



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES  
CON EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

Dra. María Isabel Araiza Atanacio.  
Médico Residente de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría



TUTOR:

Dra. María Teresa García Romero, Médico Dermatólogo.  
Adscrito del Servicio de Dermatología Pediátrica del  
Instituto Nacional de Pediatría.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

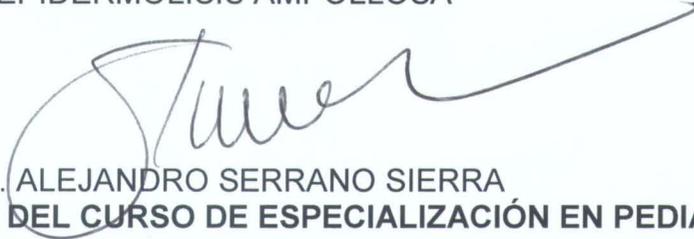
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**TÍTULO DE TESIS**

**“CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON  
EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA”**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MARIA TERESA GARCÍA ROMERO  
TUTOR DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**



**FÍS. MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESORES METODOLÓGICOS**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN .....	48
CONCLUSIONES.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	56

## ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

El término epidermólisis ampollosa (EA) la definió y clasificó Pearson en 1962, basándose en el estudio de enfermedades ampollosas hereditarias, mediante el uso del microscopio electrónico. Este término engloba un grupo heterogéneo clínico y genético de desórdenes caracterizados por la fragilidad mecánica de la piel y de las mucosas. Actualmente la EA se define como una genodermatosis causada por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo cual altera la cohesión y da lugar a la formación de ampollas y erosiones tanto cutáneas como mucosas. En la mayoría de los casos, estas lesiones son secundarias a un traumatismo (roce, golpe, adhesivo, etc.), pero a veces son espontáneas. De acuerdo con el nivel y severidad de la alteración, se clasifica en tres grandes grupos: EA simple o epidermolítica (EAS), EA de unión (EAU) y EA distrófica o dermolítica (EAD). (1)

La incidencia de la EA se estima en aproximadamente uno de cada 50 000 nacimientos y la prevalencia es de 1: 20.000-1: 100.000 en los EE. UU. y Europa. Estadísticamente, la EAS representa el 92% del total de los casos, 5% la EAD, 1% son de unión, mientras que el restante 2% siguen sin clasificar. (2)

En 2011 el registro internacional de pacientes con EAD reportaba un total de 579 casos con registro de su genotipo, fenotipo, mapeo por inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME). De este total, 120 correspondían a Epidermólisis ampollosa distrófica con herencia autosómica dominante (EADD) y 459 a Epidermólisis ampollosa distrófica autosómica recesiva (EADR). (1)

### Clasificación

Existen tres subtipos básicos de EA de acuerdo con las proteínas de la membrana basal de la piel o las proteínas desmosómicas de adhesión celular que estén afectadas:

### Epidermólisis ampollosa simple (EAS):

La mayoría de las formas se transmiten de forma autosómica dominante. Hay dos subgrupos principales de EAS, la suprabasal y basal, que difieren en el nivel ultraestructural de las ampollas intraepidérmicas. La gran mayoría de los casos de EAS están en el grupo basal, resultando más frecuentemente de una mutación negativa dominante dentro de los genes de queratina 5 (K5) o 14 (K14). La gravedad clínica y otras características fenotípicas de EAS están estrechamente asociadas con el genotipo. Por ejemplo, las mutaciones en los motivos de iniciación y terminación de hélice de K5 y K14 conducen al subtipo Dowling-Meara de EBS (EBS-DM), que es más grave que EAS debido a mutaciones en otras regiones de queratinas.

Una forma autosómica recesiva de EAS causada por mutaciones en el gen que codifica la plectina está asociada con la distrofia muscular (EBS-MD), lo cual no es sorprendente si se considera que esta proteína se expresa en el músculo esquelético, así como en los hemidesmosomas de queratinocitos basales; otros pacientes con deficiencia de plectina presentan atresia pilórica (EBS-PA). También se han descrito formas suprabasales de EAS causadas por mutaciones en los genes que codifican las proteínas desmosómicas placofilina-1, placoglobina y desmoplaquina y una variante basal debida a una mutación homocigótica en el gen de la distonina. (3)

### Epidermólisis ampollosa de unión (EAU)

Tiene una herencia autosómico recesiva y se caracteriza por la formación de ampollas en el nivel de la lámina lucida. Las mutaciones en uno de los tres genes que codifican la laminina 332 (LAMA3, LAMB3, LAMC2) dan lugar a una forma muy severa: Herlitz (donde la severa fragilidad mucocutánea, la afectación de las vías respiratorias y el fracaso en el desarrollo suelen producir la muerte en el primer año o dos de vida), o la forma no Herlitz que puede ser grave en la infancia, pero es generalmente compatible con una vida normal. La variante Herlitz tiene una presentación patognomónica con formación de ampollas perisédimentarias,

con exuberante tejido de hipergranulación y compromiso periungueal con el desprendimiento de las uñas. Una forma muy rara asociada con atresia pilórica (EB-PA), es causada por mutaciones en los genes que codifican la integrina  $\alpha 6$  o  $\beta 4$  (ITGA6 o ITGB4). Estas proteínas están co-expresadas en epitelios gastrointestinales que explican el fenotipo de la afectación intestinal. La mayoría de los casos sucumben en los primeros días o semanas. (4)

### Epidermólisis ampollosa distrófica (EAD)

En este caso la alteración es a nivel de la capa sublamina densa y en todos los casos afecta la colágena VII. Puede heredarse con un patrón dominante o recesivo, siendo esta última la de daño sistémico más severo.

La EADD, tiene una expresión reducida de colágena VII y generalmente un buen pronóstico.

En cambio, la EADR depende del subtipo de que se trate: la EADR intermedia (no Hallopeau-Siemens) presenta fibrillas de anclaje rudimentarias y un mejor pronóstico. En el caso de la forma generalizada severa (Hallopeau-Siemens), presenta la pérdida total de la función de la colágena VII y por ende comorbilidad importante.

La localización de las ampollas es variable de un paciente a otro, pero tiende a afectar las áreas propensas a los traumatismos. La estenosis esofágica es una complicación frecuente. La participación de otras membranas mucosas, especialmente la boca y los ojos, puede provocar ampollas, ulceraciones y cicatrices. (4)

El síndrome Kindler (KS) es una genodermatosis autosómica recesiva rara en la que la fragilidad cutánea temprana en la vida es gradualmente reemplazada por poiquilodermia, cicatrización y fotosensibilidad de la piel junto con inflamación gingival. Ahora se incluye como una forma de EA denominada 'mixta', debido al plano variable de escisión que puede verse afectado, con una combinación o afectación de los tres niveles: separación simple, de unión y distrófica. (4)

Algunos pacientes (especialmente cuando la alteración se encuentra a nivel más profundo, o distrófico) presentan afección gastrointestinal, genitourinaria, ocular (ectropión), o incluso pseudosindactilia y riesgo de presentar carcinoma escamocelular (CEC). (1)

TIPO O SUBTIPO	SITIO DE AFECTACIÓN ULTRAESTRUCTURAL EN LA PIEL	HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES	PROTEINA AFECTADA
<b>EA SIMPLE</b>			
<b>EAS LOCALIZADA</b>	Capa basal	La separación puede propagarse de la capa suprabasal	Queratinas 5 y 14, plectina, integrina F6 G4
<b>EAS DM</b>	Capa basal en el citoplasma Subnuclear	Grupos densos de filamentos de queratina (más comúnmente observada dentro de los sitios de lesión de la biopsia)	Placofilina-1, demoplaquina
<b>EAS con distrofia muscular</b>	Predominantemente en capa basal, arriba del nivel del sitio de unión de los HD	La integración de los filamentos de queratina con los HD se encuentra reducida	
<b>EAS AR</b>	Queratinocitos basales	Los filamentos de queratina se encuentran ausentes o reducidos dentro de los queratinocitos basales	
<b>EASS</b>	La separación se da entre la interfase de la capa granulosa y la cornea	Desmosomas suprabasales disminuidos, retracción perinuclear de los filamentos de queratina	
<b>EAS, acantolítica letal</b>	Separación subbasal y Acantolisis	Retracción perinuclear de los filamentos de la queratina	
<b>EAS, deficiencia de placofilina-1</b>	Separación de célula-célula a la mitad de la epidermis		
<b>EAS con atresia pilórica</b>	Por debajo de la capa basal, arriba del nivel de los HD	La integración de los filamentos de queratina con los HD se encuentra disminuida	
<b>EA de la unión (EAU)</b>			
<b>EAU grave (Herlitz)</b>	Lamina lúcida	Ausencia o reducción marcada de HD: ausencia de PSBD	Laminina-322 (laminina-5)
<b>EAU intermedia o localizada (no Herlitz)</b>		Los HDS pueden ser normales o disminuidos en tamaño y número	Laminina-332, colágeno tipo XVII, integrina F6 G4
<b>EAU con atresia pilórica</b>		Grupos de hemidesmosomas pequeños a menudo con PSBD atenuada	
<b>EA distrófica (EAD)</b>			
<b>EADD, generalizada severa</b>	Sublamina densa	FA rudimentarios o ausentes	Colágena tipo VII
<b>EADD eneralizada otra</b>		FA rudimentarios o ausentes	Colágena tipo VII
<b>EADD-DR</b>		Cuerpos estrellados electrodensos dentro de la capa basal, FA disminuidos	

FA: filamentos de anclaje; AR: autosómico recesivo; DARN: dermólisis ampollosa del recién nacido; DM: Dowling-Meara, EASS: epidermólisis ampollosa simple superficial; H: Herlitz; HD: hemidesmosomas; nH: no Herlitz; AP: atresia pilórica.

Modificado de: Guadalupe Maldonado Colín et al: **Epidermólisis ampollosa: nuevos conceptos clínicos y moleculares para clasificación y diagnóstico**. Dermatología CMQ 2016; 14(4):289 – 298.

## Manifestaciones clínicas

Los hallazgos cutáneos en todos los tipos de EA son el resultado de la fragilidad cutánea que conduce a la formación de bullas.

La severidad de la EA varía entre simples ampollas que afecta a las manos y los pies, particularmente en tiempo cálido, hasta la muerte en la infancia temprana debido a la combinación devastadora de la enfermedad laríngea y el fracaso en el desarrollo. Aquellos con EAD desarrollan contracturas, microstomía y estenosis esofágicas como resultado de cicatriz contractual.

La presentación clínica, la morbilidad y la mortalidad de este grupo de afecciones son el resultado de la afectación cutánea y ampollas mucosas (ojos, mucosa oral, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario, tracto respiratorio). Además, la anemia, la cardiomiopatía, la insuficiencia renal, la insuficiencia respiratoria, la osteoporosis, incluyendo fracturas, la desnutrición crónica y el fracaso del crecimiento se encuentra con frecuencia en casos graves.

#### **Epidermólisis ampollosa simple, o EAS**

Ésta se presenta desde el nacimiento o en la infancia temprana como ampollas tensas con predominio en zonas acrales y/o zonas de roce o fricción, incluida la cavidad oral. Estas ampollas dejan cicatrices con cambios de pigmentación o atróficas, y en las formas generalizadas hay quistes de milia y alteraciones ungueales o dentarias. Sin embargo, rara vez se encuentra afectación sistémica en el tracto genitourinario, gastrointestinal y respiratorio, ni ocular. La mortalidad es muy baja en este grupo de EA. (1)

#### **Epidermólisis ampollosa de unión, o EAU**

La EAU varía ampliamente de acuerdo con sus subtipos. Los pacientes con EAU grave, también llamada Herlitz, tienen la sobrevida más corta de todas las EA, generalmente no llegan más allá de la infancia. Una característica importante es el tejido de granulación periorifical exuberante desde los primeros días de vida, así como disfonía al llorar por acumulación de epitelio y tejido de granulación en la laringe. La generalizada intermedia (no Herlitz) y la localizada tienen una mayor sobrevida con diferentes grados de afectación y severidad. (1)

## Epidermólisis ampollosa distrófica

Clínicamente la EAD se manifiesta de forma muy variada según su tipo de herencia: AD o AR. Los pacientes con EADD presentan ampollas en zonas de fricción que dejan cicatrices atróficas y quistes de milia, alteraciones ungueales y dentarias importantes que pueden llegar a la ausencia total de piezas, aunque poca afectación sistémica. En cambio, los pacientes con EADR presentan daño sistémico importante, incluida estenosis esofágica, constipación crónica, alteraciones en la función renal, cardiomiopatía, alteraciones genitourinarias, desnutrición importante y retraso en el crecimiento, pseudosindactilia que lleva a mutilación de dedos y orfejos, así como desarrollo de cáncer de piel, principalmente escamocelular, que ocurre en 100%. (1)

## OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de las típicas ampollas y erosiones secundarias a la fragilidad mecánica de la piel, la EA puede conducir a la formación de milia, distrofia de uñas o anoniquia. Tejido de granulación exuberante (periorificial, axilar, occipital, lumbosacro y regiones periungueales o en la punta de los dedos) y queratodermia palmoplantar (localizada o confluyente).

Otros hallazgos menos comunes e inespecíficos incluyen cabello reducido o ausente, lesiones recurrentes en el tronco inferior, hipo o hiperhidrosis. (5)

## COMPLICACIONES

### Tracto gastrointestinal.

La complicación más grave es la estenosis del esófago porque compromete la deglución. El síndrome de malabsorción puede ser secundario a la denudación de la mucosa del intestino delgado.

### Tracto genitourinario.

La formación de vesículas recurrentes a lo largo de la uretra, en la unión ureterovesical y los uréteres puede generar procesos obstructivos que culminan con hidronefrosis. Son las complicaciones más comunes en EAD, causando la muerte de alrededor del 12% de estos pacientes.

### Prurito

El prurito es frecuente con independencia de la forma. Se ve favorecido por la sequedad cutánea y la cicatrización. En ocasiones es muy intenso y puede repercutir en el sueño. El propio rascado provoca la aparición de nuevas ampollas. (6)

### Ojos.

Pueden verse afectadas por erosiones recurrentes o ampollas, con mayor frecuencia en EAU y EADR. Ambos pueden ocurrir en la infancia, causando cicatrices y deterioro visual progresivo, si no se tratan.

### Anemia crónica

Se produce como resultado de la pérdida de sangre de heridas abiertas, mala ingesta nutricional de hierro y 'anemia de enfermedad crónica'. (7)

### Manifestaciones bucales.

Las manifestaciones bucales de la EA se ven generalmente en las formas distrófica recesiva y de la unión. Una alteración relativamente común en la EAD es la microstomía, la cual está dada por el trauma de los alimentos sobre la mucosa bucal y como resultado disminuye la ingestión por vía oral y dificulta la higiene bucal. También es posible observar obliteración del vestíbulo bucal entre los labios y las encías, así como anquiloglosia. (8)

## Contracturas y cicatrices

Las heridas forman cicatrices atróficas que conducen a contracturas, sobre todo de manos y pies. Cicatrización y contracturas conducen a la pérdida de los dígitos funcionales, ya que tanto las manos como los pies están «cubiertos» en el tejido cicatricial, lo que se conoce como deformidad de la manopla o pseudosindactilia.<sup>7</sup>

## Dolor

El dolor en la EA es multifactorial y puede ser resultado de heridas crónicas, contracturas, osteoporosis, dolor dental, dolor por disfagia, por ulceraciones corneales, por defecación y por procedimientos, por ejemplo: cambios de vestir. (7)

## Nutrición

El deterioro nutricional está directamente relacionado con la gravedad de los problemas asociados, esto se debe a numerosas complicaciones como ulceraciones bucales, estenosis esofágica, disfagia, problemas dentales, trastornos digestivos y de absorción. Esto da como resultado estreñimiento, pérdida de sangre y proteínas a través de las ampollas, hipermetabolismo. (9)

Cálculo de requerimientos energéticos.		
*Peso (kg) x (kcal/kg edad correspondiente a la estatura en el percentil 25) x [1 + (suma de 3 factores adicionales)].		
*Factores adicionales		
Porcentaje de superficie afectada por ampollas:	Sepsis	Crecimiento compensatorio
*20%= 0.19	Leve: 0.2	*0.1
*40%=0.50	Moderada: 0.4	*0.2
*100%= 0.95	Severa: 0.8	

Modificado de: Ana Paula Caio Zidorio et al, *Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review*. An Bras Dermatol. 2015; 90(2):217-23.

