitales externos. El número de lesiones en cada uno de estos sitios no es importante, por ejemplo: si el sitio está afectado en si, esto cuenta como un sitio de afectación de membrana mucosa al añadir el puntaje. En este punto y para el propósito del cálculo del puntaje, solo las restricciones persistentes y/o intensas hacia el sitio de la membrana mucosa son consideradas como repercusiones severas funcionales. Ejemplos: sinequias conjuntivales; la inhabilidad del paciente de alimentarse por sí solo y una pérdida ponderal mayor de 10% desde que inicio con la afectación en la mucosa; estenosis de los orificios naturales; infecciones de las membranas mucosas con sepsis. Los pacientes con sepsis debido a infecciones de la piel también reciben un puntaje máximo en este punto, aun cuando no tengan involucro mucoso evidente. El puntaje va de 0 a 30.

El puntaje total del ISMIPV es el resultado de la suma de los puntos otorgados en estos 4 puntos señalados y varía desde 0 a 100 puntos, agrupados en intervalos de 5 puntos (puntajes posibles: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100). Proponiendo la siguiente clasificación:

Clase I: ISMIPV puntajes de 5 a 30.

Clase II: ISMIPV puntajes de 35 a 65.

Clase III: ISMIPV puntaje de 70 a 100. ²

Otra escala de medición es la empleada en el estudio realizado por Mahajan y colaboradores donde se evalúa la gravedad como leve (1 +), moderada (2 +), severa (3 +) y extenso (4 +) basado en el grado de afectación cutánea y mucosa, el porcentaje de superficie corporal involucrada y de la gravedad de los síntomas.

40, 41

PGA (Evaluación Global Médica) Es una escala análoga visual con una puntuación mayor de 10. La cual va desde 0, que es el perfecto estado de salud a 10, que es la peor condición imaginable de la piel. Este sistema de puntuación permite a los médicos evaluar la tasa de actividad por la impresión general del paciente y su uso ha sido validado en el estudio de la psoriasis (Langley y Ellis, 2004), utilizándose también en estudios de pacientes con linfoma cutáneo (Heald et al, 2003), eczema (Guzzo et al, 1991), dermatomiositis (Hundley et al, 2006), y otras dermatosis inflamatorias. Dado que no existe un instrumento estándar de oro para evaluar la actividad de la enfermedad de pénfigo, se utilizó el PGA. ³⁸

Body Surface affected (BSA): Hay una participación de la regla de Wallace de los nueve, La cual puede de primera instancia, dar un parámetro de evaluación y calificación de la gravedad del pénfigo.

Siendo este uno de los primeros sistemas de puntuación ideado para el pénfigo. A pesar de que atiende a BSA y el número de lesiones, la descripción de la

gravedad es subjetivo y la cuantificación de las lesiones no incorporan el tamaño, por lo que es una herramienta que evalúa de forma imprecisa la actividad de la enfermedad.^{41, 42}

PAAS Fue uno de los primeros parámetros empleados para medir la actividad de la enfermedad. Divide el cuerpo en cuatro regiones (cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores) y a cada división se le asigna un puntaje basado en el número de ampollas nuevas, ampliación de las ampollas, y la presencia del signo de Nikolsky; luego se multiplica por el área afectada y un índice, sumándose los cuatro resultados. A los pacientes con afectación de la mucosa también se les asigna una puntuación sumando el número de las mucosas involucradas para una puntuación final de la gravedad. Tiene la ventaja de evaluar las lesiones cutáneas y de mucosas por separado. Por otra parte, se emplea el signo de Nikolsky, el cual es un marcador sensible, pero no necesariamente específico de actividad de la enfermedad. Sin embargo, el sistema estaba limitado por el hecho de que los resultados fueron ponderados en gran medida por el área de afectación de la piel y la imposibilidad de detectar pequeños cambios en la actividad de la enfermedad. Por otra parte, la herramienta no era verdaderamente objetiva como la gravedad fue evaluada con las variables de calificación "leve" "Moderado" y "grave" depende del criterio del usuario,²⁵

Cuadro de análisis (Anexo 2)

b) Resultados de la selección en función de validez de apariencia y contenido

Mediante el consenso nominal de los 3 expertos que se nombran a continuación Dra. Josefina de Peña Ortiz. Formación académica: Dermatóloga Egresada de la UNAM. Jefe de Clínica de enfermedades ampollosas del CDP. Con 22 años de experiencia en el manejo de pénfigo vulgar.

Dra. Maria Teresa Zambrano Díaz. Formación académica: Dermatóloga Egresada de la UNAM. Fundadora y ex-jefa de la clínica de enfermedades ampollosas del CDP. Con 30 años de experiencia en el manejo pénfigo vulgar.

Dra Myrna Rodriguez Acar Formación académica: Dermatóloga y dermatoncologa Egresada de la UNAM. Jefa de consulta externa del CDP con 14 años de experiencia en el manejo de pénfigo vulgar.

Fueron seleccionadas 3 escalas que aparentemente son capaz de clasificar a los pacientes por gravedad del pénfigo, con un acuerdo de los 3 que dichas escalas contenían validez de contenido con las variables mínimas necesarias para lograr clasificar a los pacientes en función de su gravedad (“no omita variables ni incluye variables innecesarias”). Dichos instrumentos validados fueron el ABSIS, PDAI y el ISMIPV. (Anexo 3)

c) Resultados de la equivalencia lingüística

Los 3 instrumentos seleccionados fueron traducidos en su totalidad para lograr la equivalencia lingüística por 2 traductores

Traductor 1: Lic. Diana Castañeda Gameros. MSc. Nutrition, Physical Activity and Public Health. University of Bristol. IELTS Puntaje 8.0.

Traductor 2. Dr Fernando Ayala Valenzuela Neurologo pediatra. Toefl 620 puntos.

(anexo 4: traducciones)

Fase 2.-

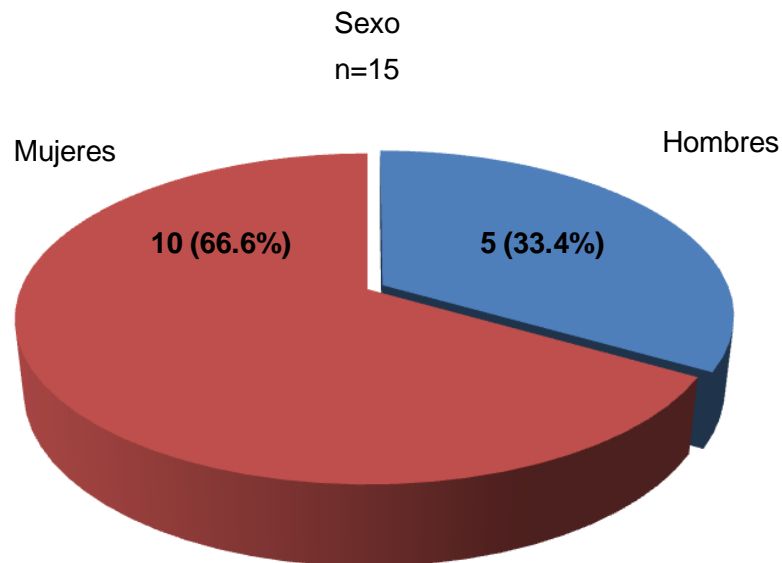
Estandarización con el experto: se capacitó a 2 residentes durante 20 días para la aplicación de las escalas seleccionadas, en un total de 10 pacientes calificados por el experto en presencia de los encuestadores y hasta conseguir un acuerdo mínimo del 60%

Fase 3

Aplicación de los instrumentos de medición (concordancia entre observadores)

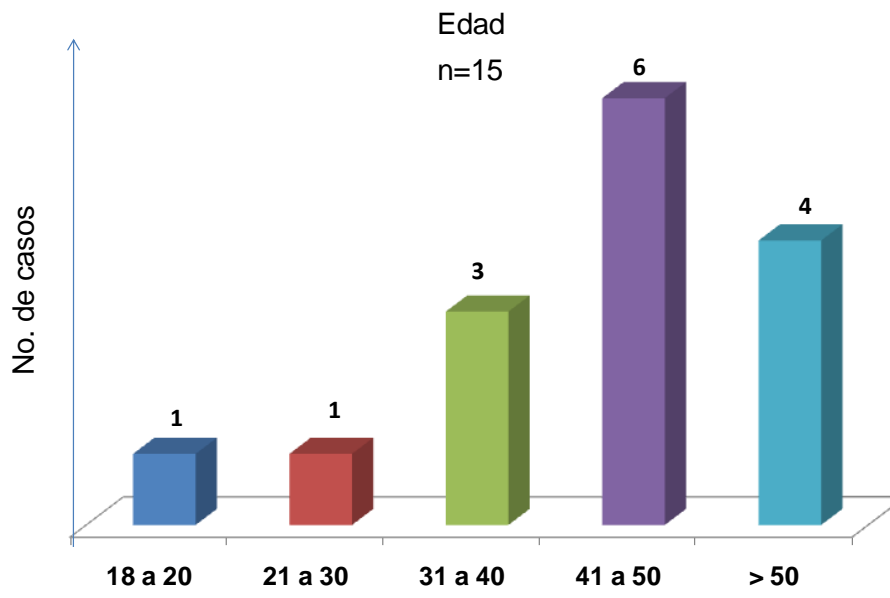
De los meses abril-junio acudieron a consulta 48 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar, de los cuales no presentaban actividad y no llenaban criterios de selección 33, por lo que se incluyeron en el estudio 15 pacientes.

Los dos observadores previamente estandarizados aplicaron los 3 instrumentos validados en forma simultánea pero independiente a 15 pacientes que fueron incluidos en el estudio. La edad promedio de los pacientes fue 45 ± 16 (mínima 18 y máxima 85) años, en su mayoría mujeres. (Figuras 1 y 2).



Fuente: Clínica de Ampollas del CDP

Figura. 1 Distribución con base en sexo de asignación de los pacientes que participaron en la evaluación de la consistencia de los instrumentos para medir la gravedad de pénfigo



Fuente: Clínica de Ampollas del CDP

Figura 2. Distribución con base en la edad de los pacientes que participaron en la evaluación de la consistencia de los instrumentos para medir la gravedad de pénfigo

Instrumento

Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV)

La puntuación mínima y máxima total observada fue de 15 y 80 respectivamente, sin presentar variación entre observadores, con una promedio de 45 y 42 para observador 1 y 2 respectivamente. Sobre un total de 100 puntos.(Grafica 1) La subpuntuación del número de ampollas del observador 1 varío de 5-25 (promedio 13.67) y observador 2: 5-25 (promedio 18) . sobre un total de 25 puntos (Grafica 2) la subpuntuación del tamaño de las ampollas del observador 1 varío de 5-25 (promedio 12) y observador 2, 5-25 (promedio 8.7) . sobre un total de 25 puntos (Grafica 3). La subpuntuación para la presencia del signo de Nikolsky o Asboe-Hansen varío de 0 – 20, promedio 12.7 para observador 1 y promedio 9.3 para observador 2 sobre un total de 20 puntos (Grafica 4) y la subpuntuación de involucro de mucosas y-o sepsis varío de 0-30 sobre un total de 30 puntos, con una promedio de 9. (cuadro 1) (Grafica 5) No se observaron diferencias en la puntuación total del instrumento entre observadores, se obtuvo un coeficiente de correlación y significancia alto. El mayor coeficiente de correlación se obtuvo en el número de ampollas o úlceras secundarias a ampollas así como en el puntaje total. y el menor coeficiente de correlación se observó el tamaño de las ampollas o úlceras secundarias a ampollas.(cuadro 2). Si es consistente y reproducible. Con respecto a la concordancia entre observadores con el instrumento ISMIPV se logra una muy buena concordancia en cuanto a su clasificación de severidad. (cuadro 3 y 4) (Figura 3)

Instrumento ISMIPV.

