

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE
PACIENTES CON EPIDERMOLISIS BULLOSA: ESTUDIO DE CORTE
TRANSVERSAL**

AUTORES

Álvarez Aragón, O. – Ortiz Robayo, D.

TUTOR TEMÁTICO

Dr. José Nelson Quintero Martínez

Dermatólogo Universidad Nacional de Colombia

Docente Adscrito a Universidad del Rosario

TUTOR METODOLÓGICO

Diego Fernando Munevar Sánchez

Médico general Universidad del Rosario

Epidemiólogo Universidad del Rosario

**PROGRAMA DE PEDIATRIA
COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA**

BOGOTÁ, JULIO 2016

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE
PACIENTES CON EPIDERMOLISIS BULLOSA: ESTUDIO DE CORTE
TRANSVERSAL**

AUTORES

Álvarez Aragón, O. – Ortiz Robayo, D.

TUTOR TEMÁTICO

Dr. José Nelson Quintero Martínez

Dermatólogo Universidad Nacional de Colombia

Docente Adscrito a Universidad del Rosario

TUTOR METODOLÓGICO

Diego Fernando Munevar Sánchez

Médico general Universidad del Rosario

Epidemiólogo Universidad del Rosario

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE PEDIATRAS

**PROGRAMA DE PEDIATRIA
COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA**

BOGOTÁ, JULIO 2016

CONTENIDO

1. Resumen
2. Introducción
3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación
4. Justificación
5. Marco Teórico
6. Objetivos
 - 6.1. Objetivo general
 - 6.2. Objetivos específicos
7. Materiales y Métodos
 - 7.1. Tipo de estudio
 - 7.2. Población
 - 7.3. Criterios de selección
 - 7.4. Recolección de la información e Instrumentos de medición
 - 7.5. Variables
 - 7.6. Plan de Análisis
8. Consideraciones éticas
9. Resultados
10. Discusión
11. Conclusiones
12. Bibliografía

1. RESUMEN

Introducción: La epidermólisis bullosa (EB) es un grupo de enfermedades hereditarias con diversas manifestaciones que afectan piel y mucosas. Se consideran enfermedades huérfanas por su baja prevalencia. Por la misma naturaleza de esta enfermedad, es poca la evidencia disponible respecto a sus características principales, diagnóstico y tratamiento.

Materiales y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de corte transversal. Fueron incluidos niños y adolescentes con diagnóstico de EB vinculados a la fundación DEBRA de la ciudad de Bogotá. Se realizó la caracterización demográfica, clínica y farmacológica de la población de estudio y la posterior comparación de los principales factores clínicos y nutricionales de acuerdo al tipo de EB. Finalmente se evaluaron los factores asociados a desnutrición. Se consideró un valor $p < 0,05$ estadísticamente significativo.

Resultados: Existe alta prevalencia en la enfermedad de tipo distrófico, frente a la de tipo hemidesmosómico, en general las complicaciones propias de la enfermedad presentaron frecuencia inferior a lo reportado en la literatura, existen diversos factores que explican el déficit nutricional en niños con epidermólisis bullosa, sigue siendo necesario determinar los factores modificables, que permitan mejorar la intervención a estos pacientes.

La distinción entre los niños con epidermólisis distrófica o simple/hemidesmosómica permitió evidenciar diferencias en la presentación clínica de cada una, se incluyen lesiones orales, en piel, disfagia y lesiones oculares

Con respecto al manejo farmacológico es estándar, dado que no se observaron variaciones de medicamentos dentro de los disponibles y de uso en los pacientes con Epidermolisis

Conclusiones:

Se hace necesario incrementar la información del presente estudio con datos de niños atendidos en otras regiones del país, para poder evaluar las diferencias de manejo y las complicaciones propias de la enfermedad.

La realización de estudios prospectivos, permitiría documentar desenlaces y la asociación de los mismos, así como determinar las complicaciones y el abordaje terapéutico, con el fin de fortalecer la atención clínica.

Es necesario enfocar próximos estudios a encontrar los determinantes nutricionales en esta población, existe un efecto claro de la enfermedad con el estado nutricional, hace falta describir las principales características (propias del niño o externas) que inciden en esta variable.

Palabras clave: Epidermolysis bullosa, infecciones cutáneas, calidad de vida, Fundación DEBRA.

2. INTRODUCCION

La incidencia de problemáticas cutáneas actualmente se presenta como uno de los factores de riesgo derivados principalmente de situaciones de orden contextual y ambiental, aspecto que afecta de forma clara el desarrollo y adaptación de grupos poblacionales concretos. Sin embargo, existe una línea de patologías que eventualmente presentan una etiología genética, las cuales a pesar de su reducida tasa de prevalencia, presentan un importante y significativo impacto en las vidas de las personas que las padecen.

Tal es el caso de la denominada Epidermólisis Bullosa (EB), la cual está enmarcada usualmente como un grupo heterogéneo de trastornos de origen genético que afectan la piel, siendo característica la extremada fragilidad de los epitelios.

Al ser una enfermedad de baja prevalencia, y debido a su naturaleza, características, histiología, pronóstico y gravedad, su diagnóstico y posterior abordaje es complicado, pues requiere de profesionales de la salud con experiencia y formación particular, en la capacidad de responder a las necesidades específicas de atención y de seguimiento que requieren estos pacientes y sus cuidadores.

Por estas mismas características anteriormente descritas, la evidencia científica disponible es limitada, lo cual hace aún más complejo disponer de información apropiada para el abordaje de estos pacientes y sus cuidadores.

Lo anterior hace evidente la necesidad de líneas de investigación, enfoques aplicados, modelos técnicos o esfuerzos institucionales que permitan llamar la atención respecto a la importancia en el abordaje de esta enfermedad y el incremento de programas de atención a nivel interdisciplinario que permita fortalecer su intervención.

En este orden de ideas, el propósito de la presente investigación, se centrará en realizar una contextualización asociada a los elementos actuales que conforman el

marco de referencia científico de la enfermedad, trasladando el ejercicio práctico al análisis de un grupo de 50 niños y adolescentes pertenecientes a la Fundación DEBRA con respecto a sus características demográficas, clínicas y farmacológicas.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epidermólisis bullosa o ampollosa (EB) hereditaria es una genodermatosis (dermatosis de causa genética en cuyo origen no influyen factores ambientales) de muy baja prevalencia, transmitida de forma autosómica dominante o recesiva y causada por una alteración de las proteínas de la unión epidermodérmica que altera la cohesión de la dermis con la epidermis, hecho que da lugar a la formación de ampollas y erosiones cutáneas y mucosas (Herrera y Serrano, 2008).

En este mismo sentido, el término de Epidermólisis bullosa hace referencia a un grupo de enfermedades hereditarias con manifestaciones diversas que van desde formas más leves a otras más graves, que afectan la piel y las mucosas; las cuales se caracterizan por la formación de ampollas y vesículas tras mínimos traumatismos, con afectación variable de otros órganos (Herrera y Serrano, 2008).

Se trata de un grupo de enfermedades de muy baja prevalencia, que constituyen las denominadas «enfermedades raras», y sobre las que se han llevado a cabo pocos estudios epidemiológicos. No obstante, los que se han realizado muestran un predominio de la forma simple (EBS), seguido por la forma

distrófica (EBD); mientras que la variante juntural (EBJ) resulta extraordinariamente infrecuente (*Tomado de Rev. Ciencias Médicas. Sep-oct, 2012; 16(5): 162-170*).

