

# SAM<sup>®</sup>

Heridas y cicatrización



## Cicatrización en epidermólisis ampollosa

Dr. Juan Alberto Godínez Chaparro



# 8

## SAM® Heridas y cicatrización

### 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

Derechos reservados © 2022 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-572-081-4

Una edición de:



**Intersistemas, S.A. de C.V.**  
Aguilar y Seijas 75  
Lomas de Chapultepec  
11000, Ciudad de México  
Tel. (5255) 5520 2073  
intersistemas@intersistemas.com.mx  
www.intersistemas.com.mx

#### Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:  
info@cempro.org.mx

#### Créditos

Cuidado de la edición: Dra. Magda Luz Atrián Salazar

Jefe de diseño: LDG. Edgar Romero Escobar

Formación de interiores: LDG. Marcela Solís Mendoza

Hecho en México/Made in Mexico

## Autor

### Dr. Juan Alberto Godínez Chaparro

- Pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría.
- Dermatólogo pediatra con alta especialidad en recursos auxiliares para el diagnóstico y tratamiento en dermatología pediátrica, egresado del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.
- Dermatólogo pediatra adscrito al servicio de Dermatología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.
- Profesor titular de Dermatología en la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del IPN y en la Facultad de Medicina de la UNAM.
- Miembro del Colegio Mexicano de Dermatología Pediátrica.
- Alumno de la Maestría en Ciencias de la Salud del Instituto Politécnico Nacional.

# Contenido

Introducción	6
Definición	10
Epidemiología	11
Clasificación	12
Patogenia	14
Cicatrización en la epidermólisis ampollosa	17
Manifestaciones clínicas cutáneas	19
Manifestaciones clínicas extracutáneas asociadas con la cicatrización	25
<i>Manifestaciones oculares</i>	25
<i>Manifestaciones respiratorias superiores</i>	25
<i>Manifestaciones enterales</i>	26
<i>Deformidades musculoesqueléticas</i>	26
<i>Renal</i>	26
Epidermólisis ampollosa y cáncer cutáneo	29
Diagnóstico	32
Abordaje diagnóstico	32
Biopsia de piel	32
Microscopía óptica	33
Mapeo por inmunofluorescencia (MIF)	34
Microscopía electrónica	35
Análisis mutacional	35
Tratamiento	39
Cuidado del recién nacido y lactante	39

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

Cuidado del niño y del adulto	42
Cuidados de las heridas en epidermólisis ampollosa	44
<i>Evaluación de la herida</i>	44
<i>Limpieza de la herida</i>	45
<i>Tratamiento local de las heridas</i>	45
<i>Manejo de las heridas infectadas</i>	50
<i>Otras opciones terapéuticas</i>	51
Manejo y control del prurito	53
Manejo y control del dolor	54
Nutrición	57
Manejo de las complicaciones asociadas con epidermólisis ampollosa	58
Referencias	61
Evaluación	66

# Introducción

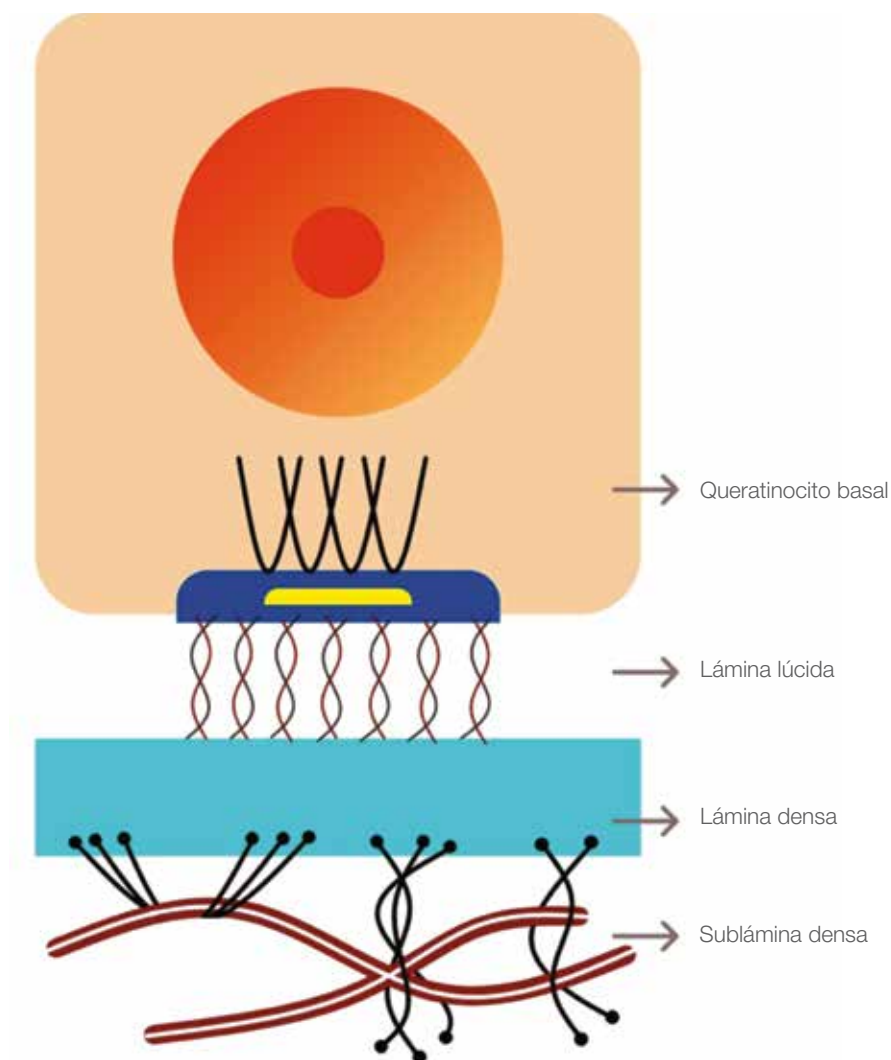
Dr. Juan Godínez Chaparro

## Introducción

El requisito indispensable para que la piel realice su función primordial de barrera es la integridad estructural de la membrana basal, que está compuesta por macromoléculas especializadas que dan soporte estructural y fijación de los queratinocitos. La membrana basal, que es ondulada, permite la reparación de los tejidos y la comunicación entre epidermis y dermis, determinante para la diferenciación, morfogénesis y apoptosis de las células epiteliales.<sup>1,2</sup>

La membrana basal tiene cuatro regiones: 1) el citoesqueleto con las placas hemidesmosómicas de las membranas de los queratinocitos basales; 2) la lámina lúcida, que contiene filamentos muy delgados que conectan a los hemidesmosomas de los queratinocitos basales con la lámina densa subyacente; 3) la lámina densa, y 4) la región de la sublámina densa que contiene a las fibrillas de unión, placas de anclaje y proteínas filamentosas de la dermis papilar<sup>2,3</sup> (**Figura 1**). En el **Cuadro 1** se detallan las moléculas que conforman la membrana basal. Los hemidesmosomas y los complejos de adhesión focal son particularmente importantes para la resistencia a la fricción de la piel.

El hemidesmosoma está formado por dos placas: la interna, asociada con los filamentos de citoqueratina y la externa, con la membrana celular<sup>4</sup> (**Figura 2**). En los complejos de adhesión focal, las lamininas 332 y 311 se unen a la integrina  $\alpha 3 \beta 1$ , que se asocia a proteínas intracelulares como kindlinas, talina, vinculina, y a su vez, a la red de microfilamentos de actina (**Figura 3**).<sup>2</sup>



**Figura 1.**

### **Zonas que integran la membrana basal epidérmica**

Fuente: imagen cortesía del autor.

La lámina densa contiene colágeno tipo IV y laminina 332. Las fibrillas de anclaje, que se encuentran bajo la lámina densa, se componen de colágeno tipo VII.<sup>5</sup>

Cuando ocurre una anomalía hereditaria en alguna de estas proteínas estructurales -ausencia, defecto estructural o escasez- la piel se torna frágil, por lo que ante el mínimo trauma o de forma espontánea se forman ampollas, signo cardinal del fenotipo epidermólisis ampollosa.

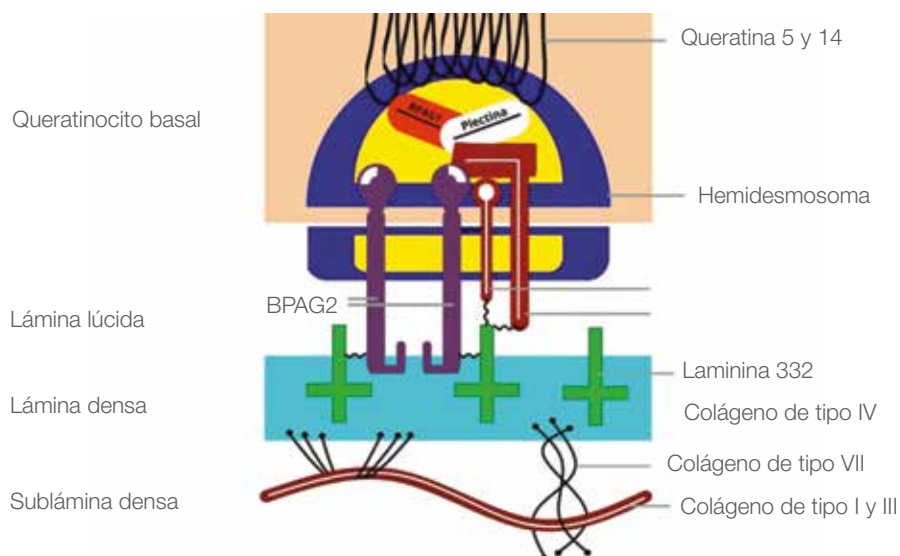
## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

**Cuadro 1. División de la membrana basal epidérmica y principales proteínas que la integran**

Regiones de la membrana basal	Proteínas de adhesión
Citoesqueleto de los queratinocitos basales	» Queratina 5 » Queratina 14
Lámina lúcida (Complejo hemidesmosoma filamento de anclaje)	» Plectina » Antígeno 1 del penfigoide ampoloso (BPAG1) » Antígeno 2 del penfigoide ampoloso /colágeno tipo XVII (BPAG2) » Integrina $\alpha 6 \beta 4$ » Laminina 332 (antes laminina 5)
Lámina densa	» Proteoglicanos de sulfato de heparano (PGSH) » Laminina 332 (antes laminina 5) » Laminina 331 (antes laminina 6) » Laminina 511 (antes laminina 10) » Nidógeno » Colágeno tipo IV
Sublámina densa	» Colágeno tipo VII
	» Linkina
	» Fibulinas
	» Fibrilinas
	» Proteínas de unión a TGF- $\beta$ latente (LTBP)
	» Elastina
	» Colágeno tipo IV
	» Colágeno tipo I y III

Fuente: Yancey KB. Biología de la membrana basal. Elsevier; 2019.<sup>2</sup>

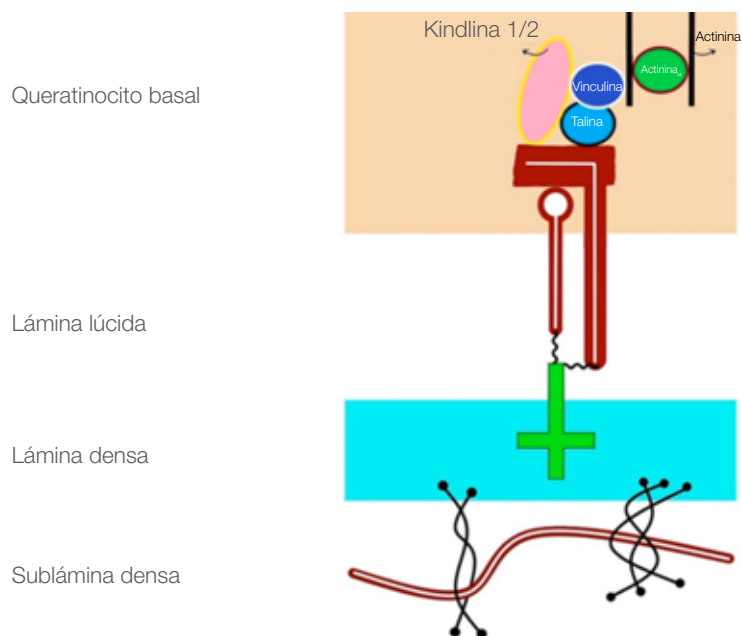
## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa



**Figura 2.**

La interacción de moléculas en el interior de la membrana basal epidérmica favorece la adhesión dermoepidérmica. Cuando ocurre un defecto estructural, una disminución o ausencia de algún tipo específico de molécula(s) ocurre la separación de estas estructuras, lo que genera una ampolla

Fuente: imagen cortesía del autor.



**Figura 3.**

Complejos de adhesión focal. La laminina 332 y 311 se unen a la integrina  $\alpha 3\beta 1$ , que se asocia a proteínas intracelulares como kindlinas, talina, vinculina y, a su vez, a la red de microfilamentos de actina

Fuente: imagen cortesía del autor..

# Definición

El término epidermólisis ampollosa (EA), utilizado por primera vez en 1886, incluye a las genodermatosis con defectos en las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo que se manifiesta con ampollas y erosiones de la piel y las mucosas ante fuerzas de tracción mínimas o traumatismos menores.<sup>6,7</sup>

En 1962, Pearson propuso el primer sistema de clasificación estructural para la EA.<sup>8,9</sup> De acuerdo con el nivel de formación de ampollas, se distinguen cuatro tipos: a) epidermolítica o simple (EAS), b) de la unión (EAU), c) dermolítica o distrófica (EAD) y d) síndrome de Kindler (SK).<sup>6</sup>

# Epidemiología

La EA es una enfermedad rara; la incidencia y prevalencia se calculan por millón de personas.<sup>10</sup> En el **Cuadro 2** se muestran las frecuencias de los tipos de EA. La EAS es la forma más común, en Irlanda su prevalencia es de 25.5 casos por millón de habitantes y en Noruega, 14.5.

Tipo de EA	Todos	Simple	Simple localizada	De unión	Distrófica dominante	Distrófica recesiva
<b>Incidencia</b>	<b>19.57</b>	<b>7.87</b>	<b>14.5 a 25.5</b>	<b>2.68</b>	<b>2.12</b>	<b>3.05</b>
<b>Prevalencia</b>	<b>11.1</b>	<b>6</b>	<b>3.9</b>	<b>0.5</b>	<b>3.3</b>	

## Cuadro 2. Frecuencia de EA

Fuente: Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. JAMA Dermatol. 2016.<sup>10</sup>

Existe la posibilidad de subestimar las formas más leves. Ante la falta de recursos para precisar el tipo de EA mediante inmunorreactividad, microscopía electrónica y genotipificación, un grupo considerable de pacientes con EA no se pueden clasificar.<sup>11</sup>

Los pacientes con sospecha clínica de EA tienen varios obstáculos para completar su diagnóstico, a saber: el número insuficiente de médicos entrenados para atender genodermatosis; en segundo lugar, la necesidad de abordaje multidisciplinario. A pesar de los avances científicos en épocas recientes, aún es difícil acercar la atención a los pacientes con EA.<sup>12</sup>

# Clasificación

La clasificación más reciente de la EA se elaboró en Viena, Austria, en 2007.<sup>9</sup> En esta ocasión se incluyeron los nuevos subtipos; se enfatizaron las características ultraestructurales y moleculares; se añadió el síndrome de Kindler; se eliminaron la mayor parte de los epónimos, la EA con atresia pilórica se dividió en las formas simple y de la unión.<sup>9</sup> En 2014 y 2020, a partir de la identificación de nuevos genes y subtipos clínicos se actualizó la clasificación.<sup>13</sup>

En la clasificación actual se propone abordar a los pacientes por el método de “piel de cebolla” que tiene en cuenta definir de forma secuencial lo siguiente: tipo clínico de EA, características fenotípicas (distribución y gravedad de la actividad de la enfermedad; otras características específicas extracutáneas), modo de herencia, proteína objetivo y su expresión relativa en la piel, el gen implicado y tipo(s) de mutación(es) presente(s) y, cuando sea posible, la(s) mutación(es) específica(s) y su localización(es).<sup>13</sup> En el **Cuadro 3** se describen los principales tipos y subtipos de EA.