Cuadro 1. Puntuaciones obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar

	Número de ampollas o úlceras secundarias a ampollas		Tamaño de las ampollas o úlceras secundarias a ampollas		Signo de Nikolsky y/o Signo de Asboe-Hansen		Involucro de mucosas y/o Sepsis		Totales	
	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2
Mínimo	-									
Máximo	5-25	5-50	5-50	5-25	0 -20	0 -20	0 - 30	0 – 30	15 - 80	15 - 80
Promedio	13.67	18.00	12.00	8.67	12.67	9.33	9.33	8.67	44.67	42.00
DS	8.76	11.92	11.77	5.50	9.61	10.33	11.00	9.15	22.56	20.68
Asimetría	0.29	1.28	2.78	2.10	-0.46	0.15	0.89	0.94	0.30	0.75
Curtosis	-1.84	2.53	8.41	5.15	-2.09	-2.31	-0.44	0.52	-1.49	-0.47

Cuadro 2. Puntuaciones obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar

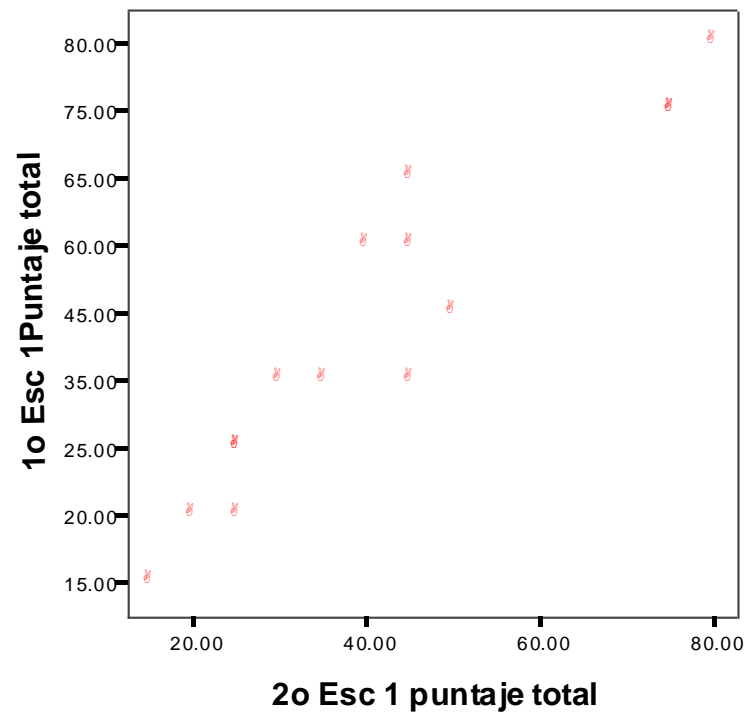
Criterio	Puntuación Mínimo-Máximo		Coeficiente de correlación*	Promedio de puntuación (DS) Obs1/Obs2		Comparación de medias**
	Observador uno	Observador Dos		Observador uno	Observador dos	
Número de ampollas o ulceras secundarias a ampollas	5-25	5-50	0.91(0.00)	13.67 ± 8.76	18.0 ± 11.92	1.46(0.16)
Tamaño de ampollas o de ulceras secundarias a ampollas	5-50	5-25	0.23 (0.39)	12.0 +11.77	8.67 + 5.50	1.09(0.29)
Signo Nikolsky y/o Sx de Asboe-Hansen	0-20	0-20	0.75(0.00)	12.67 + 9.61	9.33 +10.33	1.46 (0.16)
Involucro de mucosas y/o Sepsis	0-30	0-30	0.84(0.00)	9.33 +11.0	8.67 +9.15	0.43 (0.67)
Total	15-80	15-80	0.92(0.00)	44.67+22.56	42.0+20.68	1.16(0.26)

*Coeficiente de correlación Person, (p) significancia estadística

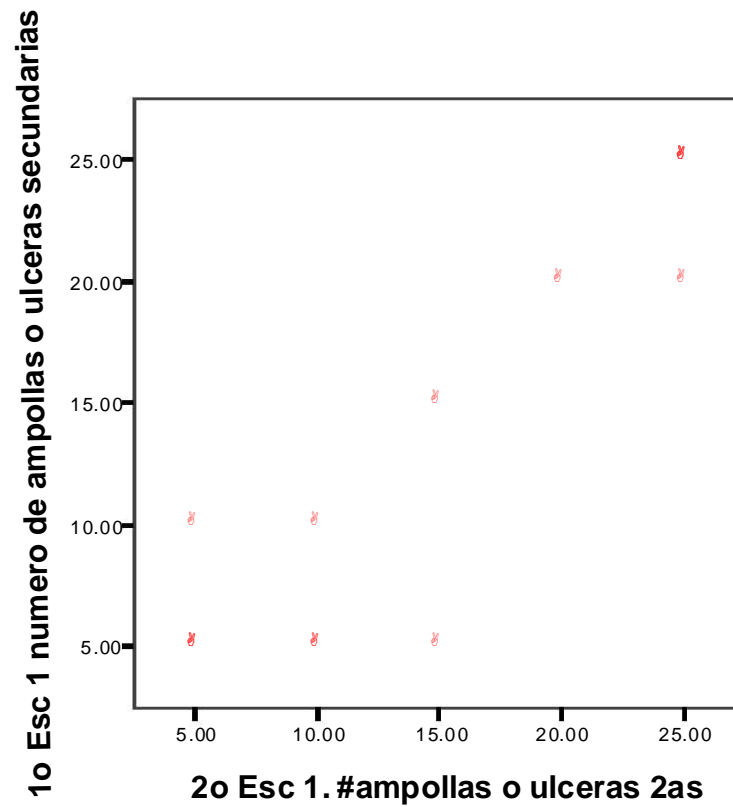
**T de student

Fuente: servicio clínica de ampollas del cdp

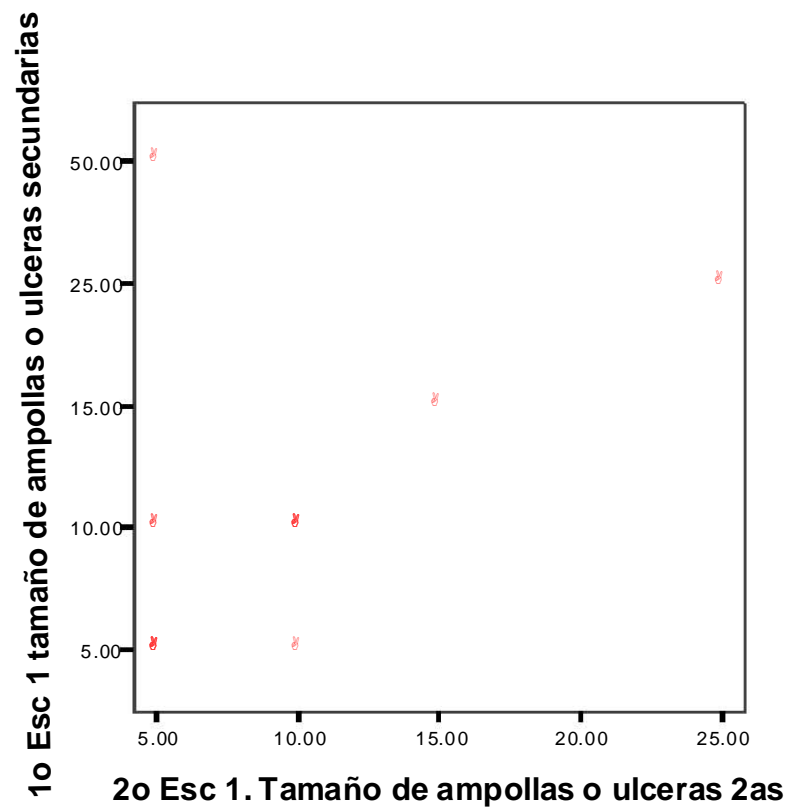
Grafica 1. Puntuaciones totales obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



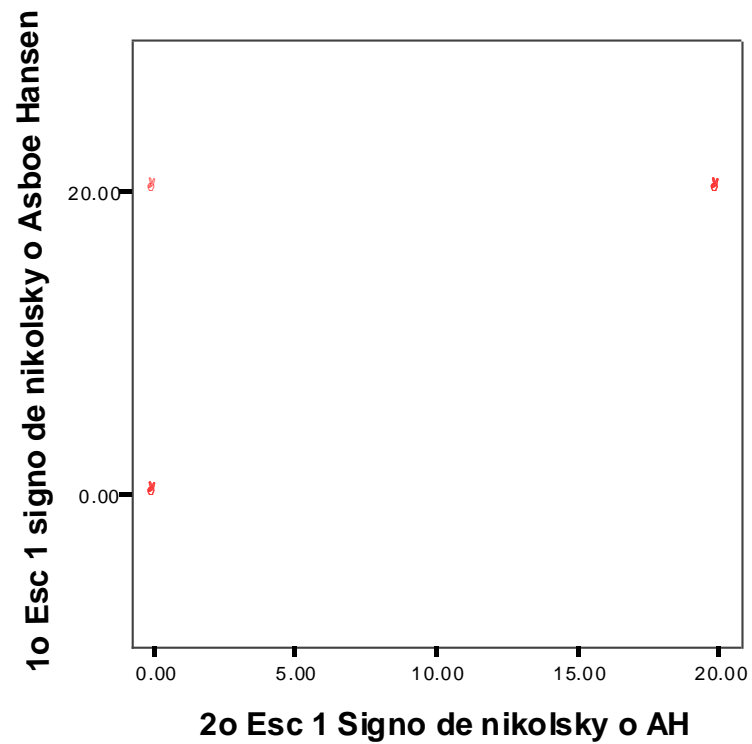
Grafica 2 Numero de ampollas o ulceras secundarias a ampollas obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