Se estima que afecta a uno de cada 17.000 nacidos vivos y que en el mundo existen alrededor de 500.000 casos de Epidermolísis Bullosa, siendo la prevalencia del orden de 32 casos/millón de habitantes, con una incidencia de casos nuevos de 1,4/habitantes/año, las cuales se manifiestan por igual en todos los grupos raciales (*Tomado de Rev. Ciencias Médicas. Sep-oct, 2012; 16(5): 162-170*).

Respecto a su frecuencia, hay que tener en cuenta que muchos de los casos más leves de EB no son notificados en la mayoría de los registros y centros. Según los datos generados por el *National Epidermolysis Bullosa Registry* (NEBR) de Estados Unidos, se producen 50 casos por cada millón de nacidos vivos. De ellos, aproximadamente el 92% son casos de EB simple, el 5% tienen EB distrófica, el 1% EB de la unión (juntural) y el 2% no clasificados. Los pacientes con la forma hemidesmosómica, probablemente representan mucho menos del 1% del total de casos con EB (Bermejo y Cols., 2005).

En países como Noruega la enfermedad podría ascender hasta 54 casos por millón de nacidos vivos (Bermejo y Cols., 2005), siendo inferiores las cifras registradas en Croacia (9,6 casos por millón de nacidos vivos) y Japón (7,8 casos por millón). Según DEBRA (*Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association*), la prevalencia en Escocia (Horn y cols., 1994) sería de 31 casos por

millón. En Irlanda, sin embargo, la estimación sería de 1/80.000 (Humphries y cols., 1996). Aun cuando se cuenta con esta información, se reconoce que la determinación de la frecuencia de EB está sujeta a múltiples sesgos y el registro de los casos es usualmente incompleto.

En Colombia esta enfermedad tiene una incidencia de 7,7 casos por cada millón de habitantes, con un discreto predominio en el sexo masculino y con un modo de herencia que puede ser dominante o recesiva, según su clasificación (Torres y cols 2011).

No existe un tratamiento específico para EB y su evolución es crónica, lo cual conlleva a alterar la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, así como la supervivencia de los pacientes que cursan con esta patología, convirtiéndose en un desafío tanto para los afectados, como para los familiares y los profesionales que los atienden.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas y farmacológicas de los niños y adolescentes con diagnóstico de Epidermólisis Bullosa, vinculados a la fundación DEBRA de la ciudad de Bogotá?

4. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de piel y partes blandas forman un conjunto muy amplio de manifestaciones clínicas con distinto pronóstico que afectan a la piel y los anexos

cutáneos, el tejido celular subcutáneo, la fascia profunda y el músculo estriado. Constituyen una de las infecciones más prevalentes junto con las infecciones respiratorias y urinarias.

En su etiología pueden participar bacterias, virus, hongos y parásitos, los cuales forman parte de la microbiota de la piel y las mucosas o proceden del medio ambiente. Las infecciones bacterianas son las más comunes y algunas de ellas pueden ser polimicrobianas (aerobios y anaerobios). En el desarrollo de la infección intervienen el tamaño del inóculo, la sinergia bacteriana entre aerobios y anaerobios, y determinadas condiciones del paciente.

En la práctica médica habitual y según la evidencia disponible, es posible comprobar la falta de conocimiento sobre las genodermatosis en general y la Epidermolísis Bullosa en particular, en aspectos como el diagnóstico, pronóstico y tratamiento para el abordaje a estos pacientes.

Con esta investigación se espera actualizar el conocimiento sobre la EB en niños y adolescentes vinculados a la fundación DEBRA en Bogotá y contribuir en el estado actual de la evidencia respecto a caracterización de la población y principales aspectos para abordaje clínico: clasificación, diagnóstico y manejo al personal de salud que en su práctica se enfrenta a pacientes con esta enfermedad.

5. MARCO TEORICO

Definición de la Epidermólisis Bullosa

La epidermólisis bullosa (EB) comprende un grupo de enfermedades de la piel poco frecuentes, de origen genético que se caracterizan por una fragilidad epitelial que supone la formación de ampollas y vesículas en la piel y en las mucosas (boca, esófago, faringe, estómago, intestino, vías respiratorias y urinarias, párpados y córnea). Suelen ser llamados “niños mariposa” por la fragilidad de piel similar a las alas de las mismas, “bebés de algodón” y en Sudamérica “niños con piel de cristal” (Scagnet, 2013).

Yubero y Cols., (2008) reportan la Epidermolisis Bulosa (EB) como un grupo de desórdenes determinados genéticamente y caracterizados por la excesiva susceptibilidad de la piel y mucosas de separarse de su tejido subyacente luego de un trauma mecánico.

Herrera y Ceballos (2008) la definen como una genodermatosis (dermatosis de causa genética en cuyo origen no influyen factores ambientales) de muy baja prevalencia, transmitida de forma autosómica dominante o recesiva y causada por una alteración de las proteínas de la unión epidermodérmica que altera la cohesión de la dermis con la epidermis, hecho que da lugar a la formación de ampollas y erosiones cutáneas y mucosas (figura 1).

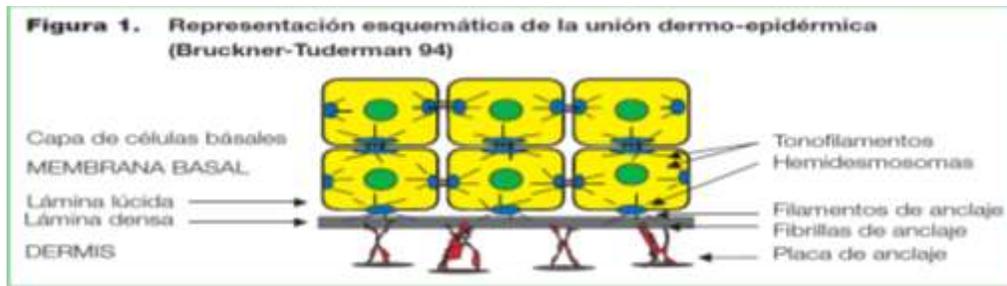


Figura. 1 Representación esquemática de la unión dermo epidérmica (Bruckner-Tuderman 94) tomado de Herrera y Ceballos (2008)

Las epidermolisis ampollosas congénitas pueden heredarse con uno y otro patrones genéticos: recesivo y dominante, y probablemente representan las enfermedades ampollosas genéticas más comunes. Todas ellas presentan, en diferente grado de afección, ampollas y úlceras en piel y mucosas al mínimo traumatismo, de ahí su nombre de enfermedades mecano bulosas. Estas han sido divididas en forma general en tres grupos: simples, de unión y distróficas. En las formas simples la separación se forma por fractura debido a mutaciones en los filamentos de citoqueratinas 5 y 14 localizadas en la porción inferior de los queratinocitos basales de la epidermis. En las formas de unión y debido a mutaciones en la lámina 5, la ampolla se localiza en la lámina lúcida de la membrana basal epidérmica (Salas-Alanis y McGrath, 2005).

Los procesos patogénicos que conducen a la EB tienen lugar por encima de la hipodermis y consisten en la separación anormal de estratos que en condiciones normal les permanecen unidos.

