



Características epidemiológicas, fenotípicas y moleculares de un grupo de pacientes con Epidermólisis bullosa en Colombia desde el 2009 hasta 2018

Autor:

Lynda Juliana Henao Torres

Álvaro Enrique Marroquín Murcia

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Médico Pediatra

Bogotá DC, Colombia

2021

Características epidemiológicas, fenotípicas y moleculares de un grupo de pacientes con  
Epidermólisis bullosa en Colombia desde el 2009 hasta 2018

Autor:

Lynda Juliana Henao Torres

Álvaro Enrique Marroquín Murcia

TUTORES

Carolina Rivera

Daniel Buitrago

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá DC, Colombia

2021

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de medicina y ciencias de la salud

Título de la investigación: Características epidemiológicas, fenotípicas y moleculares de un grupo de pacientes con Epidermólisis bullosa en Colombia desde el 2009 hasta 2018.

Instituciones participantes: Fundación corazón de cristal

Tipo de investigación: Estudio Observacional, Descriptivo de serie de casos, retrospectivo.

Investigador principal: Lynda Juliana Henao Torres, Álvaro Enrique Marroquín Murcia

Asesor clínico o temático: Carolina Rivera

Asesor metodológico: Daniel Buitrago

## Contenido

1. Titulo.....	7
2. Planteamiento de problema .....	7
3. Justificación.....	8
4. Marco Teórico.....	9
4.1 Clasificación de la EB.....	11
4.1.1 Epidermólisis bullosa simple (EBS).....	11
4.1.2 Epidermólisis Bullosa de la unión (EBU) .....	14
4.1.4 Síndrome de Kindler .....	15
4.2 Etiopatogenia .....	16
4.2.1 Genética .....	16
4.3 Diagnóstico .....	17
4.4 Manejo .....	18
4.5 Cuidados de la herida.....	18
4.6 Manejo del dolor.....	19
4.7 Manejo del prurito.....	19
4.8 Nutrición .....	20
4.9 Manejo quirúrgico .....	20
5.1 Objetivo general .....	20
5.2 Objetivos específicos.....	20
6. Metodología.....	20
6.1 Tipo y diseño de estudio.....	20
6.2 Población y muestra (universo, marco muestral, Muestra) .....	21
6.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	21
6.4 Definición y operacionalización de variables .....	21
6.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.....	25
6.6 Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis).....	26
6.7 Alcances y límites de la investigación.....	26
7. Aspectos éticos.....	26
8. Presupuesto .....	27
9. Cronograma.....	28
10. Resultados.....	31
10.1 Características de los pacientes con EB.....	31
10.2 Características según el fenotipo.....	33
11. Discusión.....	36
12. Conclusiones.....	39

13. Referencias .....	39
14. Anexos .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## Resumen

### Introducción:

La epidermólisis bullosa (EB), hace referencia a un grupo de genodermatosis mecanobulosas, con características epiteliales de fragilidad o de tejidos superficiales siendo más notables en la piel. La prevalencia e incidencia por millón de nacidos vivos es de aproximadamente 19,6 y 8,22 respectivamente en Estados Unidos de América. En Colombia no se dispone actualmente de datos epidemiológicos a la fecha. El propósito de este estudio fue caracterizar demográfica, fenotípica y genotípicamente a los pacientes con EB pertenecientes a la fundación corazón de cristal en Colombia.

### Métodos:

Estudio Observacional, Descriptivo de serie de casos, retrospectivo. La población se compone de todos los sujetos pertenecientes a la fundación corazón de Cristal en Colombia entre el 2009-2018 con diagnóstico de EB, se incluyeron 17 pacientes. No se realizó cálculo de tamaño de muestra ni proceso de muestreo, a fin de incluir todos los sujetos definidos como casos.

### Resultados:

El promedio de edad de fue 12 años. El 100% presento mutaciones a nivel del Colágeno 7 y el 52,9% presento el subtipo de EB distrófico. El 100% presento manifestaciones digestivas. No se identificaron casos asociados a carcinoma escamocelular. El 100% de los casos contaba con biopsia y ninguno contaba con estudio genético.

### Conclusiones:

La totalidad de la muestra cuenta con la mutación para COL 7, siendo el subtipo mas observado el distrófico. Todos los pacientes presentaron afectación cutánea y manifestaciones extra cutáneas, siendo el tracto digestivo el más frecuente. No se encontró casos asociados a carcinoma escamocelular. El 100% de los casos contaba con biopsia, y ninguno contaba con estudio genético.

## Abstract

### Introduction:

Epidermolysis bullosa (EB) refers to a group of mechanobulous genodermatoses, with epithelial characteristics of fragility or superficial tissues, being more notable in the skin. The prevalence and incidence per million live births are approximately 19.6 and 8.22 respectively

in the United States of America. In Colombia there are currently no epidemiological data available to date. The purpose of this study was to characterize demographically, phenotypically and genotypically the patients with BE belonging to the heart of crystal foundation in Colombia.

#### Methods:

Observational, descriptive, case series, retrospective study. The population is made up of all subjects belonging to the Corazón de Cristal Foundation in Colombia between 2009-2018 with a diagnosis of BE, 17 patients were included. No sample size calculation or sampling process was performed, in order to include all the subjects defined as cases.

#### Results:

The average age of was 12 years. 100% presented mutations at the level of Collagen 7 and 52.9% presented the subtype of dystrophic EB. 100% presented digestive manifestations. No cases associated with squamous cell carcinoma were identified. 100% of the cases had a biopsy and none had a genetic study.

#### Conclusions:

The entire sample has the mutation for COL 7, the most observed subtype being dystrophic. All patients had skin involvement and extra-cutaneous manifestations, the digestive tract being the most frequent. No cases associated with squamous cell carcinoma were found. 100% of the cases had a biopsy, and none had a genetic study..

## **1. Titulo**

Características epidemiológicas, fenotípicas y moleculares de un grupo de pacientes con Epidermólisis bullosa en Colombia desde el 2009 hasta 2018

## **2. Planteamiento de problema**

La epidermólisis bullosa (EB), termino descrito por primera vez en el año 1886, hace referencia a un grupo de genodermatosis mecanobulosas(1), que actualmente engloba alrededor de 30 entidades con distinción fenotípica o genotípica, las cuales comparten características epiteliales de fragilidad o de tejidos superficiales siendo más notables en la piel(2). Una particularidad que se presenta en todos los tipos de EB es la presencia de

ampollas o erosiones recurrentes, que aparecen incluso en traumas menores de estos tejidos(2) siendo estas lesiones en muchos casos de difícil cicatrización generando así un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes(3). Este tipo de manifestaciones se deben a más de 1000 mutaciones observadas en 18 genes encargados de codificar a proteínas estructurales de la piel(4)

A nivel epidemiológico las cifras actuales de prevalencia de EB pertenecen a estudios realizados en Estados Unidos, siendo el más riguroso el Registro Nacional de EB (RNEB) de corte transversal longitudinal realizado durante el periodo (1986-2002), donde se identificó, clasificó, caracterizó clínicamente y se siguió a alrededor de 3300 pacientes(2). De este estudio se estimó que la prevalencia e incidencia es de aproximadamente 19.6 y 8.22 por millón de nacidos vivos respectivamente(5). Australia cuenta con una prevalencia de 10 casos por millón y en Inglaterra de 15-32 casos por millón. En Latinoamérica solo se cuenta con datos de Chile y Uruguay donde se estima 10,8 y 3,8 casos por millón respectivamente(4), en Colombia no se dispone actualmente de datos epidemiológicos a la fecha.

Dado el desconocimiento de la enfermedad y como consecuencia el sobrediagnóstico; varias entidades internacionales y nacionales, siendo la más representativa DEBRA UK (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) han sido creadas con el fin de apoyar a estos pacientes con EB, también conocida como piel de mariposa o piel de cristal. En Colombia, algunas fundaciones como Corazón de cristal cuentan con experiencia en el tratamiento especializado e integral de estos pacientes y sus familias(3). Las ampollas o erosiones se pueden acompañar de manifestaciones extracutáneas como compromiso ocular, odontogénico, musculoesquelético y gastrointestinal(4), y en algunos subtipos mayor predisposición a carcinoma de células escamosas de la piel(2,6), lo que puede representar altas tasas de morbilidad en este grupo de pacientes

Con lo anterior este estudio pretende evaluar y caracterizar a un grupo poblacional con EB pertenecientes a la fundación Corazón de cristal en Colombia, acerca de sus rasgos fenotípicos, epidemiológicos y diagnóstico molecular, con el fin de generar información médica y científica certera en Colombia relacionado con esta patología, y de esa manera formar la base a futuros estudios, respecto a una enfermedad que por su complejidad y características epidemiológicas no se ha logrado estudiar y diagnosticar adecuadamente en el país.

### **3. Justificación**

Según la definición del ministerio de salud y protección social expuestas en la Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011 una enfermedad huérfana es “aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia menor de 1 por 5000 personas comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas”(7), según la

definición anterior y teniendo en cuenta la epidemiología actual de la EB, dicha patología clasifica en el grupo de enfermedades huérfanas. Conforme a los datos del Sistema de Información de la Protección Social (SISPRO) en el año 2018 se realizaron 222 atenciones con el código CIE 10 Q819 (Epidermólisis bullosa, no especificada), 20 atenciones para el código CIE 10 Q818 (otras epidermólisis bullosas), 24 atenciones para el código CIE 10 Q812 ( Epidermólisis bullosa distrófica), 2 atenciones para el código Q811 ( Epidermólisis bullosa letal) y 46 atenciones para el código Q810 (Epidermólisis bullosa simple), sin embargo no se dispone de datos actualmente que indiquen las tasas de prevalencia e incidencia de esta enfermedad en Colombia(8).