## Cuestiones psicológicas

Problemas psicológicos como la depresión y otros problemas emocionales son comunes en la EA. Dada la severidad del trastorno, con su incesante capacidad de infligir dolor, sufrimiento y discapacidad, esto no es sorprendente. La dimensión

añadida de la inevitabilidad (para los pacientes gravemente afectados) del desarrollo del agresivo carcinoma de células escamosas es un contribuyente adicional a la angustia emocional. (7)

### Infecciones.

Las extensas áreas de piel desnuda muestran pérdida de la barrera del estrato córneo y permiten la penetración microbiana. La acumulación de linfa y humedad en la superficie aumenta el crecimiento bacteriano. Los subtipos graves de Herlitz JEB se correlacionan con anomalías inmunológicas, incluyendo la reducción de la producción de linfocitos.

*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* son a menudo la causa etiológica, aunque también pueden ocurrir infecciones con bacterias gramnegativas. (6)

### Tumores de la piel.

#### El carcinoma de células escamosas (SCC)

Generalmente ocurre en múltiples sitios primarios de lesiones crónicas, particularmente en pacientes con EAD, en este subgrupo, no hay predilección por las zonas fotoexpuestas. El pico de incidencia de SCC aumenta dramáticamente en la segunda y tercera décadas de vida. Estas lesiones pueden repetirse con frecuencia incluso con la escisión quirúrgica agresiva. Estudios recientes sobre la patogénesis de SCC en pacientes con EAD sugieren que el cáncer se produce debido a la disminución de la expresión de colágeno tipo VII en el dominio NC1. El colágeno tipo VII es necesario para la activación de Ras en la oncogénesis epidérmica.

Los pacientes con EAS Dowling-Meara tienen un riesgo sustancial de desarrollar carcinoma basocelular (BCC). Posiblemente, la lesión repetida de los queratinocitos promueve la oncogénesis. El riesgo de BCC es bajo en otros

subtipos de EAS. El riesgo de melanoma y BCC en otros subtipos es comparable a la de la población general. (4)

### Diagnóstico

Es un reto diagnosticar exactamente el tipo de EA que tiene un paciente, especialmente en el recién nacido o en etapas tempranas de la vida si sólo nos basamos en la presentación clínica, y aún más si no se cuenta con antecedentes heredofamiliares. Para el diagnóstico de EA en un recién nacido se deben descartar otras posibilidades, por lo que es necesario realizar una historia clínica detallada, una exploración física extensa, cultivo de muestras de las lesiones y examen directo con tinciones Gram y Giemsa, Tzanck o hidróxido de potasio (ante la sospecha de infecciones). (1)

Básicamente, en la histopatología con hematoxilina y eosina de todos los subtipos de EA encontraremos una ampolla subepidérmica con ausencia de, o poco, infiltrado inflamatorio (excepto en la epidermólisis ampollosa simple superficial donde puede verse una ampolla intraepidérmica). Una manera útil y ampliamente disponible para diferenciar entre una EAS y EAD es realizar una tinción de PAS o colágena IV para visualizar mejor la membrana basal: si ésta se encuentra en el piso de la ampolla nos orienta hacia una EAS, si se encuentra en el techo de la ampolla, hacia EAD. (1)

Tanto la microscopía electrónica (ME) como el mapeo de antígenos por inmunofluorescencia (MIF) se han empleado de manera exitosa para el diagnóstico de EA. Cada una permite determinar el sitio de separación de la piel: si es intraepidérmica, intralamina lúcida o sublamina densa. Las principales ventajas de la ME son que permite la visualización y la evaluación semicuantitativa de estructuras específicas (filamentos de queratina, desmosomas, hemidesmosomas, filamentos de anclaje, fibrillas de anclaje), las cuales se sabe están alteradas en número y/o apariencia en cada subtipo específico de EA. (1)

La técnica de mapeo de antígenos por inmunofluorescencia (MIF) se basa en la detección de proteínas estructurales en la epidermis y en la unión dermoepidérmica usando anticuerpos (Ac) policlonales y/o monoclonales. La localización de la ampolla y el sitio de anclaje están determinados por la ubicación del antígeno dado. Dependiendo del Ac usado, esta técnica confirma si la expresión de la proteína estructural es normal, está disminuida o ausente. (1)

El panel de anticuerpos utilizados para el diagnóstico de EA incluye: antígeno del penfigoide ampoloso tipo 2 (BPA g2), laminina-1, colágena tipo IV, queratina 14, laminina-332 (formalmente llamados laminina-5), colágena tipo VII, colágena tipo XVII, plectina, integrina F6 G4 y queratina 14. Se usa el grupo de anticuerpos de acuerdo con el subtipo de EA del que se sospecha clínicamente, para así determinar si hay alteraciones en la expresión relativa o en la distribución de uno de los antígenos en la piel afectada. Esta información es vital para corroborar el diagnóstico antes de realizar los análisis de mutación del ADN. (1)

Los avances en genética molecular han tenido un gran efecto en el diagnóstico de EA y muchos otros trastornos genéticos. Esta es una técnica excelente para confirmar el diagnóstico de los diversos subtipos de EA. La detección de mutaciones conocidas es el primer abordaje, especialmente en familias con trastornos dominantes, como las mutaciones de queratina 5 (K5) y 14 (K14) en EBS y mutaciones de colágeno tipo VII en EADD, ya que las mutaciones son generalmente similares entre miembros de la familia afectados. También se dispone de técnicas para la detección de mutaciones desconocidas por amplificación de secuencias de ADN o ARN de genes diana. (10)

## Tratamiento

Idealmente, el manejo de la EA debería tener lugar en un centro especializado con un equipo multidisciplinario. Además de la importancia de monitorear la integridad de la piel y proporcionar atención a las heridas, se debe prestar atención a la optimización de la nutrición y la salud dental, minimizando las complicaciones. (11)

## Dolor

El dolor es el síntoma más común experimentado por los pacientes con EA, independientemente del subtipo.

La frecuencia y gravedad del dolor suele ser proporcional a la gravedad de la enfermedad. La piel y las lesiones de la EA relacionadas son, con mucho, la fuente más significativa de dolor. El dolor puede ocurrir en reposo debido a la presión ejercida sobre las ampollas y la piel desnuda, la infección secundaria, la fricción y el cizallamiento de las vendas con movimientos físicos. El dolor también puede ser desencadenado o exacerbado por el trauma durante las actividades de la vida diaria. (4)

Estrategias	Tipo	Acción
<b>Preventivo</b>	Evitar el trauma Evitar la expansión de ampollas Prevenir la infección local	<ul style="list-style-type: none"><li>• Protección, use apósitos de espuma, use suaves durmientes y superficies de asiento</li><li>• Modificación de ropa y calzado</li><li>• Liberar el líquido de la ampolla, mantener el techo de la ampolla sobre la zona afectada</li><li>• Cubrir áreas abiertas</li><li>• Controlar la colonización local</li><li>• El uso de limpiadores de manos por los cuidadores antes de los cambios de apósito</li></ul>
<b>Terapéutico</b>	Farmacológico  No Farmacológico	<p>Nociceptivo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolor leve: Acetaminofeno ± AINES</li><li>• dolor moderado: Acetaminofeno ± AINES + morfina</li><li>• dolor intenso: Acetaminofeno + AINES + morfina / otros opioides fuertes</li></ul> <p>• Neuropático:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tricíclicos (nortriptilina, desipramina), gabapentina, pregabulina, otros antiepilépticos</li><li>• relajación / distracción</li><li>• modalidades físicas (por ejemplo, vibración, enfriamiento)</li></ul>

Pope E, et al. A Consensus Approach to Wound Care in Epidermolysis Bullosa. An Expert Panel Report 2011

## Heridas

El primer paso en el desarrollo de un plan de cuidado de heridas es el inventario del área de superficie corporal (BSA) involucrada y el tipo de heridas (ampollas intactas, ampollas abiertas, erosiones, úlceras, heridas agudas vs crónicas. La fotografía digital puede ser útil especialmente para evaluar y supervisar el progreso de las lesiones problemáticas. Otro método objetivo es el paradigma MEASURE usado para la evaluación de heridas crónicas donde Measure es el tamaño de la longitud más larga con la anchura más ancha en ángulo recto, la

cantidad de Exudado (ninguna, escasa, moderada, pesada) y características (serosa, sanguinolenta, pustulosa o combinaciones) Apariencia (base: necrótico [negro], fibrina [amarillo firme], descamación [amarillo suave], o tejido de granulación [rosa y sano frente a rojo y friable= fácil sangrado], SUfrimiento (dolor) (Hiperqueratósico, macerado, normal); Reevaluar, y Borde (hiperqueratósico, macerado, normal). Este método, fue modificado para la población con EA. (4)

### Las Ampollas

Las ampollas ocurren en todos los tipos de EA, pueden estar presentes en cualquier parte de la piel y también en las membranas mucosas. Las ampollas no son autolimitantes y se extenderán rápidamente si no se controlan.

Las ampollas intactas deben ser perforadas en su punto más bajo para limitar el daño tisular. Debe usarse una aguja hipodérmica fresca, esta se debe pasar a través del techo de la ampolla, paralela a la piel, para crear un orificio de entrada y salida a través del cual se puede expulsar el fluido. Una pieza suave de material, tal como gasa, se puede utilizar para comprimir suavemente la ampolla a alentar el vaciado completo. (11)

Una escara firme sirve como un estímulo pro-inflamatorio que inhibe la cicatrización, mientras que el desecho actúa como un medio de cultivo para la proliferación bacteriana. El desbridamiento promueve la curación mediante la eliminación de las células senescentes que son deficientes en las actividades celulares y la eliminación de biofilms que mantienen el proceso inflamatorio. (4)

Por lo general, las infecciones superficiales pueden ser tratadas con agentes tópicos, mientras que las infecciones más profundas requieren antibióticos sistémicos. Los cultivos de heridas rara vez son útiles por sí mismos sin un diagnóstico clínico sólido y pueden conducir a un uso inadecuado de antibióticos. Si se requieren antibióticos orales, su biodisponibilidad puede verse afectada en los pacientes con EA grave secundaria a malabsorción. (12)

## Cavidad oral

En los menores con EA, los tratamientos restauradores deben ser realizados generalmente con anestesia general y con extremo cuidado al efectuar todos los procedimientos, con vistas a no ocasionar un daño mayor en la frágil mucosa bucal, la cual tiende a generar ampollas fácilmente, que al cicatrizar retraen el tejido con las nefastas consecuencias ya comentadas (6). Es importante la aplicación frecuente de lubricantes en los labios y el mantenimiento de la mucosa húmeda mediante la toma repetida de líquidos y alimentos blandos y húmedos, a la vez que detectar e intervenir precozmente ante cualquier molestia en la boca. (13)

## Ropa

Las prendas, sábanas y toallas deben ser lo más suaves y flexibles que se pueda. Dado que tanto el roce como el calor provocan ampollas, las prendas deben ser adecuadas. Hay que dar prioridad a las prendas de algodón, que se pongan y se quiten con facilidad, evitar los elásticos apretados y elegir una toalla un poco más grande, además de cortar las etiquetas. En los pacientes con la piel muy frágil, la ropa interior debe ponerse al revés para evitar el roce de las costuras. Los pañales deben ser lo bastante grades, con las bandas de ajuste bastante flojas. (5)

## Recomendaciones alimentarias

La elección de la textura de los alimentos puede facilitar en gran medida la ingesta alimentaria desde la más temprana edad. Los alimentos no deben estar calientes, sino templados. Cuando exista una pérdida importante proteico-calórica, se prescribirán complementos alimentarios hiperproteicos e hipercalóricos. Se debe administrar una vitaminoterapia D sistémica, a menudo de forma prologada. (5)

## Prurito

Los emolientes tópicos, incluyendo hidratantes, y aceites de baño son útiles. Los hidratantes que contienen un agente antimicrobiano, como el cloruro de

benzalconio y el diclorhidrato de clorhexidina, son útiles tanto para reducir el picor como para ayudar a reducir la colonización bacteriana. (11)

Otras aplicaciones tópicas que pueden ser útiles incluyen crema de doxepina al 5%, mentol en un producto a base de aceite, mientras que los esteroides tópicos pueden ser útiles para picazón severa particularmente aguda. Una técnica de envoltura en húmedo modificada similar a la usada para eczema severo puede ser útil. Es importante cubrir la piel con un apósito primario adecuado antes de aplicar el envoltorio húmedo para evitar la adherencia. (11)

El prurito en la epidermólisis ampollosa no está mediado por la histamina; sin embargo, el efecto sedante de algunos antihistamínicos puede ser valioso. Otros medicamentos que se han utilizado para el prurito severo incluyen: gabapentina, amitriptilina, ondansetrón, talidomida y ciclosporina. (11)

### Apoyo psicológico

Indudablemente estos niños se enfrentan a unas dificultades de relación social muy importantes. No sólo se trata de su aspecto físico, sino también de la imposibilidad de realizar los mismos ejercicios físicos que el resto de sus compañeros. El apoyo psicológico es esencial para potenciar la autoestima de los niños afectados y ayudarles a entender el contexto de su enfermedad.