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

**Cuadro 3. Clasificación de los principales tipos de epidermólisis ampollosa**

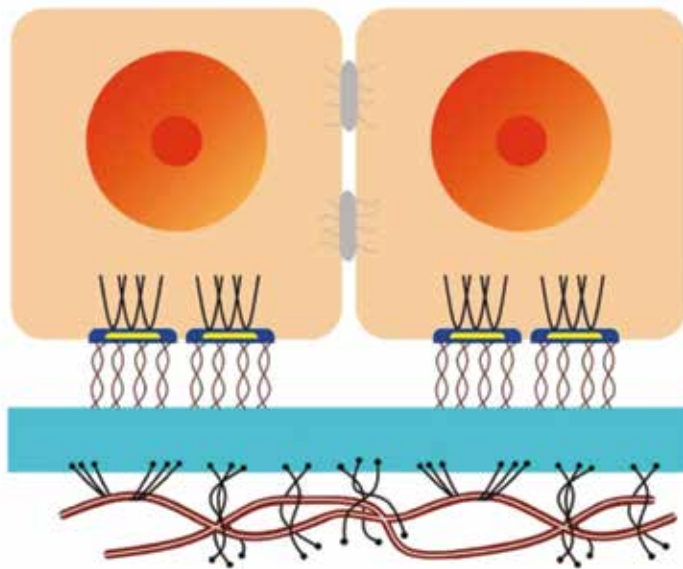
Tipo de epidermólisis ampollosa	Sitio de afección ultraestructural de la piel	Subtipos mayores	Proteínas afectadas
Epidermólisis ampollosa simple (EAS)	Intraepidérmico	EBS basal	Queratina 5, queratina 14, plectina, similar a Kelch 24, exofilina 5, antígeno 1 del penfigoide ampollosa (BP230)
Epidermólisis ampollosa de la unión (EAU)	Intralaminar; lámina lúcida	EAU generalizada	Laminina 332, colágeno tipo XVII, integrina $\alpha 6\beta 4$
		EAU localizada	Laminina 332, colágeno tipo XVII, integrina $\alpha 6\beta 4$
Epidermólisis ampollosa distrófica (EAD)	Sublámina densa	EAD dominante	Colágeno VII
		EAD recesiva	Colágeno VII
Epidermólisis ampollosa Kindler	Afección Mmixta: intraepidérmica, lámina lúcida o sublámina densa	—	Kindlina-1

Fuente: Has C, *et al.* Consensus eclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol 2020.<sup>13</sup>

# Patogenia

Actualmente se distinguen cuatro tipos principales de EA según el plano de formación de ampollas:

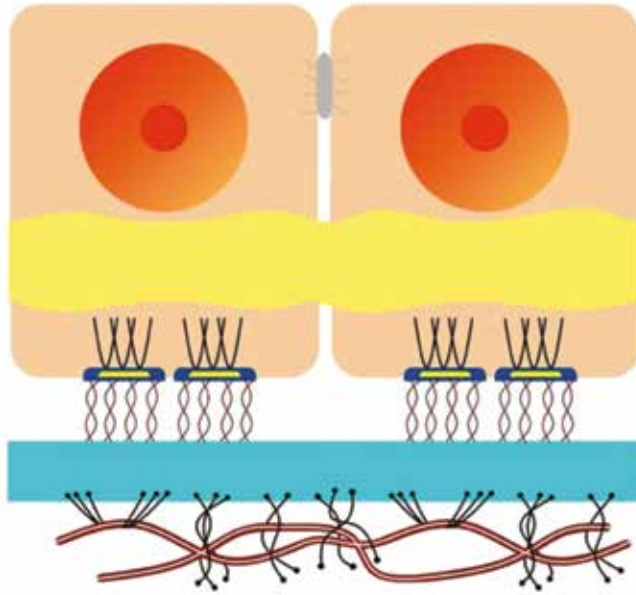
- **EA simple:** la ampolla se localiza a nivel ibasal, su ubicación depende de la proteína alterada. Las principales son: queratina 5 y 14, plectina, integrina  $\alpha 6\beta 4$ , antígeno 1 del penfigoide ampolloso (BP230), proteína similar a Kelch 24, tetraspanina 24 y exofilina.<sup>5,9,13</sup>
- **EA de la unión:** la ampolla se localiza a nivel intralaminar, afecta principalmente las proteínas de lámina lúcida, la lámina densa per-



**Figura 4A.**

**Ampolla a nivel intralaminar, característico de la epidermólisis ampollosa de la unión**

Fuente: imagen cortesía del autor.



**Figura 4B.**

En la epidermólisis ampollosa distrófica la ampolla se localiza por debajo de la membrana basal o lámina densa a nivel de las fibrillas de anclaje

Fuente: imagen cortesía del autor.

manece unida a la dermis y forma la base de la ampolla. Las principales proteínas alteradas son laminina 332 (antes laminina 5), colágeno tipo XVII, integrina  $\alpha 6 \beta 4$ , la subunidad  $\alpha 3$  de integrina y la cadena  $\alpha 3$  de laminina (isoforma a) (Figura 4A).<sup>9,13,14</sup>

- **EA distrófica:** la ampolla se localiza por debajo de la membrana basal o lámina densa a nivel de las fibrillas de anclaje. El techo de la ampolla se encuentra compuesto por la epidermis intacta y la membrana basal adherida que incluye a la lámina densa. De acuerdo al subtipo, las fibras de anclaje se encontrarán presentes, reducidas en número, con una apariencia rudimentaria o estarán ausentes. En todos los casos se encuentra afectada la colágena tipo VII<sup>9, 14</sup> (**Figura 4B**). La EADR intermedia (no Hallopeau-Siemens) presenta fibrillas de anclaje rudimentarias y un mejor pronóstico, pero en la forma generalizada severa (Hallopeau-Siemens) ocurre una pérdida total de la función de la colágena VII y provoca una mayor comorbilidad.<sup>15</sup>
- **Epidermólisis ampollosa Kindler:** ocurre por mutaciones en el gen homólogo de la familia fermitina 1 (*FERMT1*) que codifica a la kindlina 1; forma parte del citoesqueleto de los queratinocitos basales,

por lo tanto, interviene en la migración, la adhesión y el crecimiento celular; la pérdida de su función resulta en la fragilidad cutánea con defectos en la unión de la actina a la matriz extracelular (MEC) subyacente.<sup>14,16</sup> Cuando la mutación del gen *FERMT1* provoca la pérdida de su función, causa el despegamiento entre los queratinocitos, duplicación de la lámina densa y zonas de clivaje a diferentes niveles en la unión dermoepidérmica.<sup>16</sup> Por lo tanto, la ampolla no se forma en un sitio específico de la piel, estas pueden formarse a nivel intraepidérmico, en la lámina lúcida o la sublámina densa (afección mixta). Es un trastorno con herencia autosómica recesiva que está presente desde el nacimiento y se caracteriza por la aparición de ampollas cutáneas inducidas por traumatismos, fotosensibilidad, poiquilodermia progresiva, inflamación de las mucosas, fragilidad y atrofia cutánea.<sup>17,18</sup>

# Cicatrización en la epidermólisis ampollosa

La cicatrización de las heridas es un proceso que evoluciona en cuatro fases. La primera fase se dedica a la hemostasia y la formación de una matriz provisional. La segunda fase se llama inflamatoria, de manera temprana se reclutan neutrófilos y posteriormente, migran los monocitos; este infiltrado inflamatorio favorece la liberación de citocinas y factores de crecimiento. En la tercera fase, de proliferación, se recupera la superficie de la herida y la red vascular. El punto final de la reparación de heridas es la fase de maduración/proliferación; aquí aparece una estructura más densa de colágeno, algunas células sufren apoptosis, el tejido de granulación comienza a involucionar y la red vascular se organiza y retrae el exceso de vasos sanguíneos.<sup>19,20</sup>

Una fase de remodelación exitosa necesita un equilibrio entre la síntesis de componentes nuevos de la matriz cicatricial y su degradación por las proteasas.<sup>21</sup> En las heridas de los pacientes con EA se afecta cualquiera de las cuatro fases de cicatrización y puede condicionar la formación de heridas crónicas.<sup>22</sup>

Como consecuencia de la fragilidad cutánea, los pacientes con EA desarrollan ampollas ante el mínimo traumatismo. El líquido de dichas ampollas es un exudado que contiene citocinas y factores de crecimiento, como Interleucina 8 (IL-8), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFCF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), leucotrieno B4 (LTB4) y prostaglandina E2 (PGE2);<sup>23</sup> sus valores son comparables con los niveles de las ampollas de dermatosis inflamatorias, lo que puede comprometer la reparación tisular.<sup>23</sup>

El microbioma de la piel afecta la velocidad de curación de las heridas.<sup>24</sup>  
<sup>25</sup> La diversidad del microbioma de los pacientes con EA es menor que en la piel sana; predominan *Staphylococcus* (*S. aureus* en particular), *Strepto-*

*coccus* sp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida* sp;<sup>26</sup> además, la piel herida presenta una mayor reducción en la diversidad microbiana que la piel intacta. Todos estos factores se pueden asociar con la cronicidad de las heridas.<sup>27</sup> Hasta 75 % de las heridas en pacientes con EA con una duración menor a 3 meses puede colonizarse por *S. aureus*; no obstante, 100 % de las heridas crónicas (duración mayor a 3 meses) puede encontrarse colonizada por este microorganismo.<sup>28</sup> Generalmente se asume que en la colonización de un individuo predomina un tipo de *S. aureus*; sin embargo, las heridas crónicas de los pacientes con EA pueden coincidir varios tipos de *S. aureus*, que pueden formar microcolonias en estrecha proximidad o superposición, lo que favorece la coinfección por gérmenes resistentes a múltiples antibióticos.<sup>29</sup>

La actividad inflamatoria persistente y la posible contaminación, colonización o infección de la herida obstaculizan la curación de la herida.<sup>22</sup>

La L-arginina es un aminoácido precursor del óxido nítrico, esencial para la reparación de los tejidos.<sup>30, 31</sup> La sintetasa de óxido nítrico es altamente afín por la L-arginina.<sup>32</sup> La arginasa 1 (ARG1) es necesaria para el metabolismo de la L-arginina. En algunos pacientes con EA se ha documentado aumento de la expresión de ARG1 en las heridas crónicas, lo que enlentece su cicatrización.<sup>31</sup>

La laminina 332, (antes laminina 5), contribuye al anclaje de los hemidesmosomas y es un ligando necesario para la migración de los queratinocitos durante la cicatrización de las heridas epidérmicas.<sup>33</sup> Para lograr que los queratinocitos basales tengan una adhesión estable, se necesita que la integrina  $\alpha 6\beta 4$  localizada en los hemidesmosomas se una a la laminina 332 de la lámina densa. La ausencia de laminina 332 da lugar a la EAU. En este padecimiento se compromete la migración y polaridad de los queratinocitos, haciendo más difícil la reparación de las heridas.<sup>33</sup>

El colágeno tipo VII compone las fibrillas de anclaje. En la EAD aumenta la producción de metaloproteinasas tipo 1 y 3 (MMP-1 y MMP-3) que son capaces de degradar la membrana basal.<sup>34</sup> Por otro lado, el factor de crecimiento de fibroblastos básico o tipo 2 (bFCF o FCF-2) estimula la angiogénesis, la proliferación de los queratinocitos y el depósito de la matriz extracelular durante la curación de heridas.<sup>35,36</sup> El bFCF se encuentra elevado en los pacientes que cursan con este tipo de EA, lo que contribuye al aumento de las colagenasas fibroblásticas y, con el tiempo, favorece el desarrollo de carcinoma de células escamosas en las heridas crónicas.<sup>37</sup> Es por este motivo que los inhibidores de la colagenasa pueden ser útiles en la prevención de ampollas y cicatrices.

## Manifestaciones clínicas

En la EAS se producen ampollas frágiles (**Figuras 5A, 5B y 5C**) que dejan erosiones. En la mayoría de las formas de EA, las ampollas son más ten-  
sas y contienen exudado seroso, ocasionalmente, serohemorrágico (por  
ejemplo, el subtipo EAS de Ogna) que produce costras al romperse las  
ampollas (**Figuras 6A, 6B y 6C**).<sup>38</sup> En EAS generalizada severa aparecen  
vesículas con distribución en arco o “herpetiforme”.<sup>38</sup>

En los primeros años de la vida, la piel es más delgada y frágil, por lo  
que las ampollas ocurren en más superficie corporal; a finales de la niñez,  
la extensión de las lesiones toma su distribución final y es posible clasificar  
la enfermedad de acuerdo con la topografía y extensión afectadas.<sup>38</sup>

Otros signos primarios son: quistes miliares, distrofia ungueal o anoni-  
quia (**Figuras 7A y 7B**), alopecia, abundante tejido de granulación, aplasia



**Figura 5A, B, C.**

**Ampollas presentes en una epidermólisis ampollosa simple**

Fuente: archivo clínico de la Dra. Helena Vidaurri de la Cruz.



**Figura 6A, B, C.**

**Ampollas, erosiones y costras en una epidermólisis ampollosa distrófica**

Fuente: archivo clínico de la Dra. Eunice Rebeca Carrillo Cisneros.

cutánea congénita, queratodermia palmoplantar, pigmentación moteada y nevos de EA (**Cuadro 4**).<sup>38</sup> Las lesiones secundarias son: atrofia, cicatrices, discromía, formación de membranas y contracturas (**Cuadro 4**).<sup>38</sup> Estos signos nos ayudan a integrar el diagnóstico y el subtipo al que pertenecen.<sup>38</sup>

El 15 % de los pacientes con EAS localizada presentan cicatrices, y prácticamente todos los pacientes con EADR.<sup>14,39</sup>

Las heridas crónicas ocurren en zonas más frágiles de la piel (**Figura 8**); después de que las lesiones cicatrizan pueden volver a romperse con facilidad, principalmente en los subtipos graves, como la EADR. La capacidad de estos pacientes para cicatrizar se ve aún más comprometida por complicaciones como desnutrición y anemia.<sup>40</sup>

Cada tipo y subtipo de EA presenta características clínicas cutáneas y extracutáneas más representativas; las principales manifestaciones se describen a continuación:

- **Epidermólisis ampollosa simple:** se presenta desde el nacimiento o en la infancia temprana, con ampollas acrales, tensas que al resolverse dejan cicatrices atróficas o con cambios de pigmentación (**Fi-**



**Figura 7A, B.**  
**Epidermólisis ampollosa con distrofia y anoniquia ungueal**  
Fuente: archivo clínico del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

**Cuadro 4. Signos cutáneos primarios y secundarios de la epidermólisis ampollosa**

Signos cutáneos	Características	Tipos y subtipos asociados
Primarias		
Quistes miliares	Pápulas blancas firmes, aparecen en piel normal o sitios donde hubo ampollas, erosiones	Muy frecuentes en EAD Poco frecuentes EAS y EAU
Distrofia ungueal/ anoniquia	Uñas más gruesas, color amarillo con surcos longitudinales Uña convexa, onicogrifosis Con el tiempo, las uñas pueden desprenderse, ocurre atrofia y deformidad cicatricial del lecho ungueal y anoniquia	Anoniquia EAU y EAD
Exceso de tejido de granulación	Placas húmedas, rojas, friables y con tendencia a sangrar. La topografía habitual es periorificial, base de cuello, axilas, bordes ungueales proximales y región lumbosacra Nota: algunas lesiones similares que estén solitarias y sean crónicas, considerar carcinoma espinocelular como diagnóstico diferencial	EAU generalizada severa  Considerar en EADR
Alopecia	Localizada o difusa. En algunos casos se asocia a una excesiva formación de cicatrices	EAU generalizada intermedia EADR generalizada severa (antes Hallopeau-Siemens)

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

**Cuadro 4. Continuación. Signos cutáneos primarios y secundarios de la epidermólisis ampollosa**

Aplasia cutánea congénita (ACC)	Son parches rojos angulados o en forma de llama, bien delimitada o cóncava Al nacer pueden estar cubiertas por una membrana transparente que evoluciona a una úlcera. Por lo regular son unilaterales. La topografía habitual son las manos, los pies, las muñecas y los tobillos	EAS EAU EADR
Queratodermia palmoplantar	Engrosamiento moderado o grave de la capa córnea localizado (callosidades) o difuso (queratodermia palmoplantar) Queratodermia confluyente al final de la infancia	EAS EAS generalizada severa (antes Dowling-Meara)
Hiperpigmentación moteada	Presentes en la infancia, pero más tenues en la vida adulta	EAS con pigmentación moteada
Exfoliación superficial	Es una exfoliación superficial que ocurre por la ausencia en la formación clara de las vesículas	EAS superficial Síndrome de la descamación cutánea acral
Nevos de la EA	Parches melanocíticos de gran tamaño con bordes irregulares y grados variables de hiperpigmentación marrón. Son proliferaciones melanocíticas benignas de melanocitos	Cualquier forma de EA hereditarias recesiva
Secundarios		
Atrofia	Disminución de una o varias capas de la piel y sus anexos. Las zonas atróficas han estado precedidas de ampollas, incluso en el periodo intrauterino), estas están asociadas a la formación de cicatrices	EAU EAD
Cicatrices	Cicatrización focal: atrófica o hipertrófica	EAS EAU EAD
Anomalías de la pigmentación	Despigmentación secundaria a ampollas extensas Las áreas afectadas pueden estar hiperpigmentadas, hipopigmentadas o acrómicas	Varios subtipos de EA