Clasificación de la Epidermólisis Bullosa

Bermejo y Cols. (2005) definen que de acuerdo al nivel en el cual se produce la separación patológica de las capas de la piel, se distinguen 3 tipos principales de EB:

- Tipo I (EB simple): Engloba las formas intraepidérmicas de EB, debidas a la fragilidad de los queratinocitos basales, en las que las ampollas se forman a nivel superficial. Todas las formas son no cicatrizantes, no suelen producir afectación extracutánea y pueden tener herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada a X.
- Tipo II (EB de la unión, o juntural): También denominada atrófica por las lesiones residuales a las que da lugar. Se produce por un fallo a nivel de la membrana basal que en condiciones normales une dermis y epidermis. Todos los subtipos que incluye tienen herencia autosómica recesiva.
- Tipo III (EB distrófica): Incluye las formas dérmicas de EB, en las que la separación tisular ocurre por debajo de la lámina densa, en la parte más superficial de la dermis. Dichas formas se manifiestan con atrofia de la piel y cicatrización. Pueden tener herencia autosómica dominante o recesiva.

- Tipo IV (EB hemidesmosómica): Esta cuarta categoría ha sido introducida recientemente y en este caso la separación de los tejidos ocurre entre las células basales de la epidermis y la lámina lúcida, a nivel de los hemidesmosomas (Pulkkinen y Uitto, 1998). Se han descrito formas de herencia autosómica dominante y recesiva.

Según Yubero y Cols. (2008) existen distintas clasificaciones para esta enfermedad, siendo la más utilizada la que se divide en los siguientes tres grupos:

- EB *simplex* (EBS). En esta forma de epidermólisis, la separación o zona de formación de la ampolla se produce intra epidérmicamente a nivel de la capa basal. Las ampollas se producen en la epidermis. Por lo general se hereda de forma autosómica dominante. Se debe principalmente a mutaciones en los genes que codifican las queratinas.

Clínicamente, el subtipo más severo de Epidermolisis Bulosa Simplex es el subtipo Dowling Meara. Este se manifiesta en el recién nacido con eritema, extensas ampollas, erosiones y algunas áreas de piel denudada. También engrosamiento palmo-plantar progresivo, compromiso de las mucosas, infecciones secundarias de la piel y sepsis, distrofia de las uñas y lesiones pigmentadas.

Otro fenotipo menos severo de EBS corresponde clínicamente al subtipo de EBS Köebner, el cual se caracteriza por ser menos severo que el subtipo anterior, con ampollas más generalizadas.

- EB de la unión (*Junctional*) (JEB). En la forma de la unión, las ampollas se forman dentro de la lámina lúcida de la de la membrana basal. La proteína ausente o disfuncional en este caso corresponde generalmente a la laminina 5. Este tipo de EB tiene una herencia tipo autosómica recesiva.

Muestra una amplia gama de fenotipos clínicos y con base a la severidad clínica se ha dividido tradicionalmente en el tipo Herlitz (JEB-H) y en una variedad de formas no-Herlitz (JEB-nH). La JEB-H es una forma severa clínicamente y con frecuencia mortal en los primeros años de vida; se caracteriza por formar ampollas entre la lámina lúcida y la membrana basal.

Los estudios de microscopía electrónica han revelado ausencia de la proteína laminina 5. Las mutaciones de laminina 5 también se han encontrado en JEB-nH, sin embargo los tipos y las combinaciones de mutaciones presentan un fenotipo clínico de menor severidad, pero reconocible.

- EB Distrófica (DEB). Las formas distróficas de la EB se caracterizan por cicatrices con retracción debido a que las ampollas se forman bajo la lámina densa, a nivel de las fibras de anclaje. La DEB puede ser heredada de forma

autosómica dominante o recesiva y presenta una extensa variabilidad en el espectro clínico de su severidad.

EB distrófica recesiva tipo de Hallopeau Siemens (REBD-HS) es una de las formas más severas. Presenta frecuentemente fusión de los dedos en las manos y los pies. Estos pacientes también desarrollan estenosis esofágica así como erosiones en las córneas. Su presentación clínica se complica por el desarrollo excepcionalmente agresivo de carcinomas espinocelulares, principalmente en las manos y pies, con alto riesgo de metástasis a edades tempranas.

EB distrófica recesiva no Hallopeau-Siemens (RDEB-nHS) y dominante (DDEB) son las formas menos severas de EBD. Muestran ampollas y erosiones significativas, sin embargo, presentan menos complicaciones (figura 2).



Figura 2. Representación esquemática de los tipos de EB según la localización histológica de la ampolla tomada de Herrera y Ceballos (2008).

Etiopatogenia de la Epidermólisis Bullosa

Herrera y Serrano (2008) consideran que en la Epidermólisis Bullosa Simple (EBS) está alterada la codificación de las moléculas de queratina 5 y 14, por lo que se producen anomalías estructurales y bioquímicas en la formación de los tonofilamentos que conducen a la desestructuración de las células de la capa basal de la epidermis.

En la Epidermólisis Bullosa Juntural (EBJ) se han encontrado mutaciones que afectan a uno de los 3 genes que codifican la proteína laminina 5, por lo que los hemidesmosomas de la membrana basal serían defectuosos o estarían ausentes. También se han descrito mutaciones en otros componentes de la lámina lúcida, como el colágeno XVII o la integrina $\alpha 6\beta 4$.

En la Epidermólisis Bullosa Distrófica (EBD) se han encontrado anomalías en el gen responsable de la codificación del colágeno VII, que compone los haces de fibrillas de anclaje que unen la membrana basal a la dermis. Según el tipo de mutación resultante y su localización en la cadena de colágeno, las fibrillas de anclaje estarían defectuosas, disminuidas en cantidad y/o calidad, o ausentes.

Actualmente se ha establecido una nueva clasificación de Epidermolisis Bullosa socializada en el congreso de DEBRA Internacional en Paris y publicado en "Inherited epidermolysis bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification".y la American Academy of Dermatology inc.2014 Jo-David Fine et al. La cual consta de los siguientes cambios:

NOMBRES ANTIGUOS 2008	NUEVA NOMENCLATURA 2014
EB SIMPLE	
<ul style="list-style-type: none"> • EBS localizada • EBS Dowling Meara • EBS generalizada no Dowling M (Koebner) 	<ul style="list-style-type: none"> • EBS localizada • EBS severa generalizada • EBS intermedia generalizada
EBS JUNTURAL	
<ul style="list-style-type: none"> • EBJ Herlitz • EBJ no Herlitz 	<ul style="list-style-type: none"> • EBJ severa generalizada • EBJ intermedia generalizada
EBS DISTROFICA	
<ul style="list-style-type: none"> • EBDR severa generalizada • EBDR dermólisis bullosa del recién nacido • EBDR otras generalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> • EBDR severa generalizada • EBDR dermólisis bullosa del recién nacido • EBDR intermedia generalizada

Manifestaciones clínicas de la Epidermólisis Bullosa

- Manifestaciones Cutáneas Generales: La EB invariablemente genera erosiones en la piel y en las mucosas. Las Ampollas que generan estas erosiones suelen ser tensas, pero en los casos en que el clivaje del tejido es superficial suelen aparecer flácidas que son difíciles de evidenciar, ya que su integridad se rompe con gran facilidad.