La ayuda psicológica inicial también es trascendental dentro del núcleo familiar. A menudo las familias se enfrentan por primera vez a una enfermedad grave de la que nunca han oído hablar, por lo que la comprensión y adaptación a la misma requiere un esfuerzo psicológico importante. De hecho, se ha visto que la tasa de divorcios y problemas familiares en el seno de las parejas con un hijo afectado es muy elevada. (14)

MANEJO DE COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE EPIDERMOLISIS BULOSA		
COMPLICACIÓN	PREVENCIÓN Y SEGUIMIENTO / MANEJO	DETECCIÓN
<b>ORAL Y GASTROINTESTINAL</b>		
Caries excesivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diligente higiene bucal</li> <li>Colutorios antisépticos y con flúor</li> <li>Evaluación periódica y limpieza por un dentista</li> </ul>	•Odontología restauradora
Microstomía		<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia física</li> <li>Dispositivos de "expansión bucal"</li> </ul>
Úlceras orales		<ul style="list-style-type: none"> <li>Antisépticos tópicos, AINE tópicos, barrera</li> <li>Preparaciones (por ejemplo suspensión de sucralfato)</li> </ul>
Estenosis esofágica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar la disfagia con estudios de contraste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modificación dietética (alimentos blandos / purés, suplementos calóricos)</li> <li>Dilatación con balón guiada fluoroscópicamente; Se requieren a menudo procedimientos repetidos</li> <li>En los casos severos y recalcitrantes, las opciones quirúrgicas incluyen la interposición del colon</li> </ul>
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H<sub>2</sub>, agentes procinéticos (Por ejemplo, domperidona [no disponible en los EE.UU.]])</li> </ul>
Constipación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asegurar una adecuada ingesta de líquidos y fibra dietética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laxantes osmóticos (por ejemplo, que contienen polietilenglicol), aceite mineral</li> <li>Evite los supositorios y enemas</li> </ul>
<b>NUTRICIONAL</b>		
Retardo en el crecimiento/consumo inadecuado para satisfacer las necesidades nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorear la altura, el peso y el índice de masa corporal</li> <li>Evaluar periódicamente los niveles séricos de zinc, selenio, hierro, vitamina D y carnitina (por ejemplo, anualmente)</li> <li>Suplementos orales para optimizar la ingesta de calorías, proteínas, vitaminas y minerales</li> </ul>	Considerar alimentación con gastrostomía
<b>HEMATOLOGICO</b>		
Anemia por deficiencia de hierro e inflamación crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitoreo sanguíneo completo y medidas de las reservas de hierro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementos de hierro (oral o IV)</li> <li>Considerar la eritropoyetina o la darbepoetina alfa</li> <li>Considerar la transfusión de sangre si la hemoglobina <math>\leq 7-8</math> g / dl y / o sintomática</li> </ul>
<b>RENAL Y GENITOURINARIO</b>		
Obstrucción de la salida urinaria (por ejemplo, estenosis uretral o ureteral).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar la ecografía anual del tracto urinario y los estudios urodinámicos (especialmente para JEB).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procedimientos de dilatación según sea necesario para tratar la obstrucción</li> <li>Evitar la instrumentación innecesaria</li> </ul>
Enfermedad renal (p ej. hidronefrosis, glomerulonefritis post-infecciosa, amiloidosis renal, nefropatía por IgA).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niveles de nitrógeno ureico en la sangre y niveles de electrolitos séricos, análisis de orina y evaluación de la presión arterial cada 6 meses en pacientes con RDEB</li> <li>Tratamiento adecuado de las infecciones estreptocócicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemodiálisis o diálisis peritoneal si se desarrolla insuficiencia renal</li> </ul>
<b>MUSCULOESQUELETICO</b>		
Osteopenia y osteoporosis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis DEXA anual y radiografías espinales a partir de los 5 años de edad en los pacientes RDEB y JEB.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementos de calcio y vitamina D</li> <li>Considerar la terapia con bifosfonatos IV</li> </ul>
Pseudosindactilia de manos / pies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ataduras amortiguadas en las manos / antebrazos y envoltura individual de los dedos en pacientes RDEB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirugía para liberar contracturas y cinchas</li> </ul>
<b>ONCOLOGICAS</b>		
Carcinoma cutáneo de células escamosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exámenes periódicos de la piel del cuerpo; Para RDEB Pacientes, aproximadamente cada 3-6 meses A los 10 años y cada 3 meses después de los 16 años</li> <li>Biopsia o monitorización de úlceras no</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excisión <math>\pm</math> injerto de piel (a veces amputación); considerar la RM para evaluar la extensión de la enfermedad local</li> <li>Considerar la estadificación con CT, PET-CT, biopsia de ganglio linfático centinela</li> </ul>

	cicatrizantes. • Considerar la posibilidad de tomar fotografías en serie	
<b>OCULARES</b>		
Las complicaciones crónicas incluyen cicatrices corneales, simblefarón, ectropión	• Evaluación oftalmológica periódica para pacientes con afectación ocular • Lubricación de gotas para los ojos	• Procedimientos quirúrgicos, p. División de simblefarón, trasplante de membrana amniótica
<b>CARDIACO</b>		
Cardiomiopatía dilatada	• Considerar la ecocardiografía anual que comienza en la última infancia para los pacientes con RDEB	• Manejo médico • Suplemento de selenio y carnitina en caso de deficiencia
<b>PSICOLÓGICO Y PSIQUIÁTRICO</b>		
Unidad familiar interrumpida (por ejemplo, por divorcio)	• Considere el asesoramiento familiar, los grupos de apoyo	• Asesoramiento psicológico / familiar
Depresión e ideas / intentos suicidas.	• Considere el asesoramiento psicológico, los grupos de apoyo.	• Evaluación psiquiátrica, terapia antidepressiva

Jo-David Fine and Jemima E Mellerio. *Epidermolysis Bullosa*. Dermatology 2011.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La EA es una enfermedad genética rara, poco frecuente a nivel mundial y en nuestro país, que no es de fácil diagnóstico ni manejo para la comunidad médica en general debido a la gran variedad de comorbilidad y complicaciones. En nuestra institución históricamente hemos atendido a estos pacientes, sin embargo, no llevamos un registro del subtipo de EA, características clínicas, evolución y/o complicaciones.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con epidermólisis ampollosa al momento del diagnóstico en el Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuáles son las principales complicaciones que han presentado los pacientes con epidermólisis ampollosa diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría?

## JUSTIFICACIÓN

La epidermólisis ampollosa comprende un grupo de alteraciones genéticas caracterizadas por lesiones ampollares en la piel y las mucosas (boca, esófago, faringe, estómago, intestino, vías respiratorias y urinarias, párpados y córnea) que aparecen de forma espontánea o ante traumas mínimos.

Esta enfermedad es considerada rara, observándose una baja prevalencia a nivel mundial, debido a la cual se cuenta con poca información en la literatura; sin embargo es importante saber cuáles son las principales manifestaciones a nivel cutáneo y extra cutáneo que estos paciente pueden llegar a presentar, como realizar un adecuado diagnóstico de la patología y como realizar un abordaje oportuno para la identificación y manejo de las complicaciones que pueden llegar a tener estos pacientes a corto y a largo plazo.

## OBJETIVOS.

### GENERALES

- Describir las características clínicas y demográficas, y la evolución clínica de los pacientes con Epidermólisis Ampollosa en el Instituto Nacional de Pediatría.

### ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con Epidermólisis Ampollosa en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Registrar la evolución clínica y las principales complicaciones que presentan los pacientes con epidermólisis ampollosa a nivel gastrointestinal, nutricional, renal, oncológico, ocular, cardíaco y musculoesquelético en el Instituto Nacional de Pediatría.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

- \*Observacional.
- \*Descriptivo
- \*Retrospectivo
- \*Transversal

### UNIVERSO DE ESTUDIO

#### Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con epidermólisis ampollosa diagnosticados del 2000 al 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de epidermólisis ampollosa.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con Expedientes incompletos.

### EXPLICACIÓN DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS QUE PARTICIPARAN.

Se seleccionaron pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de epidermólisis ampollosa, con edades menores de 18 años de edad, ya que son pacientes en edad pediátrica a quienes se les puede dar seguimiento en esta institución; se excluyeron a todos los pacientes con expedientes incompletos, ya que ello nos puede hacer descartar complicaciones que el paciente puede llegar a tener.

## A) VARIABLES POR INVESTIGAR.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
<b>Sexo</b>	Acorde a genitales externos del paciente.	Cualitativa, nominal	1=Femenino 2=Masculino
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico.	Cualitativa, nominal	1= Al nacimiento 2= Antes del 1a de vida 3= Posterior 1a de vida 4= Desconoce
<b>Edad al inicio de las manifestaciones</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de los síntomas.	Cualitativa, nominal	1= Al nacimiento 2= Antes del 1a de vida 3= Posterior 1a de vida 4= Desconoce
<b>Antecedentes heredofamiliares de línea directa de EA</b>	Registro de antecedentes de la enfermedad en padres o hermanos	Cualitativa, nominal	1= Padre 2= Madre 3= Hermano 4= Hermana
<b>Antecedentes heredofamiliares en familia paterna</b>	Registro de antecedentes de la enfermedad en rama paterna	Cualitativa, nominal	1= Abuelo paterno 2= Abuela paterna 3= Tío paterno 4= Tía paterna 5= Primo paterno 6= Prima paterna
<b>Antecedentes heredofamiliares en familia materna</b>	Registro de antecedentes de la enfermedad en rama materna	Cualitativa, nominal	1= Abuelo materno 2= Abuela materna 3= Tío materno 4= Tía materna 5= Primo materno 6= Prima materna
<b>Tipo de Epidermólisis</b>	Genodermatosis la cual se manifiesta por aparición de ampollas, úlceras y heridas en la piel. Se clasifican según el grado de afectación de la piel	Cualitativa, nominal	1= Simple 2= De unión 3= Distrofica 4= Kindler
<b>Subtipo de epidermolisis</b>	La epidermólisis ampollosa suele subclasificarse a través de la combinación de hallazgos clínicos y los resultados del mapeo antigénico por	Cualitativa nominal	1= EAS Suprabasal 2= EAS Basal 3= EAU generalizada 4= EAU localizada 5= EAD AD 6= EAD AR

	inmunofluorescencia o microscopía electrónica.		
<b>Áreas sin piel al nacimiento</b>	Ausencia de tejido resistente y flexible que cubre y protege el cuerpo del ser humano.	Culitativa, nominal	0= No 1= Si
<b>Microscopia electrónica</b>	Instrumento que utiliza electrones en lugar de fotones o luz visible para formar imágenes de objetos diminutos.	Culitativa, nominal	0= Sin ME 1= Formación de ampolla en lámina densa 2= Formación de ampolla en sublamina densa
<b>Biopsia de piel</b>	Examen microscópico de un trozo de tejido que se extrae de un ser vivo.	Culitativa, nominal	0= No se realizó 1= MB en el techo 2= MB en el piso 3= Ampolla suprabasal 4= Epidermis desprendida bajo unión dermoepidérmica 5= Ampolla subepidérmica 6= Ampolla intraepidérmica 7= Ampolla en la unión dermoepidérmica
<b>Gastrostomía</b>	Intervención quirúrgica que consiste en la apertura de un orificio en la pared anterior del abdomen para introducir una sonda en el estómago.	Culitativa, nominal	0= No 1= Si
<b>Inmunohistoquímica</b>	Es un procedimiento que tiene como objetivo detectar, amplificar y hacer visible un antígeno específico, que generalmente es una proteína	Culitativa, nominal	0= Sin inmunohistoquímica 1= Positiva para MB en piso 2= Positiva para MB en techo 3= Colágeno IV sin levantamiento
<b>Defunción</b>	Muerte de una persona	Culitativa, nominal	0= No 1= Si
<b>Estado Nutricional</b>	Estado de salud de una persona en	Culitativa, nominal	0= Desconoce 1=Obesidad

	relación con los nutrientes de su régimen de alimentación.		2=Sobrepeso 3=Eutrofico 4= Desnutrición leve 5= Desnutrición moderada 6= Desnutrición severa
<b>Compromiso Cutáneo</b>	Manifestaciones cutáneas presentadas en los pacientes	Culitativa, nominal	0= Ninguna 1= Vesículas y ampollas 2= Erosiones 3= Quistes de milia 4= Tejido de granulación 5= Hipopigmentación 6= Hiperpigmentación 7= Cicatrices 8= Costras 9= Eritema
<b>Compromiso Ungueal</b>	Síntomas secundarios a compromiso en uñas.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Anoniquia 2= Distrofia ungueal 3= Onicosis 4= Paquioniquia
<b>Compromiso musculoesquelético</b>	Cuadro secundario a compromiso a nivel musculoesquelético	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Sindactilia manos y pies 2= Sindactilia en manos 3= Sindactilia en pies
<b>Compromiso psicosocial</b>	Afectación en la conducta humana en su aspecto social o relacionado con ella.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Síndrome de adaptación 2= Fobia 3= Ansiedad 4= Depresión
<b>Datos de Infección</b>	Clínica sugestiva a la invasión de un anfitrión por un microorganismo patógeno	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Dolor local 2= Aumento de temperatura 3= Exudado 4= Fetidez
<b>Localización de las lesiones</b>	Región anatómica, lugar del cuerpo con afectación dermatológica.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Cara 2= Cuello 3= Pecho 4= Espalda 5= Abdomen 6= Brazos 7= Manos 8= Piernas

			9= Pies
<b>Compromiso Oral</b>	Síntomas secundarios a compromiso en uñas.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Microstomía 2=Mala oclusión 3= Ampollas 4= Erosiones 5= Úlceras
<b>Compromiso Dental</b>	Complicación secundaria a compromiso dental.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Pérdida de esmalte 2= Caries 3= Perdida prematura dental 4= Placa dentobacteriana 5= Apiñamiento dental
<b>Compromiso Ocular</b>	Compromiso a nivel de ojos, secundarios a patología.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Ojo seco 2= Úlcera corneal 3= Opacidad corneal 4= Blefaritis 5= Simblefarón 6= Conjuntivitis 7= Queratitis 8= Desepitelización corneal
<b>Compromiso GI</b>	Síntomas secundarios a afectación gastrointestinal.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= Estenosis esofágica 2= Dismotilidad 3= ERGE 4= Constipación
<b>Tratamiento GI</b>	Manejo establecido ante patologías existentes a nivel gastrointestinal	Culitativa, nominal	0= No 1= Tratamiento antiácido 2= Laxante 3= Modificador de la dieta 4= Procinético
<b>Aporte Hierro</b>	Micromineral u oligoelemento, interviene en la formación de la hemoglobina y de los glóbulos rojos, así también en la actividad enzimática del organismo.	Culitativa, nominal	0= No 1= Hierro vía oral 2= Hierro IM 3= Hierro IV 4= Transfusiones 5= EPO
<b>Hospitalización en los Últimos 12m</b>	Internar a una persona en un hospital.	Culitativa, nominal	0= No 1= Si

<b>Laboratorios en los últimos 12m</b>	Procedimiento que permite acceder al torrente sanguíneo para extraer una pequeña muestra de sangre	Culitativa, nominal	0= No 1= Si
<b>Cultivo de Heridas</b>	Método para la multiplicación de bacterias en una lesión.	Culitativa, nominal	0= Ninguno 1= un cultivo 2= dos cultivos 3= tres cultivos

### **ANALISIS ESTADISTICO.**

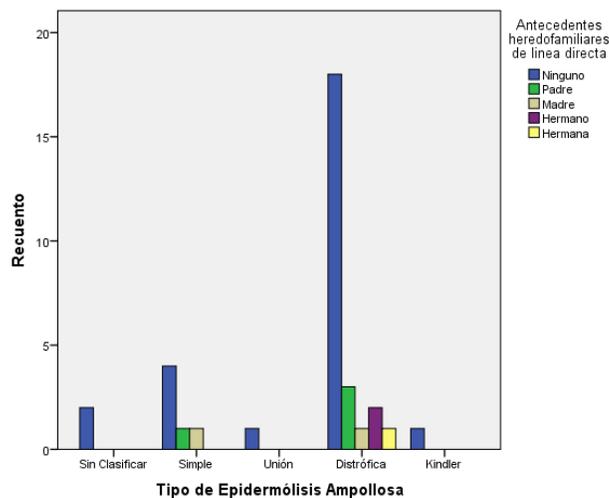
Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la información recolectada. Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel (versión 2010) con los datos obtenidos. Se procedió al análisis estadístico expresado en tablas y gráficos según los tipos de variables, para dicho proceso se utilizó el SPSS (versión 22.0).

## RESULTADOS

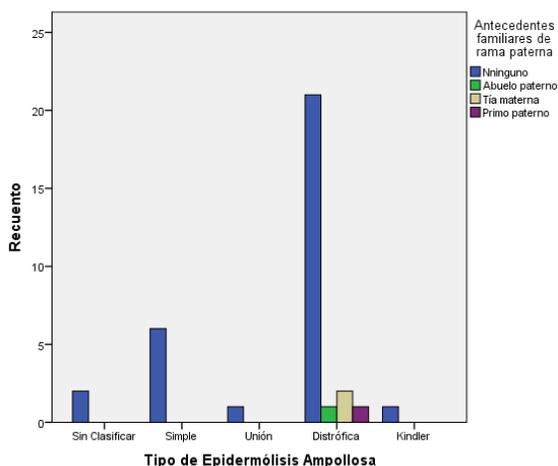
Se incluyeron en el estudio un total de 35 pacientes con diagnóstico de Epidermólisis Ampollosa (EA) en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) con edades inferiores a los 18 años.

De los antecedentes familiares de línea directa, se observó que 26 pacientes (74.2%) no presentaron familiar afectado por esta patología, 4 pacientes (11.4%) refieren antecedente paterno de EA y 2 pacientes (5.7%) antecedente materno. La mayoría de los pacientes no presentó antecedentes familiares de rama materna o paterna afectadas.