**Cuadro 4. Continuación. Signos cutáneos primarios y secundarios de la epidermólisis ampollosa**

Membranas y contracturas	Membranas y contracturas interdigitales, sindactilia: estas son secundarias a ampollas crónicas entre los dedos de las manos y los pies (son reflejo de cicatrices intradérmicas)	EAD más frecuente más EADR generalizada severa EAU más el subtipo EAU generalizada severa (antes Herlitz)
--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

EAS: epidermólisis ampollosa simple. EAU; epidermólisis ampollosa de la unión. EAD: epidermólisis ampollosa distrófica. EADR: epidermólisis ampollosa distrófica recesiva

Fuente: Fine JD. Epidermólisis ampollosa. Elsevier; 2019.<sup>14</sup>

Fine JD. Manifestaciones cutáneas generales. Springer-Verlag Wien; 2009.<sup>38</sup>

**guras 5A, 5B).** En las formas generalizadas se presentan los quistes de milia, alteraciones ungueales o dentarias..

- **Epidermólisis ampollosa de la unión:** los pacientes con EAU generalizada severa (antes Herlitz) tienen tejido de granulación periorificial exuberante desde los primeros días de vida y llanto disfónico a consecuencia de la acumulación de epitelio y tejido de granulación en la laringe. Habitualmente estos pacientes fallecen en la infancia temprana.<sup>15</sup> Los otros subtipos de EAU (generalizada intermedia y localizada) tienen una mejor sobrevida.
- **Epidermólisis ampollosa distrófica:** los pacientes con EADD tienen ampollas que evolucionan a cicatrices atróficas y quistes de milia, tienen poca afección sistémica, aunque en la cavidad oral el daño puede ser tan importante que condicione la anodoncia (**Figuras 6A, 6B, 6C**). Los pacientes con EADR cursan con afección sistémica; estenosis esofágica, constipación crónica, alteraciones de la función renal, cardiomiopatía; estenosis de meato uretral; desnutrición y retraso del crecimiento; pseudosindactilia, que con el tiempo evoluciona a mutilación de los dedos y orfejos y en la vida adulta al desarrollo de carcinoma espinocelular.<sup>15</sup>
- **Epidermólisis ampollosa Kindler:** ocurre por mutaciones en el gen *FERMT1* que codifica la proteína kindlina-1, presente en la piel, el tejido periodontal, el intestino delgado, el colon y el recto;<sup>41</sup> todos estos órganos pueden afectarse en este padecimiento. Las manifestaciones clínicas suelen presentarse desde el nacimiento: se forman ampollas inducidas por traumatismo o exposición solar con predominio en zonas acrales, atrofia cutánea difusa, poiquilodermia temprana en zonas fotoexpuestas, queratodermia palmoplantar difusa y pseudosindactilia.<sup>16,42</sup> La formación de ampollas y la fotosensibilidad pueden mejorar con la edad. Los pacientes tienen mayor



**Figura 8.**

**Herida crónica en un paciente con epidermólisis ampollosa distrófica**

Fuente: archivo clínico del Dr. Juan Alberto Godínez Chaparro.

riesgo de cáncer cutáneo en la edad adulta (carcinoma de células escamosas). La afección de las mucosas comienza durante la adolescencia. La mucosa oral suele ser la más afectada, con gingivitis hemorrágica, enfermedad periodontal y pérdida prematura de los dientes. Otros datos clínicos son: conjuntivitis, ectropión, estenosis esofágica, uretral con fimosis grave y estenosis anal, además de estreñimiento y colitis severa. Las manifestaciones pueden variar desde formas leves a graves.<sup>16,43</sup>

# Manifestaciones clínicas extracutáneas asociadas con la cicatrización

La constante formación de ampollas en la piel y los epitelios de los pacientes con EA incrementa la necesidad de reparar las heridas, sin embargo, este proceso perpetúa la inflamación y resta eficacia a la cicatrización en distintos tejidos. En el **Cuadro 5** se resumen las principales manifestaciones extracutáneas presentes en los diferentes subtipos de EA.

### ***Manifestaciones oculares***

Las principales lesiones oftalmológicas en la EA son: erosiones, ampollas y cicatrices corneales, con formación de pannus, ensanchamiento del limbo corneal, ampollas y erosiones de la conjuntiva, simbléfaron, ampollas y cicatrices en los párpados, ectropión (eversión de los bordes palpebrales, lo que impide que los ojos se cierren por completo) y obstrucción de los conductos lagrimales. Estas lesiones pueden ser agudas o crónicas, en los pacientes con EAS y EADR generalizadas graves.<sup>44</sup>

### ***Manifestaciones respiratorias superiores***

Las erosiones del epitelio respiratorio superior pueden producir disfonía, estridor inspiratorio, ulceraciones, engrosamiento y formación de cicatrices en las cuerdas vocales. También se forman membranas, pseudomembranas, exceso de tejido de granulación, quistes submucosos secundarios a la obstrucción de las glándulas seromucinosas por metaplasia escamosa y estrechamiento o estenosis de las vías respiratorias superiores. Los principales subtipos de EA afectados son: EAS generalizada severa, EAS con distrofia muscular, EAU generalizada severa y EAU generalizada intermedia.<sup>45</sup> El oído está revestido por epitelio adyacente a la piel. En todos los tipos de EA puede presentarse otitis externa crónica. La estenosis del conducto auditivo externo se asocia más con la EADR.<sup>45</sup>

### ***Manifestaciones enterales***

En todos los tipos de EA se forman ampollas bucales que se resuelven con fibrosis y cicatrices, lo que conduce a microstomía, anquiloglosia, alteración de la arquitectura de la cavidad oral, pérdida de las papilas linguales y atrofia de los pliegues palatinos. La hipoplasia del esmalte se acompaña de caries excesivas y anodoncia en todos los tipos de EA.<sup>46</sup> Los traumatismos de las mucosas producen ampollas y erosiones; en los subtipos más severos de EA, se produce estenosis esofágica y malabsorción secundaria. La estenosis se presenta en el tercio superior en 50% de los pacientes. Además, tienen mayor riesgo de broncoaspiración y neumonía.<sup>47</sup> La EAS y EAU pueden acompañarse de atresia piórica. Los tipos más graves de EA pueden cursar con estreñimiento crónico, asociado a impactación fecal o a erosiones, fisuras y estrechamientos anales dolorosos.<sup>47</sup>

### ***Deformidades musculoesqueléticas***

Las ampollas recurrentes en las manos y los pies evolucionan a fusión parcial o sinequias entre las porciones proximales de los espacios interdigitales, a esto se le conoce como pseudosindactilia. En los casos más graves, se pueden fusionar completamente todos los dedos y después se pueden incorporar toda la mano dentro de una estructura queratinácea en forma de capullo. La fase terminal de esta complicación es la deformidad en garras, que se presenta en los subtipos más graves de la EA.<sup>48</sup>

En estos pacientes se forman contracturas musculoesqueléticas en las zonas de flexión. Las contracturas que aparecen en los huecos axilares, inguinales o en la base del cuello pueden estar asociadas a zonas extensas de tejido de granulación exuberante que no cicatriza.<sup>48</sup>

### ***Renal***

La formación crónica de ampollas en el uroepitelio, sobre todo en la unión ureterovesical, conduce a la formación progresiva de cicatrices y estrechamientos que pueden provocar hidronefrosis. Otras causas de lesión renal son la glomerulonefritis por infecciones estreptocóccicas cutáneas y la amiloidosis renal secundaria. Los subtipos de EA que presentan más esta afección son la EADR generalizada severa y EAU con atresia pilórica.<sup>49</sup> En la vejiga se pueden formar hendiduras microscópicas, ampollas macroscópicas, edema, cistitis, reducción de la capacidad, engrosamiento de la pared y extrofia vesical. En la uretra pueden producirse estenosis y divertículos. En algunas mujeres, se fusionan parcialmente los labios vulvares, se estrecha el vestíbulo vaginal y se produce reflujo urinario hacia la vagina y la cavidad uterina. En los hombres, pueden formarse cicatrices en el glande, hipospadias y epispadias.<sup>49</sup>

**Cuadro 5. Resumen de las complicaciones que aparecen en la epidermólisis ampollosa**

Órgano/Sistema	Complicación	Tipo/subtipo de EA
Cavidad oral	Microstomia, anquiloglosia, obliteración de los vestíbulos orales	EADR-gen/sev, EADR-I, EADR-O
	Hipoplasia del esmalte	EAU, EAS-MD
	Múltiples caries	EAD, EAU
Ocular	Erosiones corneales	EADR-gen/sev, EAU-gen/sev, EADR-O, EADR-I, EAU-gen/intermed, EBS-gen/sev, SK
	Blefaritis, cicatrización corneal o formación de <i>pannus</i>	EADR-gen/sev, EADR-I, EAU-gen/sev, EADR-O, EAU-gen/intermed
	Simbléfaron	EAU-LOC, EADR-gen/sev, EADR-I, EAU-gen/sev, EAU gen/intermed
	Ectropión, queratitis por exposición	EAU-gen/sev, EADR-gen/sev, SK
	Disminución de la visión/ceguera	EADR-gen/sev
Oído externo	Estrechamiento del conducto auditivo/hipoacusia conductiva	EADR-I
Nariz	Estrechamiento de la nariz, tejido de granulación	EAU-gen/sev, EAU-gen/intermed, LOC
Tracto gastrointestinal	Atresia pilórica	EAS-AP, EAU-AP
	Estenosis esofágica, formación de membranas	EADR-gen/sev, EADR-I, SK, EADR-O
	Constipación crónica, impactación fecal	EADR-gen/sev, EADR-I, EADR-O, EADD, EAU-gen/sev, EAU-gen/intermed, EAS-gen/sev, EAS-MD
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	EADR, EADD, EAU-gen/sev, EAS-gen/sev, EAS-MD, EAU-AP, EAU-gen/sev
	Fisuras, estenosis anales	EADR-gen/sev, EADR-I, EADR-O, SK
Tracto genitourinario	Estenosis ureterales, estenosis de meato	EAU-gen/sev, EADR-gen/sev, EAU-AP, EAU-gen/intermed, EAU-LOC, SK
	Malformaciones genitourinarias, ureterales/obstrucciones ureterovesicales/ estenosis de la unión, cistitis recurrente	EAS-AP, EAU-AP
	Estenosis/cicatrices vulvares, vaginales	EADR-I, SK
	Falla renal	EADR-gen/sev, EAU-AP, EAU-gen-intermed

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

**Cuadro 5. Continuación. Resumen de las complicaciones que aparecen en la epidermólisis ampollosa**

Tracto respiratorio superior	Estenosis laríngea y traqueal/ Insuficiencia respiratoria aguda	EAU-gen/sev, EAU-LOC, EAS-MD, EAS-acanth, EAS-gen/sev
Musculoesquelético	Osteopenia y osteoporosis	EADR-gen/sev, EADR-O, EAU-gen/ intermed
	Contracturas en flexión de las extremidades	EADR-gen/sev
	Pseudosindactilia/contracturas digitales	EADR-gen/sev, EADR-O, EADR-I, SK
	Distrofia muscular	EAS-MD, EAS-AP
	Anemia multifactorial	EADR-gen/sev, EAU-gen/sev. EAU-AP, EAS-AP, EAU-gen/ intermed, EAS-AR K14, EAS-gen/ sev, EADR-O
Corazón	Cardiomiopatía dilatada	EADR-gen/sev, EAU-gen/intermed, EAS-MD
Endocrino	Pubertad tardía, amenorrea	EADR-gen/sev, EADR-O
Complicaciones sistémicas	Sepsis	EAU-gen/sev, EAU-gen/intermed, EADR-gen/sev, EAS-gen/sev
	Retraso del crecimiento	EAU-gen/sev, EAU-AP, EAS-AP, EADR-gen/sev, EAU-gen/ intermed, EADR-O, EAS-AR K14, EAS-gen/sev, EADR-I

EA: epidermólisis ampollosa. EAS: epidermólisis ampollosa simple. EAU: epidermólisis ampollosa de la unión. EAD: epidermólisis ampollosa distrófica. EADD: epidermólisis ampollosa distrófica dominante. EADR: epidermólisis ampollosa distrófica recesiva. EAS-gen/sev: EAS generalizada severa. EAS-acanth: EAS acantolítica. EAS-MD: EAS con distrofia muscular. EAS-AR K14: EAS autosómica recesiva K14. EAS-AP: EAS con atresia pilórica. EAU-gen/sev: EAU generalizada severa. EAU-gen/intermed: EAU generalizada intermedia. EAU-AP: EAU con atresia pilórica. EAU-LOC: EAU síndrome laringo-ónico-cutáneo. EADR-gen/sev: EADR generalizada severa. EADR-I: EAD recesiva inversa. EADR-O: EAD recesiva generalizada otra. EK: epidermólisis ampollosa Kindler.

Fuente: Fine JD. Otras complicaciones internas. En: Fine JD, Hintner H. Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009.<sup>49</sup>

# Epidermólisis ampollosa y cáncer cutáneo

Una de las complicaciones más graves que aparece en los pacientes con EA es el cáncer cutáneo, sobre todo el carcinoma espinocelular (CEC).<sup>50</sup>

El subtipo de EADR tiene mayor riesgo de desarrollar CEC a partir de los 30 años; algunos de estos pacientes viven hasta los 60 años, 66 % fallece por metástasis de CEC.<sup>50,51</sup> La EADR generalizada grave tiene un riesgo acumulativo de muerte por CEC de 57.2 % a los 35 años y aumenta a 87.3 % a los 45 años de edad.<sup>52</sup>

A pesar de que todos los subtipos de EA tienen fragilidad cutánea y forman ampollas en la piel, solo los subtipos más graves e incapacitantes comprometen de forma contundente el proceso de curación, porque tienen mutaciones en los genes que codifican componentes específicos de la unión dermoepidérmica. En estos pacientes las erosiones y ampollas evolucionan a heridas crónicas con inflamación y fibrosis persistente; responsables de complicaciones como la estenosis esofágica, la deformación de manos y pies y la aparición de los CEC agresivos.<sup>53</sup> Los pacientes con EAU, EADR, y EK tienen mayor riesgo de desarrollar uno o más CEC. En la EADR, los tumores son más agresivos<sup>53,54</sup> con riesgo acumulativo; a los 35 años es de 67.8 y alcanza el 90.1 a los 55 años.<sup>53</sup>

El CEC en pacientes con EADR presenta mutaciones en *TP53*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *CDKN2A*, *HRAS* y *FAT1*,<sup>55</sup> la carga mutacional es más elevada si el tumor aparece a edades más tempranas.

El gen *COL7A1* codifica al colágeno VII, componente principal de las fibrillas de anclaje; su ausencia en los pacientes con EADR puede influir importantemente en el comportamiento del CEC.<sup>53</sup>

APOBEC es una megafamilia de enzimas de aminasas que sustituyen citocinas por uracilos en DNA/RNA celulares o extraños.<sup>56</sup> En condiciones fisiológicas, los cambios de nucleótidos derivados de APOBEC son importantes en la diferenciación de los queratinocitos, el metabolismo de

los lípidos, la inmunidad adaptativa y la defensa antiviral. La disregulación de APOBEC provoca inestabilidad genómica y contribuye al desarrollo de cáncer. Los miembros del APOBEC se sobreexpresan en el CEC de la EADR y otros tipos de cáncer en respuesta a varios factores ambientales como las agresiones cutáneas, el estrés celular y la inflamación dependientes de las lesiones cutáneas.<sup>53,57</sup>

En los pacientes con EADR, la regulación al alza de los miembros APOBEC3A, APOBEC3B y APOBEC3H es particularmente prominente en áreas de daño tisular crónico.<sup>53,58</sup>

Los fibroblastos son células que forman parte del tejido de granulación, elaboran componentes de la MEC y su actividad es fundamental para el mecanismo de cicatrización, contrayendo y remodelando la matriz. Los miofibroblastos representan una subpoblación de fibroblastos con un fenotipo similar al de las células del músculo liso, debido a que expresan  $\alpha$ -actina de músculo liso en su citoesqueleto. Los miofibroblastos contraen las cicatrices; sin embargo, su presencia sostenida contribuye a la fibrosis y cicatrización hipertrófica.<sup>59</sup> Después de la reepitelización, los miofibroblastos se eliminan por apoptosis o se desactivan y se convierten en un linaje celular diferente. El factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) estimula a los fibroblastos para la síntesis de proteínas de la MEC.<sup>60</sup> La activación del TGF- $\beta 1$  depende de la composición y rigidez de la MEC y la interacción con los miofibroblastos.