La EB representa un reto clínico gracias al desconocimiento por parte del personal médico y que su diagnóstico tiene muchas limitaciones, adicionalmente al no contarse con cifras exactas en Colombia, es una entidad que poco se sospecha. Por estas razones nace la idea de realizar un estudio que permita caracterizar a un grupo de pacientes con EB en Bogotá/M para lograr identificar las características fenotípicas y genéticas y reconocer a nivel local la existencia de esta enfermedad objetivando la prevalencia e incidencia en el país.

Con lo anterior este estudio pretende mediante la interpretación de varios datos, beneficiar en aras del conocimiento a los pacientes que padecen de esta compleja enfermedad y que como se mencionó previamente no ha sido investigada adecuadamente en Colombia, además de determinar los rasgos clínicos de estos pacientes, el subtipo de EB que presentan y evaluar la precisión diagnóstica entre las características fenotípicas y genotípicas lo cual finalmente favorece el inicio temprano de las medidas de tratamiento que en general son de soporte como los cuidados de herida, manejo de dolor, nutrición, entre otros(9,10).

#### **4. Marco Teórico**

La epidermólisis bullosa (EB), término descrito por primera vez en el año 1886, hace referencia a un grupo de genodermatosis mecanobulosas(1), que actualmente engloba alrededor de 30 entidades con distinción fenotípica o genotípica, las cuales comparten características epiteliales de fragilidad o de tejidos superficiales siendo más notables en la piel. Una particularidad que se presenta en todos los tipos de EB es la presencia de ampollas o erosiones recurrentes, que aparecen incluso en traumas menores de estos tejidos siendo estas lesiones en muchos casos de difícil cicatrización generando así un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes(3). Este tipo de manifestaciones se deben a más de 1000 mutaciones observadas en 18 genes encargados de codificar proteínas estructurales de la piel(4).

A nivel epidemiológico, las cifras actuales de prevalencia de EB pertenecen a estudios realizados en Estados Unidos, siendo el más riguroso el Registro Nacional de EB (RNEB) de corte transversal longitudinal realizado durante el periodo (1986-2002), estudio en que se identificó, clasificó, caracterizó clínicamente y se hizo seguimiento a alrededor de 3300

pacientes(2). En este estudio se estimó que la prevalencia e incidencia es de aproximadamente 19.6 y 8.22 por millón de nacidos vivos respectivamente(5). Australia cuenta con una prevalencia de 10 casos por millón y en Inglaterra de 15-32 casos por millón, mientras que en Latinoamérica solo se cuenta con datos de Chile y Uruguay donde se estima 10,8 y 3,8 casos por millón respectivamente(4), en Colombia no se dispone actualmente de datos epidemiológicos.

En el año 2007 en Viena, Austria se llevó a cabo la Tercera Reunión de Consenso Internacional sobre Diagnóstico y clasificación de EB, evento en que se estableció la clasificación actual de este grupo de genodermatosis mecanobulosas(1,11). De esta forma, se puede hablar de 4 entidades grandes de EB basándose en la proteína alterada y el nivel de localización de la ampolla dentro de la epidermis: EB simple, EB de la unión, EB distrófica y Síndrome de Kindler(4).

Además de los hallazgos característicos a nivel de la epidermis anteriormente mencionados, en la EB se pueden encontrar otros hallazgos como son: milia ( lesiones tipo papular firmes y blancas que asemejan quistes o pápulas), tejido de granulación exuberante en diferentes zonas corporales, queratoderma palmo plantar y despigmentación (hipo-hiperpigmentación palmo plantar postinflamatoria), y nariz ausente o distrófica(2) .Por otro lado, además de las ampollas o erosiones de la epidermis, estos pacientes pueden presentar manifestaciones extracutáneas a nivel ocular, odontogénico, musculoesqueléticas y gastrointestinales(4) , y en algunos subtipos la predisposición a carcinoma de células escamosas de la piel(2,6), lo que puede representar alta morbilidad en este grupo de pacientes.

En la Tabla 1 se resumen los tipos de EB, su tipo de herencia, su localización citogenética, gen involucrado y la proporción de EB atribuida a la mutación del gen mencionado(12).

Tabla 1 Gen, localización, herencia y porcentaje atribuible de la EB

<i>Enfermedad</i>	<i>Gen</i>	<i>Localización citogenética</i>	<i>Tipo de herencia</i>	<i>Proporción de EB atribuible a la mutación en este gen</i>
<i>Epidermólisis bullosa simple (EBS)</i>	KRT5	12q13.13	AD	75% de los casos AD de EBS
	KRT14	17q21.2	AR/AD	15 casos de EBS tipo AR

<i>Epidermólisis bullosa de la unión (EBU)</i>	TGM5	15q15.2	AR	10% de EBS
	DSP	6p24.3	AR	
	PKP1	1q32.1	AR	
	JUP	17q21.2	AR/AD	
	EXPH5	11q11.3	AR	
	PLEC	8q24.3	AR/AD	
	DST	6p12.1	AR	
	ITGB4	17q25.1	AR	
	COL17A1	10q24.3-q25.1	AR	
	LAMA3	18q11.2	AR	9% de todos los casos; mutaciones específicas en el síndrome LOC
	LAMB3	1q32.2	AR	70% de todos los EBU
	LAMC2	1q25.3	AR	9% de todos los casos de EBU
	COL17A1	10q24.3-q25.1	AR	10% de todos los casos de EBU
	ITGA6	2q31.1	AR	Algunos casos reportados
ITGB4	17q25.1	AR	Varios casos reportados	
ITGA3	17q21.33	AR	Algunos casos reportados	
<i>Epidermólisis bullosa distrófica (EBD) Síndrome de Kindler</i>	COL7A1	3p21.31	AR/AD	100% de todos los casos de EBD
	FERMT1	20p.12.3	AR	100% de todos los casos

Abreviaciones: AR. Autosómico recesivo; AD. Autosómica dominante; LOC. Síndrome laríngeo-onico-cutáneo.

## 4.1 Clasificación de la EB

### 4.1.1 Epidermólisis bullosa simple (EBS)

En la gran mayoría de subtipos de EBS la formación de úlceras ocurre dentro de los queratinocitos basales(13), a excepción de 3 subtipos en los cuales la aparición de úlceras ocurre a nivel supra basal(2) (Tabla 2), la gran mayoría suelen ser de herencia autosómica dominante(1). La sintomatología de la enfermedad suele aparecer poco en o después del

nacimiento, pero en el caso de EB localizada el desarrollo de úlceras ocurrirá en la adultez temprana o en la niñez tardía y como regla general, la presencia de cicatrización, milia y la formación de distrofia ungueales menos común en los casos de EBS comparado con los demás subtipos(2). Los de herencia dominante son causados por mutaciones en los genes de la queratina basal específica tipo 5 y tipo 14 y se divide en 3 subtipos: el localizado, Dowling-Meara (DM) y generalizado no Dowling-Meara(13).

Los de herencia recesiva se originan por mutaciones en el gen de la plectina, siendo en este subgrupo la presencia de úlceras generalizadas y distrofia muscular una notable epidermólisis<sup>12</sup>, se puede observar además debilidad muscular al finalizar la primera década de la vida(13)

El subtipo más común de EBS es el EBS *localizado*, previamente conocido como el epidermó de Weber-Cockayne, que representa dos tercios de los casos de EBS, siendo la EBS el subtipo más común de EB(8). Aunque la presencia de úlceras pueden observarse en cualquier superficie de la piel, lo más usual es su presencia en palmas y plantas; en cuanto a la formación de distrofia ungueales, cicatrización y milia es muy raro en este subtipo. El único hallazgo extracutáneo en la EBS localizada suele ser asintomático es la presencia de úlceras o erosiones intraorales que se observan en aproximadamente un tercio de los pacientes y predominantemente en la infancia(2).

En el caso de *EBS-Dowling Meara* (EBS-DM) suele asociar marcada morbilidad y en una minoría de pacientes, durante la infancia temprana, con alta mortalidad convirtiéndose así en el subtipo más severo(13). La epidermólisis más llamativa en este grupo es la presencia de pequeñas úlceras o vesículas intactas agrupadas, que semejan a lesiones por herpes simple (originalmente esta entidad se denominaba EB herpetiformis), aunque no se ha demostrado asociación entre esta patología y la infección por herpes o la dermatitis herpetiforme. La mayoría de pacientes en la niñez tardía desarrollaran hiperqueratosis y engrosamiento de palmas y plantas, pudiendo resolverse parcialmente durante la adultez; además existe el riesgo incrementado de desarrollar carcinoma basocelular en la adultez (riesgo acumulado de 44% para los 55 años)(2).

El subtipo de *EBS generalizado o generalizado no Dowling-Meara*, previamente conocido como *EBS-Koebner* (*EBS-K*), se caracteriza por erosiones en cualquier superficie de la piel y úlceras no herpetiformes, que tienden a respetar palmas y plantas. La frecuencia de cicatriz, milia y distrofia ungueal es intermedia en comparación con la EBS localizada y la EBS-DM, y la presencia de lesiones extracutáneas diferente a úlceras intraorales son raras(2).