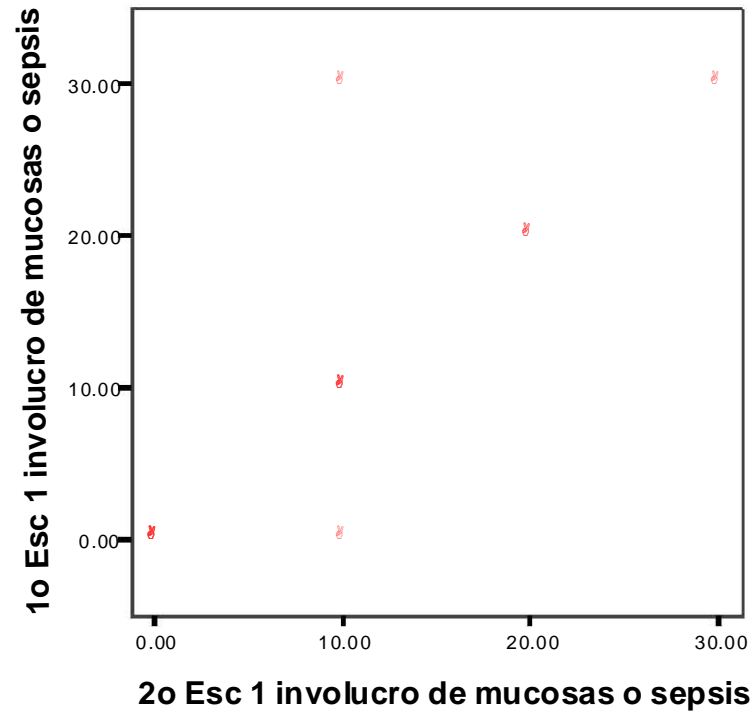
Grafica 3 Tamaño de ampollas o ulceras secundarias a ampollas obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Grafica 4 Evaluación de la presencia de signo de Nikolsky y/o Asboe-Hansen por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Grafica 5 Evaluación del involucro de mucosas y/o sepsis por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



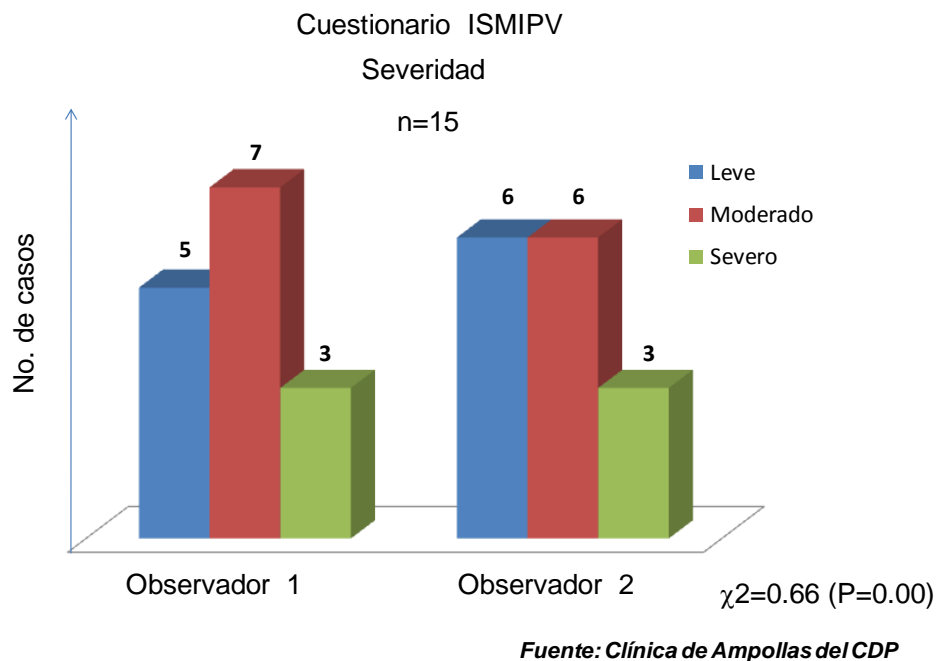
Cuadro 3. Grado de acuerdo entre observadores para clasificar como leve, moderado y severo 15 pacientes con pénfigo vulgar con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV)

Clasificación	Acuerdo observado	Acuerdo esperado	Kappa	Error estandar	IC 95%		Estadístico Z	P
Leve= 5-30 puntos	0.66	0.10	0.62	0.12	0.37	0.87	7.36	0.0000
Moderado=35-65 puntos								
Severo=70-100 puntos								

Cuadro 4 Grado de severidad obtenido con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV)

Severidad	Observado 1 n=15	Observado 2 n=15
Leve	5	6
Moderado	7	6
Severo	3	3

Figura 3 Grado de severidad obtenido con la versión en español del instrumento Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Instrumento Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS)

Con puntuaciones totales entre 1 – 63, promedio 20.92 para observador 1 y 0.5 – 62, promedio 19.37 para observador 2 sobre un total de 206 puntos (Grafica 6). La subpuntuacion del involucro cutáneo vario de 1-37.5 (promedio 9.52) y 0.5-37.5 (promedio 8.7) para observador 1 y 2 respectivamente. De una puntuación posible de 150. (Grafica 7) La subpuntuación de la extensión del involucro oral en el evaluador 1 vario de 0-10, promedio 4.6 y en el evaluador 2 entre 0-9 (promedio 4.13) de un puntaje total de 11 (Grafica 8) y en cuanto a la severidad del involucro oral vario de 0-29 (promedio 6.73) para el evaluador 1 y 0-23.5 (promedio 4.13) para el evaluador 2. de un puntaje máximo de 45. (Grafica 9)(Cuadro 5) No se observaron diferencias significativas en la puntuación total del instrumento entre observadores, presentando en general un coeficiente de correlación fuerte (Cuadro 6)

Cuadro 5. Puntuaciones obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar.

	Porcentaje de superficie corporal afectada y lesiones		Extensión del Involucro de mucosa oral		Severidad del Involucro de mucosa oral		Puntaje total	
	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2
Mínimo	-							
Máximo	1 – 37.5	0.5 – 37.5	0 – 10	0 - 9	0 – 29.5	0 -23.5	1 - 63	0.5 - 62
Promedio	9.52	8.70	4.67	4.13	6.73	6.53	20.92	19.37
DS	11.11	10.88	4.32	3.70	8.29	7.57	18.91	18.37
Asimetría	1.69	1.81	0.02	-0.13	1.62	1.06	1.18	1.30
Curtosis	2.13	2.60	-1.87	-1.94	3.03	0.20	0.94	1.26

Cuadro 6. Puntuaciones obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar.

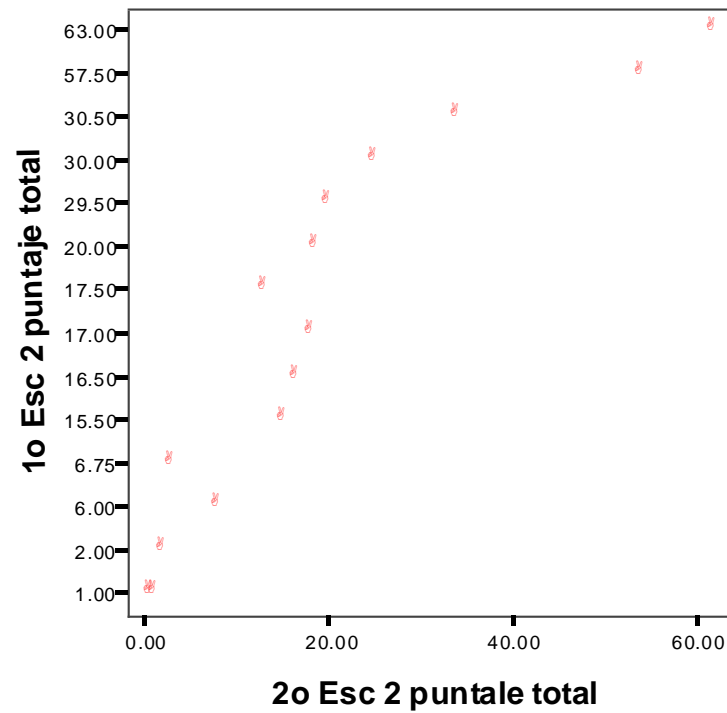
	Puntuación Mínimo-Máximo		Coeficiente de correlación	Promedio de puntuación (DS)		Comparacion de medias
	Obs1	Obs 2	Estadístico (p)	Obs1	Obs2	Estadístico (p)
Porcentaje de superficie corporal afectada y lesiones	1-37.5	0.5-37.5	0.96(0.00)	9.52+11.11	8.70+10.88	1.08(0.29)
Extensión del involucro de mucosa oral	0-10	0-9	0.98(0.00)	4.67+4.32	4.13+3.70	2.0(0.056)
Severidad del involucro de la mucosa oral	0-29.5	0-23.5	0.97(0.00)	6.73+8.29	6.53+7.57	0.38(0.70)
Total	1-63	0.5-62	0.98(0.00)	20.92+18.91	19.37+18.3	1.85(0.08)

*Coeficiente de correlación Person, (p) significancia estadística

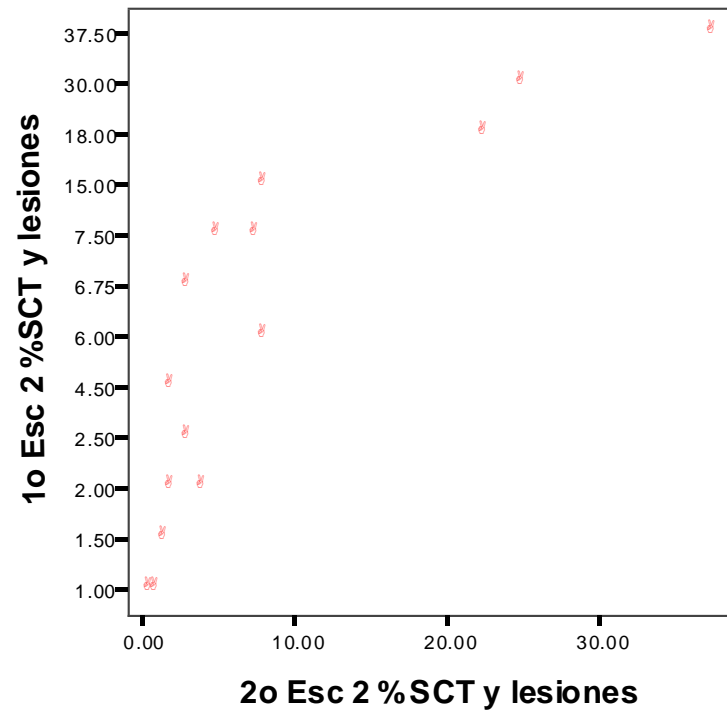
**T de student

Fuente: servicio clínica de ampollas del cdp

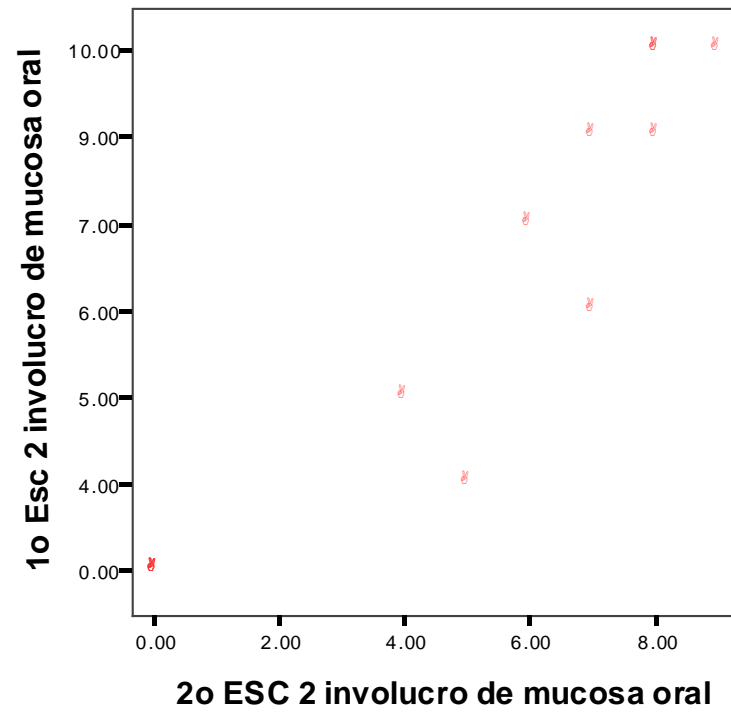
Grafica 6 Puntuaciones totales obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