Los fibroblastos dérmicos de los pacientes con EADR están expuestos continuamente a grandes cantidades de citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios que obligan a los fibroblastos a permanecer en el estado de miofibroblastos, lo que contribuye a la rigidez de la MEC.<sup>53</sup> La fibrosis crea un microambiente tumoral permisivo y favorece la conversión de los fibroblastos de la EADR en células que se asemejan a fibroblastos asociados a carcinoma (CAF), similares a miofibroblastos, pero capaces de promover el desarrollo de cáncer mediante la producción de citocinas, quimiocinas, moléculas de señalización y proteínas de la MEC que sustentan el crecimiento y migración de las células tumorales.<sup>53</sup>

La interleucina 6 (IL-6) se encuentra elevada en la EADR y sus niveles más altos se asocian con mayor extensión y gravedad de la enfermedad. Además de su conocido papel en la fibrosis, esta interleucina media la comunicación cruzada entre los CAF y las células tumorales favoreciendo en el crecimiento y la evolución metastásica de varios tumores epiteliales.<sup>53,61</sup>

Otros factores asociados al desarrollo del CEC en EADR son: la elevación de las proteínas de alta movilidad del grupo 1 HMGB1, la infección microbiana por *S. aureus* y otras bacterias comensales de las heridas cró-

nicas y, posiblemente, algunos miembros del sistema de complemento, como C1r y C1s.<sup>53</sup>

La laminina 332 (LM332) es un importante ligando de adhesión de células epiteliales, se une simultáneamente a receptores de la superficie celular y a componentes de la MEC, como las integrinas  $\alpha 6\beta 4$  y  $\alpha 3\beta 1$ , los sindecanes-1 y -4, el colágeno tipo XVII y el colágeno VII, de esta forma ejerce un papel crítico en la integridad de la piel, favorece la supervivencia, crecimiento y migración de los queratinocitos.<sup>14,53</sup> En el CEC de los pacientes sin EA se ha demostrado la presencia de cadenas específicas de LM332 en el borde de ataque de los carcinomas invasores. Queda por aclarar si este incremento se asocia a un mecanismo de síntesis o procesamiento de la enfermedad.<sup>53</sup> El colágeno XVII aumenta de forma simultánea a su ligando LM332 en los CEC cutáneos. En los pacientes con EAU, la función de laminina 332 y colágeno XVII se encuentra ausente o reducida lo que dificulta la cicatrización. La expresión de LM332 y colágeno tipo XVII se correlacionan con la tumorigénesis de los CEC en población general; aún resta determinar su papel en los CEC de los pacientes con EA.<sup>53</sup>

En la EK, la aparición de CEC se asocia con la radiación UV; la ausencia de kindlina-1 sensibiliza a los queratinocitos al estrés oxidativo y favorece la aparición del CEC.<sup>53</sup>

La detección oportuna del CEC en pacientes con EA es difícil, porque el aspecto de estos tumores es muy similar al de una úlcera crónica típica. En cada visita médica se recomienda retirar las placas hiperqueratósicas persistentes para valorar los cambios cutáneos subyacentes. Los tumores con frecuencia inician en el borde de la úlcera y solo una parte de esta se maligniza, mientras que el resto de la lesión persiste con inflamación y sin formar cicatriz; esta característica clínica permite diagnosticar el CEC tempranamente.<sup>50</sup>

Los CEC en la EA habitualmente son bien diferenciados, tienen alto riesgo de recaída local y de metástasis.<sup>62</sup> La detección temprana permite el manejo quirúrgico adecuado. El diagnóstico temprano de CEC en los pacientes con EADR es un reto, ya que estos pacientes tienen numerosas heridas crónicas y sitios de cicatrices de gran tamaño; por lo tanto, puede ser necesario tomar biopsia de varios sitios. Algunas veces la histopatología es difícil de diferenciar de tejido de granulación.<sup>63</sup> Estos factores contribuyen al retraso en el diagnóstico y por lo tanto a progresión del CEC, lo que empeora el pronóstico de estos pacientes.<sup>53</sup>

El melanoma y el carcinoma basocelular suelen aparecer en la piel intacta de los pacientes con EA y no en zonas con deformidades cicatriciales crónicas o nevos de EA; usualmente, tras la extirpación no recidivan.<sup>50</sup>

# Diagnóstico

### Abordaje diagnóstico

Se recomienda que el estudio de los pacientes con EA sea a través del método de “piel de cebolla”, de esta forma se busca facilitar a los médicos e investigadores el abordaje diagnóstico. En este método, el criterio inicial, de la capa más externa, es el fenotipo del paciente; al avanzar en el abordaje se puede llegar a datos tan particulares y precisos como las características moleculares de la EA. Este método tiene un orden secuencial de estudio:

1. Determinar el principal tipo de EA, esto se realiza con la identificación del nivel en donde se encuentra separada la piel.
2. Las características fenotípicas, en este nivel es importante definir la gravedad de la actividad y distribución de la enfermedad.
3. El modo de herencia.
4. Sitio ultraestructural de separación y los hallazgos asociados.
5. Determinar la proteína objetivo.
6. Gen involucrado y tipo de mutación(es) presente(es) y, cuando sea posible,
7. Determinar la mutación(es) específica(s) y su ubicación.<sup>13</sup>

### Biopsia de piel

De una zona de piel sin ampollas, pero adyacente a los sitios en donde de forma habitual aparecen las ampollas. En los recién nacidos que tienen áreas cutáneas extensas de afección, se recomienda la toma de biopsia en una zona sin ampollas pero que haya sido frotada recientemente; por ejemplo, en la cara interna del brazo por arriba del codo o la parte baja del abdomen.<sup>15</sup> No se recomienda la toma de biopsia en el sitio donde existe una ampolla ya formada, debido a que se puede tergiversar el verdadero plano de escisión.<sup>64</sup>

La forma de tomar la biopsia es la siguiente:

1. Frotar gentilmente la piel en sentido circular, esto puede ser con la goma de un lápiz para que se produzca un eritema leve; se espera que en este sitio se encuentre el plano de separación cutánea sin sufrir otros cambios secundarios.
2. La piel se debe frotar hasta que se empieza a rasgar o a desprender.
3. La muestra se obtiene con un sacabocado del número 4 o 6 mm y se sugiere el retiro de la sutura a la siguiente semana.
4. Una vez obtenida la muestra, esta se debe sumergir en el medio y llevarla al servicio de patología para su procesamiento lo más pronto posible porque cualquier retraso puede asociarse a daño celular tisular irreversible.<sup>15,64</sup>

El medio de transporte necesario para el mapeo con inmunofluorescencia es con solución salina al 0.9%, nitrógeno líquido (para almacenamiento menor a 24 h) o el medio Michael (almacenamiento de 24 horas a 6 semanas).<sup>15</sup>

Una consideración a tener en cuenta cuando se desea valorar los componentes subcelulares, como las fibrillas de anclaje y los hemidesmosomas: es esencial disponer de muestras que contengan porciones de piel no separada.<sup>64</sup>

### Microscopía óptica

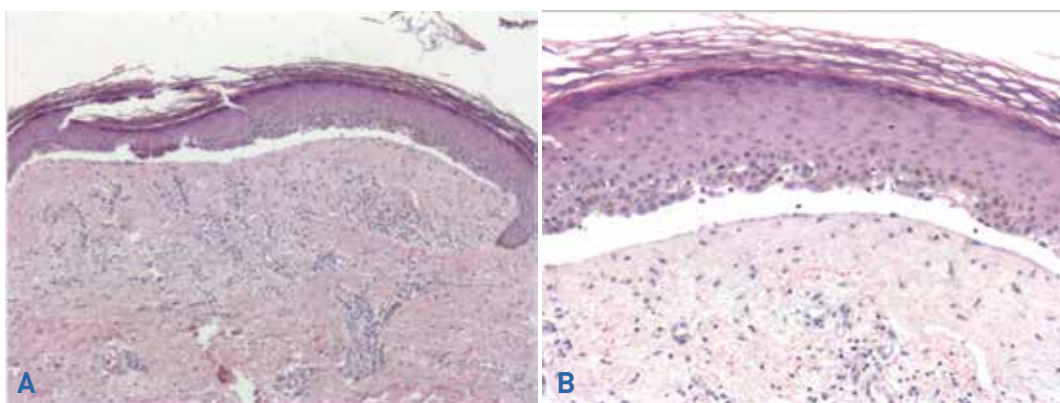
Con el MO podemos observar en las ampollas: las estructuras que integran el techo de la cavidad, la composición de la base ampollosa y el contenido central de dicha ampolla. En la EAS la formación de vesículas y ampollas es por citólisis dentro de la capa basal o por debajo de la capa de células espinosas, por lo tanto, las secciones histológicas muestran disolución focal de los queratinocitos basales o espinosos que provocan la separación epidérmica.<sup>65</sup> En los queratinocitos basales adyacentes a la ampolla se pueden formar vesículas o ampollas. Se pueden observar fragmentos de queratinocitos basales acompañados de la membrana basal, que es positiva a la tinción con PAS.<sup>66</sup> En algunas ocasiones, la separación del tejido puede producirse en una zona tan profunda de la epidermis que en los exámenes de cortes de tejido podría parecer que se trate de una separación subepidérmica y confundirse con las otras variedades de EA.<sup>66</sup> En la EAS con distrofia muscular, las ampollas siempre aparecen en la zona situada justo por encima de los hemidesmosomas.<sup>66</sup> La EAS generalizada grave se asocia con queratodermia palmoplantar y la histología muestra una hiperparaqueratosis compacta con capa granular de espesor variable, además de los cambios citolíticos dentro del queratinocito.<sup>65</sup>

En la EAU la histología muestra un plano de separación formado entre la epidermis y la zona de la membrana basal; con la tinción de PAS se define mejor que la membrana basal permanece en el lado dérmico de la división.<sup>65</sup> Cuando existe atrofia cutánea, la epidermis se encuentra adelgazada y las crestas interpapilares se aplanan.<sup>66</sup>

En cuanto a la EAD, debido a los defectos en las fibrillas de anclaje subepidérmicas, las secciones histológicas muestran a toda la epidermis separada de la dermis (**Figuras 9A y 9B**), la membrana basal es positiva a la tinción con PAS y se observa que esta estructura forma parte del techo de la cavidad de la ampolla.<sup>65</sup> En raras ocasiones se pueden observar eosinófilos en la dermis, cicatrices dérmicas superficiales y quistes miliares.<sup>66</sup>

### Mapeo por inmunofluorescencia

En 1981 Hintner y colaboradores introdujeron el mapeo antigénico por inmunofluorescencia (MIF) como prueba diagnóstica en este grupo de genodermatosis; dicho mapeo utiliza anticuerpos policlonales o monoclonales dirigidos contra alguna de las proteínas específicas que conforman la epidermis y la membrana basal epidérmica. Este método busca identificar el sitio de clivaje y localización de la ampolla al exhibir un antígeno definido.<sup>67</sup> El mapeo antigénico ha servido para clasificar los cuatro tipos de EA y subclasificar todas sus variedades. Hay diversos anticuerpos que reconocen las proteínas estructurales de los queratinocitos o la membrana basal y, de acuerdo con los anticuerpos que se utilicen, esta técnica permi-



**Figura 9A y B.**

En la biopsia de piel, las secciones histológicas muestran a toda la epidermis separada de la dermis con formación de una ampolla subepidérmica. Esta histología corresponde a un caso de una epidermólisis ampollosa distrófica pretibial

Fuente: archivo clínico de la Dra. Sonia Toussaint Caire.

te comprobar la expresión normal, reducción o ausencia de las proteínas estructurales.<sup>68</sup> El MIF es la base para distinguir las proteínas blanco del análisis de mutaciones,<sup>68</sup> ya que permite determinar cuál de los genes que codifica las proteínas estructurales de los queratinocitos o de la membrana basal epidérmica necesita estudiarse.<sup>69</sup>

Los anticuerpos primarios que se utilizan para realizar la técnica de MIF cutánea se muestran en el **Cuadro 6**.<sup>68</sup>

Todos los primeros anticuerpos son de clase IgG, la mayoría de ellos son monoclonales y están desarrollados en ratón. Por lo tanto, el segundo anticuerpo debe estar dirigido hacia el anticuerpo IgG, normalmente conjugado con una partícula de fluorescencia isotiocianato (FITC). La partícula FITC se conjuga con el segundo anticuerpo y produce una señal específica de fluorescencia en un rango de 450 a 490 nm, lo que permite la visualización del anticuerpo específico unido a la proteína en estudio que se desea visualizar en el microscopio de fluorescencia<sup>68</sup> (**Figura 10**).

### Microscopía electrónica

La microscopía electrónica (ME) permite determinar los niveles de separación de la piel en EA. En virtud de los costos asociados, el personal y equipo específico que se requiere para la ME, se aplica con menor frecuencia como primer procedimiento diagnóstico.<sup>70</sup> En el **Cuadro 7** se especifican los hallazgos estructurales y ultraestructurales de los principales tipos y subtipos de EA.

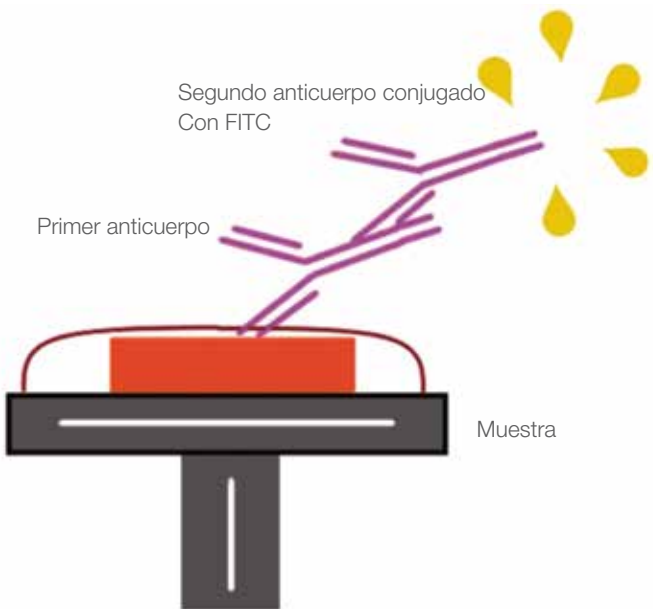
### Análisis mutacional

Los análisis de mutaciones están orientados a investigar genes específicos en las familias con enfermedades hereditarias, como la epidermólisis ampollosa.<sup>71</sup> Cabe recordar que en EA hay heterogeneidad de *locus*, por lo tanto, es necesaria la secuenciación de múltiples genes. En algunos subtipos de EA, particularmente los de EAS, aún no se han identificado las mutaciones, lo que sugiere la posibilidad de que puedan existir otros genes. Uno de los principales propósitos de la obtención del diagnóstico exacto de la EA es otorgar consejería genética que informe a los padres el riesgo genético para futuros hijos y la detección de posibles portadores intrafamiliares.<sup>72</sup>

**Cuadro 6.** Anticuerpos utilizados en inmunofluorescencia para el diagnóstico de epidermólisis ampollosa

Anticuerpo	Hospedero	EB
1er anticuerpo		
Citoqueratina 5	Ratón	EAS
Citoqueratina 14	Ratón	EAS
Colágeno XVII	Ratón	EAU
Plectina	Ratón	EAS, EAU
Integrina $\alpha 6$	Rata	EAS, EAU
Integrina $\beta 4$	Ratón	EAS, EAU
Laminina 332	Ratón	EAU
Colágeno IV	Ratón	-
Colágeno VII	Ratón	EAD
2do anticuerpo		
IgG	Anti-rata	
IgG	Anti-ratón	

Fuente: Cepeda-Valdés R, et al. Mapeo por inmunofluorescencia para el diagnóstico de epidermólisis ampollosa congénita. Actas Dermosifiliogr. 2010.<sup>68</sup>



**Figura 10.**

La microscopía por inmunofluorescencia indirecta sirve para detectar la expresión relativa de un antígeno en muestras de pacientes con epidermólisis ampollosa. Esta técnica se basa en el uso de anticuerpos que se unen de forma específica a proteínas en muestras de tejidos

Fuente: archivo clínico de la Dra. Sonia Toussaint Caire.