Además de las ampollas pueden aparecer otro tipo de lesiones, especialmente en las variantes hereditarias, como Quistes de milium, distrofia ungular, aplasia cutánea, alopecia, tejido de granulación, palmo plantar, pigmentaciones (moteadas o no), nevus de EA, cicatrices y sindactilia. (David Fine Helmut Hintner. 2009).

La distribución de las lesiones puede ser un signo clínico marcador de pronóstico, ya que es simple distinguir entre formas generalizadas o formas localizadas. Esto no aplica en la niñez temprana (o antes) ya que la piel es mucho más frágil y muchas formas leves pueden presentar lesiones en la mayoría de la superficie cutánea.

El análisis clínico ha sido estudiado y se estima que correlacionando los hallazgos cutáneos puede lograrse una sensibilidad y especificidad de hasta 90%. Sin embargo, el diagnóstico debe siempre ser reforzado por un estudio estructural o ultra estructural adecuado (David Fine Helmut Hintner., 2009).

- Nevus De La Epidermólisis Ampollar: Los Nevus melanocíticos se definen como hamartomas de melanocitos que forman nidos en el tejido cutáneo. Los Nevus son clásicamente considerados sitios favorables para el asentamiento de melanomas cutáneos. Es importante también tener en cuenta el concepto de pseudomelanoma, que define una lesión de aspecto maligno, que se desarrolla sobre un nevus que ha sufrido trauma previamente, pero que es en esencia benigna. (Fine JD, EA, McGuire J, Moshell A. Hopkins University Press, Baltimore)

En casi todas las variantes de la epidermólisis ampollar, como se ha explicado, se pueden encontrar estas lesiones que particularmente tienen un aspecto moteado y que siguiendo la conocida regla del ABCDE, sugieren malignidad.

Se hipotetiza que esto se debe a que en la colisión de un nevus melanocítico con una ampolla se encuentran células de pigmento flotantes en el líquido ampollar y que se reimplantan en sitios adyacentes, donde nuevamente proliferan de forma anormal, generando una lesión de gran tamaño, de color variable y con satélites.

Adicionalmente en sitios de nevus donde se han presentado procesos de cicatrización, es común encontrar áreas de color claro y signos de neovascularización, lo cual dificulta aún más la distinción entre una lesión benigna o maligna. (Sarah H. Cash; Tara T. Dever; Patrice Hyde; Jason B. Lee.,2007). De esta forma es claro que los nevus de la epidermólisis bullosa representan un reto diagnóstico para el clínico.

- Alteraciones Ungulares: Los cambios ungulares pueden verse en casi todas las variantes de la enfermedad, condicionados por la aparición de ampollas subyacentes o adyacentes al aparato ungular (Sarah H. Cash; Tara T. Dever; Patrice Hyde; Jason B. Lee., 2007).

MANIFESTACIONES EN PIEL	<ul style="list-style-type: none">• Vesículas y ampollas flácidas o tensas• Erosiones• Quistes de Miliun• Aplasia cutánea• Alopecia• Tejido de granulación excesivo• Pigmentaciones cutáneas• Cicatrices• Queratodermia palmoplantar
--------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Sindactilia o pseudosindactilias
MANIFESTACIONES EN MUCOSAS	<ul style="list-style-type: none"> • Ampollas • Erosiones • Cicatrices • Contracturas • Leucoplasia
OTROS HALLAZGOS	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia unguar • Nevus de la EB

- Manifestaciones Extra cutáneas: Son múltiples los sistemas anatómicos y fisiológicos que se ven comprometidos en la EB. Como es de esperar, las variantes de la Unión y Distrófica son las que más representan riesgo sistémico. (Sarah H. Cash; Tara T. Dever; Patrice Hyde; Jason B. Lee.,2007).

TRASTORNOS OCULARES	<ul style="list-style-type: none"> • Erosiones corneales y conjuntivales • Ampollas corneales y conjuntivales • Cicatrices corneales • Pannus corneal • Ectropión • Defectos de refracción • Obstrucción de conductos lacrimales
AFECCION OTORRINOLARINGOLOGICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Ampollas, quistes, erosiones, pseudomembranas, cicatrices y estenosis de toda la mucosa del tracto respiratorio superior. • OMA a repetición • Cicatrices, erosiones y estenosis de la trompa de Eustaquio y del CAE.
AFECCION ORAL	<ul style="list-style-type: none"> • Caries • Defecto del esmalte dental • Anodoncia • Infecciones gingivales

<p>DEFORMIDADES MUSCULO ESQUELETICAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Manos en mitón, garra o capullo • Anquilosis • Atrofia
<p>OTRAS ALTERACIONES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatía • Insuficiencia renal crónica • Pubertad tardía • Dispareunia

Métodos diagnósticos de la Epidermólisis Bullosa

En cuanto al diagnóstico de la EB, en la mayoría de los casos el enfoque inicial se hace con la historia clínica personal y familiar, además de los hallazgos del examen clínico. Esto permite diferenciar con una buena precisión la variante mayor de la enfermedad, sin embargo, para el diagnóstico exacto es necesaria la realización de estudios complementarios.

Se considera que las tres técnicas obligatorias en pacientes con sospecha de la enfermedad son: 1) la inmunohistoquímica, 2) la inmunofluorescencia y 3) la microscopia electrónica.

- **Inmuno histoquímica Enzimática:** Es una técnica enzimática que se basa en la unión de un complejo enzimático marcado para unirse a un antígeno específico. Los materiales vienen preparados para marcar el tejido de un color claro y el antígeno de elección de un color contrastante. En estas enfermedades es importante tomar la biopsia de piel perilesional, es decir, aproximadamente a 5mm de una ampolla visible.

- **Inmuno fluorescencia 26:** Es una técnica de inmuno histoquímica utilizada para generar contraste de las muestras bajo el microscopio de fluorescencia. La técnica puede ser directa o indirecta.

En la técnica directa se requiere que la muestra obtenida en la biopsia sea llevada en solución salina inmediatamente al laboratorio, o en caso de no poder ser procesada de forma rápida, en medio de Michelle.

Cuando llega al laboratorio se procesa por congelación y se marca con anticuerpos fluorescentes contra inmunoglobulinas humanas, proteínas séricas o fracciones de complemento. Lo que se espera visualizar es la señal lumínica producida por el complejo excitado bajo luz ultravioleta usando un microscopio de fluorescencia.

La técnica indirecta examina la presencia de anticuerpos contra antígenos cutáneos en el suero de un paciente. El tejido se marca con anticuerpos fluorescentes de la misma forma que en el método directo.

- **Técnica “Salt Split---Skin”:** Es una técnica que permite mayor precisión para la localización de antígenos en la membrana basal. Se usa tomando una muestra de piel sana la cual se incuba en una solución con cloruro de sodio 1M a 4°C durante 72 horas con el fin de separar la membrana basal a nivel de la lámina lucida. De esta forma se pueden diferenciar los antígenos que se

encuentran por encima de la lámina lucida de los que se encuentran por debajo.

- **Microscopia Electrónica Y Microscopia Óptica De Alta Resolución:** Los estudios ultra estructurales se considerarían el Gold standard para la localización del defecto en las enfermedades ampollares congénitas. Ambos métodos permiten la visualización del sitio específico donde se presenta la disrupción de la membrana basal.