Existen otros subtipos raros que tienen un pronóstico pobre y pueden llevar a muerte temprana como son EBS acantolítico letal, EBS con distrofia muscular y EBS con atresia pilórica(1). A nivel de pronóstico es particularmente importante el reconocimiento inmunohistoquímico de la EBS-MD puesto que en algunos pacientes la asociación con distrofia muscular solo será evidente durante la niñez tardía o la adultez temprana(2).

Tabla 2 Tipos más comunes de EB, subtipos, nivel de compromiso de piel, gen blanco y proteína blanco

Nivel de compromiso de piel	TIPO DE EB	SUBTIPO DE EB	GENES BLANCO	13PIDERMÓL BLANCO	
Intraepidémico (Epidermolítico)	EBS	Suprabasal	<i>PKP1</i>	Placofilina- 1	
			<i>DSP</i>	Desmoplaquina ¿Otros?	
			Basal	<i>KRT5</i>	Queratina-5 (K5)
				<i>KRT14</i>	Queratina-14 (K14)
				<i>PLEC1</i>	Plectina
				<i>ITGA6, ITGB4</i>	Integrina $\alpha6\beta4$
		<i>DST</i>	Distonina; isoforma epitelial del antígeno 1 penfigoide bulloso (BPAG1-e)		
Intralamina lucida	EBU	JEB-H	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>	Laminina-332	
		JEB-otros	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6, ITGB4</i>	Laminina-332, colágeno tipo XVII, Integrina $\alpha6\beta4$ , colágeno tipo VII	
sublamina densa (dermolítico)	EBD	DEB dominante	<i>COL7A1</i>	Colágeno tipo VII	
		DEB recesivo	<i>COL7A1</i>	Colágeno tipo VII	
Mixto		Síndrome de Kindler	<i>COL7A1</i> <i>FERMT1 (KIND1)</i>	Colágeno tipo VII	

Familia  
homologa a la  
fermitinia 1

EB epidermólisis bullosa; EBD epidermólisis bullosa distrófica; EBS epidermólisis bullosa simple; EBU epidermólisis bullosa de la unión, EBU-H epidermólisis bullosa

#### 4.1.2 Epidermólisis Bullosa de la unión (EBU)

Todos los tipos de EBU tienen tipo de herencia autosómica recesiva y se caracterizan por la formación de úlceras en la lámina lucida(13), aunque se han reportado casos autosómicos dominantes(1); se subdivide en 2 grandes grupos, *EBU- Herlitz (EBU-H)* y *EBU-no Herlitz (EBU-nH)*. La EBU tiene un hallazgo clínico característico que se observan en todos sus subtipos, la hipoplasia del esmalte dental de forma localizada o en forma dedal en algunos o todos los dientes(2).

La EBU-H se ha asociado con la ausencia de la expresión de laminina-332 convirtiéndola en una enfermedad fatal, y se estima que en EEUU el 20% de los casos de EBU son del tipo EBU-H. Los pacientes suelen tener grandes áreas de erosiones y de tejido de granulación alrededor de áreas periorificiales que se manifiestan entre los primeros meses a los 2 años de vida, que además de la piel pueden comprometer vía aérea superior. A nivel extracutáneo se evidencian úlceras intraorales moderadas a severas que pueden llevar a microstomías y anquiloglosia, compromiso externo del ojo (úlceras en cornea, erosiones y cicatrización, ectropión) y puede existir alteraciones a nivel traqueo laríngeo ( riesgo acumulativo a los 6 años del 40% de tener estenosis laríngea), gastrointestinal, tracto urinario y del sistema renal(1,2). Es muy común la presencia de retardo profundo en el crecimiento y anemia multifactorial. La mayor mortalidad en neonatos, lactantes o niños EB ocurre en este subgrupo y suele deberse a sepsis, falla en el medro u obstrucción traqueo laríngeo; puede desarrollarse carcinoma celular escamoso en una minoría de pacientes ( riesgo acumulado del 18% a los 25 años)(2)

La EBU-nH tiene mejor pronóstico debido a que tienen expresión reducida de laminina-332, o ausencia/reducción del colágeno tipo XVII, o de la integrina  $\alpha 6\beta 4$ . Representa el subtipo más común de EBU, comprometiendo alrededor del 80% de los casos de EBU en Estados Unidos. Se caracteriza por la presencia de úlceras, cicatrización atrófica y distrofia o ausencia ungueal, hallazgos que se pueden ver desde el nacimiento. Las manifestaciones extracutáneas son menos frecuente en comparación con la EBU-H y en el caso de obstrucción de vía aérea superior se tiene un riesgo acumulado del 13% para los 9 años(2).

#### 4.1.3 Epidermólisis Bullosa distrófico (EBD)

La EBD se presenta con compromiso a nivel de la dermis, que puede ser de herencia autosómica dominante o recesiva, aunque todos los subtipos son causados por la mutación en *COL7A1*, gen que codifica normalmente para el colágeno tipo VII(13,14)

##### 4.1.3.1 Epidermólisis Bullosa distrófica dominante (EBDD)

Representa el segundo subtipo más común de EB luego de EBS, posiblemente por su patrón de herencia. En este caso existe expresión reducida del colágeno tipo VII, presenta buen pronóstico y buena calidad de vida. La formación de úlceras ocurre en sitios de trauma que puede llevar a cicatrización, milia o la pérdida de tejido ungueal. En algunas ocasiones puede presentarse con estenosis esofágica, pero no se caracteriza por presencia de anemia severa, falla en el medro, mortalidad infantil temprana y riesgo de carcinoma escamocelular como en los demás subtipos(2)

#### 4.1.3.2 Epidermólisis Bullosa distrófica recesiva (EBDR)

Existen 3 tipos de EBDR, *EBDR severo generalizado* (previamente conocido como *EBDR Hallopeau-Siemens*), *EBDR- no Hallopeau-Siemens*, y *EBDR inverso*. Todas se manifiestan desde el nacimiento(2). En el caso de EBDR severo generalizado se suele presentar como pacientes con úlceras generalizadas al nacimiento que resultaran en pseudosindactilia (múltiples ampollas en manos y pies que suceden por traumas leves, con sinequias en las porciones proximales, que pueden llevar a fusión de los dedos)(14), cicatrización extensa y mutilante de piel y cornea, retardo profundo del crecimiento, anemia multifactorial, fallo en el medro, anquiloglosia, microstomías ( estas últimas dos llevando alteración de alimentación por vía oral y caries) y estenosis esofágica(1,2). Tanto la pseudosindactilia como la estenosis esofágica representan un gran impacto negativo en la funcionalidad del diario vivir de estos pacientes.

Aunque el riesgo de muerte infantil por cualquier causa es bajo en EBDR, en el tipo severo generalizado alrededor de todos los pacientes desarrollaran por lo menos un carcinoma escamocelular y la gran mayoría fallecerán de metástasis dentro de cinco años desde el momento del diagnóstico(2)

La *EBDR no- Hallopeau-Siemens*, es un subtipo más común, presenta compromiso cutáneo similar pero menos severo, y tiene menor riesgo de estenosis esofágica, daño corneal o deformidades en manos y pies. El caso de anemia o compromiso del crecimiento es poco común. Existe de todos modos riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular aunque el riesgo de muerte por metástasis es mucho menor(2).

El subtipo *inverso* se caracteriza por erosiones y úlceras, que aparecen primariamente en sitios intertriginosos de la piel, base del cuello, región superior dorsal y área lumbosacra. Los pacientes que padecen este subtipo están muy predispuestos a desarrollar úlceras severas en cavidad oral, esófago y tracto genitourinario. Se puede presentar estenosis esofágica (riesgo acumulado de 10% y 90% a los 5 y 30 años respectivamente) y vagina, que son severas y pueden afectar capacidad de alimentación y vida sexual. Tiene menor riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular en comparación con los otros 2 subtipos(2)

#### 4.1.4 Síndrome de Kindler

Es una enfermedad rara autosómica recesiva causada por la mutación en los genes *KIND1* o *FERMT1* (familia fermitina homologa 1), su primer reporta data del año 1954 por la

pediatra Theresa Kindler en un paciente inglés de 14 años. Los pacientes se presentan con úlceras generalizadas desde el nacimiento, con cicatrización. Se observa también queratoderma, atrofia de la piel, poiquilodermia, fotosensibilidad y en casos raros retardo mental y deformidades óseas. A nivel extracutáneo aparece hiperplasia gingival, colitis, esofagitis, ectropión y estenosis uretral(1).

## 4.2 Etiopatogenia

### 4.2.1 Genética

La EB se puede transmitir de forma autosómica recesiva o dominante según el tipo y el subtipo que se presente. Las mutaciones espontáneas en el caso de los subtipos autosómicos dominantes de EBS no son tan inusuales, pero en la EBD representan la minoría de los casos. La penetrancia incompleta se ha documentado de forma rara y solo en el caso de parientes con EB autosómica dominante(2).