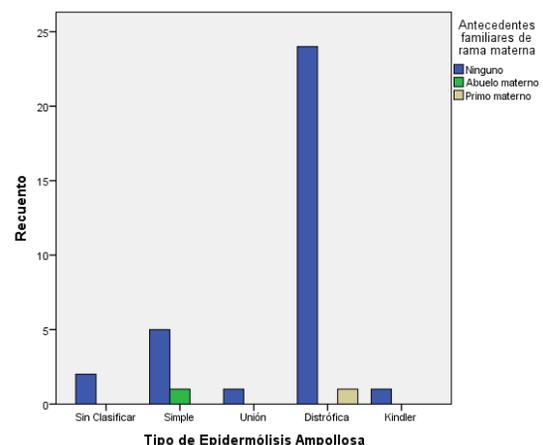
**Gráfico 1 Antecedentes de línea directa**



**Gráfico 2 Antecedentes rama paterna**

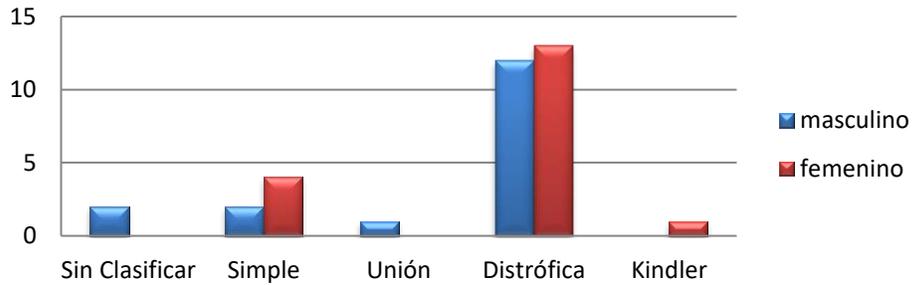


**Gráfico 3 Antecedentes rama materna**



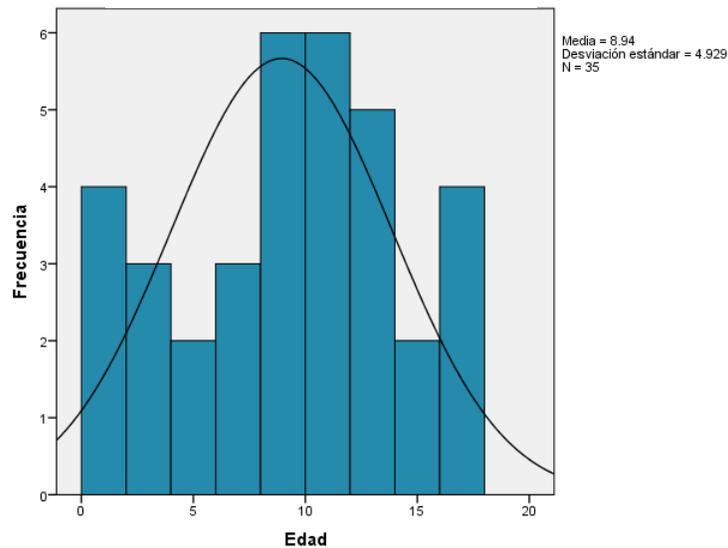
No se observó género alguno predominantemente afectado en esta enfermedad, ya que se observaron 17 pacientes del sexo masculino y 18 pacientes del sexo femenino.

**Gráfico 4 Sexo de pacientes con EA**



Las edades de nuestros pacientes van del año a los 17 años, con media de 8.94, mediana de 9 y moda de 13 años.

**Gráfico 5 Edad de pacientes con EA**



Como parte del abordaje diagnóstico se realizó la toma de biopsia de piel en 21 pacientes (60%), encontrando como hallazgos:

I. Formación de ampolla subepidérmica con:

- La membrana basal en el techo de la ampolla en 8 pacientes (22.8%)

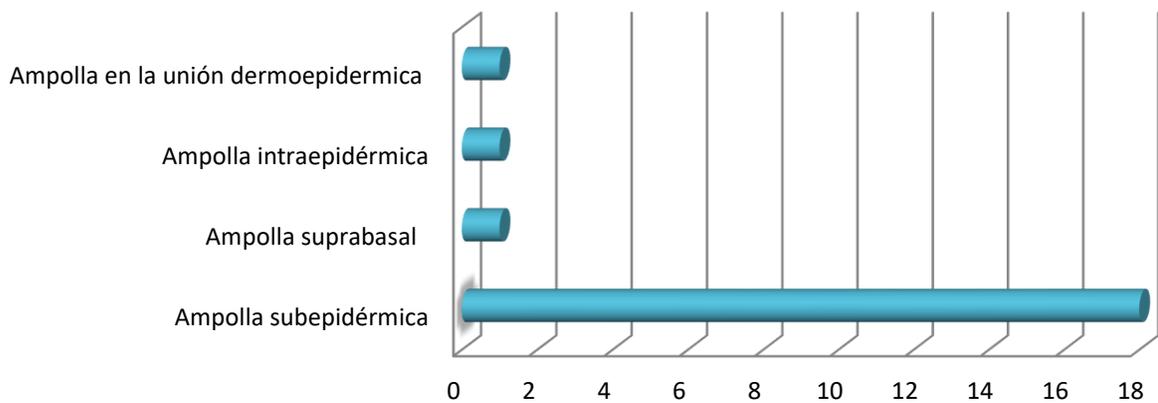
- La membrana basal en el piso de la ampolla en 6 pacientes (17.1%)
- Sin identificación de la membrana basal en 4 paciente (11.4%).

II. Ampolla suprabasal en 1 paciente (2.8%).

III. Ampolla intraepidérmica en 1 paciente (2.8%).

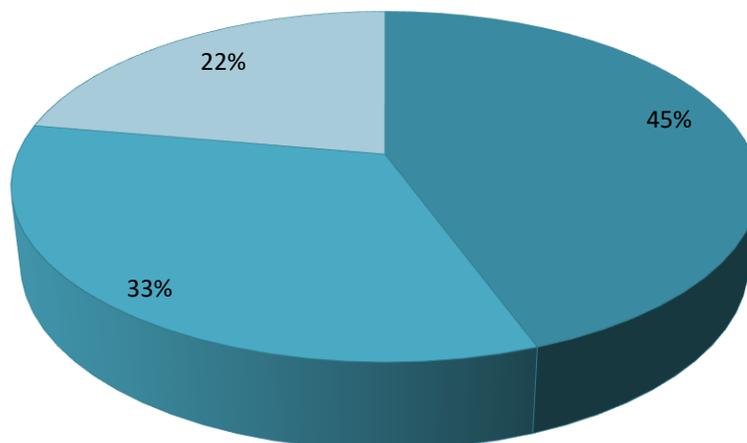
IV. Ampolla en la unión dermoepidérmica en 1 paciente (2.8%).

**Gráfico 6 Nivel de formación de la ampolla**



**Gráfico 7 Ampolla Subepidérmica**

■ MB en el techo de la ampolla ■ MB en el piso de la ampolla ■ Sin identificación de la membrana basal.



La microscopía electrónica (ME) fue realizada en 5 pacientes de la población total (14.2%), observando en un paciente la presencia de hemidesmosomas reducidos o ausentes, fibrillas de anclaje normales y placa densa sub basal ausente; en dos pacientes la presencia de fibrillas de anclaje rudimentarias o ausentes; en otro la ausencia de fibrillas de anclaje, y en el último paciente observamos fibrillas de anclaje ausentes o rudimentarias, además de fibrillas de anclaje reducidas. La formación de la ampolla por medio de ME se encuentra a nivel de sublamina densa en 4 pacientes (80%) y a nivel de lámina densa en un paciente (20%).

**Gráfico 8 Realización de microscopía electrónica**

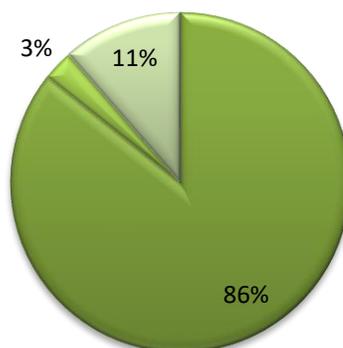


Morfología de ME	
<b>Paciente 1</b>	Hemidesmosomas reducidos o ausentes Fibrillas de anclaje normales. Placa densa sub basal ausente
<b>Paciente 2</b>	Fibrillas de anclaje ausentes o rudimentarias
<b>Paciente 3</b>	Fibrillas de anclaje ausentes
<b>Paciente 4</b>	Fibrillas de anclaje ausentes o rudimentarias. Fibrillas de anclaje reducidas.
<b>Paciente 5</b>	Fibrillas de anclaje rudimentarias o ausentes.

**Tabla 1 Morfología de microscopía electrónica**

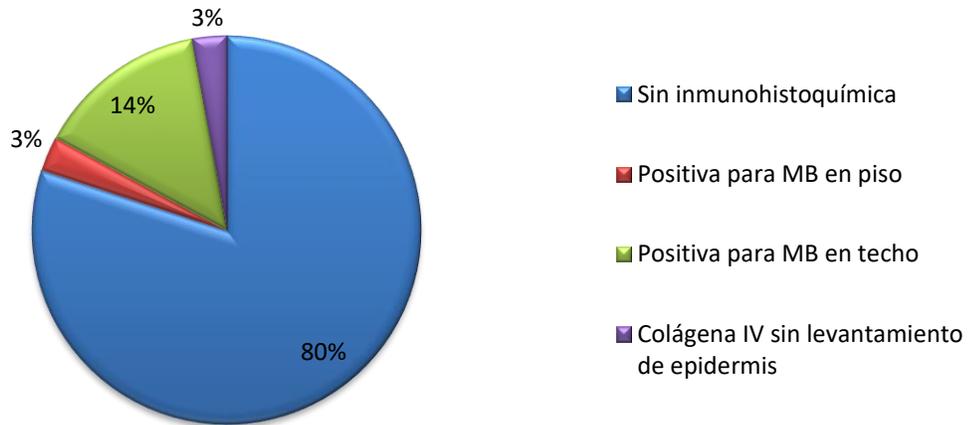
**Gráfico 9 Formación de ampolla por microscopía electrónica**

■ Sin ME   ■ Formación de ampolla en lámina densa   ■ Formación de ampolla en sublamina densa



La inmunohistoquímica para colágeno tipo IV fue realizada en 7 de los pacientes (20% del total estudiado) siendo positiva en el techo de la ampolla en 5 de ellos (71.4%), positiva en el piso en 1 (14.2%) y con presencia de colágena tipo IV sin levantamiento de la epidermis en un paciente (14.2%).

**Gráfico 10 Inmunohistoquímica**

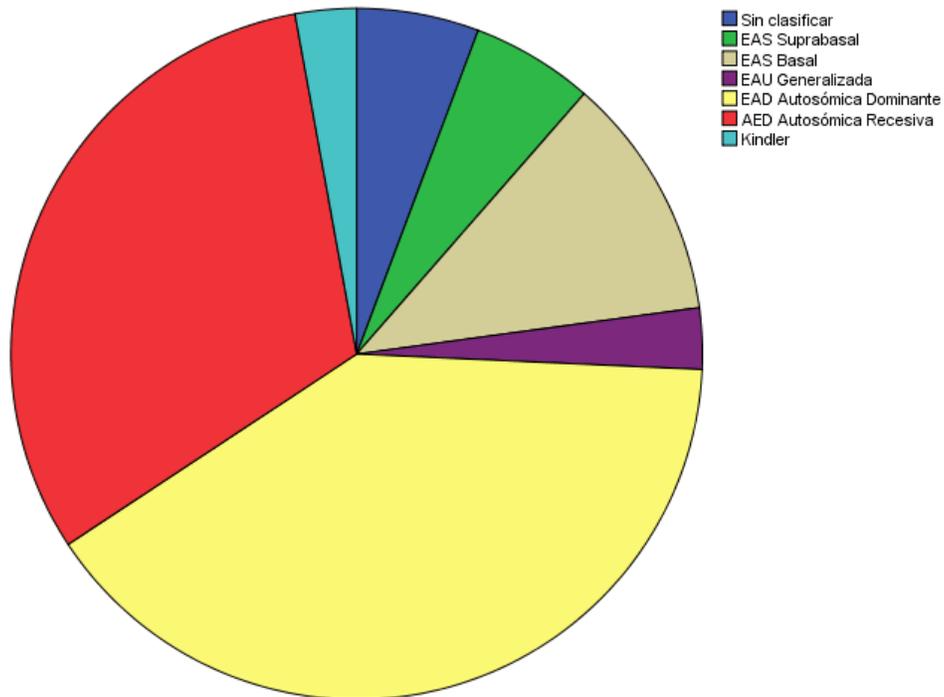


Con todos estos hallazgos, se hizo el diagnóstico de los siguientes subtipos de EA en nuestros pacientes: el 40% (14) de los pacientes presenta EA distrófica dominante, seguida por EA distrófica recesiva en un 31.4% (11), siendo la unión de estos dos subtipos de EA el 71.4% (25) de todos los pacientes. El 11% (4) de los pacientes presentan el subtipo de EA simple basal y el 5% (2) corresponden a EA simple suprabasal y a EA sin clasificar.

**Tabla 2 Subtipo de Epidermólisis Ampollosa**

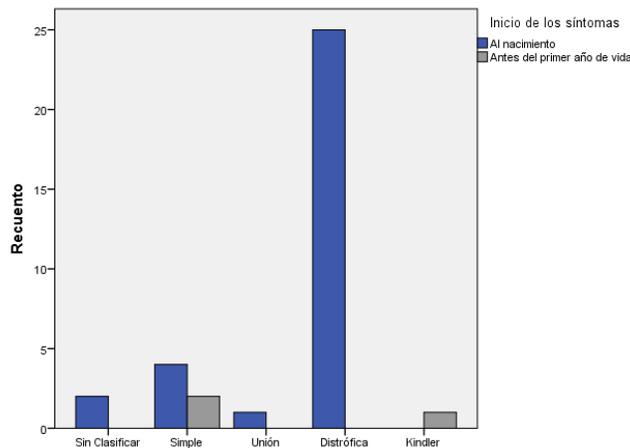
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Sin clasificar	2	5.7	5.7	5.7
EAS Suprabasal	2	5.7	5.7	11.4
EAS Basal	4	11.4	11.4	22.9
EAU Generalizada	1	2.9	2.9	25.7
EAD Autosómica Dominante	14	40.0	40.0	65.7
AED Autosómica Recesiva	11	31.4	31.4	97.1
Síndrome de Kindler	1	2.9	2.9	100.0
Total	35	100.0	100.0	

**Gráfico 11 Subtipo de Epidermólisis Ampollosa**



El inicio de los síntomas se presentó desde el nacimiento en 32 pacientes (92%) y antes del primer año de vida en 3 (8%).

**Gráfico 12 Inicio de los síntomas**

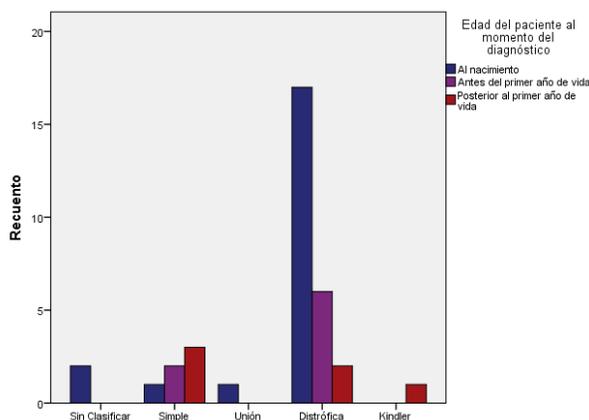


En 21 pacientes (60%), el diagnóstico se realizó al nacimiento, en 8 (22.9%) antes del primer año de vida y en 6 (17.1%) posterior al año de vida. De los pacientes con EA distrófica, el 92% presentaron manifestaciones que permitieron hacer el diagnóstico para el año de vida, siendo así en el 50% de los pacientes con EA simple.