Tratamiento y pronóstico de la Epidermólisis Bullosa

Con relación al tratamiento, Baselga menciona que en la actualidad no existe un tratamiento específico. Sin embargo, el manejo de estos pacientes tiene como objetivos principales 1) minimizar la formación de ampollas, 2) proporcionar las mejores condiciones para la cicatrización correcta de las mismas que evite además sobreinfecciones, 3) control del dolor y 4) tratamiento de las posibles complicaciones.

En este mismo sentido, Scagnet (2013) hace énfasis que el cuidado de un paciente con EB requiere, además de los cuidados dermatológicos, de un equipo multidisciplinario conformado por neonatólogos, pediatras, gastroenterólogos, odontólogos, terapeutas ocupacionales, kinesiólogos, nutricionistas, traumatólogos, cirujanos plásticos, endoscopistas, Hematólogos, odontólogos y psicólogos

Para Scagnet (2013) en lo referente al pronóstico la EA presenta una gran variabilidad en su severidad. Los pacientes con las formas más leves pueden tener períodos de discapacidad temporal, pero pueden llevar vidas normales. Las formas más severas de EB pueden ser devastadoras física y emocionalmente, con la consecuencia de que el paciente esté totalmente inhabilitado y con discapacidad permanente.

En este mismo sentido, aunque algunas de las formas mejoran con la edad, el pronóstico puede llegar a ser muy severo, ocasionando a veces la muerte, dependiendo de la gravedad de las complicaciones nutricionales, infecciosas o neoplásicas como consecuencia de la degeneración carcinomatosa de las cicatrices. Por lo anterior el tratamiento y seguimiento de esta enfermedad debe ser llevado a cabo por un equipo médico multidisciplinar (Herrera y Serrano, 2008).

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Describir las características demográficas, clínicas y farmacológicas de los niños y adolescentes con diagnóstico de Epidermólisis Bullosa, vinculados a la fundación DEBRA de la ciudad de Bogotá.

6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Caracterizar la población de estudio de acuerdo a variables demográficas, clínicas y demográficas.
2. Describir las características nutricionales de la población de estudio.
3. Comparar las características demográficas, clínicas y nutricionales de acuerdo al tipo de EB, distrófica y simple/hemidesmosómica.
4. Explorar los factores asociados a desnutrición en la población de estudio.

7. METODOLOGIA

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal en niños y adolescentes con Epidermólisis Bullosa

7.2. POBLACIÓN OBJETO

Niños y adolescentes pertenecientes a la Fundación DEBRA Colombia con diagnóstico de Epidermólisis Bullosa (EB).

7.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

- Menores de edad
- Vinculados a la fundación DEBRA en Bogotá, Colombia
- Diagnóstico clínico e histológico de EB

No se consideraron criterios de exclusión.

7.4. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

La fuente de datos primaria para las variables clínicas y farmacológicas fueron los registros clínicos de los pacientes institucionalizados en la fundación DEBRA. Para las variables sociodemográficas, se realizó una encuesta. Todos los datos fueron sistematizados en una base de datos en Excel, que fue posteriormente importada al paquete estadístico SPSS para el posterior análisis de datos.

7.5. VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa, razón	Número de años
Sexo	Cualitativa, nominal	1=Femenino 2=Masculino
Tipo de Epidermólisis	Cualitativa, nominal	1=Simple 2=Hemidesmosómica 3=Distrófica
Antecedentes	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Alteraciones en cavidad oral	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Higiene oral, uso de elementos de aseo oral	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Lubricación piel	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Heridas en piel	Cualitativa, nominal	0=No

		1=Si
Úlceras en ojos	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Peso	Cuantitativa, razón	Peso en gramos
Talla	Cuantitativa, razón	Talla en centímetros
Ingesta de suplemento	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Alimentación complementaria	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Estado nutricional	Cualitativa, ordinal	1=Eutrófico 2=Desnutrición 3=Sobrepeso
Medicamentos - Suplementos	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Medicamentos – Analgesia	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Medicamentos – Antipruriginosos	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Medicamentos – Protectores gástricos	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si
Medicamentos – Otros	Cualitativa, nominal	0=No 1=Si

7.6. PLAN DE ANÁLISIS

Las principales características demográficas, clínicas, farmacológicas y nutricionales se presentan de acuerdo a la naturaleza de las variables. Aquellas de naturaleza cuantitativa con media y desviación estándar, aquellas de naturaleza cualitativa con frecuencias absolutas y relativas.

La comparación de las características demográficas, clínicas y nutricionales según el tipo de EB se realizó para los grupos EB distrófica versus EB simple/hemidesmosómica con la prueba estadística chi cuadrado, para aquellas variables cualitativas y con la prueba t student para las variables cuantitativas.

Aquellas variables que en el análisis anterior obtuvieron un valor $p < 0,1$ fueron incluidas en un modelo de regresión logística, cuyo desenlace era desnutrición (si/no).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la resolución 8430 de 1993, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; y según lo establecido por el artículo 11

Se determina que el tipo de estudio empleo técnicas y métodos de experimentación documental, sin ninguna intervención de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que hicieron parte del estudio, se revisaron historias clínicas y se realizó un estudio de corte transversal, no se hará publicación de datos que afecten la intimidad o la integridad física o moral de los pacientes.

9. RESULTADOS

En la tabla uno se muestra las características generales de la población. La edad media de los pacientes con epidermólisis bullosa fue de 10 años. La mayoría de ellos presentaron el tipo distrófico (76,3%), en relación a los tipos simple (18,4%) y hemidesmosómico (5,3%). En la evaluación de antecedentes, se encontró que la mayoría de ellos había estado hospitalizado una o más veces (81,8%); 6 (15,4%) tuvieron una cirugía y dos (6,1%) presentaban antecedentes de alergia, a la cefalexina y al huevo. Al evaluar el antecedente de varicela, 13 (34,2%) de ellos presentaron la enfermedad y 10 (32,3%) reportaron haber sido vacunados contra el virus.

Tabla 1. Características generales de la población

	CARACTERÍSTICA	RESULTADO	
	Edad (media, DE)	10,0 (6,1)	
	Género, femenino; n(%)	22 (56,4)	
	Tipo de Epidermólisis; n (%)		
	Simple	7 (18,4)	
	Hemidesmosómica	2 (5,3)	
La	Distrófica	29 (76,3)	evaluación
de	Antecedentes; n (%)		
	Alergias	2 (6,1)	
	Medicamentos	9 (27,3)	
	Hospitalizaciones	27 (81,8)	
	Cirugías	6 (15,4)	
	Varicela	13 (34,2)	
	Vacuna varicela	10 (32,3)	

características clínicas se enfocó en la cavidad oral (incluyendo características de la higiene oral, como el uso del cepillo y pasta dentales), la piel y los ojos. La principal alteración en la boca fue la lengua depapilada y realización de exodoncia seriada (6 niños, 15,4%; para ambas características). En dos niños (5,1%) se reportó la presencia de caries dental. Otras características menos frecuentes, y que solo se reportaron con un caso por tipo lesión fueron: ampolla en encías, gingivitis, hiperplasia gingival, aplasia cutis bilateral y amelogénesis imperfecta. Todos utilizan el cepillo dental, la pasta dental y el enjuague bucal como parte de la higiene oral. A 7 (26,9) le realizaron fluoración dental.