### 4.2.2 Bases Moleculares de la enfermedad

La EB resulta de mutaciones en diferentes proteínas estructurales presentes en la membrana basal de la piel o los queratinocitos. La severidad de las diferentes manifestaciones cutáneas y extracutáneas son el resultado del tipo de mutación presente. En el caso de EBS localizada, EBS-DM y EBS generalizada se evidencia mutaciones negativas dominantes dentro de los genes de queratina 5 o queratina 14, siendo la localización de la mutación a nivel de los filamentos de queratina la correlación más fuerte con el subtipo de EBS(2,13).

Con respecto a EBU, en el subtipo Herlitz, esta resulta de mutaciones severas de tres genes que codifican para la molécula de adhesión laminina-332, para el caso del subtipo no Herlitz se evidencia mutaciones menos severas en los mismos genes, aunque minoritariamente se presentan mutaciones que codifican para el colágeno tipo XVII. Finalmente la EBU con atresia pilórica es causada en los genes que codifican para los 2 subunidades de la integrina  $\alpha 6\beta 4$ (2,13).

Todos los tipos de EBD son el resultado de mutaciones en los genes del colágeno tipo VII (COL7A1). En el subtipo EBDD se tiende a presentar mutaciones missense que resulta en la sustitución de glicina dentro del dominio triple helicoidal del colágeno VII, los casos más severos se deben a mutaciones homocigotas de COL7A1 o dos diferentes mutaciones que llevan a un codón prematuro de parada. Para el subtipo de EBDR, las mutaciones en el colágeno tipo VII son menos severas(2)

El síndrome de Kindler, genodermatosis que tiene herencia autosómica recesiva se presenta una mutación en el gen para la kindilina-1 componente de los queratinocitos basales, también se han reportado mutaciones en los genes FERMT1 (familia homologa de fermitina 1)(2,15)

### 4.3 Diagnostico

La EB debe ser clasificada de la forma más precisa, pues esto influye en el pronóstico, manejo, asesoría genética y el diagnóstico prenatal. El mapeo de inmunofluorescencia (IFM) es la técnica diagnóstica de primera línea que provee la caracterización en la mayoría de los tipos de EB; el test genético es el Gold estándar para confirmar el diagnóstico(16). El mapeo de inmunofluorescencia (IFM de sus siglas en inglés, immunofluorescence mapping) y un panel multigénico de secuenciación de próxima generación dirigida (NGS, sus siglas en inglés next generation sequencing), son técnicas con alta precisión diagnóstica aproximadamente un 76% y 90% respectivamente(17).

En el artículo citado, se evaluó la eficacia del panel multi-genes NGS , la cual tiene valor significativo diagnóstico en los casos que son clínicamente atípicos y se ha identificado como posible causa de ello la técnica en sí misma como regiones de ADN que no son cubiertas, largas deleciones, que no se pueden detectar o conceptuales : gen no incluido en el panel, falta de información clínica o diagnóstico erróneo , sin embargo en algunos estudios se evidenció que usar IFM y NGS en conjunto es de utilidad en fenotipos inusuales, sin olvidar que una adecuada y cuidadosa evolución clínica son factores cruciales para establecer exitosamente el diagnóstico de EB(17)

El mapeo del antígeno de inmunofluorescencia (IFM) , permite el diagnóstico del tipo y subtipo de EB al usar anticuerpos monoclonales contra proteínas de la zona de unión dérmica-epidérmica para determinar la capa de piel donde se produce la escisión y la abundancia relativa de proteínas, su técnica consiste en realizar una biopsia de piel, procesar el material, evaluar la interacción antígeno-anticuerpo en el tejido, observar bajo un microscopio de fluorescencia e interpretar los hallazgos para dar una orientación diagnóstica precisa(13). En la tabla a continuación se detallan los beneficios y limitaciones del IFM.

Tabla 3 Beneficios y limitaciones del IMF

BENEFICIOS	LIMITACIONES
Indica la capa de piel donde se produce la división e identifica la proteína que no funciona en los tipos graves de EB.	Se pueden producir fisuras artificiales en la piel durante el muestreo, envío o almacenamiento.
Herramienta valiosa y rápida para identificar las mutaciones genéticas conocidas en la expresión de proteínas y para establecer el diagnóstico de trastornos de fragilidad de la piel.	En casos de fragilidad leve de la piel, no puede haber escisión de la piel en la muestra y no se pueden observar cambios en la inmunorreactividad del marcador.
Permite la caracterización de cambios en la expresión de proteínas estructurales clave de la piel si los pacientes tienen variantes genéticas desconocidas.	Pueden ocurrir cambios en múltiples marcadores.

Herramienta rápida y potente para el diagnóstico de EB en neonatos.	Los costos de anticuerpos para un panel de IFM extendido son altos.
Tiene valor pronóstico. La intensidad de fluorescencia de un antígeno muestra la abundancia de proteínas y se correlaciona con el tipo de mutación y la gravedad del fenotipo.	La interpretación requiere un conocimiento básico de la arquitectura molecular de las adherencias célula-célula y célula-matriz en la epidermis y depende de la experiencia del investigador.

Tomada y modificada de referencia 13.

En varios estudios se ha estado usando una matriz diagnóstica, en la cual se reúnen las características típicas de cada uno de los tipos y subtipos de EB. Si bien esta es práctica, válida y útil, se ha visto que en la población pediátrica aún no se cuenta con el desarrollo completo de estas características lo cual limita su uso(16).

Otro estudio diagnóstico es el microscopio de transmisión por electrones (TEM de sus siglas en inglés, transmission electron microscopy), que permite la semicuantificación directa de estructuras específicas (filamentos de queratina, hemidesmosomas, fibrillas de anclaje y placas densas sub basales). Los cuales pueden ser útiles para subclasificar algunos casos(2).

#### 4.4 Manejo

Por muchos años el tratamiento de la EB se ha enfocado en el cuidado de las heridas, hoy en día se sabe que esta enfermedad requiere de manejo por un equipo multidisciplinario (incluye dermatología, cardiología, hematología/oncología, pediatría, nefrología, odontología, oftalmología, nutrición, terapeutas del habla y lenguaje, neurología, especialistas del dolor, psicología, trabajadores sociales, cirugía, y el apoyo de la comunidad) que adicionalmente se enfoque en el manejo del dolor, prurito, condiciones psicoemocionales que de hecho son frecuentes en estos pacientes, y además la vigilancia estrecha de complicaciones como el carcinoma de células escamosas que suele presentarse en la segunda década de la vida. Gracias al avance en ciencia y tecnología, se ha estudiado posible beneficio en el cuidado de los pacientes con EB con terapias de modificación genética o incluso interviniendo directamente en la alteración molecular(2).

#### 4.5 Cuidados de la herida

La prevención de heridas y el cuidado de estas, es el principal objetivo en el manejo de los pacientes con EB. Una adecuada evaluación incluye valorar el superficial total corporal afectada y su morfología, esta entendida como el tipo de herida, ampolla, tiempo de evolución o si se asocia a otra complicación. Las fotografías digitales en serie y un método llamado MEASURE modificado (medir el tamaño, exudado, apariencia, socavación, reevaluación y borde) son útiles para monitorear la respuesta a la intervención a lo largo del tiempo(18).

Se recomienda usar jabones no adherentes, toallas absorbentes, apósitos de lipidocoloide y capas de contacto para la protección de heridas abiertas no exudativas, por otro lado las heridas exudativas pueden manejarse con hidrogeles tipo Duoderm que además favorece a la sensación de alivio de dolor(18). También hay nueva evidencia de un apósito a base de colágeno que puede proporcionar un puente que favorecer la migración de queratinocitos hacia el lecho de la herida y así favorecer su cicatrización(18).

También se describen baños con sal que al parecer reducen el dolor, el uso de analgésicos, el olor y las descargas corporales. Los pacientes con heridas crónicas usualmente están colonizados por *S. aureus* (90%), y está en estudio identificar la correlación de estos patógenos con el inadecuado proceso de cicatrización y la asociación con carcinogénesis(6).

El mejor método es aquel con el cual el paciente se siente seguro y cómodo basado en las necesidades individuales.

#### **4.6 Manejo del dolor**

Los AINES (antinflamatorios no esteroideos) junto con el acetaminofén configuran la primera línea de manejo del dolor tanto agudo como crónico en paciente con EB, sin embargo, si la severidad lo amerita se puede disponer de uso de opioides con vigilancia estricta de sus eventos adversos. Adicionalmente, se sabe que, en compañía de las medidas farmacológicas, se dispone de alternativas no farmacológicas como la terapia psicológica que ha demostrado modificar la intensidad del dolor, disminuir el estrés relacionado con incapacidad y mejora el proceso de afrontamiento del dolor. También se habla de otras técnicas; como las de respiración, la terapia conductual y demás herramientas que favorecen una armonía integral en el cuidado de estos pacientes(10,18).

#### **4.7 Manejo del prurito**

El prurito es uno de los síntomas más molestos y menos tratados en los pacientes con EB. Este puede ocasionar diversas complicaciones como alteraciones en el patrón de sueño si se presenta en la noche, irritabilidad durante el día, incluso favorece a más heridas en la piel y la infección de estas. los medicamentos mayormente utilizados son los antihistamínicos, antidepresivos y medicamentos con acción central como gabapentina y pregabalina, sin embargo se están realizando estudio con el uso de inmunomoduladores como manejo para aquellos pacientes con prurito refractario a manejo clásico, aún falta evidencia de esto(18).