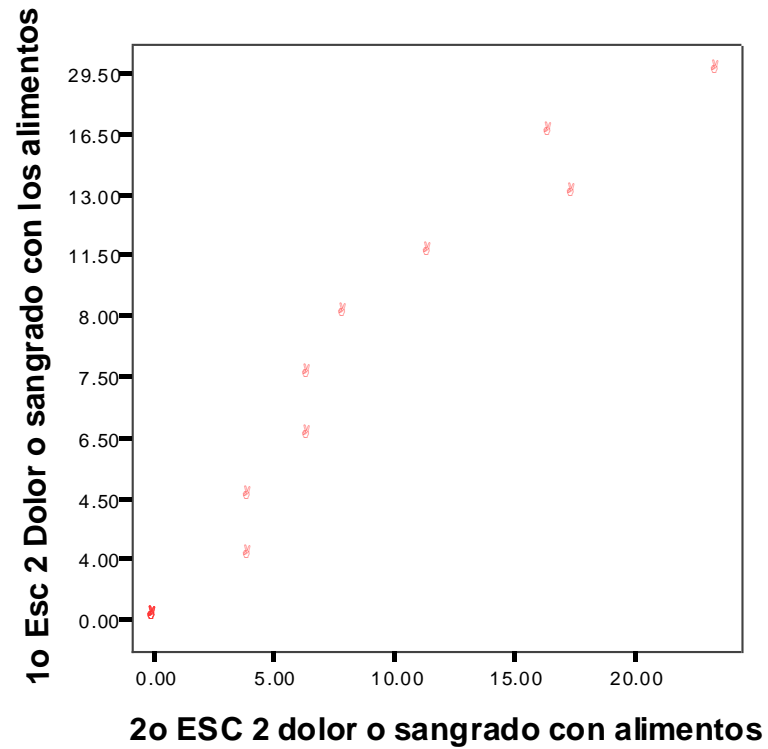
Grafica 7 Porcentaje de superficie corporal afectada y lesiones obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Grafica 8 Extensión del Involucro de mucosa oral obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Grafica 9 Severidad del Involucro de mucosa oral obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI)

La puntuación mínima y máxima total observada fue de 3-83 (promedio 33) para el observador 1 y de 4-76 (promedio 29) para el observador 2 de una puntuación máxima de 263 puntos para el instrumento. (Grafica 10) La subpuntuación para la actividad de la piel vario desde 0 hasta 39 (promedio 8) y 0 hasta 35 (promedio 7) para observador 1 y 2 respectivamente de un máximo de 120 puntos,(Grafica 11) La subpuntuación para las lesiones residuales de piel el puntaje vario entre 0-11(promedio 4) para el observador 1 y 0-9 (promedio 3) para observador 2 de un total de 12 puntos (Grafica 12). La subpuntuación de la actividad en piel cabelluda mínima y máxima en ambos observadores fue de 0 – 4 con una promedio 1.9 De un puntaje máximo de 10. Y la subpuntuación mínima y máxima para las lesiones residuales de piel cabelluda fue de 0 – 1 para ambos observadores de un puntaje total de 2.(Grafica 13 y 14) la subpuntuación mínima y máxima de la actividad en membranas mucosas oscilo entre 0-52 (promedio 19) para el observador 1 y 0-49 (promedio 16) para el evaluador 2 de un máximo de 120 puntos. (Grafica 15) (cuadro 7) Se obtuvo un coeficiente de correlación y significancia en general alto, .observando el menor coeficiente de correlación en las lesiones residuales de piel cabelluda. (cuadro 8)

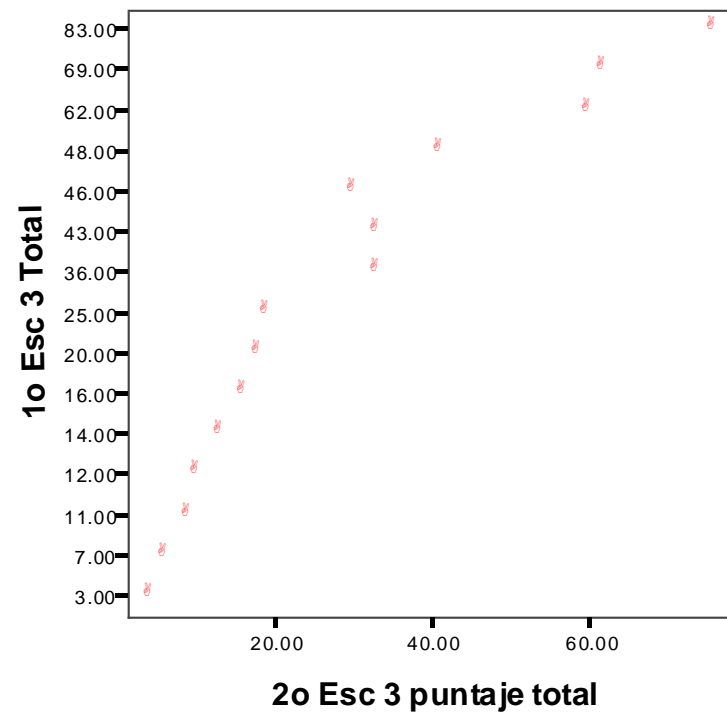
Cuadro 7. Puntuaciones obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar.

	Erosiones, ampollas o nuevo eritema en piel		Hiperpigmentación o eritema pos inflamatorio de piel		Erosiones ampollas o eritema en piel cabelluda		Hiperpigmentación o eritema posinflamatorio en Piel cabelluda		Erosiones o ampollas en mucosas		puntaje total	
	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2	Obs1	Obs2
Mínimo-												
Máximo	0-39	0-35	0-11	0-9	0-4	0-4	0-1	0-1	0-52	0-49	3-83	4-76
Promedio	8.00	7.27	3.67	3.13	1.93	1.93	0.53	0.47	18.93	15.87	33.00	28.67
DS	11.01	10.08	3.96	3.38	2.58	2.58	0.52	0.52	20.31	17.33	24.68	22.35
Asimetría	1.95	1.96	0.85	1.01	2.40	2.40	-0.15	0.15	0.44	0.59	0.68	0.94
Curtosis	3.71	3.35	-0.88	-0.43	7.02	7.02	-2.31	-2.31	-1.72	-1.23	-0.61	-0.14

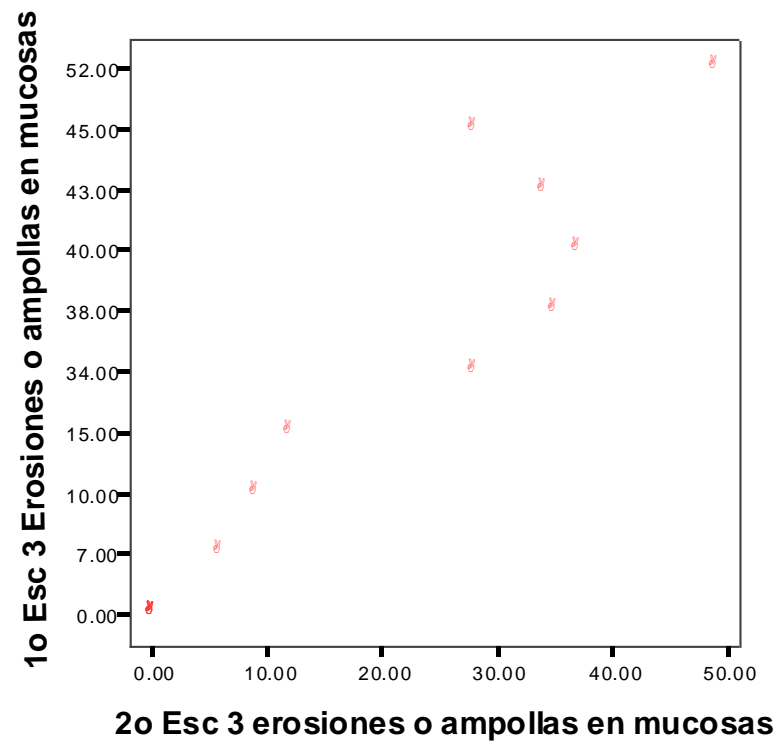
Cuadro 8. Puntuaciones obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar.