En cuanto a la piel, todos los niños presentaron lubricación normal. Entre ellos, 6 (15,4%) presentaron heridas asociadas a la patología de base. El ojo fue el último órgano evaluado. Se reportó presencia de úlceras corneales en 13 (40,6) niños, a pesar de haber alto porcentaje en la utilización de gotas (65,8%).

Tabla 2. Características clínicas.

CARACTERÍSTICA	RESULTADO
Cavidad oral; n(%)	
Lengua depapilada	6 (15,4)
Exodoncia seriada	6 (15,4)
Caries	2 (5,1)
Ampolla en encías	1 (2,6)
Gingivitis	1 (2,6)
Hiperplasia gingival	1 (2,6)
Aplasia cutis bilateral	1 (2,6)
Amelogénesis imperfecta	1 (2,6)
Higiene oral; n(%)	

Uso de cepillo dental	26 (100,0)
Uso de pasta dental	26 (100,0)
Uso de enjuague bucal	26 (100,0)
Fluoración	7 (26,9)
Disfagia	21 (56,8)
Realización de radiografía de vías digestivas	20 (55,6)
Piel; n(%)	
Lubricación	38 (100,0)
Heridas en piel	6 (15,4)
Ojos; n(%)	
Úlceras	13 (40,6)
Utilización de gotas	25 (65,8)
Aseo ocular	8 (21,1)

Las características pondo estaturales se describen a continuación: peso promedio 21,1Kg (DE: 9,2 Kg); talla promedio 116,5cm (DE: 29,1 cm); e IMC promedio 13,6 Kg/m² (DE: 3,6 Kg/m²). La mayoría se encontraban tomando suplementos alimentarios; *ensure* fue el único reportado. Se clasificaron los niños acorde al estado nutricional, encontrándose que 21 (56,7%) estaban en estado de desnutrición, 1 (2,7%) en sobrepeso y 15 (40,5%) niños eutróficos.

La mayoría de niños se encontraban recibiendo al menos dos suplementos nutricionales. Las vitaminas y el sulfato de zinc fueron los más prescritos (81,6% para ambos). 3 niños (7,9%) recibieron hierro aminoquelado y solo un niño recibió carbonato de calcio y sulfato ferroso (2,6%).

Tabla 3. Características nutricionales

CARACTERÍSTICA	RESULTADO
Nutrición	
Peso, gramos; media (DE)	21086,8 (9190,0)
Talla, cm; media (DE)	116,5 (29,1)
IMC; media (DE)	13,6 (3,6)
Ingesta de suplemento	30,0 (76,9)
Alimentación complementaria	35 (100,0)
Estado nutricional; n(%)	
Eutrófico	15 (40,5)
Desnutrición	21 (56,7)
Sobrepeso	1 (2,7)
Suplementos	
Vitaminas	31 (81,6)
Carbonato de calcio	1 (2,6)
Sulfato de zinc	31 (81,6)
Sulfato ferroso	1 (2,6)
Hierro aminoquelado	3 (7,9)

Para los antecedentes farmacológicos se evaluaron los siguientes grupos de medicamentos: analgésicos, antipruriginosos, protectores gástricos y laxantes. El único analgésico prescrito fue acetaminofen, en casi la totalidad de los niños que tenían la información en la historia clínica (36; 94,7%). En los demás grupos también se encontró un solo medicamento entre los evaluados. Así, como antipruriginoso se prescribe únicamente hidroxicina (31 niños; 81,6%). Como protector gástrico el omeprazol (27 niños; 69,2%). Y como laxante, el PEG (30 niños; 78,9%).

Tabla 4. Medicamentos actuales

MEDICAMENTO	n (%)
Analgesia	
Acetaminofen	36 (94,7)
Ibuprofeno	-
Naproxeno	-
Tramadol	-
Codeina	-
Diclofenaco	-
Antipruriginosos	
Hidroxicina	31 (81,6)
Clorfeniramina	-
Protectores gástricos	
Ranitidina	-
Omeprazol	27 (69,2)
Otros	
PEG	30 (78,9)
Lactulosa	-

La población se dividió acorde al tipo de epidermólisis bullosa. Así, se constituyó un primer grupo con los pacientes con epidermólisis distrófica. Un segundo grupo lo constituyeron los pacientes con los tipos simple y hemidesmosómica. Si bien estas últimas categorías tienen sus diferencias claramente definidas, en nuestro estudio se encontró únicamente 2 niños con epidermólisis tipo hemidesmosómica. La diferencia entre los hallazgos en estos pacientes con los de otros tipos de la enfermedad no permitiría identificar aspectos propios de la hemidesmosómica.

La edad media de los niños con epidermólisis tipo distrófica fue 10,9 años (DE: 6,5 años). Los niños con el tipo simple y hemidesmosómica tuvieron edad media de 7,3 años (DE: 3,5 años). La proporción de antecedentes quirúrgicos,

hospitalizaciones y vacunación para varicela fue similar en ambos grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el antecedente de varicela (21,4% en el grupo de epidermólisis distrófica vs. 77,8% en el grupo tipo simple/hemidesmosómica; $p=0,002$).

Tabla 5. Características generales según el tipo de epidermólisis bullosa.

CARACTERÍSTICA	Distrófica (n=29)	Simple/ Hemidesmosómica (n=9)	<i>p</i>
Edad (media, DE)	10,9 (6,5)	7,3 (3,5)	0,125
Género, femenino; n(%)	17 (58,6)	4 (44,4)	0,455
Antecedentes; n (%)			
Alergias	1 (4,2)	1 (12,5)	0,711
Medicamentos	8 (33,3)	1 (12,5)	0,256
Hospitalizaciones	19 (79,2)	7 (87,5)	0,601
Cirujías	4 (16,7)	2 (25,0)	0,601
Varicela	6 (21,4)	7 (77,8)	0,002
Vacuna varicela	7 (30,4)	2 (33,3)	0,891

Todos los niños tenían una buena higiene oral, dada por el uso del cepillo de dientes, pasta dental y enjuague bucal; de modo que no hay diferencias en los dos grupos. En cuanto a la patología oral, los niños con epidermólisis de tipo distrófica tuvieron mayor número de lesiones. 17 lesiones en total fueron registradas: 5 niños con lengua depapilada (18,5%); 6 niños con exodoncia seriada (22,2%); y 6 niños con caries (22,2%). En el grupo de niños con epidermólisis simple/hemidesmosómica hubo 5 lesiones en total, cada una con frecuencia de 1

solo niño (12,5%): caries dental, ampolla en encías, gingivitis, hiperplasia gingival, aplasia cutis bilateral y amelogenesis imperfecta.

Se reportó menos disfagia en el grupo con el tipo distrófico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (77,8% vs. 100%, respectivamente; $p < 0,001$). La lubricación de la piel y presencia de heridas epidérmicas fue similar en cuanto a proporción en ambos grupos. Todos los niños que presentaron úlceras corneales tienen el tipo distrófico (13 niños, 59,1%; $p = 0,004$), lo que explica la alta prevalencia en el uso de gotas oftálmicas respecto al otro grupo (85,7% vs. 11,1%; $p < 0,001$)

Tabla 6. Características clínicas según el tipo de epidermolisis bullosa.