## **4.8 Nutrición**

Los pacientes con EB debido a las pérdidas insensibles aumentadas y al riesgo de infección que presentan, entran en un estado de hipercatabolismo que conlleva a que sus requerimientos calóricos se han mayores. La forma de optimizar un adecuado estado nutricional es valorar de manera individual cada paciente y plantear un régimen alimentario que favorezca un balance entre la ingesta y el déficit calórico. Se recomienda siempre contar con el apoyo del servicio de nutrición(18).

Adicionalmente estos pacientes presentan déficit de micronutrientes especialmente de hierro, lo que favorece anemia y la necesidad de suplementación. Una complicación rara pero letal es la cardiopatía dilatada hasta un 50% de los pacientes(18).

## **4.9 Manejo quirúrgico**

Algunos pacientes se benefician de manejo quirúrgico para corregir deformidades óseas, musculares o articulares que pueden empeoran en el tiempo. La dilatación esofágica o uso de gastrostomía promueve una adecuada nutrición y en situación de urgencias es una buena opción terapéutica(15).

## **5. Objetivos**

### **5.1 Objetivo general**

Describir las características, epidemiológicas, fenotípicas y moleculares de un grupo de pacientes con Epidermólisis bullosa pertenecientes a la fundación Corazón de Cristal en Colombia entre el año 2009 -2018

### **5.2 Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de la población de estudio
2. Caracterizar las variables fenotípicas y moleculares de los pacientes incluidos
3. Describir las características de los pacientes de acuerdo con el fenotipo

## **6. Metodología**

### **6.1 Tipo y diseño de estudio**

Estudio Observacional, Descriptivo de serie de casos, retrospectivo.

## 6.2 Población y muestra (universo, marco muestral, Muestra)

La población se compone de todos los sujetos pertenecientes a la fundación corazón de Cristal en Colombia entre el 2009-2018 con diagnóstico de EB. Se estima incluir al menos 17 pacientes. No se realizó cálculo de tamaño de muestra ni proceso de muestreo, a fin de incluir todos los sujetos definidos como casos.

## 6.3 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: Población perteneciente a Fundación corazón de cristal con diagnóstico de EB

Exclusión: No se plantean criterios de exclusión

Definición de caso: Pacientes de cualquier edad, que presente fragilidad extrema en piel al estrés mecánico, con las siguientes características clínicas: ampollas, erosiones, úlceras que no cicatrizan y cicatrices después de un traumatismo menor que cuenten con biopsia y/o estudio genético que confirme la presencia de mutación específica según el tipo de EB

## 6.4 Definición y operacionalización de variables

A continuación, se relacionan las variables a estudiar:

Tabla 4 Definición de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías[smm11]
Sexo	conjunto de características en los individuos de una especie que permite dividirlos en masculinos y femeninos	cualitativa	Nominal	Femenino o masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento a la fecha	cuantitativa	Continua	Años
Fenotipo	Características clínicas que definen que tipo de EB tiene el individuo	cualitativa	Nominal	EB simple EB unión EB distrófica
Natural	Lugar de nacimiento del individuo	cualitativa	Nominal	Todos los departamentos de Colombia
Procedencia	lugar donde vive el paciente	cualitativa	nominal	Todos los departamentos de Colombia

Nivel educativo	Nivel de escolaridad que tiene el individuo	cualitativa	Ordinal	Primaria, secundaria, técnico, universitario
tipo de régimen de salud	A que régimen de salud pertenece	cualitativa	nominal	excepción Contributivo Especial Subsidiado No asegurado
Genotipo	Gen que esta alterado en el paciente	Cualitativa	Nominal	
Pertenencia étnica	Se refiere a la identificación de las personas como integrantes de alguno de los cuatro grupos étnicos reconocidos en Colombia (población indígena gitana; raizal del archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina; negra, mulata, afrocolombiana, afrodescendiente o palenquera de San Basilio)	Cualitativa	Nominal	indígena Mestizo Negro, mulato, afrocolombiano
Grupos poblacionales	Grupos humanos que se identifican a sí mismos y que son identificados por los demás en función de ciertos elementos comunes; comparten herencias de cosmovisión, identidad, organización social, valores, hábitos usos y costumbres que caracterizan la interacción entre sus miembros y otros grupos; algunos de ellos mantienen una relación de armonía, equilibrio y espiritualidad con su territorio de origen	Cualitativa	Nominal	Discapacitado Desplazados Migrantes Carcelarios Gestantes Indigentes Población infantil a cargo del ICBF Madres comunitarias Desmovilizado Centros psiquiátricos Víctimas de violencia armada
Antecedentes familiares de EB	Paciente que tenga antecedente de un familiar de cualquier	Cualitativa	dicotómica	Si No

	grado de consanguinidad que padezca de la enfermedad			
En caso de ser SI		Cualitativa	Nominal	Hermanos Papas Tíos Primos Otros ¿Quién?
Edad de inicio de presentación de la enfermedad	Edad en años cuando el individuo se diagnosticó con la enfermedad	Cuantitativa	Continua	Al nacimiento 0-30 días 1 mes -2 años 2-5 años 5-10años >10 años
localización de las ampollas y/o úlceras	sitio de ubicación de las lesiones	Cualitativa	Nominal	palmas de manos plantas de pies piel tórax anterior tórax posterior área lumbosacra genitales cara brazos piernas
presencia de cicatriz	Paciente que presente un parche de piel permanente que crece sobre una herida.	cualitativa	Dicotómica	Si No
manifestaciones extracutáneas	presencia de lesiones diferentes a la piel (como gastrointestinales, orales, oculares, uñas, pelo y genitourinarias)	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Afectación de uñas	Alteración morfológica o estructural de las uñas	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Afectación de mucosas	Presencia de lesiones (úlceras/ampollas) en mucosas (boca, vagina, ano, estomago o intestino)	Cualitativa	Dicotómica	Si No
presencia de lesiones en cavidad oral	Tener lesiones en cavidad oral como úlceras intraorales, erosiones, microstomia (reducción del tamaño de la cavidad oral),	Cualitativa	Dicotómica	Si No

	anquiloglosia (frenillo lingual)			
Compromiso dental	Afectación de dientes como caries, caídas dentales, fracturas dentales	Cualitativa	Dicotómica	Si No
vesículas agrupadas	Presencia de varias vesículas en un mismo sitio anatómico	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Manifestaciones en sistema gastrointestinal	Presencia de reflujo gastroesofágico, fisura anal, estenosis esofágica o constipación	Cualitativa	Dicotómica	Si No
estenosis esofágica	estrechamiento gradual del esófago, que puede llevar a dificultades para deglutir	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Presencia de estreñimiento	Paciente con ausencia de deposición			Si No
Presencia de reflujo gastroesofágico	Presencia de enfermedad digestiva crónica en la cual el contenido líquido del estómago refluye hacia el esófago	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Presencia de fisura anal	Presencia de herida en zona anal	cualitativa	Dicotómica	Si No
Compromiso ocular	Afectación del ojo	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Compromiso respiratorio	Afectación del aparato respiratorio	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Presencia de fallo en el medro	Dificultad para el adecuado crecimiento y ganancia de peso	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Presencia de anemia	Disminución de la hemoglobina según los valores de referencia para la edad	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Hay deformación en manos y pies	Afectación de manos y pies	Cualitativa	Dicotómica	Si No

Presencia de carcinoma escamocelular	Compromiso en la piel debido a una presencia de protuberancia creciente que puede tener una superficie áspera y escamosa, y parches planos de color rojizo	Cualitativa	Dicotómica	Si No
caída de pelo	Presencia de caída de pelo en cualquier sitio anatómico	Cualitativa	Dicotómica	Si No
¿Cuenta con biopsia cutánea?	Presencia de resultado para EB mediante biopsia cutánea	Cualitativa	Dicotómica	Si No
De ser sí, ¿cuál fue el diagnóstico?	Resultado de la biopsia	Cualitativa	Nominal	epidermólisis bullosa simple epidermólisis bullosa de la unión epidermólisis bullosa distrófica síndrome Kindler
¿Tiene estudio genético?	Presencia de resultado para EB mediante estudio genético	Cualitativa	Dicotómica	Si No
¿De ser sí, cual fue el resultado?	Resultado del estudio genético	Cualitativa	Nominal	epidermólisis bullosa simple epidermólisis bullosa de la unión epidermólisis bullosa distrófica síndrome Kindler

### 6.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

Para la recolección de datos se utilizará la herramienta kobocollect, la cual será diligenciada con los datos de interés de la historia clínica, según las variables en estudio de los pacientes pertenecientes a la fundación corazón de cristal.

Los investigadores recogerán y verificarán la información obtenida mediante la comparación con el 10% de los individuos. No se revelarán los datos personales de los pacientes.

El instrumento por utilizar es la historia clínica, de donde se escogerán los datos pertinentes a analizar basado en las variables sociodemográficas, fenotípicas y moleculares.

Una vez recolectada la información en la base de datos por los investigadores principales, se procederá al análisis de estos con el apoyo de los tutores temático y metodológico.

## **6.6 Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)**

Se hará revisión de todas las variables recolectadas en el estudio. La descripción de las variables se basará en un cálculo de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas y el uso de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (mediana y rango intercuartílico). Adicionalmente se hará uso de análisis en gráficas para describir variables de interés.