**Tabla 3 Edad del paciente al momento del diagnóstico**

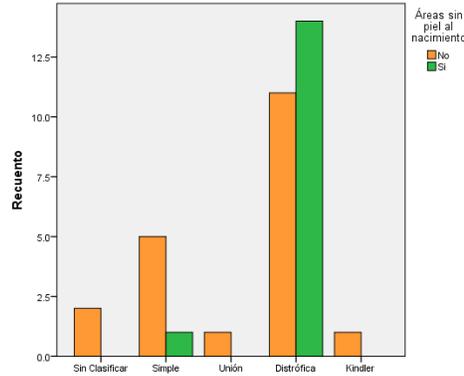
			Edad del paciente al momento del diagnóstico			Total
			Al nacimiento	Antes del primer año de vida	Posterior al primer año de vida	
Tipo de EA	Sin Clasificar	Recuento	2	0	0	2
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Edad al diagnóstico	9.5%	0.0%	0.0%	5.7%
Simple	Simple	Recuento	1	2	3	6
		% dentro de Tipo de EA	16.7%	33.3%	50.0%	100.0%
		% dentro de Edad al diagnóstico	4.8%	25.0%	50.0%	17.1%
Unión	Unión	Recuento	1	0	0	1
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Edad al diagnóstico	4.8%	0.0%	0.0%	2.9%
Distrófica	Distrófica	Recuento	17	6	2	25
		% dentro de Tipo de EA	68.0%	24.0%	8.0%	100.0%
		% dentro de Edad al diagnóstico	81.0%	75.0%	33.3%	71.4%
Kindler	Kindler	Recuento	0	0	1	1
		% dentro de Tipo de EA	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Edad al diagnóstico	0.0%	0.0%	16.7%	2.9%
Total	Total	Recuento	24	8	6	35
		% dentro de Tipo de EA	60.0%	22.9%	17.1%	100.0%
		% dentro de Edad al diagnóstico	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

**Gráfico 13 Edad del paciente al diagnóstico**



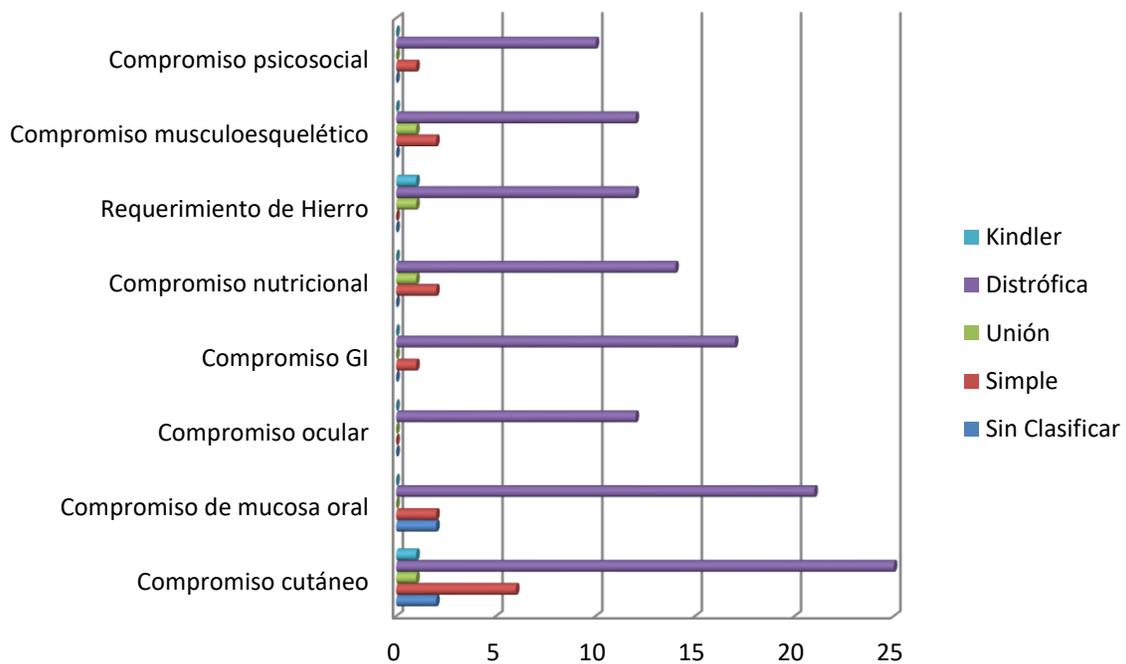
Las áreas de piel ausentes al nacimiento se observaron en 15 de nuestros pacientes estudiados (43%): presentándose en 14 pacientes (93.3%) con EA distrófica: 11 (73.3%) posteriormente diagnosticados con forma dominante y 3 (20%) con recesiva; y en un paciente (6.6%) con EA simple.

**Gráfico 14 Ausencia de piel al nacimiento**



En cuanto a los órganos involucrados en la enfermedad, se observó que todos los pacientes presentaron compromiso a nivel cutáneo manifestado por ampollas, erosiones, cicatrices, quistes de milia, hipo e hiperpigmentación, tejido de granulación, costras, eritema, poiquilodermia y exulceración. Por orden de frecuencia siguió el compromiso a nivel de mucosa oral en 26 pacientes (74.3%), compromiso gastrointestinal en 18 (51.4%), compromiso nutricional en 17 (48.6%) y musculoesquelético en 15 (42.8%). Es importante destacar que los pacientes con EA distrófica presentaron compromiso en todos los órganos.

**Gráfico 15 Órganos involucrados**



**Tabla 4 Órganos involucrados**

Órganos involucrados	Subtipo de Epidermólisis Ampollosa									
	Sin clasificar	EAS Suprabasal	EAS Basal	EAU Generalizada	EAU Localizada	EAD AD	AED AR	Síndrome de Kindler		
	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	
Compromiso cutáneo	Si	2	2	4	1	0	14	11	1	35
Compromiso de mucosa oral	Si	2	0	2	0	0	11	10	1	26
Compromiso ocular	Si	0	0	0	0	0	4	8	0	12
Compromiso GI	Si	0	0	1	0	0	7	10	0	18
Compromiso nutricional	Si	0	1	1	1	0	4	10	0	17
Requerimiento de Hierro	Si	0	0	0	1	0	2	10	1	14
Compromiso musculoesquelético	Si	0	1	1	1	0	1	1	0	15
Compromiso psicosocial	Si	0	0	1	0	0	4	6	0	11

**Tabla 5 Compromiso cutáneo**

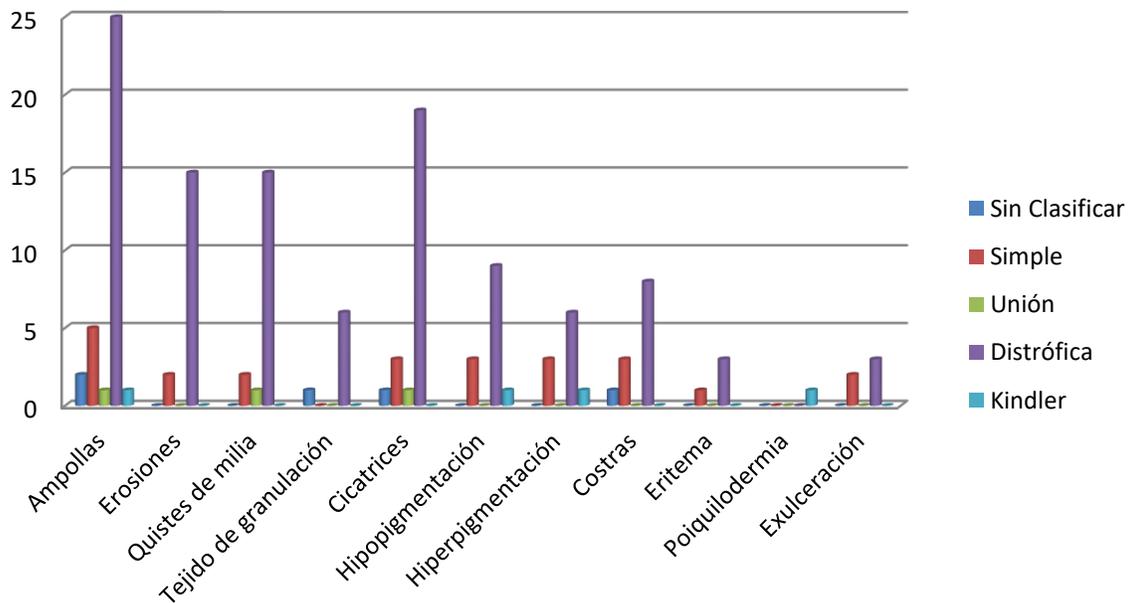
			Compromiso cutáneo	
			Si	Total
Tipo de EA	Sin Clasificar	Recuento	2	2
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	100.0%
		% dentro de Compromiso cutáneo	5.7%	5.7%
Simple		Recuento	6	6
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	100.0%
		% dentro de Compromiso cutáneo	17.1%	17.1%
Unión		Recuento	1	1
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	100.0%
		% dentro de Compromiso cutáneo	2.9%	2.9%
Distrófica		Recuento	25	25
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	100.0%
		% dentro de Compromiso cutáneo	71.4%	71.4%
Kindler		Recuento	1	1
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	100.0%
		% dentro de Compromiso cutáneo	2.9%	2.9%
Total		Recuento	35	35
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	100.0%
		% dentro de Compromiso cutáneo	100.0%	100.0%

Entre las lesiones observadas en piel, predominaron las ampollas en 34 pacientes (97%), seguido de cicatrices en 24 pacientes (68.5%), quistes de milia en 18 pacientes (51.4%), erosiones 17 pacientes (48.6%), 12 pacientes (34.2%) presentaron hipopigmentación, mientras que 10 (28.5%) mostraron la presencia de costras. Como podemos observar en el gráfico, todas las lesiones en piel fueron más frecuentes en los pacientes con EA distrófica.

**Tabla 6 Manifestaciones clínicas en piel**

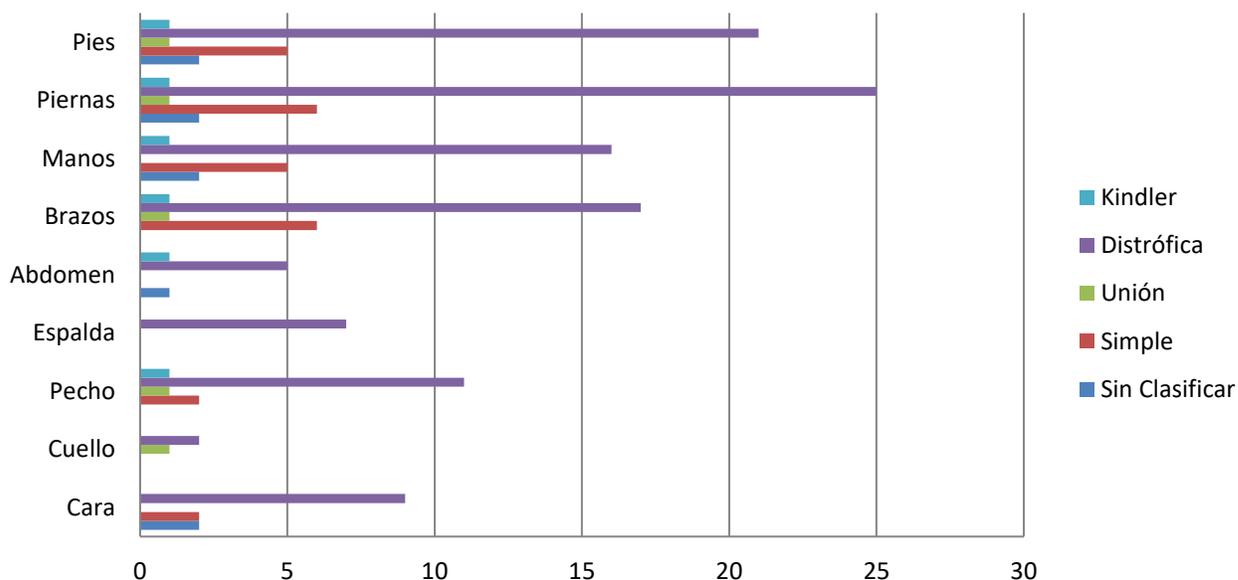
Compromiso cutáneo		Tipo de EA					Recuento
		Sin Clasificar	Simple	Unión	Distrófica	Kindler	
		Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento
Ampollas	Si	2	5	1	25	1	34
Erosiones	Si	0	2	0	15	0	17
Quistes de milia	Si	0	2	1	15	0	18
Tejido de granulación	Si	1	0	0	6	0	6
Cicatrices	Si	1	3	1	19	0	24
Hipopigmentación	Si	0	3	0	9	1	13
Hiperpigmentación	Si	0	3	0	6	1	10
Costras	Si	1	3	0	8	0	12
Eritema	Si	0	1	0	3	0	4
Poiquilodermia	Si	0	0	0	0	1	1
Exulceración	Si	0	2	0	3	0	5

**Gráfico 16 Manifestaciones clínicas en piel**



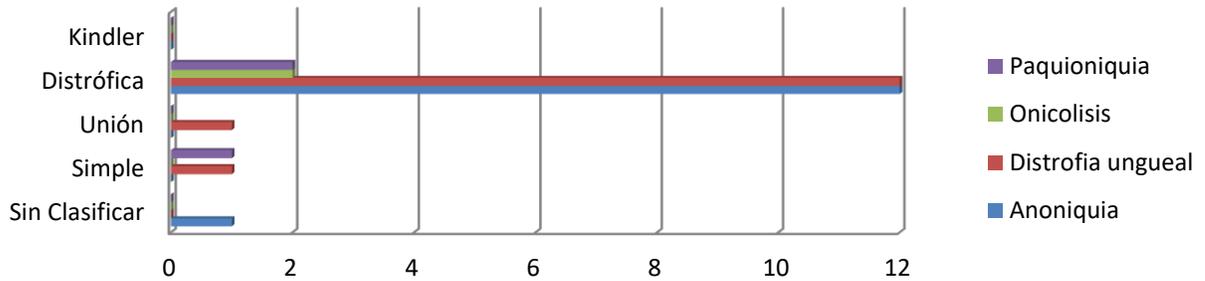
La localización de las lesiones se observó de forma predominante en extremidades inferiores, siendo la localización principal a nivel de piernas en 34 pacientes (97.1%), seguido de pies en 30 pacientes (85.7%), brazos y manos en 25 (71.4%) y 24 pacientes (68.6%) respectivamente, pecho en 15 pacientes (42.9%), lesiones en cara en 13 casos (37.1%) y afectación del cuello en 3 pacientes (8.5%).

**Gráfico 17 Localización de lesiones cutáneas**



El compromiso a nivel ungueal se observó en 22 pacientes del total estudiado (62%): 18 (81.8%) con EA distrófica, 2 (9%) con EA simple y en el paciente con EA de unión (4.5) y un paciente sin clasificar (4.5%). La principal manifestación fue la distrofia ungueal, presente en 14 pacientes (63.6%), seguido de anoniquia en 13 (59%), onicolisis y paquioniquia en 1 paciente (4.5%); observándose compromiso ungueal en el 72% de todos los pacientes con EA distrófica, así como la presencia de todas las manifestaciones ungueales en estos mismos pacientes. No se mostró afectada la paciente con síndrome de Kindler.