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

**Cuadro 7. Hallazgos ultraestructurales en los principales tipos y subtipos de epidermólisis ampollosa**

Tipo de EA	Subtipo de EA	Sitio de separación ultraestructural cutánea	Otros hallazgos ultraestructurales
Epidermólisis ampollosa simple	Suprabasal	EAS superficial	La separación se da entre la interfase de la capa granulosa y la córnea
		EAS acantolítica letal	Retracción perinuclear de los filamentos de la queratina
		EAS deficiencia de placofilina-1	Desmosomas suprabasales disminuidos, retracción perinuclear de los filamentos de queratina
Epidermólisis ampollosa simple	EAS localizada (antes Weber-Cockayne)	Capa basal	La separación puede extenderse a la capa suprabasal
Basal	EAS generalizada grave (antes Dowling-Meara)	Capa basal en el citoplasma subnuclear	Grupos densos de filamentos de queratina (más comúnmente observado dentro de los sitios de lesión de la biopsia)
	EAS autosómica recesiva	Queratinocitos basales	Los filamentos de queratina están ausentes o reducidos dentro de los queratinocitos basales
	EAS con distrofia muscular	Predominantemente en capa basal, arriba del nivel del sitio de unión de los HD	La integración de los filamentos de queratina con los HD se encuentra reducida
	EAS con atresia pilórica	Por debajo de la capa basal, arriba del nivel de los HD	La integración de los filamentos de queratina con los HD se encuentra disminuida
Epidermólisis ampollosa de la unión	EAU generalizada grave (antes Herlitz)	Lámina lúcida	Ausencia o reducción marcada de HD; ausencia de PSBD
	EAU intermedia o localizada (no Herlitz)		Los HD pueden ser normales o disminuidos en tamaño y número

**Cuadro 7. Continuación. Hallazgos ultraestructurales en los principales tipos y subtipos de epidermólisis ampollosa**

	EAU con atresia pilórica		Grupos de hemidesmosomas pequeños a menudo con PSBD atenuada
Epidermólisis ampollosa distrófica	EAD dominante generalizada	Sublámina densa	FA disminuidos o ausentes
	EAD recesiva generalizada grave		FA ausentes o de apariencia rudimentaria
	EADR recesiva otra		FA disminuidos o de apariencia rudimentaria

EA: epidermólisis ampollosa. EAS: epidermólisis ampollosa simple. EAU: epidermólisis ampollosa de la unión. EAD: epidermólisis ampollosa distrófica. FA: fibrillas de anclaje. HD: hemidesmosoma. PSBD: placa sub-basal densa

Fuente: Fine J, 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.<sup>9</sup>

# Tratamiento

Hasta ahora, no existe una cura o tratamiento específico de esta enfermedad, a pesar del desarrollo de diferentes estrategias terapéuticas celulares y moleculares; por lo tanto, el manejo médico se sigue basando en medidas preventivas y tratamiento sintomático de las manifestaciones y complicaciones cutáneas y extracutáneas. El manejo de la EA es multidisciplinario, se enfoca en el cuidado de la piel, manejo de las heridas, tratamiento del prurito y el dolor y diagnóstico precoz del CEC.<sup>73</sup>

El tratamiento de los pacientes con EA debe realizarse en centros hospitalarios de concentración que cuenten con la infraestructura médica operativa y tecnológica necesaria para el manejo de estos pacientes. Lo ideal es que los centros garanticen la continuidad de la atención médica entre la edad pediátrica y la edad adulta.<sup>73</sup>

### **Cuidado del recién nacido y el lactante**

La inmadurez de la piel del recién nacido, principalmente en prematuros afectados por EA, demanda especial atención en la manipulación y el cuidado de la piel. En esta edad, la lesión de la piel y mucosas recurrente predispone a la pérdida de líquidos y electrolitos que puede provocar desequilibrio hidroelectrolítico y deshidratación, además de infecciones cutáneas que condicionan sepsis neonatal potencialmente mortal.<sup>73</sup> Por este motivo, es importante que en los neonatos gravemente afectados esté asegurado un acceso venoso (umbilical o central). A esta edad, es primordial tratar de emitir un diagnóstico o aproximación diagnóstica lo más pronto posible para otorgar una atención multidisciplinaria inmediata y dirigida.

Los miembros del equipo multidisciplinario son el neonatólogo/pediatra, dermatólogo, cirujano plástico, anestesiólogo, patólogo, genetista, psicólogo, trabajador social y enfermera.

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

Para prevenir la formación de ampollas deben adoptarse las siguientes medidas:

- a) El bebé se debe colocar en incubadora solo si es indispensable, por ejemplo, si es prematuro.
- b) Se debe regular la temperatura cuidadosamente, ya que el calor y la humedad reducen el umbral de formación de ampollas.
- c) Para la succión naso u orofaríngea se debe usar un catéter blando y la mínima presión de succión.
- d) El cordón umbilical debe asegurarse con una ligadura, de esta forma se evita el uso de abrazaderas de plástico que froten la piel.
- e) La identificación del paciente debe ser sobre la ropa.
- f) Los electrodos deben ser pequeños, el borde adhesivo debe retrarse y debe asegurarse con un apósito no adhesivo (por ejemplo Mepilex®, Mölnlycke).
- g) Se deben usar sensores de pinza para la oximetría de pulso.
- h) Para la toma de la presión arterial, se recomienda colocar acolchado grueso en el sitio de toma antes de aplicar la presión del brazalete.
- i) No existe contraindicación para la inmunización contra enfermedades infecciosas.<sup>73</sup>

Para el cuidado de la piel en este grupo de pacientes se recomienda:

- 1. Utilizar ropa que tenga un cierre frontal; esta es más fácil de quitar y poner y se debe usar con las costuras por fuera para evitar el roce con la piel.
- 2. Se pueden utilizar pañales desechables; se recomienda que estén forrados con un material suave (por ejemplo, una capa de contacto de silicona suave o espuma como Mepitac®, Mölnlycke) para reducir el roce de la piel con los bordes elásticos. Los pañales con cierres de velcro resultan más seguros, ya que es menos probable que las cintas de sujeción se adhieran a la piel.
- 3. Se debe prestar especial atención cuando se manipula al bebé para evitar la fricción: debe ser amantado en el colchón de la incubadora neonatal; se recomienda levantarlo primero deslizando las manos por debajo del colchón o utilizando una sábana. Para manipular al bebé desnudo el enfermero/cuidador primero deberá girar al bebé, después necesita colocar una mano detrás de su cuello y su cabeza y la otra mano detrás de las nalgas, finalmente deberá dejar que el bebé ruede hacia atrás y luego levantarlo.
- 4. Deben evitarse las cintas adhesivas; para fijar dispositivos como electrodos, catéteres, tubos y sondas se recomienda las cintas de

- fijación de silicona blanda, ya que estas se retiran de forma atraumática (por ejemplo, Mepitac®).
5. Se deben usar eliminadores de adhesivos médicos de silicona (SMAR), como Appeel® (CliniMed) o Niltac®, deben utilizarse para retirar los electrodos, apósitos o ropa adherida a las heridas; si no se dispone de SMAR, un poco de agua y vaselina a partes iguales facilita el retiro atraumático.
  6. Se recomienda el baño con agua tibia o ligeramente caliente, la frecuencia del baño se ajusta a cada paciente; si el lactante presenta lesiones con costra, se deberá utilizar un dermolimpiador a base de emoliente/aceite o un syndet (Synthetic Detergent). Las heridas infectadas deberán tratarse con un antiséptico (por ejemplo: clorhexidina al 0.1 %). Después del baño se sugiere el secado suave.
  7. La limpieza de la zona del pañal debe realizarse con agua y vaselina a partes iguales o con un limpiador a base de emoliente/aceite. Cuando esta zona presenta erosiones superficiales secundarias a la exposición de orina, heces y al efecto oclusivo del pañal, se recomienda el uso de gasas impregnadas de vaselina, la sustitución de esta deberá ser en cada cambio del pañal; también se pueden utilizar un apósito de silicona blanda (por ejemplo, Mepitel®) o gasas impregnadas de hidrogel (por ejemplo, Intrasite® Conformable, Smith & Nephew). En las lesiones más exudativas, se recomienda el uso de un antiséptico y espumas de silicona (por ejemplo: Mepilex® o Mepilex®Transfer).
  8. La aplasia cutis congénita y las ampollas que afectan a las manos y los pies o el desprendimiento cutáneo digital después del parto requieren un vendaje específico para evitar la fusión temprana de los dedos. La separación debe realizarse utilizando apósitos fácilmente modelables, como espumas de silicona blandas (por ejemplo, Mepilex® o Mepilex Lite®), que se cortan en tiras. Si no se dispone de apósitos avanzados, se pueden utilizar gasas impregnadas de vaselina que también deben cortarse en tiras finas. Es de suma importancia mantener el primer dedo extendido y separado del resto de la mano.<sup>73</sup>

En cuanto a la alimentación, se sugiere la lactancia materna en los neonatos menos afectados; se puede utilizar y aplicar vaselina en el pezón y en el pecho de la madre y en zonas de la cara y los labios del bebé para reducir la fricción. Se puede aplicar vaselina en los labios del recién nacido para evitar que se peguen al pezón. Si se dificulta la alimentación,

se puede agrandar el orificio del pezón o crear otros orificios adicionales para facilitar la succión. Un alimentador Haberman reduce el esfuerzo de succión y su tetina larga evita traumatismos nasales. Algunos bebés pueden requerir alimentación por sonda nasogástrica; se recomienda el uso de un pequeño tubo de poliuretano blando. Es importante tener presente que algunos neonatos y lactantes necesitan recibir suplementos para mejorar el estado nutricional porque tienen mucho gasto energético por la reparación continua de la piel.<sup>73</sup>

El paciente podrá egresar del hospital cuando sus condiciones de salud sean estables y los papás se encuentren adecuadamente adiestrados para el manejo de la epidermólisis ampollosa. En los subtipos graves de EA, se recomienda una consulta de seguimiento a la siguiente semana o 2 semanas después, donde se realizará la evaluación médica completa y se continuará con la educación terapéutica para los padres. Si el cuidado del paciente fue bueno, se puede dar la siguiente cita al mes, luego cada 3 meses durante la infancia. En los subtipos de EA leve las visitas de seguimiento serán cada 3 a 6 meses.<sup>73</sup>

### **Cuidado del niño y el adulto**

Conforme avanza la vida de estos pacientes se enfrentan a diferentes problemas y complicaciones, principalmente los subtipos graves: heridas crónicas, riesgo de infección, alteración en el proceso de cicatrización, dolor crónico, prurito crónico, anemia y desnutrición secundarias a enfermedades bucales, afección gastrointestinal y sangrado crónico de las heridas, riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo, problemas psicológicos asociados con su enfermedad y reducción del cumplimiento terapéutico por parte del cuidador o el paciente.<sup>73</sup>

Después de la infancia, los pacientes de EA con un espectro leve generalmente son vistos por el especialista una vez al año, pero los subtipos más generalizados se deben revisar al menos dos veces al año. Es necesario acudir a visitas de seguimiento más frecuentes cuando se quiere acelerar la cicatrización de heridas y diagnosticar oportunamente CEC. Durante la revisión médica es necesario explorar todo el cuerpo, incluyendo piel cabelluda, oído externo, cavidad oral, fosas nasales y área genital/perianal. La monitorización paraclínica de las variantes graves durante la visita de seguimiento incluye: biometría hemática completa, electrolitos séricos, albúmina, hierro, ferritina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, pruebas de funcionamiento hepático, urea, creatinina y, si es necesario, zinc, selenio, ácido fólico y vitaminas.

Si las heridas presentan datos de infección, se sugiere la toma de cultivo con un hisopo y, si hay datos de sepsis, toma de hemocultivos.<sup>73</sup> Dentro de la consulta se deberá corroborar que el cuadro de vacunación para enfermedades infecciosas esté al corriente para la edad.

En el cuidado de la piel se recomienda lo siguiente:

1. Aplicar analgesia adecuada antes de cualquier procedimiento (baño o vendaje de las lesiones).
2. Se recomienda el uso de un dermolimpiador a base de emolientes/aceites para las zonas que estén xeróticas, hiperqueratósicas o con presencia de costras. Para las lesiones que tengan una evolución prolongada o se encuentren colonizadas/infectadas se recomienda un limpiador antiséptico suave, por ejemplo, clorhexidina 0.1% o polihexanida, hipoclorito de sodio 5 a 10 ml en 5 L de agua o ácido acético  $\leq 0.25\%$ .
3. La frecuencia de los baños depende del tipo de apósito que se utilice y las características de la lesión. En caso de heridas infectadas o apósitos que se adhieran a la herida, el baño debe realizarse cada 2 días. Cuando se emplean apósitos avanzados, el baño puede retrasarse hasta una vez a la semana.
4. Cuando aparece una ampolla nueva, ésta deberá ser atravesada con una aguja estéril de gran calibre o una hoja de bisturí y permitir su drenaje; se aconseja dejar el techo de la ampolla en su sitio para facilitar la reepitelización, reducir el dolor y la infección.
5. Se recomienda el uso diario de emolientes varias veces al día en la piel xerótica; esta práctica también ayudará a reducir la producción de ampollas, el prurito y el dolor.
6. El uso de fotoprotector solar es recomendado en todos los subtipos de EA y obligatorio en los casos de SK ya que estos pacientes cursan con fotosensibilidad.
7. En las zonas con queratodermia palmoplantar o hiperqueratosis es útil el uso de queratolíticos, como ácido salicílico, urea o lactato de amonio. El dermatólogo decidirá la concentración y el ritmo de aplicación, de acuerdo con las características clínicas que observe en la lesión, sin olvidar usarlos con precaución en pacientes pediátricos.
8. La hiperhidrosis es un síntoma frecuente en pacientes con EAS, su tratamiento es importante para reducir la formación de ampollas y la comezón; una opción terapéutica barata y fácilmente disponible es la harina de maíz; sin embargo, se pueden utilizar otros polvos absorbentes, como Zeasorb®; otra opción es la iontoforesis. En la hiperhidrosis plantar se pueden utilizar los calcetines de plata o

Dermasilk que mantienen los pies secos, proporcionan una acción antifricción y reducen el sobrecrecimiento bacteriano. Cuando la hiperhidrosis es grave, es posible considerar la aplicación de toxina botulínica.

9. Los nevos de EA deberán valorarse en la consulta de rutina por clínica y dermatoscopia. Aunque se ha informado un riesgo bajo de melanoma, se recomienda que las lesiones melanocíticas atípicas que experimenten cambios morfológicos significativos sean biopsiadas.
10. Para el tratamiento de las mucosas será necesario la intervención del estomatólogo pediatra (cavidad oral) y el oftalmólogo (conjuntiva oftálmica). En los subtipos graves, es necesario mantener lubricada la conjuntiva con lanolina y colirios y geles sin conservantes. También estos pacientes deberán lubricar la mucosa nasal con una pomada que contenga vitamina E o vaselina pura.<sup>73</sup>

### Cuidados de las heridas en epidermólisis ampollosa

#### *Evaluación de la herida*

La evaluación de la herida debe considerar la topografía, su morfología -que incluye el tamaño (área, volumen y datos de socavamiento o fístulas)-, las características del lecho de la herida, presencia de exudado (cantidad, color, consistencia y olor) y la descripción de los bordes de la herida con sus componentes perilesionales. La evaluación cuidadosa del lecho de la herida es un parámetro fundamental que indica el progreso de la cicatrización. En el lecho de la herida se encuentra tejido de granulación, que le da un aspecto rojo, rosado y granular; este tejido puede sangrar con facilidad. Varios subtipos de EA presentan hipergranulación, condición que es muy inestable e indica exceso de humedad o inflamación crónica de la herida. Cuando el tejido de granulación es friable, sangran-te o con bolsas sugiere infección. También en el lecho puede aparecer fibrina, que es un tejido de color amarillo y consiste en proteína fibrilar con la capacidad de formar redes tridimensionales. Otro tejido que puede formarse dentro del lecho es el esfacelo, de color amarillo opaco friable, de consistencia “chiclosa” y está compuesto por células muertas y detritos celulares que se adhieren al lecho de la herida y no se remueve con facilidad; es importante el desbridamiento de este material para permitir que el proceso de cicatrización continúe. Finalmente, cuando hay tejido necrótico se forma una escara; es indispensable su remoción para realizar la evaluación del lecho de la herida.<sup>74</sup> La epitelización de los bordes de

la herida se valora con la disminución en su tamaño; el tejido es de color rosa, casi blanco aperlado.<sup>74</sup>

### ***Limpieza de la herida***

La mayor parte de las heridas en la EA se encuentran cubiertas con apósitos y vendajes. Cuando se realice la limpieza de las lesiones, primero deberán ser removidos las capas externas de gasas y vendajes con tijeras. Las heridas deben limpiarse con soluciones de baja o nula toxicidad y que no provoquen irritación y ardor en los pacientes. La limpieza de la herida consiste en el arrastre de microorganismos y células muertas; basta enjuagar la herida con agua limpia o solución salina, principalmente las que se encuentran en la fase proliferativa ya que mientras menos sustancias extrañas e irritantes se apliquen a la herida, mejor será el desarrollo del proceso de cicatrización.<sup>74</sup> El retiro de apósitos puede realizarse con los mismos líquidos y el proceso puede ser menos traumático durante el baño. Una vez que se ha retirado el apósito que cubre a la herida, se puede colocar una gasa con solución para hidratar la superficie de la herida; este apósito se puede cambiar cada 30 a 60 segundos para completar el proceso de limpieza. La irrigación de la lesión puede ser un procedimiento violento para zonas de piel muy frágil o lesiones muy cruentas en los pacientes con EA. Al finalizar el aseo, se podrán aplicar diferentes antisépticos o apósitos avanzados que se abordarán más adelante.<sup>75</sup>

### ***Tratamiento local de las heridas***

El manejo de las heridas de los pacientes con los subtipos de EAS leves solo amerita las medidas de prevención, el aseo de las heridas y la punción de las ampollas para evitar la propagación de las lesiones, algunas veces se pueden beneficiar de tratamientos tópicos locales.