Se calculará la frecuencia de variables sociodemográficas, fenotípicas y estudio molecular en el grupo de pacientes con diagnóstico de Epidermólisis Bullosa pertenecientes a fundación corazón de cristal, además del análisis estratificado de las variables previamente mencionadas.

Se utilizará el programa estadístico SPSS v27 para los análisis.

## **6.7 Alcances y límites de la investigación**

El principal alcance de este estudio es sentar base a próximas investigaciones en el campo relacionado con esta enfermedad a nivel nacional, adicionalmente se logrará la primera caracterización de las variables sociodemográficas, fenotípicas y moleculares en un grupo de paciente que no ha sido previamente estudiado.

Dado el desconocimiento de la enfermedad y por ende su sobrediagnóstico, una gran limitante de este estudio es el tamaño de la población. Además, por la demanda de tecnología específica para el diagnóstico molecular, la cual en el momento no se dispone en el país, hace difícil y no tan oportuno su diagnóstico.

## **7. Aspectos éticos**

Según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 en su párrafo 7 donde se expresa “la investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales” y teniendo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, este estudio se precisa como una investigación SIN RIESGO, debido a que la metodología de investigación es observacional, documental retrospectiva donde no se realizara ningún tipo de modificación intencionada de las variables que se tendrán en cuenta de los pacientes que participan en el estudio.

Los datos recopilados en estudio caben dentro de la definición de “datos personales” en el artículo 3 del título I de la Ley estatutaria 1581 de 2012 y se velara su tratamiento según lo conforme al título II de dicha Ley, sobre los “principios rectores”. De acuerdo con lo redactado en el artículo 5 en su título III sobre “categorías especiales de datos”, algunos de los datos que se juntaran en este estudio entran en la definición de “datos sensibles”, lo anterior debido a que, al ser una enfermedad huérfana, el poder caracterizar

adecuadamente este estudio requiere de múltiples variables que al ser suprimidas afectaran el entendimiento de esta patología.

Siguiendo con las demás definiciones plasmadas en el artículo 3 del título I de la Ley estatutaria 1581 de 2012 se considera que el encargado del tratamiento de los datos personales es la organización corazón de cristal, Colombia y el responsable del tratamiento de los datos personales es el grupo de investigadores del presente estudio. Se garantiza lo plasmado en el título VII sobre “los deberes de los responsables del tratamiento y encargados del tratamiento” según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, donde se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## 8. Presupuesto

9. Rubros y fuentes	Cantidad	Descripción	Valor unitario	Valor total
<b>TALENTO HUMANO</b>				
Investigador	2	Persona encargada de llevar a cabo el diseño y desarrollo de la investigación	0	0
Asesor Metodológico	1	Persona encargada de orientar en los aspectos metodológicos del trabajo de investigación.	0	0







## 10. Resultados

### 10.1 Características de los pacientes con EB

El grupo de casos afectados fue conformado por 17 sujetos con un promedio en la edad de  $12.8 \pm 6.59$  Años, mediana 12 y RIC 11, con ligero predominio del sexo masculino con un 52.9% (n=9). El sitio de nacimiento y residencia es variado; siendo más frecuente para la ciudad de Medellín con 41.2% (n=7), estando el 70.6% (n=12) de los niños en primaria y con un 52.9% (n=9) con aseguramiento mediante el régimen subsidiado (tabla 1).

Tabla 1 Características sociodemográficas de pacientes con EB

Variabes	Categorías	n (%)
Sexo	Masculino	9 (52,9)
	Femenino	8 (47,1)
Lugar de nacimiento	Medellín	7 (41,2)
	Bogotá	2 (11,8)
	Sin lugar	
	Barranquilla	
	Bolívar	
	Caldas	1 (5,9)
	Carepa	
	Montería	
	Nariño	
	Lugar de residencia	Medellín
Bello		3 (17,6)
Bogotá		2 (11,8)
Barranquilla		
Caldas		
Montería		1 (5,9)
Pasto		
Santa Marta		
Nivel educativo	Primaria	12 (70,6)
	Universidad	2 (11,8)
	Ninguno	
	Secundaria	1 (5,9)
Régimen Salud	Subsidiado	9 (52,9)
	Contributivo	8 (47,1)

Elaboración de los autores

Sobre las características genotípicas, fue más común la mutación del Colágeno 7 en el 100% de la población incluida en el estudio. Sobre las características fenotípicas, fue más común la de índole distrófico con un 52.9% (n=9). En cuanto a la etnia, ninguno de los casos refirió pertenencia étnica, siendo lo contrario para la clasificación como población

discapacitada (100%; n=17); estando dentro ésta un 5.9% en condición de desplazamiento. (tabla 2).

Con respecto a los antecedentes, un 11.8% (n=2) tenían familiares con EB, siendo estos los padres respectivamente. En el 70.6% (n=12) la EB se detectó en el momento del nacimiento. Sobre las áreas anatómicas afectadas, el 100% (n=17) presentaron lesiones faciales, genitales, palmares, plantares y en piernas. En brazos y tórax se registró en un 94.1% (n=16) respectivamente (tabla 2).

*Tabla 2 Características genotípicas y fenotípicas de pacientes con EB*

Variables	Categorías	Frecuencia (%)
Genotipo	Colágeno 7	17 (100,0)
Fenotipo	Distrófica	9 (52,9)
	Simple	5 (29,4)
	Unión	3 (17,6)
Etnia	Ninguno	17 (100,0)
Grupo poblacional	Discapacitados	16 (94,1)
	Discapacitados/Desplazados	1 (5,9)
Antecedentes familiares	Papá	2 (11,8)
	Ninguno	15 (88,2)
Área afectada	Palmas	
	Plantas	
	Cara	17 (100,0)
	Piernas	
	Genitales	
	Brazos Tórax	16 (94,1)

Elaboración de los autores

El 100% (n=17) presentaron cicatrices y manifestaciones extra cutáneas. Sobre estas últimas; el 100% (n=17) tenían lesiones en uñas y mucosas, estenosis esofágica, estreñimiento respectivamente. El 64.7% (n=11) las presentaba en cavidad oral, y un 76.5% (n=13) contaba con compromiso dental. En cuanto a la distribución de las vesículas, un 64.1% (n=16) tenía vesículas agrupadas. Reflujo gastroesofágico se identificó en un 82.4% (n=14), y solo tres casos (17.6%) presentaban fisura anal (tabla 3).

Compromiso ocular se observó en un 17.6% (n=3), mientras que respiratorio se identificó en un 29.4% (n=5). Fallo en el medro se encontró en un 41.2% (n=7), anemia en un 64.7% (n=11), deformidad en manos y pies en un 94.1% (n=16), alopecia en un 76.5% (n=13). No se identificaron casos con carcinoma escamocelular (tabla 3).

*Tabla 3 Cicatrices y manifestaciones extracutáneas de pacientes con EB*

Variables	Categorías	Frecuencia (%)	
Cicatrices		17 (100,0)	
	Uñas	17 (100,0)	
	Mucosas	17 (100,0)	
	Afectación gastrointestinal	17 (100,0)	
	Estenosis esofágica	17 (100,0)	
	Estreñimiento	17 (100,0)	
	Deformidad en manos y/o pies	16 (94,1)	
	Vesículas agrupadas	16 (94,1)	
	Manifestaciones extra cutáneas	Reflujo gastroesofágico	14 (82,4)
		Compromiso dental	13 (76,5)
		Alopecia	13 (76,5)
		Cavidad oral	11 (64,7)
		Anemia	11 (64,7)
		Fallo en el medro	7 (41,2)
		Compromiso respiratorio	5 (29,4)
Fisura anal		3 (17,6)	
Compromiso ocular		3 (17,6)	
Carcinoma escamocelular		0 (0,0)	

Elaboración de los autores

El 100% de los casos contaba con biopsia, cuyos resultados permitieron definir los fenotipos descritos, y ninguno contaba con estudio genético.

## 10.2 Características según el fenotipo

Con respecto a las características sociodemográficas en el grupo distrófico se encontró que; predomina el grupo femenino (55.6%) (n=5), siendo variado tanto el lugar de nacimiento, como de residencia. El 88.9% se encontraba en primaria (n=8), estando el 66.7% en el régimen subsidiado (n= 6) y el 88.9% en condición de discapacidad. En los casos con EB simple, predominó el sexo masculino con un 80% (n=8). El 60% es natural y procedente de la ciudad de Medellín (n=6), con el mismo porcentaje cursando primaria y en régimen contributivo; y en condición de discapacidad el 100% (n=5). Finalmente, para los casos con EB de la unión; fue más frecuente el sexo femenino con un 66.7% (n=2), así como también, aquellos casos natural y procedente de la ciudad de Medellín (n=6), con diferencias en el nivel educativo al estar un caso sin educación, otro en primaria y el último en la universidad respectivamente con un 33.3% (tabla 4). Estas características no difieren demasiado entre los grupos de EB según su tipo en algunas variables estudiadas.