**Gráfico 18 Compromiso ungueal**

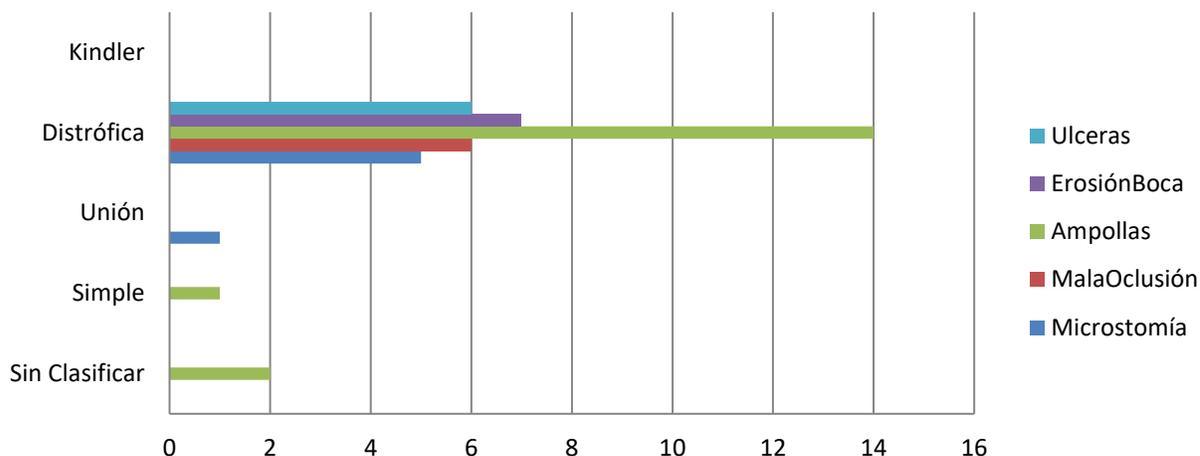


La afectación de mucosa oral se presentó en 26 pacientes de todos los analizados (74.2%): 21 pacientes (84%) con EA distrófica, 2 (8%) con EA simple, en los 2 pacientes sin clasificar (8%) y en el paciente con EA de unión; sin presentarse en la paciente con síndrome de Kindler. Los principales hallazgos en cavidad oral fueron las ampollas en 17 pacientes (65%), erosiones en 7 pacientes (26.9%); microstomía y úlceras en 6 pacientes (23%).

**Tabla 7 Compromiso de mucosa oral**

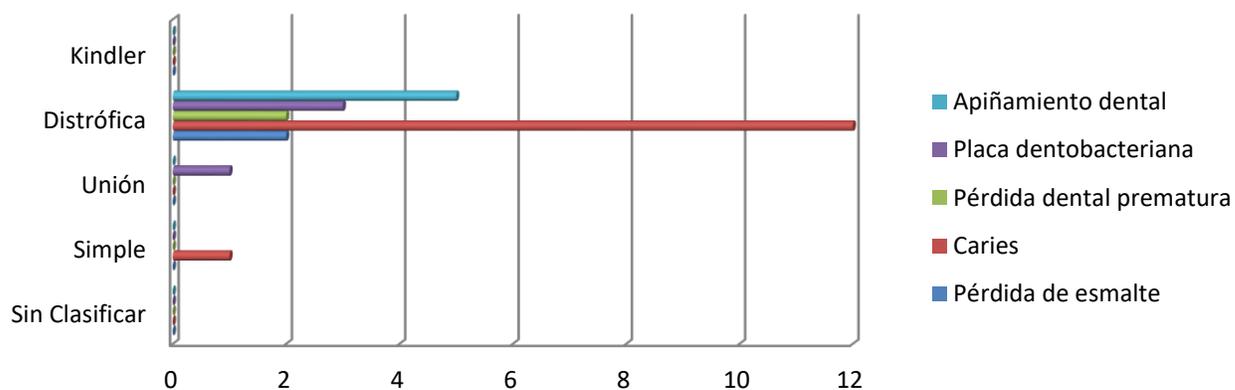
			Compromiso de mucosa oral		Total
			No	Si	
Tipo de EA	Sin Clasificar	Recuento	0	2	2
		% dentro de Compromiso de mucosa oral	0.0%	7.7%	5.7%
	Simple	Recuento	4	2	6
		% dentro de Compromiso de mucosa oral	44.4%	7.7%	17.1%
	Unión	Recuento	0	1	1
		% dentro de Compromiso de mucosa oral	0.0%	3.8%	2.9%
	Distrófica	Recuento	4	21	25
		% dentro de Compromiso de mucosa oral	44.4%	80.8%	71.4%
	Kindler	Recuento	1	0	1
		% dentro de Compromiso de mucosa oral	11.1%	0.0%	2.9%
Total		Recuento	9	26	35
		% dentro de Compromiso de mucosa oral	100.0%	100.0%	100.0%

**Gráfico 19 Compromiso en cavidad oral**



En cuanto al compromiso dental 15 pacientes (42.8%) se encontraron afectados: 13 con EA distrófica (86.6%), uno con EA simple y el paciente con EA de unión. Apreciando que todas estas alteraciones se presentaron en pacientes con EA distrófica. Entre las manifestaciones observadas 13 pacientes presentaron caries (86%), 5 pacientes apiñamiento dental (33.3%) y 4 placa dentobacteriana (26.6%).

**Gráfico 20 Compromiso dental.**



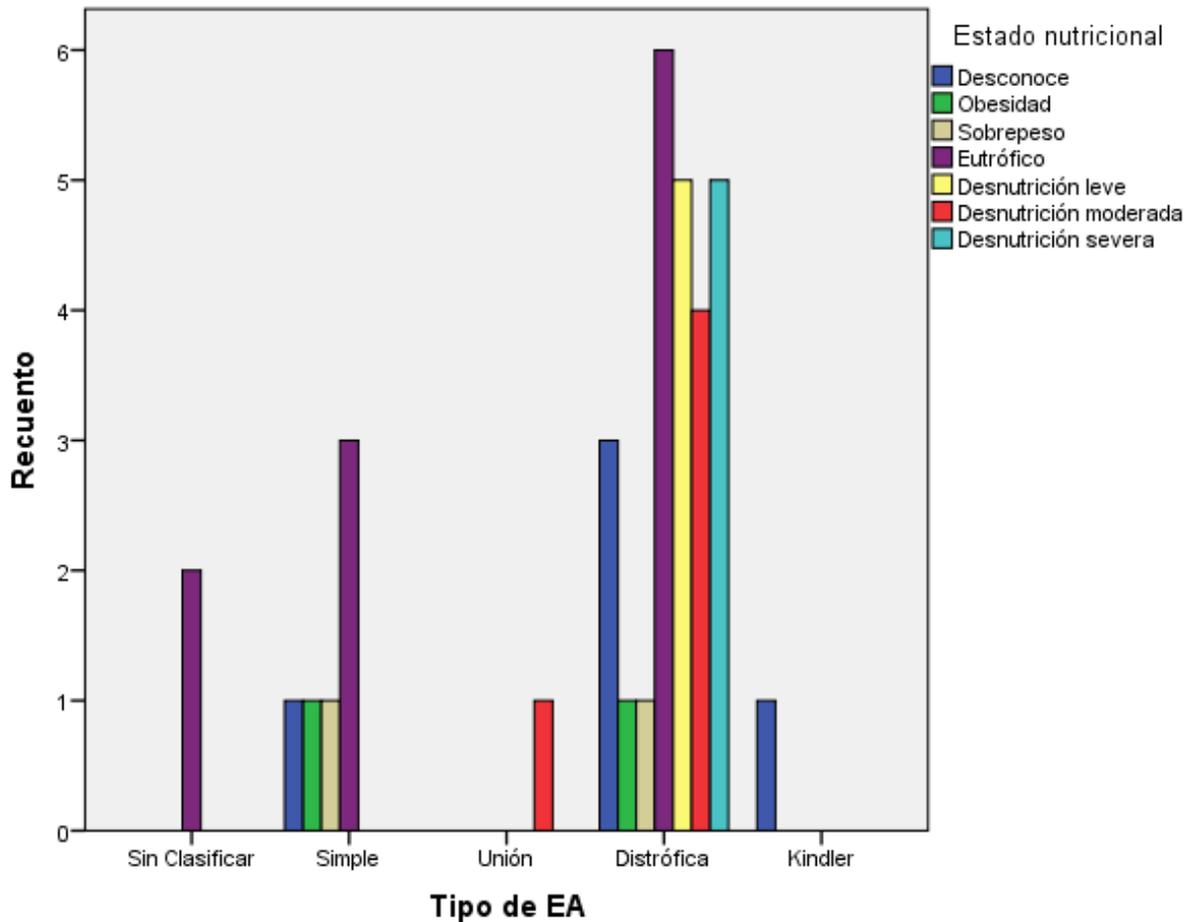
El estado nutricional que observamos fue predominantemente eutrófico en 11 pacientes (31%), encontramos 5 pacientes (14.28%) con desnutrición leve, 5 (14.28%) con desnutrición moderada y 5 pacientes (14.28%) con desnutrición severa, siendo la suma de todos los pacientes con desnutrición en diversos grados

un 43% del total de nuestros pacientes. Cabe mencionar que todos estos pacientes con desnutrición tenían EA distrófica y de unión. Encontramos 2 pacientes (5.7%) con presencia de obesidad y otros dos pacientes (5.7%) con sobrepeso. En 5 de los pacientes no fue posible determinar su estado nutricional por falta de peso y talla. La paciente con síndrome de Kindler no presentó desnutrición, ni los pacientes sin clasificar.

Tabla 8 Estado nutricional

		Estado nutricional							Total	
		Desconoce	Obesidad	Sobrepeso	Eutrófico	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa		
Tipo de Sin	Recuento	0	0	0	2	0	0	0	2	
EA	Clasificar	% dentro de Tipo de EA	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Estado nutricional	0.0%	0.0%	0.0%	18.2%	0.0%	0.0%	0.0%	5.7%
	Simple	Recuento	1	1	1	3	0	0	0	6
		% dentro de Tipo de EA	16.7%	16.7%	16.7%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Estado nutricional	20.0%	50.0%	50.0%	27.3%	0.0%	0.0%	0.0%	17.1%
Unión	Recuento	0	0	0	0	0	1	0	1	
		% dentro de Tipo de EA	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Estado nutricional	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	2.9%
Distrófica	Recuento	3	1	1	6	5	4	5	25	
		% dentro de Tipo de EA	12.0%	4.0%	4.0%	24.0%	20.0%	16.0%	20.0%	100.0%
		% dentro de Estado nutricional	60.0%	50.0%	50.0%	54.5%	100.0%	80.0%	100.0%	71.4%
Kindler	Recuento	1	0	0	0	0	0	0	1	
		% dentro de Tipo de EA	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Estado nutricional	20.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.9%
Total	Recuento	5	2	2	11	5	5	5	35	
		% dentro de Tipo de EA	14.3%	5.7%	5.7%	31.4%	14.3%	14.3%	14.3%	100.0%
		% dentro de Estado nutricional	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

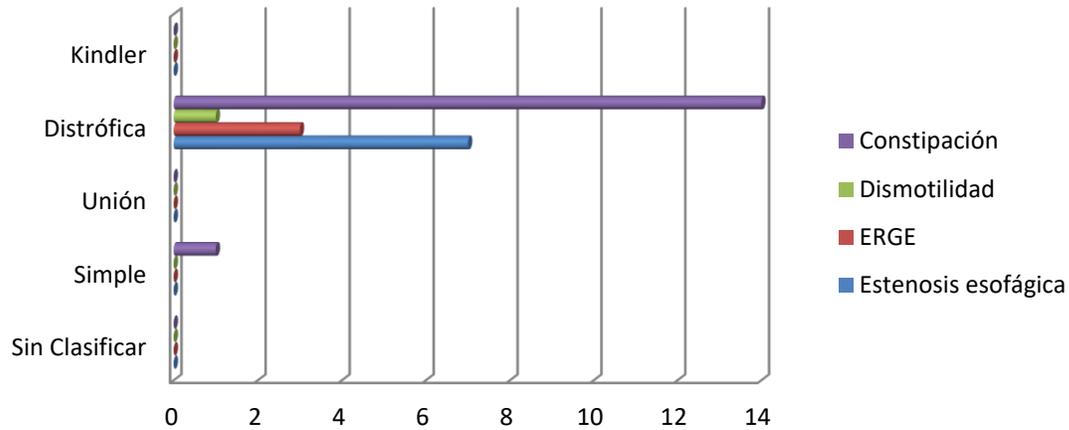
**Gráfico 21 Estado nutricional**



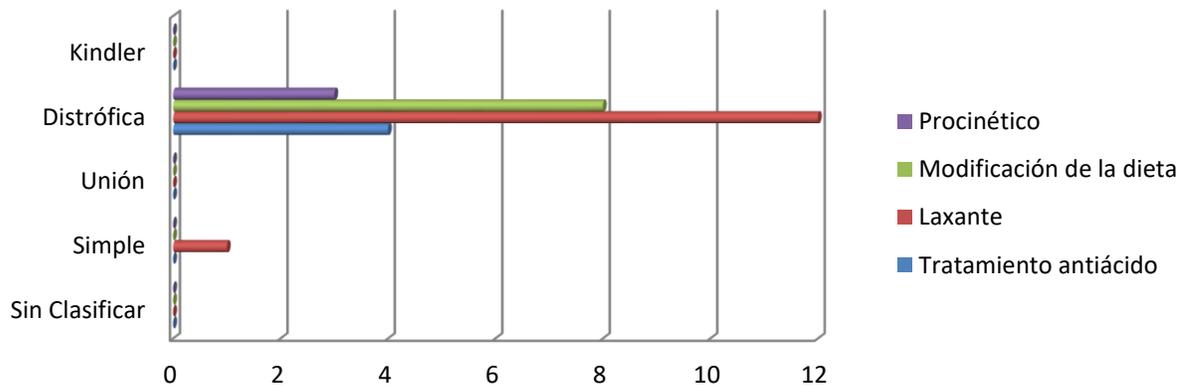
A nivel gastrointestinal observamos compromiso en 18 pacientes del total estudiado (51.4%), de los cuales 17 pacientes (94.4%) corresponden al subtipo de EA distrófica y 1 paciente (5.6%) a EA simple. Los dos pacientes sin clasificar, así como el paciente con EA de unión y la paciente con síndrome de Kindler no presentaron afectación a este nivel.

Entre las patologías gastrointestinales que observamos, la constipación se presentó en 14 pacientes (77.7%), seguidos de la presencia de estenosis esofágica en 7 pacientes (38.8%), la ERGE fue detectada en 3 pacientes (16.6%) y un paciente (5.5%) presentó dismotilidad. Para estas patologías se utilizó como manejo más frecuente laxantes en 13 pacientes (72.2%), seguido de modificadores en la dieta en 8 (44.4%), tratamiento antiácido en 4 pacientes (22.2%) y procinético en 3 pacientes (16.6%).

**Gráfico 22 Compromiso gastrointestinal**

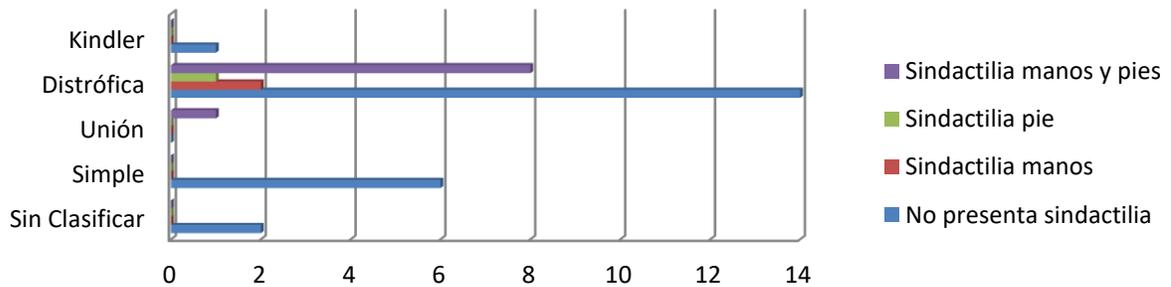


**Gráfico 23 Manejo gastrointestinal**



El compromiso musculoesquelético se observó en 12 pacientes del total estudiado (34.2%), de los cuales 9 (75%) presentaron sindactilia en manos y pies, 2 pacientes (16.6%) sindactilia en manos y un paciente (8.3%) presentó únicamente sindactilia en pie. De los pacientes que presentaron compromiso a nivel musculoesquelético, a 2 pacientes se les realizó cirugía para la corrección de la sindactilia. Fue mucho más frecuente el compromiso músculoesquelético en pacientes con EA distrófica, en el 91.6% del total de los afectados, y en un paciente con EA de unión (8.3%).