El tratamiento local de cualquier herida debe fomentar que el proceso de cicatrización se desarrolle sin dificultades y, en lo posible, acelerar su evolución. Se espera que los tratamientos locales otorguen las condiciones óptimas de humedad, temperatura, pH e intercambio gaseoso; al mismo tiempo, debe de prevenir el daño perilesional por el exceso de exudado. Los apósitos están compuestos por biomateriales que imitan algunas de las funciones de la MEC. El uso de apósitos se centra en cinco principales funciones: limpiar la herida, desbridar el tejido desvitalizado, manejar las infecciones asociadas, mantener el balance de humedad del medio de la herida y servir como soporte para la reepitelización.<sup>76</sup> Se ha mejorado el uso de los apósitos con la adición de funciones biológicas como agentes debridantes o antimicrobianas.<sup>76</sup> El apósito ideal para la EA debe ser an-

tiadherente y atraumático, favorecer un lecho sano de la herida, reducir el dolor, estar disponible en varios tamaños para adecuarse a la zona que debe cubrir, acelerar la velocidad de reepitelización y ser barato.<sup>22</sup>

Los apósitos tradicionales como la gasa se utilizan para proteger la herida de las condiciones del ambiente, absorber el exudado, realizar asepsia y preparar la piel para aplicar medicamentos u otros apósitos.<sup>76</sup> En pacientes con EA pueden quedar adheridos a las heridas y su remoción puede ser traumática provocando dolor y discomfort a pesar de realizar el retiro durante el baño; estos apósitos limitan el proceso de cicatrización y aumentan el riesgo de infección por lo que el tiempo de cicatrización es más lento que cuando se utilizan apósitos avanzados.<sup>76</sup>

Los apósitos avanzados cumplen funciones biológicas, mantienen un ambiente húmedo en el sitio de la herida y aceleran el proceso de cicatrización debido a que incrementan la migración de células epiteliales a los márgenes de la herida. Otras propiedades por las que se le considera a un apósito como avanzado son su actividad desbridante, la baja adherencia, la protección a traumas, los bajos recambios del apósito, la absorción del exceso de exudado y el ser permeable, lo que favorece un intercambio gaseoso adecuado.<sup>76</sup>

Las heridas comúnmente se cubren con apósitos; la elección de los apósitos varía según el tipo y el lugar de la lesión. En los pacientes con EA, el uso de apósitos avanzados retrasa la frecuencia del cambio, el dolor, la manipulación, la formación de nuevas ampollas y las infecciones. Se prefiere que los apósitos sean adherentes. El desbridamiento de las heridas es importante para acelerar el proceso de cicatrización y prevenir infecciones, algunos apósitos como hidrogeles, membranas poliméricas e hidrofibras son útiles en estos casos. Si la lesión presenta sitios necróticos, es necesario el desbridamiento mecánico de preferencia en una sala de quirófano y con analgesia.<sup>73</sup>

Cuando las heridas son secas o ligeramente exudativas se recomienda el uso de: apósitos de silicona blanda no adhesiva o apósitos lípido-coloides, como Mepitel®, Adaptic® touch (Systagenix), Urgotul® (Urgo Medical), Silflex® (Advancis Medical; espumas finas de silicona blanda de poliuretano (Mepilex® Lite); e hidrogeles (por ejemplo: Intrasite® Conformable). Los apósitos de hidrogel deben cambiarse diario o tan pronto como se sequen. Los otros tipos de apósitos se pueden cambiar cada 3 a 4 días **(Cuadro 8)**.<sup>73</sup>

Las heridas que exudan mucho presentan un alto riesgo de infección y ameritan apósitos específicos, como los de hidrofibra (ejemplo: Aquacel®, Convatec), apósito de espuma de silicona blanda con superabsorbentes

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

(por ejemplo: Cutimed® Siltec, BSNmedical) que sean capaces de absorber exudados muy abundantes, espuma de silicona suave (por ejemplo:

**Cuadro 8. Apósitos para el manejo de las heridas en la epidermólisis ampollosa**

	Marca	Fabricante	Indicación	Comentarios
Apósito tradicional				
Gasa simple	Varios	Varios	Realizar asepsia Apósito secundario (proteger la herida de las condiciones del ambiente)	Al retirarse produce dolor y trauma de la herida Favorece las infecciones cruzadas y deshidratación de la herida
Apósito avanzado				
De Interfaz de contcto:	Mepitel	Mölnlycke Healthcare	Interfase de contacto:	Sensibilidad a la silicona
-Primario de silicona blanda	Silflex	Advancis Medical	apósito primario para poder utilizar otros apósitos que podrían adherirse	Tiempo de uso:3-4 días
-Lípido-coloide flexible	Urgotul	Urgo	Heridas sin exudado o húmedas No se adhiere al lecho Minimiza el dolor durante el cambio de apósito	
Espuma	Allevyn Urgocell	Smith & Nephew Urgo	Absorción Protección	Tiempo de uso: 3-4 días
Espuma/ espuma silicona blanda	Mepilex/Mepilex Lite/Mepilex Transfer	Mölnlycke Healthcare	Absorben exudado/ eliminan el exceso de exudado Protección No se adhieren al lecho	Puede necesitar apósito primario Tiempo de uso: 3-4 días

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

**Cuadro 8. Continuación. Apósitos para el manejo de las heridas en la epidermólisis ampollosa**

Hidrogel	Intrasite Conformable  Curagel	Smith & Nephew Covidien	Enfriamiento Reducción del dolor Heridas secas/ exudado escaso Agrega humedad a las heridas	Puede macerar la piel perilesional Requiere de un apósito secundario Cambio diario o cuando esté seco
Bordeado (isla)	Mepilex Border/ Border Lite Allevyn Gentle Border Urgotul Duo Border	Mölnlycke Healthcare Smith & Nephew Urgo	Protección Heridas aisladas Borde de adhesivo	Podría requerir removedor de adhesivo para evitar pelar la piel Tiempo de uso: 3-4 días
Celulosa biosintética	SuprasorbX	Activa	Enfriamiento Reducción del dolor	Cambio de acuerdo con la condición de la herida
Hidrofibra	Aquacel	Convatec	Heridas muy húmedas No se adhiere al lecho Impermeable al agua y las bacterias	Tiempo de uso: 3-4 días
Polimérico multifuncional	PolyMem	Ferris	Heridas crónicas Colonización/ Infección	El cambio de apósito depende del nivel de exudado

Fuente: Lanschuetzer CM. Curación de las heridas. Springer-Verlag Wien; 2009.<sup>22</sup>

Lozano A, Contreras J. Control del exudado. Apósitos. En: Contreras J. Abordaje y manejo de las heridas. México, Intersistemas Editores; 2013: 123-137.<sup>77</sup>

Mepilex®, Mepilex® Transfer y Advazorb Silflo®) y membranas poliméricas (por ejemplo: PolyMem®, Ferris Mfg. Corp.). El Mepilex® Transfer necesita un apósito secundario para absorber los exudados (**Cuadro 8**).<sup>73</sup>

La elección del apósito también depende del sitio afectado, por ejemplo: en las zonas de pliegues se recomienda el uso de apósitos flexibles con materiales cuyos bordes sean suaves y de fácil adaptación, como Mepilex® Border, Alleyvn® Gentle Border (Smith & Nephew); el inconveniente de estos materiales es que pueden ser demasiado pegajosos y se necesitará colocar primero una capa de contacto para proteger a la piel frágil.<sup>73</sup>

Es importante evaluar la tasa de curación de las lesiones; una reducción del tamaño de la herida del 20 al 40 % en 2 a 4 semanas es un predictor confiable de una cicatrización a las 12 semanas.<sup>74</sup> Si una herida no se ha curado al ritmo esperado, puede que esté estancada y necesite terapias más avanzadas (productos celulares o acelulares).<sup>75</sup>

Cuando a pesar de todas las medidas terapéuticas anteriormente citadas no se consigue la curación de la herida, se deberá excluir la presencia de un carcinoma epidermoide cutáneo. Una vez excluida esta complicación, se sugiere el uso de apósitos celulares; este tipo de material se emplea para ayudar a cicatrizar heridas refractarias (por ejemplo: Apligraf (Organogenesis Inc., Canton, MA, EE.UU., OrCel [Ortec]). También se ha utilizado para las lesiones recalcitrantes piel de donantes fallecidos y xenoinjertos (por ejemplo: Oasis [Health-point, Fort Worth, TX, EE.UU.]) como apósitos temporales para intentar y favorecer la cicatrización.<sup>22</sup>

Los pacientes con EA y heridas crónicas que tengan una alta sospecha de un CEC o neoplasia cutánea, principalmente los subtipos con EADR, deberán someterse a la toma de biopsia(s) para el estudio histológico en todas las zonas de destrucción de la piel clínicamente sospechosas o en aquellas que no curan después de haber realizado todas las medidas terapéuticas disponibles.<sup>22</sup>

Unas consideraciones finales a tener en cuenta en el manejo de las heridas son: a) la hiperqueratosis y las costras deben eliminarse regularmente por medio de descostrantes y aplicando de forma regular emolientes; si a pesar de las medidas es difícil el retiro de este material, entonces se deberá sospechar un CEC cutáneo; b) si en el lecho de la herida el tejido de granulación es exuberante (hipergranulación), se puede administrar un curso corto de esteroides tópicos; c) en algunas ocasiones, para que el retiro de los apósitos no sea traumático, se recomienda su remojo prolongado con agua limpia o solución salina antes del retiro; d) en los pacientes con EADR el vendaje de los dedos de las manos y los pies debe ser regular desde el periodo neonatal para retrasar la fusión de los dedos y la pseu-

dosindactilia; e) para evitar el deslizamiento de los apósitos y vendajes, lo que podría provocar un mayor traumatismo, se recomienda el uso de vendas tubulares como Elastomul®, Tubifast® o Self-fix®; estos materiales ayudan a retener el vendaje y los apósitos; y f) deben evitarse los vendajes apretados, ya que pueden inducir ampollas por el roce de la piel.<sup>73</sup>

### ***Manejo de las heridas infectadas***

Todas las heridas están colonizadas por bacterias y la infección se produce cuando la carga bacteriana y la virulencia superan la capacidad del sistema inmunitario del paciente para resistir la invasión.<sup>75</sup> Una herida se encuentra colonizada/infectada cuando presenta los siguientes datos clínicos: duración prolongada de la lesión (varias semanas), extensión reciente de la herida, aumento en la cantidad de exudado, el lecho de la herida presenta detritos celulares, el tejido es frágil con mal olor y los márgenes de la herida, además de la piel circundante, se encuentran con edema, eritema y aumento de la temperatura, comparado con la piel sana. Si aparecen los datos clínicos antes mencionados, se recomienda lavar la herida con solución fisiológica y tomar cultivo de la lesión.<sup>73</sup>

Si una herida esta colonizada y tiene riesgo de infectarse, se recomienda el uso de crema de peróxido de hidrógeno estabilizado con lípidos (Crystacide®). Algunos países utilizan una solución acuosa de eosina al 2 % con el fin de reducir el exudado, pero se debe tener presente que esta sustancia no cuenta con propiedades antisépticas. En otros países, la miel de grado médico en pomadas (por ejemplo: Mesitran S®, Medloc) o apósitos (por ejemplo: Algivon®, Advancis Medical; Medihoney®, Derma Sciences) están disponibles y se utilizan para reducir el riesgo de infección y promover el desbridamiento de la herida.<sup>73</sup>

La herida infectada se debe limpiar con antisépticos suaves, como clorhexidina al 0.1 % o polihexanida, hipoclorito de sodio a una concentración de 5 a 10 ml en 5 litros de agua, o ácido acético al  $\leq 0.25$  % durante 15 a 20 minutos/día. En el lecho de la herida se puede aplicar cremas que contienen plata (por ejemplo, sulfadiazina de plata) o apósitos (por ejemplo, Mepilex®AG; Urgotul®silver/SSD; PolyMem®silver, Aquacel®Ag). Cuando sea una herida con una superficie muy extensa y se apliquen estos productos con plata por un tiempo prolongado, se recomienda comprobar los niveles plasmáticos de plata debido al riesgo de absorción y toxicidad ya conocida. En los niños, el uso de productos que contengan plata debe ser limitado a pequeñas superficies y tiempos controlados. Por otro lado, si se sospecha que la infección es provocada por *Pseudomonas* spp. el

aseo se puede realizar con ácido acético diluido entre 0.25 y 1 %; su uso se sugiere porque modifica el pH de la herida haciéndola más ácida y así inhibe el crecimiento de estos gérmenes.<sup>77</sup> Se recomienda que los apósitos de las heridas infectadas se cambien todos los días.<sup>73</sup>

La administración de un antibiótico tópico o sistémico se restringe para las heridas críticamente colonizadas e infectadas. Se recomienda el uso de un antibiótico tópico como la mupirocina al 2 % o el ácido fusídico en las heridas de menor diámetro y más localizadas, se utilizan por periodos cortos y se rotan para evitar resistencias y sensibilizaciones; la retapamulina se reserva como antibiótico tópico de segunda línea en heridas con bacterias grampositivas resistentes. Cuando existen múltiples lesiones infectadas se prefiere utilizar un antibiótico sistémico y dirigir el espectro del antibiótico de acuerdo al resultado del cultivo. Se puede iniciar de forma empírica antibióticos sistémicos de primera línea dirigidos contra bacterias grampositivas (*S. aureus*) como penicilinas, cefalosporinas y macrólidos. Es importante no retrasar el inicio de antibiótico sistémico en lactantes y pacientes desnutridos.<sup>73</sup>

Algunos antimicrobianos ejercen una acción antimicrobiana y antiinflamatoria que favorece más el cierre de las heridas. En los lactantes, la eritromicina es un agente razonable por sus efectos antiinflamatorios y antibacterianos; el trimetoprim (TMP) es una alternativa adecuada a partir de los 6 meses de edad. Las tetraciclinas deben reservarse para los niños mayores después de la aparición de los dientes permanentes.<sup>75</sup> Existe un estudio canadiense en pacientes con EADR que sugiere el uso de dosis bajas de TMP (4 mg/kg/día) administrado a largo plazo (2 a 3 meses de duración) puede disminuir la gravedad de la herida.<sup>78</sup>

### **Otras opciones terapéuticas**

**Fenitoína:** también conocida como difenilhidantoína, es un fármaco anticonvulsivante. En dermatología se ha utilizado para el manejo de las úlceras, de la epidermólisis ampollosa y de algunos procesos inflamatorios.<sup>22</sup> Parece que su mecanismo de acción es su capacidad de inhibir la colagenasa, lo que estabiliza las fibrillas de colágeno y controla el proceso de formación de nuevas ampollas durante largo tiempo;<sup>79,80</sup> se pueden beneficiar más de su uso los subtipos graves de EADR. Además, se ha observado que los pacientes tratados con fenitoína tienen una menor liberación de mediadores inflamatorios.<sup>79</sup> En consecuencia, la administración de fenitoína en pacientes con EA se considera potencialmente beneficiosa y se ha utilizado en el pasado. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/día y puede dividirse en dos tomas e incrementar la dosis hasta alcanzar la

respuesta terapéutica esperada (10 mg/kg/día); con estas dosis, se espera conseguir un nivel sérico mínimo de 8 mg/l aunque con la administración oral se alcanzan los niveles séricos de 13 a 25 mg/l a las 3 semanas.<sup>79</sup> Este tratamiento se debe combinar con otras modalidades terapéuticas estándar para lograr un mayor control del proceso ampollosa.<sup>80</sup> No se debe olvidar los efectos secundarios de este fármaco, como la hiperplasia gingival, la deformación de la cara, hirsutismo y la asociación con farmacodermias. En un estudio que realizó la Epidermolysis Bullosa Study Group no se observó eficacia de la fenitoína en el tratamiento de la epidermólisis bullosa distrófica, probablemente esto se deba al sesgo en la selección y reclutamiento de los pacientes.<sup>81</sup> Por todos estos datos, el uso de fenitoína en pacientes con EA sigue siendo controvertido.