Elemento	Puntuación Mínimo-Máximo Obs.1/Obs 2		Coefficiente de correlación	Promedio de puntuación (DS) Obs1/Obs2		Comparación de medias Estadístico P
Ampollas, erosiones o nuevo eritema corporal	0-39	0-35	0.98(0.00)	8.0+11.01	7.27+10.08	1.4(0.15)
Hiperpigmentación o eritema post-resolución. Corporal	0-11	0-9	0.96(0.00)	3.67+3.39	3.13+3.38	1.7(0.10)
Erosiones, ampollas o nuevo eritema en piel cabelluda	0-4	0-4	1(0.00)	1.93+2.58	1.93+2.58	No hay diferencias
Hiperpigmentación o eritema postresolucion en piel cabelluda	0-1	0-1	0.60(0.16)	0.53+0.52	0.47+0.52	0.56(0.58)
Erosión o ampollas en mucosas	0-52	0-49	0.98(0.00)	18.93+20.31	15.87+17.33	2.55(0.02)
Total	3-83	4-76	0.98(0.00)	33.0+24.68	28.67+22.35	3.71(0.00)

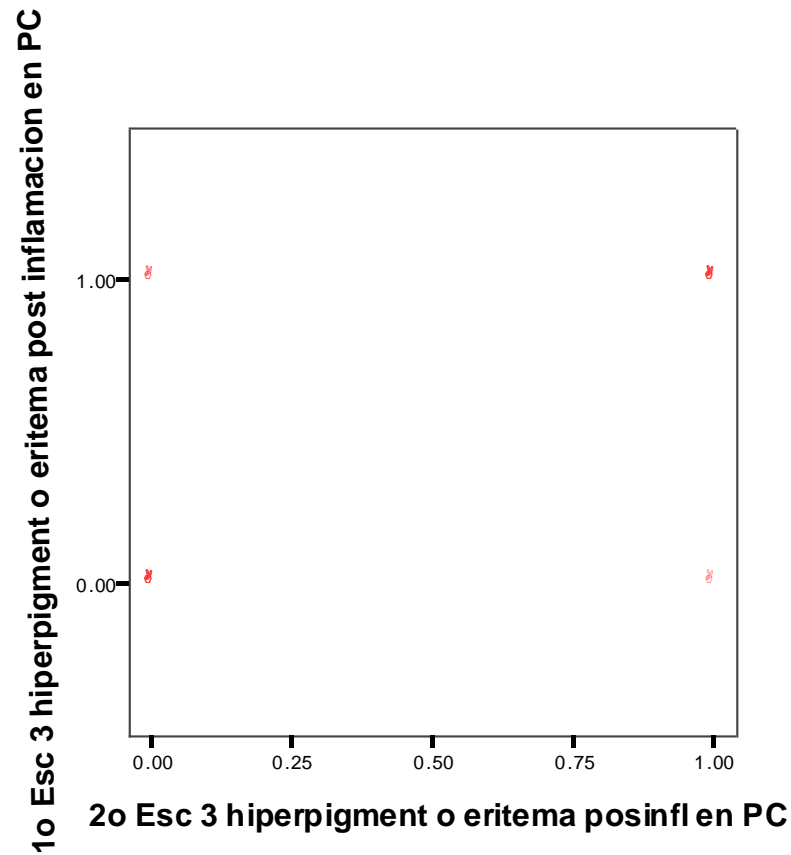
Grafica 10 Puntaje total obtenidas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



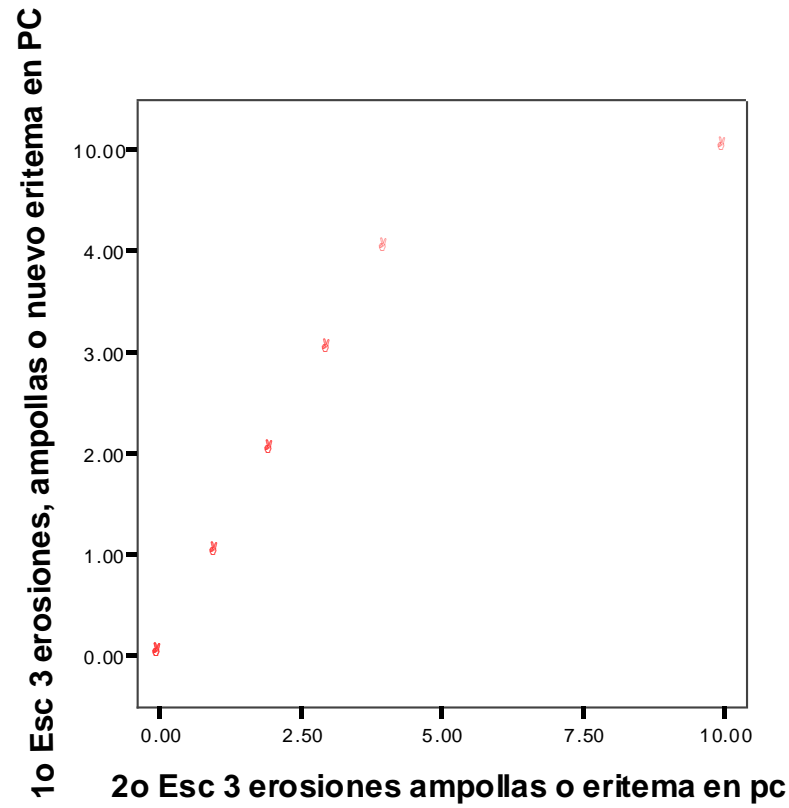
Grafica 11 Erosiones o ampollas en mucosas por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



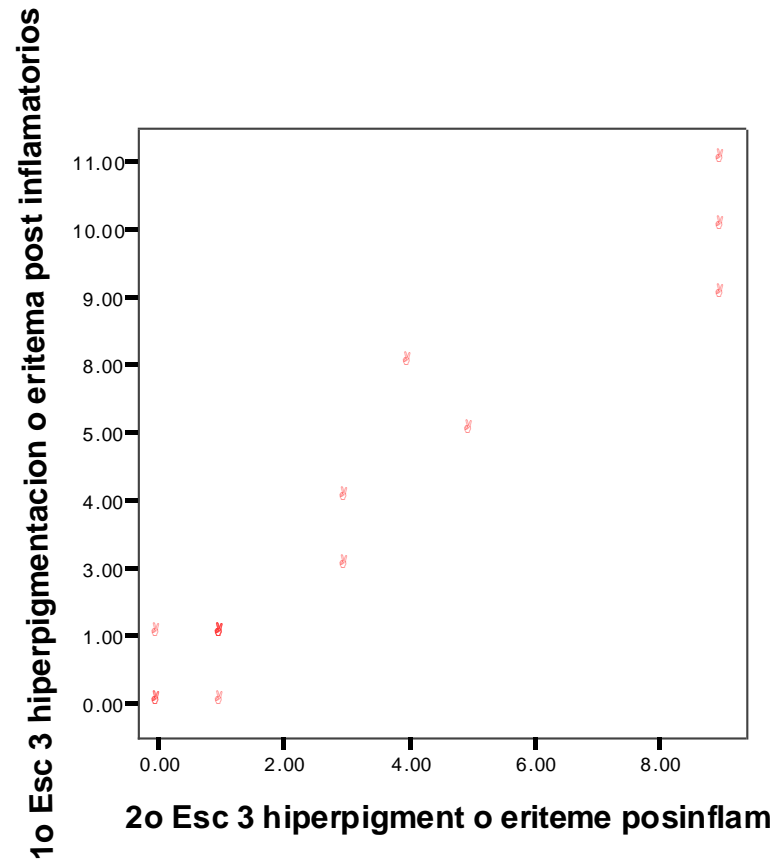
Grafica 12 Hiperpigmentacion o eritema posinflamatorios en piel cabelluda por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Grafica 12 Erosiones, ampollas o nuevo eritema en piel cabelluda por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



Grafica 13 Hiperpigmentación o eritema posresolución de las lesiones de piel por 2 observadores independientes con la versión en español del instrumento Pemphigus disease activity index (PDAI) aplicado a 15 pacientes con pénfigo vulgar



DISCUSIÓN

A pesar de diversos estudios que introducen diferentes sistemas de estadificación para evaluación de la severidad del pénfigo vulgar nosotros seleccionamos 3 instrumentos que aparentemente incluían las variables mínimas necesarias para lograr clasificar a los pacientes en función de su gravedad y al momento de su aplicación nos encontramos con que involucrar todos los posibles sitios de la actividad de la enfermedad en un puntaje único sin sub-diagnosticar el impacto relativo de cada localización es un gran reto

El ABSIS consiste en un puntaje cuantitativo basado en la superficie corporal afectada y el tipo de lesiones predominantes y 2 puntajes uno cuantitativo y otro cualitativo para el involucro de mucosa oral. A nivel de piel solamente se pueden medir los cambios que involucren más del 1% de la superficie corporal afectada presentando una variación sustancial entre ambos observadores. En cuanto a la extensión del involucro de mucosas solamente evalúa la oral excluyendo el involucro de otras mucosas que se pueden ver afectadas en el pénfigo vulgar. La severidad es evaluada basándose en la incomodidad relacionada con la ingestión de cierto tipo de alimentos que nuestra población estudiada no acostumbra consumir, consideramos que sería más aplicable si esta fuera realizada con alimentos líquidos, semisólidos y sólidos. Mientras que el ISMIPV demostró ser consistente y reproducible, fue el único que presentó un grado de severidad mayor, en este se emplea el signo de Nikolsky el cual es un marcador sensible pero no

necesariamente específico de actividad de la enfermedad, evalúa el involucro de mucosas sin precisar el grado de severidad de este. El PDAI obtuvo un coeficiente de correlación y significancia en general alto, observando el menor coeficiente de correlación en las lesiones residuales de piel cabelluda, probablemente debido a la difícil valoración de esta topografía, Este evalúa el involucro de la mucosa oral, excluyendo otras mucosas,

CONCLUSIONES

Los pacientes evaluados en este estudio presentaban una extensión limitada de la enfermedad. El puntaje más alto, (que representa extensión de la enfermedad más severa) para el ABSIS era de 30.5% y para el PDAI fue de 31% del puntaje máximo posible. Mientras que para el ISMIPV fue del 80% alcanzando un grado de severidad III.

En general con los 3 instrumentos se obtuvo poca variación del puntaje obtenido entre los 2 evaluadores, logrando una buena concordancia, siendo estos consistentes y reproducibles

Consideramos que una de las limitaciones de este estudio fue el grupo de pacientes evaluados que en su mayoría presentaban una actividad leve de la enfermedad. Por tanto, estos resultados no pueden extrapolarse a pacientes con enfermedad más grave.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baroni A, Lanza A, Cirillo N, Brunetti G, et al. Vesicular and bullous disorders: Pemphigus. *Dermatol Clin* 2007;25:597-603.
2. Reder de Souza S, Azulay-Abulafia L, Valerio L. Validation of the Commitment Index of Skin and Mucous Membranes in Pemphigus Vulgaris for the clinical evaluation of patients with pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):284-291.
- 3 E. de Andrade Munhoz et al. Severe manifestation of oral pemphigus. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 2011;32: 338–342
4. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clinics in Dermatology* 2011;29: 432–436
5. Venugopal S, Murrell D. Diagnosis and Clinical Features of Pemphigus Vulgaris. *Dermatol Clin* 2011;29: 373–380
6. Guillen S, Khachemoune A. Pemphigus vulgaris: a short review for the practitioner. *Dermatol Nurs* 2007;19:269-272.
7. Mutasim DF, Bilic M, Hawayek LH, Pipitone MA, Sluzevich JC. Immunobullous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1029-1043.
8. Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:329-356.
9. Ikeda S, Komiyama E, Ogawa H. The prognosis of pemphigus patients will be significantly improved in the future. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S69-70.

10. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:397-408
11. El-Darouti M, Marzouk S, Hay RA. The use of sulfasalazine and pentoxifylline (low-cost antitumor necrosis factor drugs) as adjuvant therapy for the treatment of pemphigus vulgaris: a comparative study. *Br J Dermatol* 2009;161:313-319.
12. Storer JS, Galen WK, Nesbitt LT, DeLeo VA. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:929-932.
13. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus-diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999;282:572-576.
14. Stanley JR. The pathophysiology of pemphigus. *J Dermatol Sci* 2000;24:155-157.
15. Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007;17:4-11.
16. Vega-Memije ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Med Mex* 2001;137:535-540.
17. Ruocco V, Ruocco E. Pemphigus and environmental factors. *Ital Dermatol Venereol* 2003;138:299-309.
18. Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell D. Intervenciones para el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009, número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

19. Stern DK, Tripp JM, Ho VC, Lebwohl M. The use of systemi immune moderators in dermatology: An Update. *Dermatol Clin*2005;23:259-300.
- 20 . Joly P, Thomine E, Fusade P, et al. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris. A direct and indirect immunoelectron microscopic study. *Eur J Dermatol* 1994;4:320-324
21. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinicalcourse of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:645-652.
22. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskysign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*2006;54:411-415.
- 23 Hameed A, and Khan A. Microscopic Nikolsky's sign. *Clinical and Experimental Dermatology*,1999;24:312–314
24. Schlesinger N, Katz M, Ingber A. Nail involvement in pemphigusvulgaris. *Br J Dermatol* 2002;146:836-839.
- 25 Jaka Radoš. Autoimmune blistering diseases: Histologic meaning. *Clinics in Dermatology* (2011) 29, 377–388
- 26 Bologna Jean, Jorizzo Josep.. *Dermatologia Volumen uno*. 2004 Elsevier España, S.A
27. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Hanada K, et al. A randomizeddouble-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus.
28. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negativedirect immunofluorescence in management. *J Am AcadDermatol* 1994;30:547-550.
29. Mutasim DF, Adams BA. Immunofluorescence in dermatology.*J Am Acad Dermatol* 2001;45:803-822.

30. Laguna AC, Vilata JJ, Martín B. Dermatitis que cursan con acantosis. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2006;34:255-262.
31. Durdu M, Baba M, Seckin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:958-964.
33. Mortiel P, Joly P. *Enciclopedia medicoquirurgica. Pénfigo*. Elsevier SAS 2005, E-98-250-A-10: 1-30
34. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, et al. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002;147:261-265.
35. Lakoš I, Marinović B. Significance of immunofluorescence in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clinics in Dermatology* (2011) 29, 389–397
36. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:859-877.
37. Herbst A, Bystryń JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:422-427 *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603.
38. Rosenbach M, Murrell D, Bystryń JC, Dulay S, Dick S, Fakharzadeh S, Hall R, Korman N, Lin J. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2404–2410.
39. Marcano M, Martín R, García R, Sáenz A, Calebotta A. Patrones de remisión en pénfigo 23 años de seguimiento en la consulta de enfermedades ampollares del servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. *Dermatología Venezolana*. 2007; 45 (4), 12-15

- 40 Mahajan V, Lal N, Sharma R, Garg G. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: A retrospective study of 54 cases International Journal of Dermatology 2005;44: 821–827
- 41 Grover S. Scoring systems in pemphigus. Indian J Dermatol 2011;56:137-41
- 42 Gupta V, Kelbel T, Nguyen D, Melonakos K, Murrell D, Xie Y, Mullard A, Reed P, MSc, PhDe, Kristina Seiffert-Sinha A Globally Available Internet-Based Patient Survey of Pemphigus Vulgaris: Epidemiology and Disease Characteristics. Dermatol Clin 2011;29: 393–404

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO NOM-168-SSA1-1998.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a ____ de _____ del 2012.

Yo _____

Por medio de la presente manifiesto:

Que tengo conocimiento respecto a mi enfermedad llamada Penfigo Vulgar.

Con pleno conocimiento de lo anterior, acepto voluntariamente participar en el estudio “Validez y confiabilidad de los instrumentos propuestos para medir la gravedad de los pacientes adultos con pénfigo vulgar”.

Además corroboro que se me ha informado sobre el protocolo de estudio que se lleva a cabo para evaluar las diferentes escalas propuestas para la medición de la severidad para mi enfermedad, el cual consiste en la aplicación de estas.

Así mismo es de mi conocimiento que soy libre de no querer participar en la investigación, y que la atención que recibo como paciente en esta institución no se verá afectada.

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del Investigador

Nombre y Firma del Testigo

Nombre y Firma del Testigo

Anexo 2.- Cuadro de análisis de escalas propuestas para graduar la gravedad de pacientes con pénfigo vulgar

Año	Autor y Año	Nombre del índice	Validación	Objetivo del estudio	Resultados posibles	Resultados	Limitantes
1998	1998 Agarwal , et al .	Puntaje de área y actividad de Pénfigo	Cohorte Prospectivo	Crear un puntaje para pénfigo basado en el Índice para Área y Severidad de Psoriasis	Escala con puntuación máxima de 60 puntos (54 puntos cutáneos, 6 de mucosas)	Puntaje alto peor pronóstico	No diseñada especialmente para pénfigo Pocos pacientes (no se especifica número)
2000	2000 Herbst, et al	Escala de severidad de pénfigo	Ensayo clínico	Determinar remisión (frecuencia, tiempo de inducción y duración)	Escala 10 puntos Extensión 0- 4 Intensidad de terapia 0-6	Valorar porcentaje de remisión	Diseñada para valorar terapéutica
2003	2003 Saraswat et al	Escala de pénfigo oral de Saraswat	Cohorte longitudinal	Hacer valida y reproducible una escala para severidad de mucosa oral en pénfigo	Escala de 0 – 45 puntos	Valorar mejoría a nivel de mucosas	Utilizada en población Hindú
2005	2005 Mahajan et al.	SAC Superficie de área corporal	Cohorte retrospectivo	Tratamiento	Leve Moderado Severo Extensivo	Mejor resultado con dexametasona y ciclofosfamida que con esteroides solos	Escala completamente arbitraria El objetivo del estudio era otro
2006	2006 <u>Kumar</u> et al	Sistema de puntuación de Kumar	Cohorte prospectivo	Correlación niveles de desmogleina y actividad de la enfermedad	Escala 1- 6 3 puntos mucosas 3 puntos piel	DSG 1 – mayor severidad en piel DSG 3- mayor severidad en mucosas	Escala completamente arbitraria
2007	2007 Pfützte, et al .	Puntaje de Intensidad en Desordenes autoinmunes ampollosos ABSIS	Consenso de expertos	Desarrollar un sistema de puntaje capaz de identificar cambios en la actividad de la enfermedad	Escala que va del 0 – 206 150 para piel 11 involucro oral 45 capacidad funcional oral		Validada por consenso de expertos
2008	2008 Murrell , et al	Índice de enfermedad en pénfigo (PDAI)	Consenso de expertos	El objetivo del consenso era establecer los términos	Escala 263 puntos 120 ampollas 12 hipepigmentació	Consenso para establecer definiciones, puntos finales y respuesta	Consenso de expertos

Instrumentos para medir la gravedad de los pacientes adultos con pénfigo vulgar en el CDP

				en comn y los puntos finales de pénfigo por un consenso de expertos	n postinflamatoria Piel cabelluda 10 Hiperpigmentación postinflamatoria 1 Mucosas 120	terapéutica para pénfigo vulgar	
2008	Esmaili N	Puntuación de severidad de lesión de pénfigo vulgar	Ensayo clínico	Tratamiento con micofenolato mofetilo		Tratamiento de pénfigo vulgar con micofenolato de mofetilo como ahorrador de esteroide	.
2008	Harman KE, et al	Harman's pemphigus grading Graduación de pénfigo por Harman	No se valida como tal	Comparar niveles de Dsg 1 y 3 en pénfigo vulgar y foliáceo		La severidad de pénfigo cutáneo y oral relacionada con niveles de desmogleina 1 y 3	Se miden niveles de desmogleina para demostrar actividad

Anexo . Definición de lesiones elementales necesarias para estandarización

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de Medida
Ampolla	Lesión circunscrita y elevada que contiene un líquido seroso y mide 5 mm o más	Se registra en base a tamaño y numero	Nominal	Presencia Ausencia
Erosion	Es una pérdida focal de toda la epidermis o de una parte	Se registra en base a tamaño y numero	Nominal	Presencia Ausencia
Hiperpigmentacion posinflamatoria	Cambio de coloración posinflamatoria	Se registra en base a tamaño y numero	Nominal	Presencia Ausencia
Signo de Nikolsky	Síntoma mecánico de acantósis activa	Se registra en base al eritema y formación o extensión de ampollas como resultado de la aplicación de presión o fricción sobre la piel realizada de manera directa (en piel de apariencia normal distante de las lesiones) y marginal (en la periferia de las lesiones preexistentes)	Politónica	Presencia Ausencia
Signo de Asboe-Hansen,	Síntoma mecánico de acantósis activa	Consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente su superficie.		Presencia Ausencia
Evolución	Tiempo desde el momento de aparición de la dermatosis	Años trascurridos al momento del estudio	Razón	Años
Topografía	Área de piel afectada.	Cabeza, cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores	Nominal	1.cabeza 2.cuello 3.tronco 4.extremidades superiores 5.extremidades inferiores
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde el nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Continua proporcional	Años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Nominal dicotómico	Masculino Femenino
Biopsia	Extracción de una muestra total o parcial de tejido vivo para examinarla al microscopio	En el caso de la piel, la muestra se toma de una lesión temprana, en tanto que en las mucosas debe tomarse de una lesión con borde activo o denudada	Nominal	Presencia Ausencia

Anexo 3.- Cuestionario para seleccionar las escalas

Instrucciones

Usted ha sido seleccionado como experto por su formación académica y experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar para colaborar en la selección de las escalas que se han propuesto para graduar la gravedad del paciente que tiene esta enfermedad. En el presente documento se presentan dichos instrumentos (en inglés y su traducción al español) Con la finalidad de determinar su confiabilidad empírica es necesario seleccionar aquellos que tengan validez de apariencia y contenido, entendiendo como validez de apariencia que el instrumento logre la función para la que fue propuesto. La validez de contenido indica que el instrumento contenga todas las variables o preguntas necesarias (que no omita ninguna pero tampoco incluye preguntas o variables innecesarias o inútiles) para, en este caso, poder clasificar a los pacientes con pénfigo vulgar en función de su gravedad. Le agradeceremos conteste las preguntas que vienen al pie de cada instrumento

Material: Se entrega cuadro sinóptico que incluye los datos de origen y funcionamiento de cada una

¿Considera que éste cuestionario es capaz de clasificar a los pacientes con pénfigo vulgar de acuerdo a su gravedad?	Si (exponga su razón)	No (exponga su razón)
¿Considera que debería eliminarse alguna variable o pregunta?	Si (mencione cuál y por qué)	No. (mencione cuál y por qué)
¿Considera que debería agregarse alguna variable o pregunta?	Si.	No