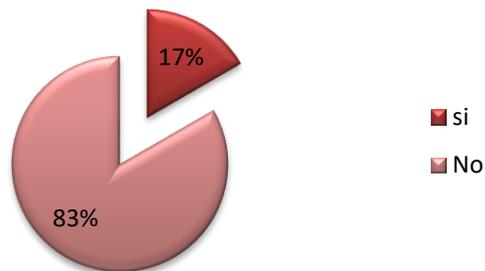
**Gráfico 24 Compromiso musculoesquelético**



**Tabla 9 Cirugía en manos y pies**

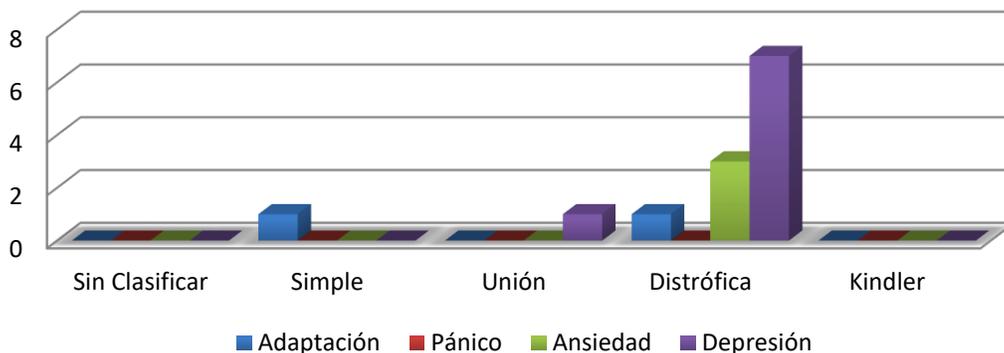
Cirugía en manos o pies		
Cirugía manos o pies	si	2
	No	10
total		12

**Gráfico 25 Cirugía en manos y pies.**



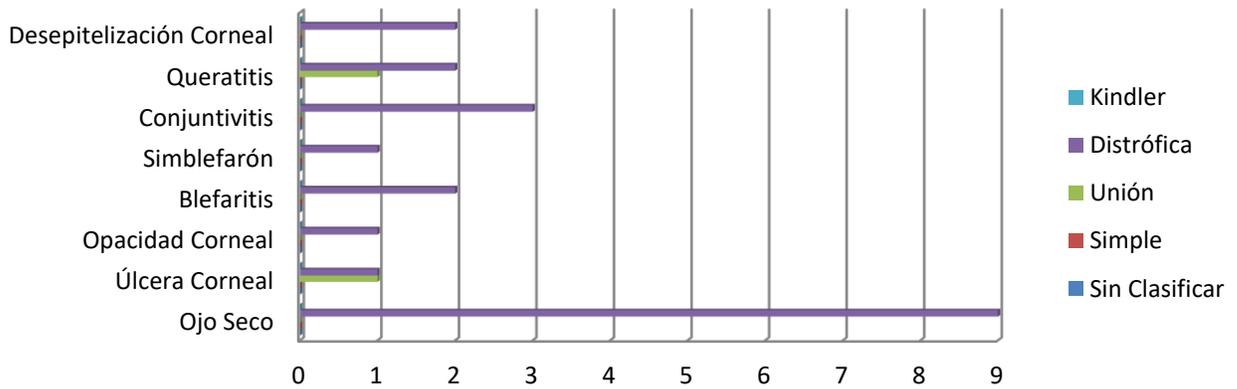
Encontramos que 12 pacientes (34%) presentaron alguna alteración a nivel psicosocial; 8 de ellos tienen diagnóstico de depresión (66%), 3 diagnóstico de ansiedad (25%) y 2 síndrome de adaptación (16%). El 83% de los afectados corresponde a pacientes con EA distrófica.

**Gráfico 26 Compromiso psicosocial**



El compromiso ocular se presentó en 13 de los pacientes estudiados (37.1%), solamente en pacientes con EA distrófica y en el paciente con EA de unión. Dentro de las manifestaciones observadas encontramos que 9 pacientes (69.2%) presentaron ojo seco, 3 (23%) conjuntivitis y queratitis y 2 (15.4%) desepitelización corneal, úlcera corneal y blefaritis.

**Gráfico 27 Compromiso ocular**



En cuanto a las complicaciones propias de la enfermedad, observamos que 6 de todos nuestros pacientes (17%) presentaron datos sugestivos de proceso infeccioso, presentándose de forma predominante en pacientes con EA distrófica: 4 (66.6%) de ellos con EA distrófica recesiva, uno (33.3%) con EA distrófica dominante y otro paciente más con EA de unión (33.3). Como principal sintomatología tuvieron aumento de volumen y exudado, y fetidez.

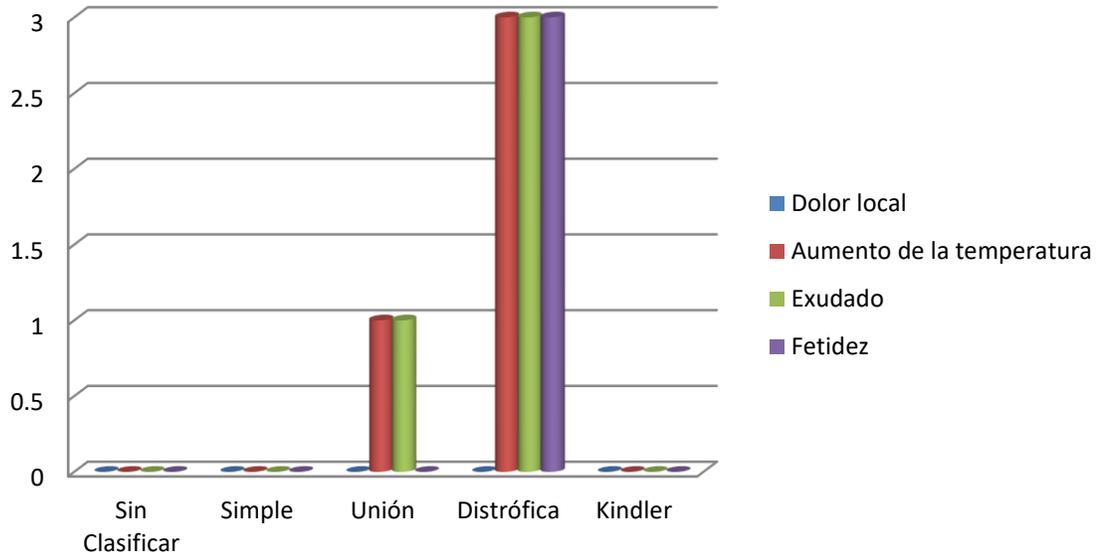
**Gráfico 28 Datos de infección**



**Tabla 10 Datos de infección**

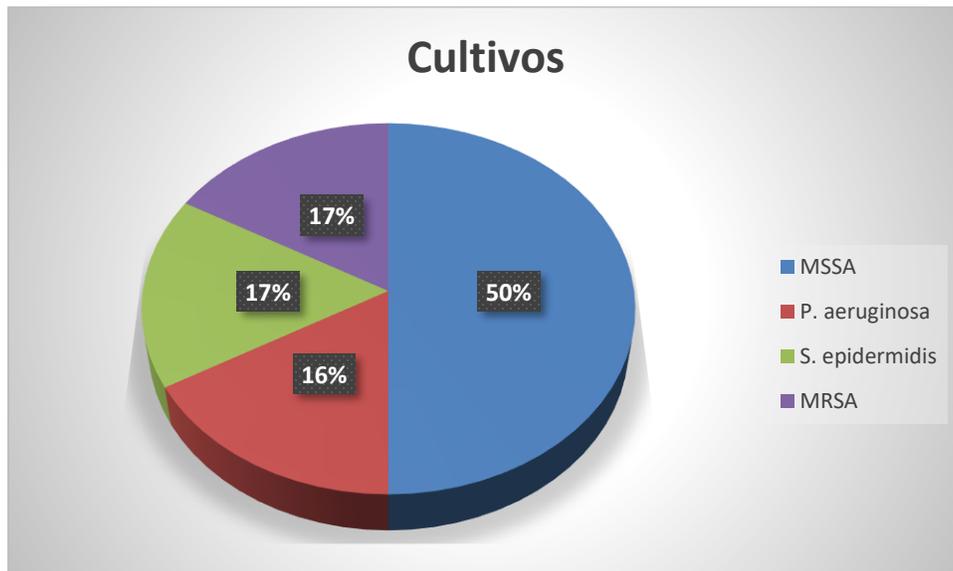
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	29	82.9	82.9	82.9
Si	6	17.1	17.1	100.0
Total	35	100.0	100.0	

**Gráfico 29 Manifestaciones clínicas de infección**



Se realizaron un total de 6 cultivos, en donde a un paciente se le realizó 1 solo cultivo de herida, a un paciente se le realizaron dos cultivos y a otro paciente se le realizaron tres cultivos de herida, con aislamiento de *S. aureus* meticilino sensible en 3 cultivos (50%) y aislamiento de *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* y *S. aureus* meticilino resistente en un cultivo cada uno (16.6%).

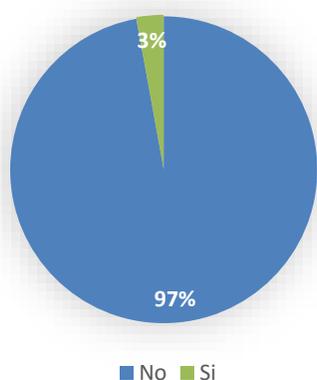
**Gráfico 30 Aislamiento de patógenos en cultivos.**



Otras complicaciones frecuentes que llegan a presentar estos pacientes son la disfagia y la desnutrición crónica, en la mayoría de las veces secundaria a estenosis esofágica, motivo que lleva a la colocación de gastrostomía con la finalidad de mantener una vía de alimentación y garantizar un aporte calórico evitando así una desnutrición secundaria.

En cuanto a este procedimiento, se observó que solo un paciente (2.9%) requirió colocación de la misma secundaria a una estenosis esofágica del 80%.

**Gráfico 31 Colocación de gastrostomía**

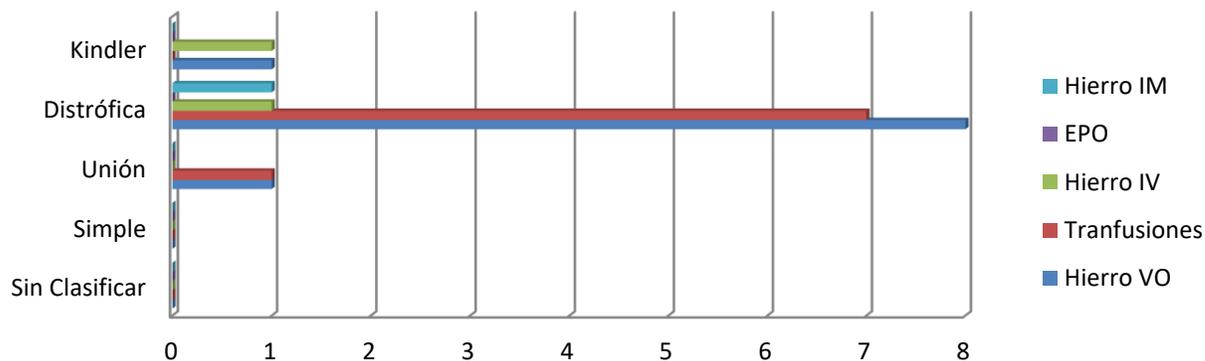


**Tabla 11 Colocación de Gastrostomía**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	34	97.1	97.1	97.1
Si	1	2.9	2.9	100.0
Total	35	100.0	100.0	

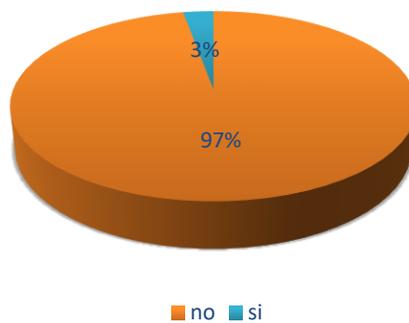
El aporte de hierro se administró en 14 pacientes (40%), de los cuales 9 (64.3%) presentaron síndrome anémico y 5 (35.7%) requirieron suplemento por desnutrición; siendo la principal vía de su administración la oral en 10 pacientes (71.4%), requiriéndose en 8 pacientes (57.1%) la necesidad de transfusión de hemoderivados, con administración de hierro endovenoso en dos pacientes (14.2%), y administración de hierro intramuscular en un paciente (7.14%). Ninguno de los pacientes requirió administración de eritropoyetina. Los pacientes que requirieron hierro IV e IM tenían EA distrófica y síndrome de Kindler.

**Gráfico 32 Aporte de hierro**

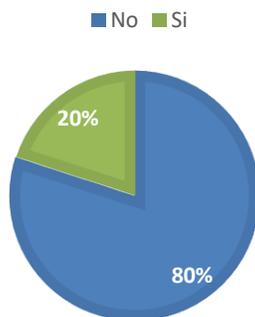


De nuestros 35 pacientes incluidos en el presente trabajo, solamente un paciente ha sido hospitalizado en el último año, y a 7 pacientes se le han realizado estudios de laboratorio en el último año.

**Gráfico 33 Hospitalización en los últimos 12 meses**



**Gráfico 34 Toma de laboratorios en los últimos 12 meses**



## DISCUSIÓN

La Epidermólisis Ampollosa (EA) se define como una genodermatosis causada por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo cual altera la cohesión y da lugar a la formación de ampollas y erosiones tanto cutáneas como mucosas. En el presente trabajo observamos que a pesar de ser una enfermedad de origen genético la mayoría de nuestros pacientes (74%) no muestra un antecedente familiar de la enfermedad, correspondiendo así a la presencia de mutaciones de novo.

El tipo de EA que se presentó con mayor frecuencia entre nuestros pacientes corresponde al tipo EA distrófica, de la cual contamos con un mayor número de pacientes con el subtipo dominante, representando el 40% de nuestra población estudiada. A nivel mundial se sabe que la EA simple es la de mayor prevalencia en las diversas partes del mundo (15); sin embargo, por ser un hospital de tercer nivel, contamos con la asistencia de pacientes con formas más graves de la enfermedad. Es decir, por un sesgo de referencia podemos explicar la mayor frecuencia de pacientes con EA distrófica ya que los pacientes con EA simple al no presentar síntomas importantes tienen una calidad de vida adecuada y por tanto no acuden a los centros hospitalarios.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) tenemos registro de 65 pacientes con todos los subtipos de EA, de los cuales hasta el momento 10 han sido referidos a otra institución por mayoría de edad. Actualmente, como pacientes activos, tenemos 35 niños; y de acuerdo con el diagnóstico clínico y/o histológico incluyendo ME, hay 14 con EA distrófica dominante, 11 con EA distrófica recesiva, 1 con EA de unión, 6 con EA simple, 1 con síndrome de Kindler y dos pacientes aún sin clasificar.