**Otros fármacos sistémicos:** no hay otro tratamiento sistémico que hasta ahora demuestre ser eficaz para controlar la formación de ampollas en pacientes con EA. Los corticoesteroides sistémicos se deben evitar por el riesgo de complicaciones y retrasan el proceso de cicatrización. Otros agentes sistémicos probados en pequeñas series de casos incluyen a las tetraciclinas, como la minociclina, vitamina E, ciclosporina y retinoides sistémicos; los estudios no aportan datos concluyentes y aún está por definirse si el uso de fármacos sistémicos que modulan la fibrosis pueden tener un papel terapéutico en los subtipos graves de EA.<sup>11,14</sup>

**Timosina  $\beta$ 4:** se cree que su aplicación tópica potencia la curación de las heridas en los pacientes con EA ya que favorece la migración y adherencia de los queratinocitos en las heridas o la regulación positiva de una o más proteínas de la matriz extracelular que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la unión dermoepidérmica. Aún está por definirse su uso y aplicación en pacientes con EA a través de un ensayo clínico controlado.<sup>22, 82</sup>

**Terapias experimentales:** los avances científicos de los últimos años hacen que varias estrategias terapéuticas para el tratamiento de la EA parezcan prometedoras. La terapia génica tiene dos enfoques, *ex vivo* e *in vivo*. La terapia génica *ex vivo* gira en torno al uso de células cultivadas, como los queratinocitos obtenidos de los individuos afectados, en las que se transduce el gen corregido. Una vez propagadas en cultivo para expresar el gen que está defectuoso en los pacientes, se injertan dichos queratinocitos en el área afectada. La terapia génica *in vivo* utiliza la introducción del transgén directamente en el tejido objetivo. El objetivo es introducir un alelo normal en las células somáticas que sustituya a uno de los dos alelos mutantes en las formas recesivas de EA. En las formas autosómicas

dominantes, el objetivo es inactivar la acción del alelo mutante en lugar de introducir el alelo normal.<sup>11</sup>

Otras líneas de investigación que se están desarrollando son:

1. Terapias celulares, como la inyección intradérmica de fibroblastos para mejorar la adhesión dermoepidérmica, trasplante de médula ósea o las infusiones intravenosas con células madre estromales mesenquimales de la médula ósea.
2. Terapias proteicas, como utilizar la inyección de colágeno VII recombinante intravenoso o intradérmico en los sitios afectados.
3. Oligonucleótidos en antisentido: el fundamento es que el tratamiento de las células con oligonucleótidos en antisentido puede conducir a la omisión de los exones mutados a nivel del ARN, y así restaurar la síntesis de una proteína casi normal que carece de un pequeño fragmento codificado por el exón eliminado; en el contexto de la EA, el gen del colágeno VII y su enfermedad es de especial interés para esta línea de investigación.
4. Terapias tópicas, como la diacereína, un compuesto antiinflamatorio aislado de la raíz de ruibarbo, que puede aumentar la estabilidad de la piel en la EAS. Otro compuesto tópico es un oleogel a base de betulina, derivado de la corteza del abedul; este compuesto de forma experimental puede mejorar la diferenciación de los queratinocitos, promueve la reepitelización y mejora la cicatrización de las heridas. Un último compuesto tópico, el sirolimus al 2 %, busca regular a la baja la expresión de las queratinas mutadas y, por tanto, mejorar las ampollas y la hiperqueratosis.
5. Terapias sistémicas que utilizan el enfoque de la inflamación desempeñan un papel importante en la EA.<sup>83</sup>

### Manejo y control del prurito

El prurito es un síntoma muy común en la EA y ocurre cuando los pacientes tienen la piel seca, atrófica o con lesiones verrugosas en la fase tardía de la cicatrización de las heridas, o puede resultar durante la curación de las heridas por la exposición al agua, estrés; calor y cambios de humedad del medio ambiente y después de la sensibilización al tratamiento tópico.<sup>73,84</sup> En algunos pacientes no es posible identificar una etiología asociada con la aparición del prurito. Este síntoma en los pacientes con EA es crónico, grave, muy molesto, y suele no responder a los tratamientos convencionales, por tal motivo, es de los síntomas menos controlados.<sup>3</sup> El prurito tiene predominio nocturno y puede disminuir la calidad del sueño;<sup>84</sup> resulta muy problemático en pacientes con EAD y en la EAS generalizada severa. Existe un subtipo raro de EAD, la EADR pruriginosa y, como

su nombre lo indica, presenta prurito intenso, incesante, que está presente desde la infancia y dura hasta la edad adulta. El principal inconveniente de este síntoma es que al provocar el rascado, los pacientes se generan nuevas ampollas que son más susceptibles de infectarse.<sup>73</sup> En el **Cuadro 9** se mencionan las principales medidas generales para evitar el prurito y las opciones terapéuticas recomendadas para aminorarlo.<sup>85</sup>

### Manejo y control del dolor

El dolor en la EA es un síntoma que aparece desde el nacimiento y su manejo se debe planificar con un enfoque personalizado para cada paciente considerando el subtipo de EA que padezca y los diferentes tipos de dolor que puede experimentar cada paciente. Se debe evaluar la eficacia del tratamiento de forma regular. El dolor puede estar relacionado con las actividades cotidianas, como bañarse, vestirse, jugar, entre otras; además, aparecen otros tipos de dolor asociados con manejos específicos, como las curaciones, tratamientos quirúrgicos, etcétera.<sup>73,86</sup> El dolor de los pacientes con EA también puede estar relacionado con el grado de pérdida de la superficie cutánea que tengan, así como con la profundidad de las lesiones, en mayor medida cuando estas heridas tienen una evolución crónica.<sup>87</sup> La ansiedad y el dolor psicológico contribuyen a agravar el dolor orgánico de los pacientes.

El dolor se divide en agudo y crónico. El dolor agudo se puede asociar con las lesiones de reciente aparición y a los sitios de mucosas, como la córnea, la cavidad oral, esófago, ano, laringe y tráquea. El dolor crónico se asocia con lesiones preexistentes que tardan en cicatrizar, lesiones infectadas, procesos inflamatorios, dolor neuropático, estreñimiento crónico, las contracturas y dolor articular.<sup>73,87</sup> También se provoca el dolor secundario a las intervenciones, como las curaciones con cambios de apósitos, los baños, las revisiones médicas, las curaciones hospitalarias, entre otras. En el **Cuadro 10** se resumen las principales recomendaciones para el manejo del dolor en la EA. Las condiciones generales del paciente y su estado nutricional afectan directamente la gravedad del dolor crónico.<sup>73</sup>

Además de las estrategias farmacológicas y el manejo psicológico, la prevención del dolor desempeña un papel importante en el tratamiento. Dentro de las maniobras preventivas están: el tener una buena técnica en el cambio de vendajes, el uso de apósitos atraumáticos antiadherentes y su retiro durante el baño o utilizar compresas húmedas para reducir al mínimo las molestias, la prevención de las infecciones, la rehabilitación diaria para fomentar la movilidad y evitar la formación de contracturas, consumir una dieta blanda y aumento en el contenido de la dieta que evita

**Cuadro 9. Tratamiento del prurito crónico en epidermólisis ampollosa**

Tratamiento	Descripción	
Medidas generales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Emolientes: humectan y proporcionan una película protectora sobre la piel que ayuda a mantener una barrera que impide la entrada de irritantes y disminuye la probabilidad de infecciones Recomendación: aplicación generosa varias veces al día y fomentar la adherencia diaria a esta recomendación</li> <li>2. Baño con agua tibia con un syndet o un dermolimpiador de aceite. Recomendación: el baño antes de acostarse es una medida que ayuda al paciente a estar cómodo durante la noche Evitar los baños largos y con agua caliente</li> <li>3. Evitar ambientes muy calurosos y secos Recomendación: mantener un ambiente fresco en el hogar y el lugar de trabajo</li> <li>4. Aplicar compresas frías en los sitios con picor refresca y mejora el prurito</li> <li>5. Utilizar ropa ligera y no irritante</li> <li>6. Interrumpir el círculo de picor-rascado: no rascar sino presionar, golpear con los dedos o dar un masaje suave; uso de guantes de algodón por la noche; recorte de las uñas de las manos</li> <li>7. Identificar una causa subyacente del prurito: dermatitis atópica, déficit de hierro, urticaria, otra</li> </ol>	
Fármaco		
Tópico	<p>Esteroides tópicos: esquemas cortos de esteroides tópicos de mediana potencia Se recomienda en los periodos de agudización No se recomienda su uso prolongado porque empeoran la fragilidad de la piel al inducir atrofia cutánea, además de problemas sistémicos Antihistamínicos tópicos, como difenhidramina Su uso en personas susceptibles puede provocar dermatitis por contacto</p>	
Sistémico	1ª línea	H1 Primera generación – Antihistamínicos sedantes Ejemplo: hidroxicina o Tricíclicos con acción antihistamínica anti-H1 Ejemplo: doxepina
	2ª línea	Pregabalina o Gabapentina en dosis bajas
	3ª línea	Agentes antiinflamatorios: ciclosporina, talidomina, tacrolimus tópico Considerarse solo en casos graves

Fuente: El Hachem M, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2014.<sup>73</sup>

Nischler E, et al. Prurito en la epidermólisis bullosa. Springer-Verlag Wien; 2009.<sup>85</sup>

Daniel C, et al. Evaluation of Treatments for Pruritus in Epidermolysis Bullosa. Pediatr Dermatol. 2015.<sup>86</sup>

**Cuadro 10. Manejo del dolor en epidermólisis ampollosa**

Dolor	Descripción
Curaciones	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preparar todos los materiales necesarios para que estén al alcance durante la curación</li> <li>2. Tener un ambiente tranquilo y relajado (música, películas, etc.) Lactantes y niños pequeños medidas de alivio como abrazarlos, envolverlos, arrullarlos, darles de mamar (medidas que reducen la incomodidad y el sufrimiento)</li> <li>3. Puncionar las ampollas para disminuir la tensión</li> <li>4. Anestésicos tópicos: xilocaína*, lidocaína-prilocaína*, EMLA Se puede aplicar antes de la punción de ampollas o el aseo de las heridas</li> <li>5. Curación de heridas pequeñas <ul style="list-style-type: none"> <li>» Paracetamol o Paracetamol + otro AINE</li> </ul> </li> <li>6. Curación de heridas más grandes, curación en el posoperatorio: Analgesia con opioides**: codeína, oxicodona, morfina <ul style="list-style-type: none"> <li>» Analgesia + sedación: morfina/buprenorfina + midazolam Si es vía oral administrarlo 30 a 45 min antes del procedimiento, si es IV administrarlo minutos antes del procedimiento Vigilar efectos secundarios de opioides: estreñimiento, prurito, rara vez insuficiencia respiratoria. El desarrollo de tolerancia conduce a un aumento de la dosis con riesgo de adicción</li> <li>Otras opciones <ul style="list-style-type: none"> <li>» Hidroxicina y midazolam: se pueden asociar con un analgésico para una sedación breve y reducir la ansiedad</li> <li>» Ketamina: sedación breve y reducir la ansiedad; uso en niños</li> <li>» Fentanilo: intervenciones dolorosas de corta duración (rápido comienzo de acción).</li> <li>» Meopa® (mezcla de monóxido de nitrógeno y oxígeno): útil en dolor grave. Restringido a uso hospitalario</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>
Dolor crónico	<p>Dolor leve 1ª línea: paracetamol o paracetamol + AINE (ibuprofeno, diclofenaco)</p> <p>Dolor más intenso AINE, tramadol y opioides** (codeína, morfina)</p> <p>Dolor neuropático Gabapentina, pregabalina. Tratamiento alternativo: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)</p> <p>Dolor psicológico El dolor agudo y crónico inducen al dolor psicológico. Un control inadecuado puede causar memorización del dolor físico y luego anticipación y angustia que aumenta el dolor Intervención: técnicas de relajación, apoyo psicológico y considerar apoyo farmacológico. Descartar una depresión latente</p>

### Cuadro 10. Continuación. Manejo del dolor en epidermólisis ampollosa

Tratamientos complementarios	Fisioterapia y la hidroterapia ayudan a mantener la movilidad y reducen la formación de contracturas
------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. \* Vigilar la dosis total para prevenir complicaciones, como convulsiones y meta-hemoglobinemia \*\* Se recomienda el uso de opioides según este clínicamente indicado. Nota: es importante monitorear las posibles complicaciones a largo plazo de los medicamentos administrados

Fuente: El Hachem M, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2014.<sup>73</sup>

Nischler E, et al. Prurito en la epidermólisis bullosa. Springer-Verlag Wien; 2009.<sup>85</sup>

Goldschneider KR, et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. BMC Med. 2014.<sup>88</sup>

la disfagia y el estreñimiento, higiene y vigilancia dental para prevenir la formación de enfermedades dentales.<sup>87</sup>

### Nutrición

La nutrición es importante para promover la cicatrización de las heridas, de esta forma, los pacientes que tienen un estado nutricional deficiente suelen cursar con más heridas y el proceso de cicatrización se vuelve deficiente y prolongado.<sup>88</sup> La nutrición a menudo es un verdadero desafío porque aparecen ampollas y erosiones en la cavidad oral y el esófago que provocan disfagia y dolor; estos síntomas pueden disminuir la ingesta oral. La formación de ampollas recurrente también puede provocar estenosis e incluso obstrucción esofágica. Por otro lado, las necesidades calóricas y de micronutrientes incrementan con el estado de renovación de piel acelerada, las pérdidas de sangre y proteínas a través de las heridas de la piel, infecciones recurrentes y la inflamación crónica.<sup>22</sup>

Es importante la intervención del Servicio de Nutrición y Gastroenterología para un manejo nutricional adecuado que aporte la energía, el contenido de proteínas suficientes y pueda corregir las posibles deficiencias de micronutrientes como hierro, zinc, folato, selenio, carnitina y deficiencias de vitaminas, principalmente vitamina, A, C, D, E y B12. Además, se debe fomentar la ingesta de suficientes líquidos, ya que un aporte insuficiente de agua y fibra puede provocar estreñimiento e inducir una defecación dolorosa. En general, el déficit nutricional puede ser más importante en los subtipos generalizados de la EADR y EAU.<sup>73</sup> Desafortunadamente, estos subtipos no suelen mejorar las tasas de cicatrización a pesar de tener una mejoría en su calidad nutricional.<sup>73</sup> En algunas ocasiones es necesario considerar la alimentación por gastrostomía.

### Manejo de las complicaciones asociadas con epidermólisis ampollosa

Una de las principales complicaciones en esta genodermatosis es el CEC cutáneo que puede aparecer en la adolescencia, por tal motivo, antes de esta edad no es necesario una evaluación minuciosa de las lesiones, pero al cumplir los 10 años se deberá iniciar la exploración más detallada de la superficie cutánea, al menos, dos veces por año y cada 3 meses pasados los 16 años de edad. Se debe prestar especial atención a los sitios con cicatrices atípicas, úlceras crónicas atípicas principalmente en sus bordes, la formación frecuente de costras en sitios específicos y la presencia de nódulos o placas hiperqueratósicas.