Anexo 4.- Cuestionario para la validación teórica y equivalencia lingüística

Original ABSIS	Traductor 1	Traductor 2
Skin Involvement (Max BSA)	Involucro de piel	Involucro de piel
Head / neck	Cabeza/cuello	Cabeza / cuello
L Arm including hand	Brazo izquierdo incluyendo mano	Brazo izquierdo incluyendo mano
R Arm including hand	Brazo derecho incluyendo mano	Brazo derecho incluyendo mano
Trunk (front and back)	Tronco (anterior y posterior)	Tronco (anterior y posterior)
L Leg	Pierna izquierda	Pierna izquierda
R Leg	Pierna derecha	Pierna derecha
Genitals	Genitales	Genitales
Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions)	Leyenda para factor del peso (apariciencia mas dominante de las lesiones de piel)	Leyenda para factor del peso (apariciencia más dominante de las lesiones de piel)
1.5 erosive, exudative lesions	1.5 Lesiones exudativas, erosivas	1.5 lesiones exudativas, erosivas
1 erosive, dry lesions	1 Lesiones secas, erosiva	1 lesiones secas, erosivas
0.5 reepithelialized lesions	0.5 Lesiones repitelizadas	0.5 lesiones reepitelizadas
Oral Involvement	Involucro oral	Involucro oral
Upper gingival mucosa	Mucosa gingival superior	Mucosa de encia superior
Lower gingival mucosa	Mucosa gingival inferior	Mucosa de encia inferior
Upper lip mucosa	Mucosa de labio superior	Mucosa labio superior
Lower lip mucosa	Mucosa de labio inferior	Mucosa labio inferior
Left buccal mucosa	Mucosa bucal izquierda	Mucosa bucal izquierda
Right buccal mucosa	Mucosa bucal derecha	Mucosa bucal derecha
Tongue	Lengua	Lengua
Floor of the mouth	Piso de la boca	Piso de la boca
Hard palate	Paladar duro	Paladar duro
Soft palate	Paladar blando	Paladar blando
Pharynx	Faringe	Faringe
Severity (discomfort during eating/drinking)	Severidad (incomodidad durante la comida/bebidas)	Severidad (disconfort durante la comida o bebida)
Food	Comida	Comida
Water	Agua	Agua
Soup	Sopa	Sopa
Yogurt	Yogurt	Yogurt
Custard	Natilla	Natilla
Mashed potatoes/scrambled egg	Puré de papa/huevos revueltos	Puré de papa/huevos revueltos
Baked fish	Pescado horneado	Pescado al horno
White bread	Pan blanco	Pan blanco
Apple/raw carrot	Manzana/zanahoria cruda	Manzana/zanahoria cruda
Fried steak/whole-grain bread	Filete frito/pan integral	Filete frito/pan integral
Legend for factor of discomfort	Representa el factor de	Representa el factor de

Instrumentos para medir la gravedad de los pacientes adultos con pénfigo vulgar en el CDP

	malestar	malestar
1 Pain/bleeding occurred always	1 Punto Dolor/sangrado siempre se presentó	1 dolor /sangrado ocurre siempre
0.5 Pain/bleeding occurred sometimes	0.5 Puntos Dolor/el sangrado se presentó en ocasiones	0.5 dolor/sangrado ocurre algunas veces
0 Never experienced problems	0 Puntos Dolor/sangrado nunca se presentó	0 nunca presento problemas

Instrumentos para medir la gravedad de los pacientes adultos con pénfigo vulgar en el CDP

Original PDAI	Traductor 1	Traductor 2
Skin anatomical location	Localización anatómica de piel	Localización anatómica de la piel
Ears	Oídos	Oídos
Nose	Nariz	Nariz
Rest of the face	Resto de la cara	Resto de la cara
Neck	Cuello	Cuello
Chest	Tórax	Pecho
Abdomen	Abdomen	Abdomen
Back, buttocks	Espalda, nalgas	Espalda, glúteos.
arms	Brazos	Brazos
Hands	Manos	Manos
Legs	Piernas	Piernas
Feet	Pie	Pie
Genitals	Genitales	Genitales
Erosion/Blisters or new erythema	Erosiones/ampollas o nuevo eritema	Erosiones/ampollas o eritema nuevo
Activity	Actividad	Actividad
0 absent	Ausente	Ausente
1 1-3 lesions, up to one >2cm diameter, none >6cm	1 1-3 lesiones, hasta una >2cm de diámetro, ninguna > de 6 cm	1 1-3 lesiones, hasta una > de 2 cm de diámetro, ninguna > de 6 cm
2 2-3 lesions, at least two >2cm diameter, none >6cm	2 2-3 lesiones, al menos 2 > de 2 cm de diámetro, ninguna > de 6 cm	2 2-3 lesiones, al menos 2 > de 2 cm de diámetro, ninguna > de 6 cm.
3 >3 lesions, none >6cm diameter	3 > de 3 lesiones, ninguna > de 6 cm de diámetro	3 > de 3 lesiones, ninguna > de 6 cm de diámetro
5 >3 lesions, and/or at least one >6cm diameter	5 >3 lesiones, y/o al menos una > de 6 cm de diámetro	5 > de 3 lesiones, y/o al menos una > de 6 cm de diámetro
10 >3 lesions, and/or at least one lesion >16cm diameter or entire area	10 > de 3 lesiones, y/o al menos una lesión mayor de 16cm de diámetro o un área entera	10 > de 3 lesiones, y/o al menos una lesión > de 16 cm de diámetro o un área entera
Damage	Daño	Daño
Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion	Hiperpigmentación post-inflamatoria o eritema de una lesión en resolución	Hiperpigmentación post-inflamatoria o eritema de una lesión en resolución
0 absent	0 ausente	0 ausente
1 present	1 presente	1 presente
Scalp	Cuero cabelludo	Cuero cabelludo
1 in one quadrant	1 en un cuadrante	1 en un cuadrante
2 two quadrants	2 dos cuadrantes	2 dos cuadrantes
3 three quadrants	3 tres cuadrantes	3 tres cuadrantes
4 affects whole skull	4 afecta todo el cuero cabelludo	4 afección de todo el cuero cabelludo
10 at least one lesion >6cm	10 al menos una lesión > de 6	10 al menos una lesión > de 6

Instrumentos para medir la gravedad de los pacientes adultos con pénfigo vulgar en el CDP

	cm	cm
Mucous membrane	Membrana mucosa	Membrane mucosa
Eyes	Ojos	Ojos
Nose	Nariz	Nariz
Buccal mucosa	Mucosa bucal	Mucosa bucal
Hard palate	Paladar duro	Paladar duro
Soft palate	Paladar blando	Paladar blando
Upper gingiva	Gingiva superior	Encia superior
Lower gingiva	Gingiva inferior	Encia inferior
Tongue	Lengua	Lengua
Floor of mouth	Piso de la boca	Piso de la boca
Labial mucosa	Mucosa labial	Mucosa labial
Posterior pharynx	Faringe posterior	Faringe posterior
anogenital	Ano-genital	Ano-genital
0 absent	0 ausente	0 ausente
1 1 lesion	1 1 lesion	1 1 lesion
2 2-3 lesions	2 2-3 lesiones	2 2-3 lesiones
>3 lesions or 2 lesions >2cm	>3 lesiones o 2 lesiones > 2 cm	> 3 lesiones o 2 lesiones > de 2cm
10 entire area	10 area entera	10 area entera

Instrumentos para medir la gravedad de los pacientes adultos con pénfigo vulgar en el CDP

Original ISMIPV	Traductor 1	Traductor 2
Number of blisters or ulcerated or encrusted areas where blisters had previously been	Numero de ampollas o ulceras o costras donde había ampollas previamente	Numero de ampollas o areas incrustadas o ulceradas donde previamente había ampollas
0 No blisters	0 No ampollas	0 no ampollas
5 1-5 blisters	5 1-5 ampollas	5 1-5 ampollas
10 6-10 blisters	10 6-10 ampollas	10 6-10 ampollas
15 11-15 blisters	15 11-15 ampollas	15 11-15 ampollas
20 16-20 blisters	20 16-20 ampollas	20 16-20 ampollas
25 >20 blisters	25 >20 ampollas	25 >20 ampollas
Size of the blisters or ulcerated or encrusted areas where blisters had previously been	Tamaño de ampollas o ulceras o costras donde había ampollas previamente	Tamaño de ampollas o áreas incrustadas o ulceradas donde previamente había ampollas
0 no blisters	0 no ampollas	0 no ampollas
5 Largest lesion <- 50mm in diameter	5 lesión mas larga <-de 5 mm de diámetro	5 lesión mas grande <-50 mm en diámetro
10 5.1-7.5cm	10 5.1 – 7.5 cm	10 5.1 – 7.5 cm
15 7.5-10cm	15 7.5 – 10 cm	15 7.5 – 10 cm
20>10cm	20 >10cm	20 >10 cm
25 lesions covering >20% of the body surface	25 lesiones que cubran >20% de la superficie corporal	25 lesiones que cubran >20% de la superficie corporal
Nikolsky's sign and/or the Asboe-Hansen sign	Signo de Nikolsky y/o signo de Asboen-Hansen	Signo de Nikolsky y/o signo de Asboen-Hansen
0 no signs	0 no signos	0 no signos
20 one or both signs present	20 uno o ambos signos presents	20 uno o ambos signos presentes
Mucous membrane involvement and/or sepsis	Involucro de la membrana mucosa y/o sepsis	Involucro de mucosa y/o sepsis
0 no mucous membrane lesions	0 no lesiones de membrana mucosa	0 no lesiones de mucosa
10 1 mucous membrane site	10 1 sitio de membrana mucosa	10 1 sitio de mucosa
20 2 mucous membrane sites	20 2 sitios de membrana mucosa	20 2 sitios de mucosa
30 >- 3 mucous membrane sites, of severe functional repercussion of mucous membrane involvement (irrespective of the number of sites) or sepsis (with or without mucous membrane involvement)	30 > 3 sitios de membrana de mucosa o repercusion funcional severa de involucro de membrana mucosa (irrespective del numero de sitios) o sepsis (con o sin involucro de membrana mucosa)	30 > 3 sitios de mucosa, o repercusión funcional severa por involucro de mucosa (independientemente del numero de sitios) o sepsis (con o sin involucro de mucosa).

Anexo 5.- Escalas con validez teórica en su versión original

Date:

Patient's weight (kg):

<i>Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions):</i>	
1.5	<i>Erosive, exudative lesions</i>
1	<i>Erosive, dry lesions</i>
0.5	<i>Reepithelialized lesions</i>

Skin Involvement (Max BSA)	Patient's BSA	Weighting factor
Head & neck (9%):		
L Arm including hand (9%):		
R Arm including hand (9%):		
Trunk (front & back) (36%):		
L Leg (18%):		
R Leg (18%):		
Genitals (1%):		

(Skin involvement total score: % BSA x weighting factor = 0-150 points)

Oral Involvement:

I. Extent (enter 1 for presence of lesions, 0 absence of any lesion):

Upper gingival mucosa	Tongue	
Lower gingival mucosa	Floor of the mouth	
Upper lip mucosa	Hard palate	
Lower lip mucosa	Soft palate	
Left buccal mucosa	Pharynx	
Right buccal mucosa		

(Total score ranges from 0-11)

Severity (discomfort during eating/drinking)

Food	Level	Factor of Discomfort	Severity score
Water	1		
Soup	2		
Yogurt	3		
Custard	4		
Mashed potatoes/ scrambled egg	5		
Baked fish	6		
White bread	7		
Apple/ raw carrot	8		
Fried steak/ whole-grain bread	9		

(Severity score = Level multiplied by the factor of discomfort = 0-45 points)

<i>Legend for factor of discomfort</i>	
1	<i>Pain/bleeding occurred always</i>
0.5	<i>Pain/bleeding occurred sometimes</i>
0	<i>Never experienced problems</i>

Fig. 1. ABSIS Scoring Sheet. (Reprinted from Rosenbach M, Murrell D, Bystryn JC, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. J Invest Dermatol 2009;129(10):2404-10; with permission.)