CARACTERÍSTICA	Distrófica (n=29)	Simple/Hemidesmosómica (n=9)	<i>p</i>
Higiene oral			
Uso de cepillo dental	27 (100,0)	8 (100,0)	-
Uso de pasta dental	27 (100,0)	8 (100,0)	-
Uso de enjuague bucal	27 (100,0)	8 (100,0)	-
Fluoración	4 (14,8)	3 (33,3)	0,224
Cavidad oral			
Lengua depapilada	5 (18,5)	-	-
Exodoncia seriada	6 (22,2)	-	-
Caries	6 (22,2)	1 (12,5)	-
Ampolla en encías	-	1 (12,5)	-
Gingivitis	-	1 (12,5)	-
Hiperplasia gingival	-	1 (12,5)	-
Aplasia cutis bilateral	-	1 (12,5)	-

Amelogénesis imperfecta	-	1 (12,5)	-
Disfagia	21 (77,8)	8 (100,0)	<0,001
Realización de radiografía de vías digestivas	20 (76,9)	8 (100,0)	<0,001
Piel			
Lubricación	28 (100,0)	9 (100,0)	-
Heridas en piel	5 (17,9)	1 (14,3)	0,823
Ojos			
Úlceras	13 (59,1)	-	0,004
Utilización de gotas	24 (85,7)	1 (11,1)	<0,001
Aseo ocular	5 (17,9)	3 (33,3)	0,327

Todos los niños con desnutrición tenían epidermólisis del tipo distrófico. En ellos el promedio de peso fue 19,6 Kg (DE: 8,9 Kg) en relación al otro grupo (25,4 Kg; DE: 9,6Kg). También presentaban menor talla. Ambos parámetros no son estadísticamente significativos. Sin embargo, al valorarlos según el IMC, sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas. El primer grupo tuvo promedio de IMC de 12,8 Kg/m² en relación al segundo (16,2 Kg/m²; p=0,011), lo que también explica el mayor número de niños tomando suplementos nutricionales en el primer grupo (92,9% en el grupo de tipo distrófico vs. 60,0% en el grupo de tipo simple/hemidesmosómico; p=0,038). La administración de vitaminas (100%) y sulfato de zinc (92,9%) también fue mayor en el primer grupo (p<0,001 y p=0,008, respectivamente).

Tabla 7. Características nutricionales según el tipo de epidermólisis bullosa.

Nutrición	Distrófica (n=29)	Simple/Hemidesmosómica (n=9)	p
Peso; media (DE)	19682 (8941)	25411 (9636)	0,11
Talla; media (DE)	113,9 (32,4)	123,3 (16,4)	0,411
IMC; media (DE)	12,8 (3,8)	16,2 (1,4)	0,011
Toma suplemento	26 (92,9)	3 (60,0)	0,038
Alimentación complementaria	26 (100,0)	8 (100,0)	-
Estado nutricional			
Eutrófico	7 (25,9)	8 (88,9)	<0,001
Desnutrición	20 (74,1)	-	
Sobrepeso	-	1 (11,1)	
Suplementos			
Vitaminas	28 (100,0)	3 (33,3)	<0,001
Carbonato de calcio	-	1 (11,1)	0,074
Sulfato de zinc	26 (92,9)	5 (55,6)	0,008
Sulfato ferroso	-	1 (11,1)	0,074
Hierro aminoquelado	2 (7,1)	1 (11,1)	0,704
Toma 2 o más suplementos	26 (92,9)	3 (33,3)	<0,001

Todos los medicamentos que se prescribieron se utilizaron en mayor proporción para los niños con epidermólisis de tipo distrófica, siendo las diferencias estadísticamente significativas en relación al segundo grupo (acetaminofén: 100% vs. 77,8%; hidroxicina: 96,4% vs. 55,6%; Omeprazol: 96,4% vs. 0%; y PEG: 89,3% vs. 55,6%).

Tabla 8. Uso de medicamentos según tipo de epidermólisis bullosa.

CARACTERÍSTICA	E. Distrófica (n=29)	E. Simple/ Hemidesmosómica (n=9)	p
Analgesia			
Acetaminofen	28 (100,0)	7 (77,8)	0,01
Ibuprofeno	-	-	-
Naproxeno	-	-	-
Tramadol	-	-	-
Codeína	-	-	-
Diclofenaco	-	-	-
Antipruriginosos			
Hidroxicina	25 (89,3)	5 (55,6)	0,025
Clorfeniramina	-	-	-
Protectores gástricos			
Ranitidina	-	-	-
Omeprazol	27 (96,4)	-	<0,001
Otros			
PEG	25 (89,3)	5 (55,6)	0,025
Lactulosa	-	-	-
Toma 3 o 4 medicamentos	28 (100,0)	2 (25,0)	<0,001

En el análisis de sensibilidad se pretendió observar el comportamiento de ciertas variables, en su relación con la desnutrición. Así, se tomaron aquellas que, individualmente, mostraron asociación con tener desnutrición. Las siguientes variables entraron en el modelo de regresión logística: tener epidermólisis bullosa de tipo distrófico, consumir vitaminas, tener prescripción de acetaminofén, hidroxicina, y omeprazol, tener úlceras corneales. En el modelo, ninguna variable

mostró tener asociación estadísticamente significativa con la desnutrición ($p > 0,99$ en todos los casos).

Tabla 9. Modelo de Regresión Logística para el desenlace: desnutrición.

Variable	p	OR
Tipo distrófico	0,99	0,00
Consumo de Vitaminas	1,00	-
Acetaminofen	1,00	0,97
Hidroxicina	0,99	0,00
Omeprazol	1,00	0,00
Presencia de úlceras corneales	0,91	0,86

8. DISCUSIÓN

La Fundación DEBRA Colombia es un sitio de referencia para pacientes con epidermólisis bullosa. La importancia de hacer la caracterización de los pacientes que allí consultan radica en que puede representar la situación clínica de pacientes en otras regiones en Colombia. Y, a su vez, puede generar los estándares de atención para otros centros de atención.

Como parte de los principales resultados, se encuentra la alta prevalencia en la enfermedad de tipo distrófico, y la baja en el tipo hemidesmosómico. En el Registro Nacional de Epidermólisis bullosa, en un reporte de los años 1986 a 2002 se muestra que el tipo distrófico y el tipo hemidesmosómico comparten una prevalencia similar. Sin embargo, el tipo simple ocurre 14 veces más que los anteriores (Fine, 2016). Determinar si en Colombia la distribución de la enfermedad sigue un patrón como lo descrito en el presente estudio, necesita completar un tamaño de muestra más robusto. Por lo pronto, estas diferencias merecen prestar atención, no solo a la clasificación que se esté realizando por parte de los médicos tratantes, sino también a las tendencias en nuestra región.

En general, las complicaciones propias de la enfermedad presentaron frecuencia inferior a lo reportado en la literatura: No hubo un solo caso de infección en piel y las lesiones orales se reportaron inferior a lo esperado. Ello puede ser secundario al acucioso manejo médico realizado a los pacientes.