Las costras hiperqueratósicas persistentes deben retirarse mecánicamente para valorar los cambios cutáneos profundos. En cada evaluación médica es importante considerar la toma de fotografías seriadas para vigilar algún cambio en la(s) lesión(es). Se deberá realizar biopsia de los sitios sospechosos procurando hacer incisiones profundas de las lesiones. Para completar el abordaje diagnóstico se deberá considerar la estadificación con tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones y biopsia de ganglio centinela.<sup>14</sup> Actualmente el tratamiento quirúrgico sigue siendo la primera opción terapéutica y suele limitarse a la realización urgente de escisiones locales amplias. Por el momento no existen recomendaciones generales sobre la extensión que deban tener los márgenes quirúrgicos de la lesión; en algunas ocasiones es necesario la escisión amplia que genera la amputación de los dedos, incluso toda la extremidad. A pesar de la resección quirúrgica amplia del tumor, la recidiva tumoral y las metástasis posteriores son frecuentes, esto explica la elevada tasa de mortalidad en algunos subtipos de EA (por ejemplo, la EADR generalizada severa).<sup>50</sup>

Las estrategias para el manejo médico y quirúrgico de las complicaciones extracutáneas a largo plazo de la EA se resumen en el **Cuadro 11**.<sup>89</sup>

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

**Cuadro 11. Manejo de las principales complicaciones de la epidermólisis ampollosa**

Órgano	Complicación	Tratamiento
Cavidad oral	Caries dentales, pérdida prematura de los dientes, desalineación dental	Asistencia en higiene dental Evaluación dental periódica Enjuagues antisépticos y fluorados. Tratamiento dental: extracción, restauración y sustitución dental
	Úlceras orales	Aseo con antisépticos tópicos. Uso de AINE tópicos. Preparados de barrera (ejemplo: suspensión de sucralfato)
Oculares	Erosiones corneales/conjuntivales, cicatrices corneales, simbléfaron, ectropión, obstrucción del conducto lagrimal	Evaluación oftalmológica periódica Uso de lágrimas artificiales. Procedimientos quirúrgicos como división del simbléfaron, reconstrucción de ectropión. Trasplante de membrana amniótica
Gastrointestinal	Estenosis esofágicas	Dieta blanda. dilataciones con balón bajo control radioscópico En casos graves considerar manejo quirúrgico (interposición del colon)
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hernia hiatal	Inhibidores de la bomba de protones/bloqueadores H <sub>2</sub> . Agentes procinéticos (metoclopramida, domperidona) En casos graves considerar gastrostomía
	Estreñimiento crónico, megacolon, defecación dolorosa	Ingesta adecuada de líquidos y fibra. Laxantes osmóticos (polietileno glicol, aceite mineral) Evitar supositorios y enemas
Respiratorio	Edema y granulación de la mucosa, disfonía, estridor inspiratorio, estenosis laríngea	Administración de corticoides inhalados. Traqueotomía
Hematológicas	Anemia por deficiencia de hierro e inflamación crónica	Suplementos de hierro (oral o IV). Considerar eritropoyetina o darbepoetina $\alpha$ . Si la hemoglobina es $\leq 7$ -8 g/dl o aparecen síntomas, considerar transfusión de concentrado eritrocitario
Renales y genitourinarias	Obstrucción de la vía excretoria urinaria	Procedimientos de dilatación para obstrucciones según requerimientos

**Cuadro 11.** Continuación. Manejo de las principales complicaciones de la epidermólisis ampullosa

	Nefropatía renal (glomerulonefritis posinfecciosa, hidronefrosis, nefropatía por IgA, amiloidosis secundaria)	Diálisis peritoneal o hemodiálisis si se desarrolla insuficiencia renal
Musculoesqueléticas	Osteopenia/ Osteoporosis	Considerar tratamiento IV con bisfosfonatos
	Pseudosindactilia	Colocar férulas almohadilladas en manos y antebrazos, vendaje individual de los dedos. Cirugía para eliminar las contracturas y las membranas
Cardiacas	Miocardopatía dilatada	Tratamiento médico. Suplemento de carnitina y selenio si existen deficiencias

Fuente: Fine JD, Mellerio JE. Epidermólisis ampullosa. Elsevier; 2019.<sup>14</sup>

Laimer M, *et al.* Hereditary epidermolysis bullosa. J Dtsch Dermatol Ges. 2015.<sup>89</sup>



### Referencias

1. Roig-Rosello E, Rousselle P. The Human Epidermal Basement Membrane: A Shaped and Cell Instructive Platform That Aging Slowly Alters. *Biomolecules*. 2020 Nov 27;10(12):1607.
2. Yancey KB. La biología de la membrana basal. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R. *Dermatología*. Cuarta edición. España: Elsevier; 2019: 483-93.
3. Becerra MM. Biología de la zona de membrana basal. *Revista AsoColDerma*. 2007;15(2):122-128.
4. Salas-Alanís JC, McGrath JA. Enfermedades ampollosas de causa genética. En: Torres V, Camacho F, Mihm, González S, Jurado F, Sánchez I. *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Segunda edición. México: Nieto Editores; 2012.
5. Masunaga T. Epidermal basement membrane: its molecular organization and blistering disorders. *Connect Tissue Res*. 2006;47(2):55-66.
6. Herrera E, Serrano MC. Descripción de la epidermólisis bullosa. En: Baquero-Fernández C, Herrera-Ceballos E, López-Gutiérrez JC, et al. *Guía de atención clínica integral de la epidermólisis bullosa hereditaria*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008: 15-16.
7. Lanschuetzer CM. Definición. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa*. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 3-5.
8. Pearson RW. Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 1962;39:551-75.
9. Fine J, Eady RA, Bauer EA, 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.
10. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1;152(11):1231-1238.
11. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Epidermolysis bullosa: where do we stand? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 Jul-Aug;77(4):431-8.
12. Fine JD. Características epidemiológicas de la epidermólisis bullosa hereditaria. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa*. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 24-29.
13. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183:614-27.
14. Fine JD, Mellerio JE. Epidermólisis ampollosa. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatología*. Cuarta edición. España: Elsevier; 2019: 538-553.
15. Maldonado C, Durán C, Orozco L, Palacios C, Saéz de Ocariz MM, García MT. Epidermólisis ampollosa: nuevos conceptos clínicos y moleculares para clasificación y diagnóstico. *Dermatología CMQ*. 2016;14(4):289-298.
16. Torres-Iberico R, Condori-Fernández Y, Apagüeño-Ruiz C, Andia-Ticona M, Pomar-Morante R. Kindler Syndrome: A Multidisciplinary Management Approach. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Nov;111(9):775-780.
17. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, Lee JV, Feiler HS, Wilhelmsen KC, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):174-87.
18. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler syndrome. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):119-24.
19. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49(1):35-43.

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

20. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011 Aug;19(3):441-53.
21. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*. 2007;127:998-1008.
22. Lanschuetzer CM. Curación de las heridas. En: Fine JD, Hintner H. Vivir con epidermólisis bullosa (EB). Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 214-227.
23. Lanschuetzer CM, Emberger M, Hametner R, Klausegger A, Pohla-Gubo G, Hintner H, et al. Pathogenic mechanisms in epidermolysis bullosa naevi. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(5):332-7.
24. Canesso MC, Vieira AT, Castro TB, Schirmer BG, Cisalpino D, Martins FS, et al. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol*. 2014 Nov 15;193(10):5171-80.
25. Loesche M, Gardner SE, Kalan L, Horwinski J, Zheng Q, Hodgkinson BP, et al. Temporal Stability in Chronic Wound Microbiota Is Associated With Poor Healing. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):237-244.
26. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Common wound colonizers in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2010 Jan-Feb;27(1):25-8.
27. Fuentes I, Guttman-Gruber C, Tay ASL, Piñón Hofbauer J, Denil SLIJ, Reichelt J, et al. Reduced Microbial Diversity Is a Feature of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-Involved Skin and Wounds. *J Invest Dermatol*. 2018 Nov;138(11):2492-2495.
28. van der Kooi-Pol MM, Veenstra-Kyuchukova YK, Duipmans JC, Pluister GN, Schouls LM, de Neeling AJ, et al. High genetic diversity of *Staphylococcus aureus* strains colonizing patients with epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*. 2012 Jun;21(6):463-6.
29. van der Kooi-Pol MM, Sadaghian Sadabad M, Duipmans JC, Sabat AJ, Stobernack T, Omansen TF, et al. Topography of distinct *Staphylococcus aureus* types in chronic wounds of patients with epidermolysis bullosa. *PLoS One*. 2013 Jun 25;8(6):e67272.
30. Duarte MJ, Espinosa LRF, Díaz MS, Sánchez RG, et al. Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Med Int Mex*. 2008;24(6):397-406.
31. Wessagowit V, Mallipeddi R, McGrath JA, South AP. Altered expression of L-arginine metabolism pathway genes in chronic wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:664-668.
32. Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J, Frank S. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*. 1999 Dec;113(6):1090-8.
33. Hartwig B, Borm B, Schneider H, Arin MJ, Kirfel G, Herzog V. Laminin-5-deficient human keratinocytes: defective adhesion results in a saltatory and inefficient mode of migration. *Exp Cell Res*. 2007 May 1;313(8):1575-87.
34. Pérez-García L. Metaloproteinasas y piel. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95(7):413-23.
35. Nugent MA, Iozzo RV. Fibroblast growth factor-2. *Int J Biochem Cell Biol*. 2000 Feb;32(2):115-20.
36. Barbeito CG, Laube A. Los factores de crecimiento. Aspectos básicos y potencialidades terapéuticas. *Analecta Veterinaria*. 2005;25(1):8-27.
37. Arbiser JL, Fine JD, Murrell D, Paller A, Connors S, Keough K, et al. Basic fibroblast growth factor: a missing link between collagen VII, increased collagenase, and squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Med*. 1998 Mar;4(3):191-5.
38. Fine JD. Manifestaciones cutáneas generales. En: Fine JD, Hintner H. Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 99-105.

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

39. Fine JD. The classification of inherited epidermolysis bullosa: current approach, pitfalls, unanswered questions, and future directions. En: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, editors. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999: 20-47.
40. Pillay E. Epidermolysis bullosa. Part 1: causes, presentation and complications. *Br J Nurs*. 2008 Mar 13-26;17(5):292-6.
41. Has C, Castiglia D, del Rio M, Garcia Diez M, Piccinni E, Kiritsi D, et al. Kindler syndrome: Extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat*. 2011;32:1204-12.
42. Lai-Cheong JE, Tanaka A, Hawche G, Emanuel P, Maari C, Taskesen M, et al. Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):233-42.
43. Youssefian L, Vahidnezhad H, Uitto J. Kindler syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, ed. *Seattle (WA): University of Washington*; 2016: 1993-2018.
44. Stoiber J. Aspectos oftalmológicos de la epidermólisis ampollosa. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 132-142.
45. Laimer M. Complicaciones otorrinolaringológicas. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 143-149.
46. Laimer M, Nischler E. Afectación intrabucal. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 150-167.
47. Nischler E. Complicaciones gastrointestinales. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 168-177.
48. Fine JD. Deformidades musculoesqueléticas. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 178-185.
49. Fine JD. Otras complicaciones internas. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 186-197.
50. Fine JD, Lanschuetzer CM. Epidermólisis bullosa y cáncer. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 116-131.
51. Reed WB, College J Jr, Francis MJ, Zachariae H, Mohs F, Sher MA, et al. Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch Dermatol*. 1974 Dec;110(6):894-902.
52. 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*. 2009 Feb;60(2):203-11.
53. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, Zambruno G, Castiglia D. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 14;20(22):5707.
54. Cianfarani F, Zambruno G, Castiglia D, Odorisio T. Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Pathol*. 2017;187:1445-1453.
55. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6582-92.
56. Salter JD, Bennett RP, Smith HC. The APOBEC Protein Family: United by Structure, Divergent in Function. *Trends Biochem Sci*. 2016 Jul;41(7):578-594.

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

57. Petljak M, Alexandrov LB, Brammell JS, Price S, Wedge DC, Grossmann S, et al. Characterizing Mutational Signatures in Human Cancer Cell Lines Reveals Episodic APOBEC Mutagenesis. *Cell*. 2019 Mar 7;176(6):1282-1294.e20.
58. Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, et al. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med*. 2018 Aug 22;10(455):eaas9668.
59. González M, Acosta N, González S, Kouri J, Tapia J, Berlanga J. Cicatrización de heridas cutáneas y papel de los miofibroblastos. *Panorama Cuba y Salud*. 2018;13(especial):505-510.
60. Peralta-Zaragoza O, Lagunas-Martínez A, Madrid-Marina V. Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. *Salud Publica Mex* 2001;43(4):340-351.
61. Karakasheva TA, Lin EW, Tang Q, Qiao E, Waldron TJ, Soni M, et al. IL-6 Mediates Cross-Talk between Tumor Cells and Activated Fibroblasts in the Tumor Microenvironment. *Cancer Res*. 2018 Sep 1;78(17):4957-4970.
62. Montaudie H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Aug 20;11(1):117.
63. 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. *Br J Dermatol*. 2016 Jan;174(1):56-67.
64. Eady RAJ. Microscopía electrónica en el diagnóstico de la epidermólisis bullosa. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 43-53.
65. Piepkorn MW. Alterations of the stratum corneum and epidermis. En: Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW. *Dermatopathology*. Third Edition. New York: Mc Graw Hill; 2010: 313-337.
66. Laimer M. Estudios histopatológicos habituales para el diagnóstico de la epidermólisis ampollosa. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 30-34.
67. Hintner H, Stingl G, Schuler G, Fritsch P, Stanley J, Katz S, et al. Immunofluorescence mapping of antigenic determinants within the dermal-epidermal junction in the mechanobullous diseases. *J Invest Dermatol*. 1981;76:113.
68. Cepeda-Valdés R, Pohla-Gubo G, Borbolla-Escoboza JR, Barboza-Quintana O, Ancer-Rodríguez J, Hintner H, et al. Mapeo por inmunofluorescencia para el diagnóstico de epidermólisis ampollosa congénita. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Oct;101(8):673-82.
69. Pohla-Gubo G, Nischler E, Hintner H. Cartografía antigénica. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 35-42.
70. Eady RA, Dopping-Hepenstal PJ. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):211-22, vii.
71. Klaussegger A, Bauer J. Análisis de mutaciones. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 54-64.
72. Bauer J. Consejo genético. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 91-97.
73. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 May 20;9:76.

## 8. Cicatrización en epidermólisis ampollosa

74. Elluru RG, Contreras JM, Albert DM. Management of manifestations of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec;21(6):588-93.
75. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, Sibbald C, Sibbald RG. Epidermolysis bullosa and chronic wounds: a model for wound bed preparation of fragile skin. *Adv Skin Wound Care*. 2013 Apr;26(4):177-88; quiz 189-90.
76. Martínez-Correa E, Osorio-Delgado MA, Henao-Tamayo LJ, Castro-Herazo CI. Clasificación Sistemática de Apósitos: Una Revisión Bibliográfica. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica* 2020;41(1):5-28.
77. Lozano A, Contreras J. Evaluación de las heridas. En: Contreras J. *Abordaje y Manejo de las Heridas*. México: Intersistemas; 2013: 67-80.
78. Lara-Corrales I, Parkin PC, Stephens D, Hamilton J, Koren G, Weinstein M, et al. The efficacy of trimethoprim in wound healing of patients with epidermolysis bullosa: a feasibility trial. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):264-70.
79. Oztekin O, Kalay S, Tezel G, Basaran E, Bassorgun I, Akcakus M, et al. Phenytoin therapy in a neonate diagnosed with epidermolysis bullosa. *Int J Dermatol*. 2013 Nov;52(11):1376-9.
80. Abahussein AA, al-Zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa treated with phenytoin. *Int J Dermatol*. 1992 Oct;31(10):730-2.
81. Caldwell-Brown D, Stern RS, Lin AN, Carter DM. Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Epidermolysis Bullosa Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):163-7.
82. Fine JD. Epidermolysis bullosa: a genetic disease of altered cell adhesion and wound healing, and the possible clinical utility of topically applied thymosin  $\beta$ 4. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1112:396-406.
83. Bruckner-Tuderman L. Newer Treatment Modalities in Epidermolysis Bullosa. *Indian Dermatol Online J*. 2019 May-Jun;10(3):244-250.
84. Cohn HI, Teng, JMC. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):507-516.
85. Nischler E, Diem A. Prurito en la epidermólisis bullosa. En: Fine JD, Hintner H editores. *Vivir con epidermólisis bullosa (EB). Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 234-241.
86. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner AL, et al. Evaluation of Treatments for Pruritus in Epidermolysis Bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2015 Sep-Oct;32(5):628-34.
87. Nischler E. Tratamiento del dolor en la epidermólisis ampollosa. En: Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa. Etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento*. Nueva York: Springer-Verlag Wien; 2009: 228-233.
88. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Liossi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med*. 2014 Oct 9;12:178.
89. Laimer M, Prodinger C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Nov;13(11):1125-33.

# Evaluación

1. **La epidermólisis ampollosa distrófica forma ampollas a nivel de la sublámina densa por la afección de la siguiente estructura:**
  - a) Queratinas 5 y 14
  - b) Laminina 332
  - c) Integrina  $\alpha 6\beta 4$
  - d) Colágeno VII
2. **¿Cuál de los siguientes factores no se encuentra asociado con el proceso de cicatrización defectuoso de la epidermólisis ampollosa?**
  - a) Las heridas crónicas están colonizadas hasta en 100 % por *S. aureus*
  - b) La herida crónica pierde su estado de inflamación
  - c) La diversidad microbiana está reducida en las heridas
  - d) La ausencia de laminina 332 impide el anclaje y migración del queratinocito
3. **Es el subtipo de epidermólisis ampollosa que forma tejido de granulación muy exuberante, principalmente en zonas periorificiales y laríngeas y con el tiempo puede provocar disfonía:**
  - a) Epidermólisis ampollosa simple generalizada severa
  - b) Epidermólisis ampollosa de la unión generalizada severa
  - c) Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva generalizada severa
  - d) Síndrome de Kindler
4. **Es el principal subtipo de epidermólisis ampollosa en que las heridas crónicas pueden estar asociadas a un carcinoma espinocelular cutáneo:**
  - a) Epidermólisis ampollosa simple generalizada severa
  - b) Epidermólisis ampollosa de la unión generalizada intermedia
  - c) Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva generalizada severa
  - d) Síndrome de Kindler

**5. Un apósito que se recomienda utilizar en las heridas de los pacientes con epidermólisis ampollosa que presenta abundante exudado es:**

- a) Gasa simple
- b) De interfaz, como Mepitel
- c) Hidrogel, como Intrasite Conformable
- d) Hidrofibra, como Aquacel



**CELL PHARMA**