TABLE 1: Index of Skin and Mucous Involvement in Pemphigus Vulgaris (ISMIPV)

Item	Points	Description	Score
Number of blisters or ulcerated or encrusted areas where blisters had previously been.	0	No blisters	
	5	1-5 blisters	
	10	6-10 blisters	
	15	11-15 blisters	
	20	16-20 blisters	
	25	> 20 blisters	
+ Size of the blisters or ulcerated or encrusted areas where blisters had previously been.	0	No blisters	
	5	Largest lesion ≤ 50 mm in diameter	
	10	50.1 – 7.5 cm	
	15	7.6 – 10 cm	
	20	>10 cm	
	25	Lesions covering >20% of the body surface	
+ Nikolsky's sign and/or the Asboe-Hansen sign	0	No signs	
	20	One or both signs present	
+ Mucous membrane involvement and/or sepsis	0	No mucous membrane lesions	
	10	1 mucous membrane site	
	20	2 mucous membrane sites	
	30	≥ 3 mucous membrane sites, or severe functional repercussion of mucous membrane involvement (irrespective of the number of sites) or sepsis (with or without mucous membrane involvement)	
Total:	Sum of all the items		0-100

An Bras Dermatol. 2011;86(2):284-91.

Skin		Activity	Damage
Anatomic Location	Erosion/Blister or new erythema	Number of lesions if >1	Postinflammatory hyperpigmentation or erythema from preceding lesion
	0 absent 1 1-3 lesions, up to one >3 cm diameter, none > 6 2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6cm 3 >3 lesions, none > 6 cm diameter 4 >3 lesions, and/or at least one >6 cm diameter 10 >3 lesions, and/or at least one lesion >10 cm diameter or entire area		0 absent 1 present
Ear			
Nose			
Rest of the face			
Neck			
Chest			
Abdomen			
Back, buttocks			
Arms			
Hands			
Legs			
Feet			
Genitals			
Total skin		1120	112

Scalp		Activity	Damage
Scalp	Erosion/Blister or new erythema	Number of lesions if >1	Postinflammatory hyperpigmentation or erythema from preceding lesion
	0 absent 1 in one quadrant 2 two quadrants 3 three quadrants 4 affects whole scalp 10 at least one lesion > 6 cm		0 absent 1 present
Total Scalp		110	11

Mucous Membrane		Activity	Damage
Anatomic Location	Erosion/Blister	Number of lesions if >1	
	0 absent 1 1 lesion 2 2-3 lesions 5 >3 lesions or 2 lesions >2 cm 10 entire area		
Eyes			
Nose			
Buccal mucosa			
Hard palate			
Soft palate			
Upper gingiva			
Lower gingiva			
Tongue			
Floor of mouth			
Labial mucosa			
Posterior pharynx			
Acropental			
Total Mucosa		1120	

Total Activity Score:

Total Damage Score:

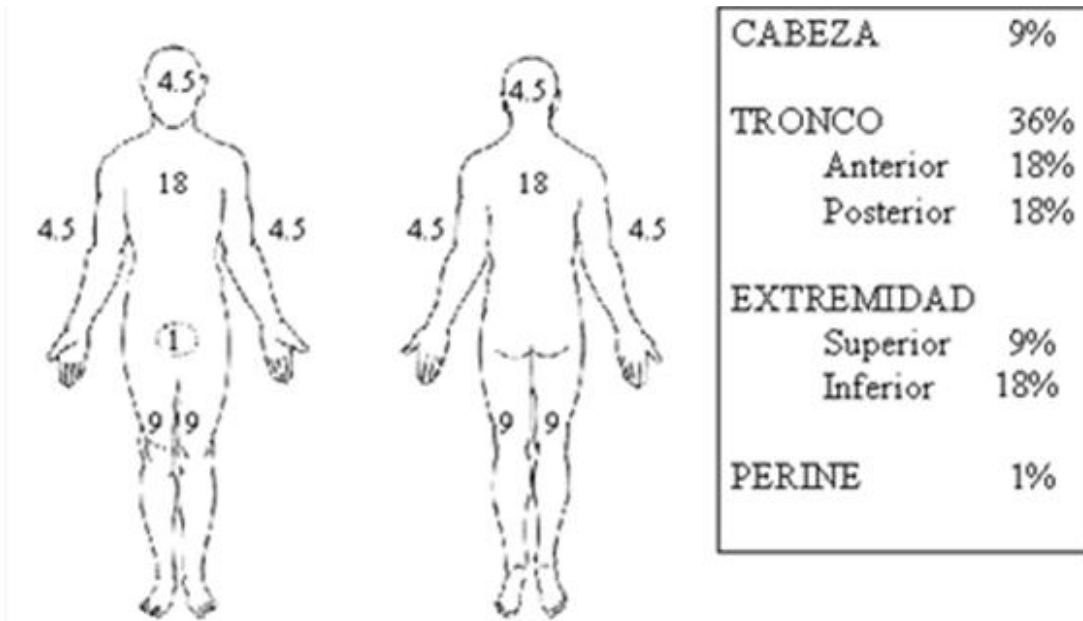
Anexo .-Hoja de Recolección de datos

Nombre del paciente _____ Expediente _____

Edad _____ Fecha _____ Tratamiento actual _____

Hora de inicio _____ Hora de termino _____ ABSIS (HOJA 1))

La extensión de las lesiones de la piel “regla de nueve”. la palma de la mano del paciente (y áreas de tamaño equivalente) se usaron como 1% de SCT



% SCT AFECTADA _____

La extensión de la SCT (en porcentaje) se multiplica x un factor (puntaje de 0-150)

1.5	Lesiones erosivas Ampollosas Exudativas Signo de Nikolsky
1	Erosiones Lesiones secas
0.5	Lesiones reepitelizadas (excluye eritema posinflamatorio y/o hiperpigmentacion)

%SCTx Factor = _____

Nombre del paciente _____ Expediente _____
Edad _____ Fecha _____ Tratamiento actual _____
Hora de inicio _____ Hora de termino _____ ABSIS (HOJA 2))

Evaluación del involucro de la mucosa oral.

EXTENCION: (puntaje de 0 a 11)

Cada sitio anatómico afectado equivale a 1 punto su ausencia a 0

Mucosa gingival superior	
Mucosa gingival inferior	
Mucosa labial superior	
Mucosa labial inferior	
Mucosa bucal izquierda	
Mucosa bucal derecha	
Lengua	
Piso de la boca	
Paladar duro	
Paladar blando	
Faringe	
TOTAL	

SEVERIDAD:(Puntaje de 0 a 45)

El puntaje de dolor o sangrado se multiplica por el puntaje proporcionado a

cada alimento

Dolor o sangrado siempre	1
Dolor o sangrado ocasional	0.5
Dolor o sangrado nunca	0

Agua	1
Sopa	2
Yogur	3
Natilla	4
Puré de papa/Huevos revueltos	5
Pescado al horno	6
Pan blanco	7
Manzana/zanahoria cruda	8
Filete frito/pan integral	9

Nombre del paciente _____ Expediente _____
 Edad _____ Fecha _____ Tratamiento actual _____
 Hora de inicio _____ Hora de termino _____ PDAI (HOJA 1))

Topografía	Erosiones, ampollas o nuevo eritema		Hiperpigmentación post inflamatoria o eritema post resolución de la lesión
	0 Ausente	Numero de lesiones <-3	0 Ausente 1 Presente
	1 1-3 lesiones, una >2cm en cualquier diámetro, pero < 6cm		
	2 2-3 lesiones, por lo menos 2 >2cm pero <6cm		
	3 >3 lesiones ninguna >6cm		
	5 >3 lesiones y/o por lo menos una >6cm		
	10 >3 lesiones y/o por lo menos una >16cm de diámetro o una área entera		
Oidos			
Nariz			
Resto de cara			
Cuello			
Pecho			
Abdomen			
Espalda, gluteos			
Brazos			
Manos			
Piernas			
Pies			
Genitales			
Piel Total	/120		12

Nombre del paciente _____ Expediente _____
 Edad _____ Fecha _____ Tratamiento actual _____
 Hora de inicio _____ Hora de termino _____ PDAI (HOJA 2))

PIEL CABELLUDA

	Erosiones, ampollas o nuevo eritema	Numero de lesiones si son <-3	Hiperpigmentación postinflamatoria o eritema post resolución de las lesiones
	0 Ausente 1 en un cuadrante 2 en 2 cuadrantes 3 en 3 cuadrantes 4 Afecta toda la PC 10 por lo menos una lesión>6cm		0 Ausente 1 Presente
Total PC (0-10)	/10		/1

MEMBRANAS MUCOSAS

Topografía	Erosion o ampolla	Numero de lesiones si son <-3
	0 Ausente 1 1 lesión 2 2-3 lesiones 5 >3 lesiones o 2 lesiones >2cm 10 Toda el área	
Ojos		
Nariz		
Mucosa bucal		
Paladar duro		
Paladar blando		
Encia superior		
Encia inferior		
Lengua		
Piso de la boca		
Mucosa labial		
Faringe posterior		
Anogenital		
Total	/120	

Nombre del paciente _____ Expediente _____

Edad _____ Fecha _____ Tratamiento actual _____

Hora de inicio _____ Hora de termino _____ ISMIPV _____

Elemento	Puntuación	Descripción	Puntuación
	0	Sin ampollas	
Numero de ampollas o ulceras secundarias a ampollas	5	1-5 ampollas	
	10	6-10 ampollas	
	15	11-15 ampollas	
	20	16-20 Mpollas	
	25	>20 ampollas	
Tamaño de las ampollas o de ulceras secundarias a las ampollas	0	Sin ampollas	
	5	<-.5cm	
	10	.51-7.5cm	
	15	7.6-10cm	
	20	>10cm	
	25	>20%SCT afectada	
Signo de Nikolsky + y/o signo de Asboe-Hansen	0	Negativos	
	20	Uno o ambos signos presentes	
Involucro de mucosas y/o sepsis	0	Sin mucosas afectadas	
	10	1 mucosa afectada	
	20	2 mucosas afectadas	
	30	>- 3 sitios de mucosas afectados y/o repercusión funcional de la membrana mucosa involucrada (independiente mente del numero de sitios) o sepsis (con o sin involucro de mucosas	
TOTAL:		0-100	