*Tabla 4 Características sociodemográficas según el fenotipo*

Ítems	Fenotipo n (%)
-------	----------------

		EB Distrófica	EB Simple	EB Unión
Sexo	Femenino	5 (55.6)	1 (20.0)	2 (66.7)
	Barranquilla	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bogotá	1 (11.1)	1 (20.0)	0 (0.0)
	Bolívar	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lugar de nacimiento	Caldas	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Carepa	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Medellín	2 (22.2)	3 (60.0)	2 (66.7)
	Montería	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Nariño	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Barranquilla	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bello	1 (11.1)	1 (20.0)	1 (33.3)
	Bogotá	1 (11.1)	1 (20.0)	0 (0.0)
	Caldas	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Medellín	3 (33.3)	3 (60.0)	1 (33.3)
Lugar de residencia	Montería	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pasto	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Santa Marta	1 (11.1)	0 (0.0)	0
	Sin educación	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Primaria	8 (88.9)	3 (60.0)	1 (33.3)
	Secundaria	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
	Universidad	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
	Régimen de salud	Contributivo	3 (33.3)	3 (60.0)
	Subsidiado	6 (66.7)	2 (40.0)	1 (33.3)
Etnia	No aplica	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
	Discapacitados	8 (88.9)	5 (100.0)	3 (100.0)
Grupo poblacional	Discapacitados/ Desplazados	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Elaboración de los autores

El 22.2% de los casos con EB distrófica contaban con antecedentes familiares (padre) con EB, siendo este mismo porcentaje para los antecedentes quirúrgicos. El 100% del grupo (n=9) presentaron genotipo Colágeno 7. Las manifestaciones se presentaron con mayor proporción en el nacimiento con un 66.7%. La ubicación de las manifestaciones fue 100% en palmas de mano, plantas de pie, brazos, genitales y tórax. Con menor proporción se encontraron en cara y piernas (55.6%; n=5). En los casos con EB simple; se encontró que no contaban con antecedentes familiares, presentando el 100% el genotipo Colágeno 7 (n=5), manifestándose inicialmente la patología en el nacimiento en un 80.0% (n=4) y siendo afectadas en un 100% las palmas de manos, plantas de pies, región facial, piernas y genitales. En un 80% se presentó en brazos y tórax. Finalmente, el grupo con EB de la unión no contó con antecedentes. Todo el grupo presentó el genotipo Colágeno 7 (n=3). El 66.7% presentó manifestaciones en el nacimiento (n=2), y el 100% presentó manifestaciones en palma de manos, planta de pies, región facial, brazos, tórax, piernas y genitales (tabla 5).

Se puede observar que, en todos los tipos de EB, las manifestaciones clínicas se presentan en un 100%, teniendo mínimas variaciones en el porcentaje y en las áreas afectadas entre cada grupo. Como era de esperarse, el 100% de los casos presentaban cicatrices en los tres grupos (tabla 5).

*Tabla 5 Antecedentes, genotipo y manifestaciones cutáneas*

Ítems		Fenotipo n (%)		
		EB Distrófica	EB Simple	EB Unión
Antecedentes familiares	Papa	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antecedentes quirúrgicos		2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Genotipo	Colágeno 7	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
	2 A 5	2 (22.2)	1 (20.0)	0 (0.0)
Edad de inicio	5 A 10	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Nacimiento	6 (66.7)	4 (80.0)	2 (66.7)
Palma mano		9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Planta del pie		9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Cara		5 (55.6)	5 (100.0)	3 (100.0)
Piernas		5 (55.6)	5 (100.0)	3 (100.0)
Brazos		9 (100.0)	4 (80.0)	3 (100.0)
Genitales		9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Tórax		9 (100.0)	4 (80.0)	3 (100.0)
Cicatrices		9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)

Elaboración de los autores

El 100% de los casos con EB distrófica (n=9), la patología se manifestó en uñas, mucosas y sistema gastrointestinal. En donde el reflujo gastroesofágico, caída del pelo y deformaciones en manos y pies se presentaron en un 88.9% (n=8). Manifestaciones dentales y orales se presentaron en un 77.8% (n=7), entre otras. Para los casos con EB simple, un 100% se manifestó en uñas, mucosas, sistema gastrointestinal, estenosis esofágica, estreñimiento y deformidad en manos y pies. El Reflujo gastroesofágico se presentó en un 80% (n=4). Compromiso dental y anemia en un 60% (n=3) entre otros. Los casos con EB de la unión presentaron manifestaciones en un 100% en uñas y mucosas, dientes, sistema gastrointestinal, estenosis esofágica, estreñimiento, fisura anal, deformidad en manos y pies y caída del pelo. Las manifestaciones orales se presentaron en un 66.7% (n=2) así como también reflujo gastroesofágico y anemia. En un 33.3% (n=1) se presentaron vesículas agrupadas, compromiso ocular y respiratorio y fallo en el medro respectivamente (tabla 6).

Las manifestaciones extracutáneas en los tres grupos de EB presentan una marcada tendencia a identificarse en el sistema gastrointestinal y fueron muy frecuentes en la deformidad en manos y pies. Es alentador que no se presentaron casos asociados a carcinoma escamocelular. Ningún caso contaba con estudio genético (tabla 6).

Tabla 6 Manifestaciones extracutáneas

Ítems	Fenotipo n (%)		
	EB Distrófica	EB Simple	EB Unión
Uñas	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Mucosas	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Orales	7 (77.8)	2 (40.0)	2 (66.7)
Compromiso dental	7 (77.8)	3 (60.0)	3 (100.0)
Vesículas agrupadas	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Manifestaciones gastrointestinales	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Estenosis esofágica	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Estreñimiento	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Reflujo gastroesofágico	8 (88.9)	4 (80.0)	2 (66.7)
Fisura anal	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Compromiso ocular	1 (11.1)	1 (20.0)	11 (33.3)
Compromiso respiratorio	3 (33.3)	1 (20.0)	1 (33.3)
Fallo en el medro	4 (44.4)	2 (40.0)	1 (33.3)
Anemia	6 (66.7)	3 (60.0)	2 (66.7)
Deformación en manos y pies	8 (88.9)	5 (100.0)	3 (100.0)
Carcinoma escamocelular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Caída del pelo	8 (88.9)	2 (40.0)	3 (100.0)
Biopsia cutánea	9 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Resultado de la biopsia	EB Distrófica	9 (100.0)	0 (0.0)
	EB Simple	0 (0.0)	5 (100.0)
	EB Unión	0 (0.0)	3 (100.0)
Estudio genético	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Elaboración de los autores

## 11. Discusión

Este estudio permitió conocer el perfil sociodemográfico, las características genotípicas, fenotípicas y clínicas de casos con EB, pertenecientes a la Fundación Corazón de Cristal. La presentación de esta patología es muy baja, siendo actualmente reportada la prevalencia entre 10 a 49 casos/millón de habitantes(19), estando referidos para la década de los noventa un caso por cada 17000 recién nacidos y 500000 casos en el mundo(20,21). Para la Argentina se documentan hasta 1690 casos/40 millones de habitantes(22).

En nuestro estudio la población incluida cuenta con un promedio de 12 años, el cual difiere de otros estudios similares en los cuales se han documentado edades superiores como en el caso de España con una edad promedio de 12.5±11.63 años(23), cifra cercana a un estudio similar efectuado en Colombia, en el que se reportó una edad de 10±6.1 años(24),

y superior a lo referido por Torres et al (2017), quienes dan cuenta en su estudio de una edad promedio de  $7.9 \pm 5.6$  años en el Perú(4).

La edad suele presentar el mismo comportamiento tanto en nuestro estudio, como en las investigaciones referidas, dado que actualmente la mayoría de los casos son identificados en el momento del nacimiento, y aquellos que no, se identifican alrededor de la segunda infancia en el momento de la presentación crónica de las lesiones. Sin embargo, hay estudios que se enfocan en la detección de los casos en la unidad neonatal, siendo frecuente que los casos identificados cuenten con menos de 37 semanas de gestación(25). Un hecho que se debe considerar es el diagnóstico, el cual se puede confundir con dermatitis herpetiforme infantil, enfermedad ampulosa por IgA lineal de la infancia e impétigo ampuloso(26), pénfigo vulgar, enfermedades autoinmunes crónicas, lupus eritematoso sistémico ampuloso y eczema dishidrótico vesicular(27), lo cual puede estar afectando la incidencia y su relación con la edad.

Con respecto a la afectación según el género, en nuestro estudio predominó el sexo masculino, lo cual es coincidente con lo referido por Torres et al (2017) quienes en su estudio encontraron un 51.6%(4), así como también por lo enunciado por Sierra (2014) (57%)(25), mientras que Vásquez (2012) refiere un 72.1%(23). Pero nuestro resultado difiere con lo reportado por Ortiz y Aragón (2016) en su estudio realizado en Colombia, quienes encontraron un 56.4% de predominio femenino(24). Sin embargo, se aprecia una tendencia hacia el género masculino, claro está que con diferencias porcentuales no muy marcadas.

Difícilmente en la literatura relacionada se cuenta con estudios que permitan comparar características sociodemográficas, siendo común que la mayoría de los casos provengan de ciudades principales(4), así como sucedió en nuestra investigación al ser atendidos los casos en una institución de alto nivel de complejidad. En la literatura se menciona la relación entre un progenitor portador o con antecedentes(14,23–27), lo cual se evidenció en dos casos en el presente estudio.