Observamos que tanto hombres como mujeres se encuentran afectados por igual, sin existir predominio de un género. Las edades de nuestros pacientes varían del año a los 17 años, con media de 8.94, mediana de 9 y moda de 13 años.

El inicio de las manifestaciones clínicas se presentó desde el nacimiento en 92% de los pacientes, lo cual permitió el diagnóstico de forma temprana en la mayoría, logrando realizarse en el 60% de los pacientes al nacimiento y el 83% para el primer año de vida. El diagnóstico posterior al año de vida se hizo en aquellos pacientes con formas leves o datos mínimos de afectación cutánea o de mucosas.

Entre los pacientes más afectados a diversos órganos observamos que los pacientes con EA distrófica recesiva muestran afectación a todos los niveles estudiados: musculoesquelético (100% de pacientes con EA distrófica recesiva), oral (90.9%), gastrointestinal (90.9%), nutricional (90.9%), ocular (72.7%), y psicosocial (54.5%), en contraste con otros subtipos de EA, los cuales muestran menos afectación a nivel multiorgánico. Los pacientes con EA simple presentan compromiso a nivel oral (33%), gastrointestinal (16.6%), nutricional (33%), musculoesquelético (33%) y psicosocial (16.6%). El paciente con EA de unión tenía afección a nivel nutricional, musculoesquelético y ha necesitado aporte de hierro. Por último, observamos en la paciente con síndrome de Kindler la necesidad de aporte de hierro además de la ya comentada afectación cutánea. Estos datos apreciados en nuestros pacientes concuerdan con lo reportado en un estudio clínico de 93 pacientes pediátricos con EA realizado en Perú, donde se observó a los pacientes con EA distrófica como los principales perjudicados a nivel extracutáneo, representando el mayor porcentaje de afectados a nivel gastrointestinal, dental y nutricional, y como únicos afectados a nivel renal, ocular y musculoesquelético (16).

Algunas manifestaciones clínicas se asocian de forma predominante a subtipos específicos de EA, tal es el caso de la afectación ungueal, en donde se vieron principalmente afectados los pacientes con EA distrófica, representando el 81.8% del total de afectados, con reporte en la literatura de afección ungueal en más del 75% de los pacientes con EA distrófica y de unión (17). Otro rasgo particular que se percibió fue el compromiso de mucosa oral de los cuales 21 de los 25 pacientes presentaban EA distrófica (84%); datos que se asemejan con lo reportado en la literatura, siendo el compromiso oral más frecuente en las formas distrófica

recesiva y de unión, con presencia de microstomía en el 100%, así como lesiones ampollares en el 92% de los pacientes con EA distrófica recesiva (18).

Las manifestaciones en piel que se observaron en los pacientes con EA simple fueron principalmente ampollas, las cuales se presentaron en 5 de 6 pacientes con este subtipo de EA, seguido de costras, cicatrices, hipo e hiperpigmentación presentes en 3 pacientes. No observamos quistes de milia, hallazgo reportado en la literatura en el 25% de los pacientes con este subtipo de EA, y en el 75% las ampollas (19). De igual forma en nuestro estudio observamos formas menos graves de afectación cutánea como la xerosis y eritema. En el caso de nuestro paciente con EA de unión se evidenciaron ampollas, milia y cicatrices, concordando con lo establecido en la literatura, en donde más del 75% de los pacientes mostró ampollas, más del 50% cicatrices y milia el 10%. En cuanto a los pacientes con EA distrófica dominante y recesiva se presentaron como lesiones predominantes las ampollas, milia, cicatrices y erosiones, confirmando lo ya descrito en la literatura, donde se evidencia en más del 75% de los pacientes la presencia de ampollas, milia y cicatrices atróficas (19). En el paciente con síndrome de Kindler se observaron ampollas, hipo e hiperpigmentación y poiquilodermia, hallazgos cutáneos encontrados con frecuencia en este subtipo de EA.

En el estudio realizado en nuestros pacientes, observamos que, en cavidad oral, las ampollas fueron las lesiones más comunes, observándose en 17 pacientes (48.6%) de los cuales 10 presentaron EA distrófica dominante (58.2%), 4 EA distrófica recesiva (23.5.%) y 1 EA simple y en los dos pacientes sin clasificar; ausentes en los pacientes con EA de unión y la paciente con síndrome de Kindler; seguido de la presencia de erosiones en 7 pacientes (26.9%), 6 de los cuales presentaron EA distrófica recesiva. Cinco pacientes con EA distrófica recesiva y uno con EA de unión presentaron microstomía. En cuanto al compromiso dental observamos que el 86.6% de los afectados correspondían a pacientes con EA distrófica recesiva, viéndose afectado el paciente con EA de unión y un paciente con EA simple; la paciente con síndrome de Kindler y los dos pacientes sin

clasificar no se encontraron afectados. Las caries fueron la afectación más frecuente, encontrándose en 13 pacientes: 7 pacientes con EA distrófica recesiva (53.8%), 5 con EA distrófica dominante (38.4%) y en 1 paciente con EA simple. El paciente con EA de unión únicamente presentó placa dentobacteriana. A nivel de literatura se reporta que las manifestaciones orales de la EA se ven con mayor frecuencia en las formas distrófica recesiva y de unión, mostrando como clínica principal las caries, afectando al 71% de los pacientes con EA distrófica recesiva y al 42% de pacientes con EA de unión, evidenciándose microstomía y adhesión lingual solo en pacientes con EA distrófica recesiva (20). En nuestros pacientes observamos manifestaciones menos graves a algunos reportes en la literatura, lo cual puede deberse a nuestra población pediátrica con edad media de 8.9 años en comparación con reportes población de edad mixta (20). En un estudio en 93 niños en Perú, un país con condiciones socioeconómicas similares al nuestro, la distribución de manifestaciones orales fue similar a las nuestras, incluso encontramos mayor frecuencia de caries y afectación dental en pacientes con EA de unión (16).

En nuestros pacientes se observó diversidad en el estado nutricional, ya que contamos con pacientes con desnutrición severa importante con EA distrófica recesiva (14.2%), hasta pacientes con obesidad y sobrepeso - un paciente con EA simple (2.8%) y uno con EA distrófica dominante (2.8%) - observándose en estos últimos pacientes muy poca afectación multiorgánica. En la literatura se documenta una relación directa entre el deterioro nutricional y la gravedad clínica del paciente, tal y como se observó en el estudio realizado en Perú, donde la obesidad y sobrepeso se presentó únicamente en pacientes con EA simple, en contraste con los 41 pacientes con desnutrición crónica con EA distrófica. (16)

Respecto al compromiso gastrointestinal, se observó que nuestros pacientes predominantemente afectados correspondían al subtipo de EA distrófica recesiva con 10 afectados (28.5%), seguido de 7 pacientes con EA distrófica dominante (20%); encontrando al estreñimiento como síntoma digestivo más común en 14 pacientes (40%), seguido de estenosis esofágica en 7 pacientes (20%),

encontrando similitud con la literatura, donde el estreñimiento fue la queja más común del tracto gastrointestinal inferior, presente en el 75% de los pacientes con EA distrófica recesiva (21).

En la literatura se comenta como principal afección a nivel ocular las ampollas corneales manifestadas como vesículas intactas o erosiones corneales, las cuales se presentaron en el 74.10% de todos los pacientes con EA distrófica recesiva y 47.50% de todos los pacientes con EA de unión, tras la realización de un seguimiento longitudinal en 3.280 pacientes con EA (22). Sin embargo, en nuestros pacientes observamos la presencia de ojo seco como principal manifestación, la cual se presentó en nueve pacientes (69.2%), seguido de conjuntivitis y queratitis en dos pacientes (5.7%); un paciente presentó úlceras corneales y otro blefaritis (2.9%), coincidiendo como principales afectados a pacientes con EA distrófica recesiva y EA de unión. Probablemente esta afectación menos severa a nivel ocular observada en nuestros pacientes sea debida a que nuestros pacientes son todos de edad pediátrica, por ser una institución de atención a niños; y predomina el subtipo distrófico dominante. En el estudio previamente mencionado están incluidos pacientes de todos los grupos de edad y tipos de epidermólisis ampollosa, siendo los pacientes con subtipo distrófico dominante los menos afectados a nivel ocular (22).

En los pacientes con EA las heridas forman cicatrices atróficas que conducen a contracturas, sobre todo de manos y pies, teniendo como consecuencia la formación de pseudosindactilia; la cual se encontró de forma predominante en pacientes con EA distrófica recesiva (10 de los 12 pacientes afectados), seguido de EA distrófica dominante y EA de unión. Esto concuerda con lo reportado en la literatura, donde se observó una mayor frecuencia de afectados en pacientes con EA distrófica recesiva (41.2-95% de todos los subtipos con EA distrófica recesiva), esta complicación también se presentó con poca frecuencia en pacientes con EA distrófica dominante, de unión, y EA simple generalizada (23).

En el INP se cuenta con una Clínica Multidisciplinaria para el manejo y vigilancia de los pacientes con EA, en donde se realiza la valoración integral de cada uno de

ellos por las diversas subespecialidades, dando así manejo a cada una de las complicaciones presentes. En la Clínica de EA se cuenta con registro de cada uno de los pacientes, así como información de los familiares para su fácil localización, logrando así un adecuado control y seguimiento del estado actual de cada paciente.

El presente trabajo muestra de forma representativa las principales manifestaciones cutáneas y compromisos mutiorgánicos presentes en cada subtipo de EA, así como el manejo establecido para algunas de las complicaciones presentes en estos pacientes. Una de las limitaciones fue la pérdida de continuidad de algunos pacientes, reflejándose en la falta de clasificación del subtipo de EA, así como la incertidumbre acerca del estado actual o las nuevas complicaciones presentes en los pacientes como infecciones, deterioro nutricional, síndrome anémico, entre otros.

Es un trabajo muy importante porque al conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes con EA, así como las complicaciones más frecuentes de cada subtipo, podemos modificar protocolos de prevención y manejo en la clínica de atención de nuestra institución

## CONCLUSIONES

En el presente trabajo de niños con EA en el INP confirmamos que la EA es una grave enfermedad genética en donde las manifestaciones en piel, mucosas y otros órganos se encuentran presentes en grados variables de severidad. En todos los pacientes del estudio encontramos afectación de piel, la cual se presentó en formas leves como eritema y xerosis hasta la formación de cicatrices con tejido de granulación. Como manifestación principal de la piel se reportaron ampollas en el 97% de todos los pacientes con todos los tipos de EA. La afectación de mucosas fue la segunda en frecuencia al observarse en el 71% de los pacientes estudiados, seguido del compromiso gastrointestinal en el 51.4% de los pacientes.

Del grupo de pacientes estudiados en este trabajo, observamos que la EA distrófica es la más frecuente en nuestra población, con predominio de pacientes con EA distrófica dominante (40% del total estudiado). De igual forma encontramos que todas las manifestaciones extra cutáneas estudiadas se presentaron en los pacientes con EA distrófica recesiva, mismos que representaron el mayor número de pacientes afectados en cada uno de los órganos estudiados: el 84% de todos los afectados en mucosa oral, 81% con compromiso ungueal, 94% afectados a nivel gastrointestinal, 92% del total con afección ocular y 91.6% del total con compromiso musculoesquelético.

Aunque la EA es una enfermedad de etiología genética, el 74% de nuestros pacientes no presentó antecedentes familiares, lo cual habla de mutaciones de novo y no excluye el diagnóstico. Éste se debe de sospechar desde el nacimiento, tal y como observamos en nuestros pacientes, en donde el 92% presentaron manifestaciones al nacimiento, llegando así a un diagnóstico temprano en el 82.9% de todos los pacientes.

El estado nutricional que encontramos en los pacientes se relacionó de forma directa con el grado de severidad de la enfermedad ya que los pacientes con EA

distrófica recesiva presentaron desnutrición en diversos niveles, en contraste con los pacientes con EA simple y EA distrófica dominante, los cuales presentaron obesidad y sobrepeso.

Es fundamental el realizar un diagnóstico temprano, así como un seguimiento constante para la adecuada vigilancia y detección oportuna de las complicaciones posibles a largo plazo, para de esta forma darles un adecuado manejo. Entre las complicaciones, es importante resaltar la presencia de infecciones incluso por bacterias multiresistentes, las cuales se encontraron presentes en un bajo porcentaje de todos nuestros pacientes (17%), especialmente aquellos con EA distrófica recesiva.

Sugiero la realización de un registro a nivel nacional de pacientes con EA con el fin de ampliar la información obtenida en este estudio y poder diseñar estrategias para la detección y manejo adecuado en los diferentes niveles de salud de estos pacientes, y así brindar una adecuada atención e información de la enfermedad al personal médico y no médico involucrado con la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guadalupe Maldonado Colín et al: ***Epidermólisis ampollosa: nuevos conceptos clínicos y moleculares para clasificación y diagnóstico.*** Dermatología CMQ 2016; 14(4):289 – 298.
2. Maldonado-Colín et al: ***Inherited Epidermolysis Bullosa: A Multisystem Disease of Skin and Mucosae Fragility.*** 2017 Indian Journal of Paediatric Dermatology | Published by Wolters Kluwer - Medknow.
3. Fine JD, et al. ***Epidermolysis Bullosa.*** Dermatology 2011.
4. Pope E, et al. ***A Consensus Approach to Wound Care in Epidermolysis Bullosa.*** An Expert Panel Report 2011
5. Vanessa Lys Simas Yamakawa Boeira et al. ***Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects.*** An Bras Dermatol. 2013; 88(2):185-98.
6. C. Chiaverini. ***Epidermolisis ampollosas hereditarias.*** EMC Dermatología Volume 50, Issue 2. (Junio 2016).
7. Elizabeth Pillay. ***Epidermolysis bullosa. Part 1: causes, presentation and complications.*** British Journal of Nursing, 2008, Vol 17, No 5
8. Rafael Alberto Clavería Clark, et al. ***Características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la epidermólisis bullosa y su repercusión en la cavidad bucal.*** MEDISAN 2015; 18(8):995
9. Ana Paula Caio Zidorio et al, ***Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review.*** An Bras Dermatol. 2015; 90(2):217-23.
10. Lizbeth R.A. ***Intong et al. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification.*** Clinics in Dermatology (2012) 30, 70 – 77
11. ***Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa.***
12. Irene Lara-Corrales et al. ***Principles of Wound Care in Patients with Epidermolysis Bullosa.*** Pediatric Dermatology 1–9, 2010

13. **Guía de práctica clínica para el cuidado de la piel y mucosas en personas con epidermolisis bullosa.**
14. A. Hernández- Martín y A. Torrelo. **Epidermolisis ampollas hereditarias: del diagnóstico a la realidad.** Actas Dermosifiliogr. 2010; 101(6):495–505.
15. Fine JD, et al. **Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry.** JAMA Dermatology Published online July 27, 2016.
16. Torres- Iberico Rosario, et al. **Epidermolisis bullosa en Perú: Estudio clínico y epidermológico de pacientes atendidos en un hospital pediátrico de referencia nacional, 1993-2015.** Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2017; 34 (2): 301-8.
17. Fine JD, et al. **The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB.** [Journal of the American Academy of Dermatology.](#)
18. Serrano Martínez, MC, et al. **Oral lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa.** 2003; 9:264
19. Fine JD, et al. **Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa.** Journal of the American Academy of Dermatology, June 2010, Volume 42, Number 6.
20. Travis S. P, et al. **Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa.** Lancet 1992. Dec 19-26; 340 (8834-8835): 1505-6.
21. Fine JD, et al. **Gastrointestinal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry.** J Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2008; 46: 147-58.
22. Fine JD, et al. **Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry.** Am J Ophthalmol 2004; 138: 254-62.

23. Fine JD, et al. ***Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB)***: experience of the National EB Registry, 1986-2002. J Hand Surg [Br] 2005;30B:14-22.