En el aspecto nutricional, llama la atención que la mitad de los niños presentaron desnutrición, a pesar de estar consumiendo la mayoría suplementos nutricionales. Hace falta una evaluación nutricional a profundidad, que incluya la determinación de la ingesta y consumos calóricos. De esta forma se pueden identificar con mayor precisión el papel de la enfermedad como modificadora del estado nutricional de los pacientes con epidermólisis bullosa. En el análisis de regresión logística se muestra que ni la variedad, ni la prescripción de ciertos medicamentos se relaciona con el estado nutricional. Este es un dato importante, pues es necesario encontrar los factores relacionados a la desnutrición, de tal manera que permita mejorar el plan terapéutico brindado a estos niños. Si bien se han descrito algunos factores generales para explicar el déficit nutricional en niños con epidermólisis bullosa, tales como alteración del sistema inmunológico, alteraciones en la absorción de los alimentos, pérdida del apetito, retardo en el crecimiento, entre otros (Zidório, 2015), sigue siendo necesario determinar los factores modificables más asociados a estas alteraciones, que permitan mejorar la intervención a estos pacientes.

La distinción entre los niños con epidermólisis distrófica o simple/hemidesmosómica permitió evidenciar diferencias en la presentación clínica de cada una. Las lesiones orales, por ejemplo, se presentaron en su mayoría en los niños con enfermedad de tipo distrófica. Sin embargo, el bajo número no permite concluir que el hallazgo sea en realidad propio del tipo de enfermedad o producto del azar. Situación similar ocurre con las lesiones en piel, pues son solo 6 niños quienes las presentaron, en proporciones similares para los dos grupos. La disfagia y las lesiones oculares, en cambio, mostró diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos. La disfagia se presentó más en el grupo de pacientes con la variedad simple/hemidesmosómica que en el grupo con la variedad distrófica. Las úlceras retinianas tuvieron un comportamiento al revés, se presentaron más en el grupo con epidermolísis bullosa distrófica. No encontramos una forma de relacionar que la alta prevalencia de disfagia se relacionara con menor porcentaje de desnutrición en los niños con la variedad distrófica. O, dicho de otro modo, no tenemos el sustrato suficiente para explicar por qué la mayoría de niños con la variedad simple/hemidesmosómica estaban autróficos, a pesar de tener todos disfagia.

El manejo farmacológico es estándar, dado que no se observaron variaciones de medicamentos dentro de los disponibles en un grupo farmacológico. Es decir, como analgésicos, solo se evidenció la prescripción de acetaminofén; dentro de los protectores gástricos, solo el omeprazol. Se puede explicar porque las instituciones adoptan patrones específicos de atención acorde a guías, consensos, protocolos, guías de práctica clínica u otros. Para el caso de la fundación DEBRA, desconocemos la existencia de un manual o guía de atención específica. Sin embargo, los patrones de prescripción dan cuenta de un manejo predominante ya existente. Las consecuencias de este procedimiento son positivas en la medida que permite tener un patrón de atención. Pero también negativo en tanto no se genera experiencia con la utilización de otras alternativas terapéuticas. Recientemente se ha publicado un consenso acerca de las opciones terapéuticas en los pacientes con la enfermedad. El manejo incluye nuevas alternativas basadas en: transplante de médula ósea, terapia génica, nuevos medicamentos antipruriginosos, antiinflamatorios dirigidos a la enzima convertidora de interleuquina 1 y péptidos antimicrobianos que mejoran la respuesta inmune adaptativa. Llama la atención que ninguna de estas alternativas está contemplada en los niños evaluados en este estudio (Uitto, 2015). Se hace necesario explorar las posibilidades que existen en Colombia para la adquisición de estas nuevas opciones y su utilidad en la población de niños con epidermolísis bullosa.

El tipo de estudio aquí presentado tiene como limitación el diseño metodológico escogido. Si bien es necesaria la descripción inicial de una población, es deseable a su vez conocer cómo se comporta en el tiempo. La realización de un estudio prospectivo permitirá conocer la velocidad de aparición de complicaciones y su asociación con ciertas características clínicas, demográficas o farmacológicas. Es deseable a su vez, una evaluación más profunda de cada uno de los sujetos incluidos, que incluya también variables paraclínicas. Como la enfermedad tienen manifestaciones sistémicas, conocer algunos parámetros inmunológicos o incluso genéticos ayudará a mejorar el entendimiento de esta enfermedad en la población colombiana. Los costos de hacer un estudio de esta magnitud y las limitaciones en el tamaño de la muestra serán un gran reto a considerar en el futuro.

Conclusiones y propuestas para nuevos estudios:

- El manejo de los niños con epidermólisis bullosa de la fundación DEBRA incluye varios frentes de forma sistemática, incluyen control estricto del estado nutricional, cuidado de la higiene oral, dermatológica y oftalmológica.
- Se hace necesario incrementar la información del presente estudio con datos de niños atendidos en otras regiones del país. Esto es relevante para evaluar las diferencias de manejo acorde a la región o institución de salud y el efecto del manejo en complicaciones propias de la enfermedad.

Adicionalmente, el registro de los nuevos casos incrementa la posibilidad de generar inferencias acerca del comportamiento de los niños con cada tipo de enfermedad.

- Es deseable que se realicen estudios prospectivos, que permitan registrar desenlaces fuertes, del tipo hospitalizaciones, y muerte. La asociación de estos con el tipo de enfermedad o el manejo terapéutico dado es vital para el fortalecimiento de la atención clínica.
- De igual forma, es necesario enfocar próximos estudios a encontrar los determinantes nutricionales en esta población. Si bien hay un efecto claro de la enfermedad con el estado nutricional, hace falta describir las principales características (propias del niño o externas) que inciden en esta variable.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Bermejo y Cols. Epidermolisis bullosa (EB): Patogénesis, aspectos clínicos, diagnósticos y genéticos, base molecular, aspectos epidemiológicos, manejo del paciente con EB, e implicaciones translacionales del análisis de mutaciones. En revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V N°4, 2005.
2. Herrera, E. y Serrano, M (2008). Guía de Atención clínica integral de la Epidermolisis Bullosa. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, España.

3. Salas-Alanis, J y McGrath, J. Las epidermolisis bullosas distróficas en México: 2470insG representa la mutación más común en 21 familias. En Revista Gac Méd Méx Vol. 142 No. 1, 2005
4. Scagnet, G. Protocolo de atención odontológico en niños con Epidermolosis Ampollar. En revista de odontopediatria Latinoamericana. Vol.3 Nº1.
5. Yubero y Cols. (2008) Manual práctico: cuidado básico en pacientes con Epidermolisis Bulosa. Fundación DEBRA Chile. 1ra Ed.
6. Jo-David Fine et al (. 2014.) "Inherited epidermolysis bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification". American Academy of Dermatology inc
7. Sarah H. Cash;Tara T. Dever; Patrice Hyde; Jason B. Lee.EpidermolysisBullosaNevusAn Exception to the Clinical and Dermoscopic Criteria For Melanoma. Arch Dermatol. 2007; 143(9):1164---1167.
8. Fine, JD. Epidemiology of Inherited EpidermolysisBullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National EpidermolysisBullosa Registry. JAMA 2016; Jul 27. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473.
9. Zidorio, Ana Paula y col. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysisbullosa: literature review. An Bras Dermatol 2015; 90 (2):217-23.

10. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, Christiano AM et al. Progress toward Treatment and Cure of Epidermolysis Bullosa: Summary of the DEBRA International Research Symposium EB2015. *Journal of Investigative Dermatology* 2016; 136 (2): 352-58.