Sobre el genotipo, el COL7 fue común para todos los casos, lo cual coincide con un reporte de dos casos gemelares en la ciudad de Medellín (Colombia)(27). Teniendo en cuenta el fenotipo de la EB, fue más frecuente la de tipo distrófica con más del 50% de los casos; lo cual también se observó en un estudio efectuado en el Perú, en el que se identificó en un 44% de la población(4), en un estudio de costos en México(28), y en un estudio efectuado en una institución especializada en la atención de EB en Colombia en donde fue identificada en un 76.3%(24). De la misma forma sucesos coincidentes con nuestro estudio se pueden observar en varios reportes de casos de diferentes países (incluido Colombia), los cuales corresponden al fenotipo enunciado(14,27,29), el cual es común en más del 45% de los casos(28). A diferencia de otros estudios realizados en neonatos en la ciudad de México, en donde fue más frecuente la forma simple(25), así como también sucede con un reporte de caso en el Uruguay(30).

Respecto del área afectada, es común que diversas zonas de la piel se vean afectadas(4,24,27), tal y como se observa en nuestro estudio en el que en algunas zonas anatómicas fue del 100%. Un estudio efectuado en neonatos da cuenta de lesiones en

tórax anterior y posterior (86%), miembros superiores e inferiores (57%), cabeza y cara, (43%) respectivamente y región genital (14%)(25); mientras que otro estudio realizado en España reporta un 28.3% de la población con afectación en piel(23), dando a entender que las variaciones porcentuales se presentan dependiendo del área geográfica en donde se efectuó el estudio y de la edad de los participantes.

Sobre las manifestaciones extra cutáneas, es común el reporte de lesiones oculares(4,24,26). Las uñas también se afectan, no siendo su frecuencia tan alta en otros estudios(14,30). La deformidad en manos y pies fue frecuente en el estudio, siendo referida la pseudosindactilia como la manifestación extracutánea más incapacitante por efecto de las múltiples ampollas por traumas leves en las manos en otra investigación(14,25). No se identificaron manifestaciones gastrointestinales, pero estas son referidas comúnmente en otras investigaciones(4,25). Por otra parte, en un reporte de caso se documenta constipación(14). De las fisuras anales, se encontró en un 17.6% en los casos estudiados, cifra que comúnmente no es tan elevada, pero que se menciona en reportes de caso(14). Disfagia se ha encontrado en otras investigaciones(14,24), pero en la presente investigación no se identificó. Sin embargo, estenosis esofágica si se observó en el 100%, lo cual es esperable al datarse en otros estudios similares(4). La presencia de ampollas orales se menciona en diversos estudios(4,14,23,24,27), estando estas presentes también en los casos investigados en este estudio.

La enfermedad dental es referida frecuentemente(23,24,28,29), siendo del 87.1% en un estudio del Perú(4), y estando en nuestro estudio en un 76.5%. El compromiso respiratorio se registró en más del 29% de los casos incluidos. Sin embargo, solo se menciona en un estudio. La anemia es un evento comúnmente referido en la EB, siendo encontrada en un 64.7% en nuestro estudio, ocurriendo algo similar en el estudio de Torres et al (62.4%)(4). La alopecia encontrada fue muy superior (76.5%), con respecto de la reportada por Sierra (2014), el cual da a conocer un 29%(25).

De acuerdo con el fallo en el medro, este se identificó un 41.2% en nuestro estudio lo cual coincide con un reporte similar en una investigación realizada también en Colombia en la cual se refiere un alto porcentaje de desnutrición (56.7%) y un 2.7% de sobrepeso(24).

El carcinoma escamocelular en la EB se ha documentado en la literatura(6,31). Sin embargo, no se encontraron casos en los pacientes de este estudio.

Las limitaciones de esta investigación se centran en los pocos estudios recientes relacionados con la EB, lo cual no permite definir un perfil del comportamiento de la patología, dada la diversidad de sus manifestaciones, pero si favorece establecer una comparación entre sus frecuencias. Los estudios encontrados permiten enfocar a los resultados de nuestro estudio dentro de los efectos comunes de la Epidermólisis Bullosa en el mundo. Sin embargo, su poca incidencia no permite el desarrollo de numerosos estudios descriptivos, ensayos clínicos y demás que permitan esbozar una presentación clínica definida de este suceso, lo cual dificulta establecer una evidencia aún más sólida en este sentido. Por lo tanto, se requiere de más estudios que permitan conocer y profundizar más en este evento tan infrecuente.

## 12. Conclusiones

La totalidad de la muestra cuenta con la mutación para COL 7, siendo el subtipo mas observado el distrófico. Todos los pacientes presentaron afectación cutánea y manifestaciones extra cutáneas, siendo el tracto digestivo el más frecuente. No se encontró casos asociados a carcinoma escamocelular. El 100% de los casos contaba con biopsia, y ninguno contaba con estudio genético.

## 13. Referencias

1. Intong LRA, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol* [Internet]. 2012;30(1):70–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.012>
2. Fine J. Inherited epidermolysis bullosa. 2010;1–17.
3. Qué es EB – Debra Colombia [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://debracolombia.org/que-es-eb/>
4. Torres-Iberico R, Palomo-Luck P, Torres-Ramos G, Lipa-Chancolla R. Epidermolysis bullosa in Peru: Clinical and epidemiological study of patients treated in a national reference pediatric hospital, 1993-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):201–8.
5. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis Bullosa registry. *JAMA Dermatology*. 2016;152(11):1231–8.
6. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa : best clinical practice guidelines. 2015;1–12.
7. Pareja Arcila ML. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *CES Derecho*. 2017;8(2):231–41.
8. Pages - Catálogo de información [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.sispro.gov.co/catalogos/Pages/catalogo-de-informacion.aspx>
9. Zillmann G, Ga P, Kra SM, Carrasco-labra A, Oliva P, Araya I. Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa - Best Clinical Practice Guidelines. 2012;1–35.
10. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-jordan A, Martinez AE, et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa : best care practice guidelines. 2014;1–23.
11. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third

International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):931–50.

12. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, McGrath JA, Has C, South A, et al. Progress Towards Treatment and cure of Epidermolysis Bullosa: Summary of the DEBRA International Research Symposium EB2015. *J Invest Dermatology.* 2016;136(1):352–8.
13. Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of epidermolysis bullosa. *J Dermatol.* 2010;37(3):214–9.
14. Vergara P, Vergara Amador E, Solaque H. De Casos Presentación. 14:274–80. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v57n3/v57n3a08.pdf>
15. Barbosa NM, Visioli F, Martins MD, Martins MAT, Munerato MC. Oral manifestations in Kindler syndrome: case report and discussion of literature findings. *Spec Care Dent.* 2016;36(4):223–30.
16. Yenamandra VK, Moss C, Sreenivas V, Khan M, Sivasubbu S, Sharma VK, et al. Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa \*. 2017;1624–32.
17. V AD, Has C, Küsel J, Reimer A, Hoffmann J, Schauer F, et al. The Position of Targeted Next-generation Sequencing in Epidermo - lysis Bullosa Diagnosis. 2018;437–40.
18. Cohn HI, Teng JMC. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(4):507–16.
19. Epidermolysis bullosa - Treatment - NHS [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/epidermolysis-bullosa/treatment/>
20. Lloyd C, Yu QC, Cheng J, Turksen K, Degenstein L, Hutton E, et al. The basal keratin network of stratified squamous epithelia: Defining K15 function in the absence of K14. *J Cell Biol.* 1995;129(5):1329–44.
21. Pathogenesis BL, Bruckner-tuderman L. Pathogenesis of mechanobullosous disorders. 1992;115–20.
22. Nacional SP. Informe Rápido de Contexto ( IRC ) Características y Prevalencia de la Epidermolisis Bullosa o Ampollar. 2011;1–5.
23. Vázquez Estévez JJ. Eficacia del tratamiento con piel quimérica cultivada de las lesiones cutáneas en pacientes con epidermolisis bullosa distrófica recesiva . 2012;1–233.
24. Alvarez O, Ortiz Robayo D. Características demográficas, clínicas y farmacológicas de pacientes con epidermolisis Bullosa: Estudio de corte transversal. 2016.
25. Sierra M. Tema : “ Evolución Clínica De La Epidermiolisis Bullosa Neonatal En El Servicio De Neonatología Hospital Para El Niño Imiem .” 2014.

26. Revuelta LA, Ruíz DR, Guerra D, Bravo E. Epidermólisis bullosa. Presentación de un caso. *Epydermolisis Bullosa*. Case presentation. 2016;22–34. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v14n6/ms17614.pdf>
27. D'Amato-Gutierrez M, García M, Giraldo G, Bayona CT, Garrido A, Orozco JC, et al. Reporte de Caso. Epidermolisis Bullosa distrófica hereditaria en gemelas. Medellín, Colombia. *Rev argentina dermatología*. 2019;100(2):51–60.
28. García-Romero MT, Becerril-Rico J, Dabdoub-Hernández AA. Epidermolysis bullosas: An analysis of the cost of medical care in Mexico. *Med Interna Mex*. 2019;35(1):30–8.
29. García Cruz EX, de la Teja Ángeles E, Durán Gutiérrez LA. Rehabilitación bucal bajo anestesia general en un paciente pediátrico con diagnóstico de epidermólisis bullosa. Reporte de un caso. *Rev Odontológica Mex [Internet]*. 2013;17(2):111–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1870-199X\(13\)72025-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1870-199X(13)72025-1)
30. Vidal G, Carrau F, Lizarraga M, Álvarez M. Epidermólisis ampollar: a propósito de un caso clínico Epydermolisis bullosa, one clinical case Epidermólise bolhosa, um caso clínico. 2018;89(6):382–8.
31. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: The National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2009;60(2):203–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.035>