



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS BUCODENTARIAS DE PERSONAS CON EPIDERMÓLISIS BULLOSA ANTES Y DESPUÉS DE DIEZ AÑOS DE PROGRAMA DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN LA CLÍNICA DE CUIDADOS ESPECIALES DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE**

**Carolina Encina Jara**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dra. Susanne Krämer Strenger**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Prof. Dr. Marcelo Valle**

**Prof. Dr. Gonzalo Rodríguez**

**TUTOR EXPERTO**

**Bq. María Ignacia Fuentes, PhD**

**Adscrito al proyecto FONDECYT: “Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing.”**

**Santiago Chile  
2019**





**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS BUCODENTARIAS DE PERSONAS CON EPIDERMÓLISIS BULLOSA ANTES Y DESPUÉS DE DIEZ AÑOS DE PROGRAMA DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN LA CLÍNICA DE CUIDADOS ESPECIALES DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.”**

**Carolina Encina Jara**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dra. Susanne Krämer Strenger**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Prof. Dr. Marcelo Valle**

**Prof. Dr. Gonzalo Rodríguez**

**TUTOR EXPERTO**

**Bq. María Ignacia Fuentes, PhD**

**Adscrito al proyecto FONDECYT: “Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing.”**

**Santiago Chile  
2019**

A Eliana, Elena y Jorge Encina Cavero

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad de Chile por inspirarme y permitirme ser hija de la educación pública.

Agradezco encarecidamente al equipo de la Clínica de Cuidados Especiales por el aprendizaje que me entregan y por la labor que realizan con tanta dedicación y compromiso. A Marcelo por abrirme las puertas del equipo y mostrarme su trabajo con franqueza, gracias por creer en mi desde el primer día.

A al Dr. Gonzalo Rodríguez, Ignacia Fuentes, Miguel, Fernán, Jose y equipo de la fundación DebRA por su tiempo y ayuda.

A mi familia por apoyarme en mis proyectos. Especialmente agradezco a mi gemela Catalina, por ser mi equilibrio, mi cable a tierra, por su eterna compañía que me sostiene y por enseñarme el significado del amor puro e incondicional junto a la Pipa.

A mi tutora y amiga Susanne por invitarme a participar de este desafiante proyecto. Gracias por mostrarme el apasionante mundo de los cuidados especiales, por todas tus enseñanzas, tanto académicas como personales, por creer en mis capacidades y ayudarme a sacar lo mejor de mí.

Por ser un ejemplo con la inmensa pasión que pones en cada rincón de tu trabajo y de tu vida, infinitas gracias.

Al extraordinario grupo de mujeres fuertes que tengo la suerte de llamar amigas, por ser ese colchón de amor y contención en el que puedo descansar.

A Carlos por su inagotable paciencia, cariño y por convertir también en suyos cada uno de mis desafíos.

## ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	8
2.	INTRODUCCIÓN .....	10
3.	MARCO TEÓRICO.....	11
	3.1 Ultra estructura de la piel y su complejidad molecular .....	11
	3.2 Rol de la membrana basal .....	12
	3.3 Epidermólisis bullosa: Una enfermedad con bullas en la piel .....	14
	3.3.1 Nomenclatura y clasificación de la EB .....	16
	3.3.2 Tipos de EB.....	18
	3.3.2.1 EB Simplex.....	18
	3.3.2.2 EB de la Unión.....	19
	3.3.2.3 EB Distrófica.....	20
	3.3.2.4 Síndrome de Kindler.....	21
	3.3.3 Forma de herencia .....	24
	3.3.4 Características clínicas generales.....	25
	3.3.5 Características clínicas orales.....	28
	3.4 Atención odontológica.....	32
	3.5 Contexto en Chile.....	34
4.	HIPÓTESIS .....	36
5.	OBJETIVOS .....	37
	5.1 Objetivo general.....	37
	5.2 Objetivos específicos .....	37
6.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	38
7.	RESULTADOS.....	46
	7.1 Descripción de la muestra .....	46
	7.1.1 Distribución de los grupos según tipo de EB .....	45
	7.1.2 Distribución de los grupos según edad.....	47
	7.1.3 Distribución de los grupos según género.....	48
	7.1.4 Distribución geográfica de la muestra.....	49

7.2 Descripción y análisis de la prevalencia y severidad de caries .....	55
7.2.1 Prevalencia de caries .....	56
7.2.2 Severidad de caries .....	60
7.2.3 Descomposición de los índices COPD/ceod .....	64
7.3 Análisis de las características propias de EBD .....	71
7.3.1 Lengua depapilada.....	71
7.3.2 Anquiloglosia en categorías .....	74
7.3.3 Anquiloglosia en milímetros .....	77
7.3.4 Microstomía en categorías.....	79
7.3.5 Microstomía en milímetros .....	82
7.3.6 Profundidad del vestíbulo.....	86
7.4 Análisis de las características propias de EBJ .....	89
Amelogénesis imperfecta.	
8. DISCUSIÓN .....	90
9. CONCLUSIONES.....	106
10. GLOSARIO .....	107
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	109
12. ANEXOS .....	119
12.1 Consentimiento informado pacientes .....	119
12.2 Asentimiento informado pacientes .....	122
12.3 Asentimiento informado familiares .....	125
12.4 Formulario OMS de evaluación de salud bucodental.....	128
adaptado para EB	
12.5 Acta de aprobación de protocolo de investigación.....	130

## 1. RESUMEN

### **Introducción**

La Epidermólisis bullosa (EB) es un grupo de enfermedades cuya característica principal corresponde a fragilidad aumentada en piel y mucosas. Tiene su origen a nivel estructural de la piel, donde las proteínas que otorgan adhesión entre sus diferentes capas poseen estructura defectuosa o derechamente están ausentes debido a alteraciones genéticas. Por su baja prevalencia existe escasa literatura que relacione la enfermedad con atención odontológica.

El propósito del presente estudio es evaluar el estado de salud bucal actual de las personas con EB en Chile, luego de 10 años de acceso a programa de atención odontológica, para compararlo con el del grupo previo al inicio del convenio.

### **Métodos**

La muestra se constituyó por 123 personas, 46 pertenecientes al período 2006 y 77 al periodo 2017. Se realizó un examen clínico y los datos se constataron en una ficha adaptada a personas con EB, en base al formulario OMS de evaluación de la salud bucal.

Las cohortes se clasificaron por subtipo de EB, determinado por diagnóstico genético, y se analizó la prevalencia y severidad de caries a través del índice COPD/ceod, profundidad de vestíbulo, microstomía, anquiloglosia, lengua depapilada y amelogénesis imperfecta.

### **Resultados**

La muestra incluyó representantes de los 4 diferentes subtipos de EB. La cohorte 2006 mostró mayor severidad de caries versus la 2017. La descomposición de los índices COPD/ceod arrojó significativamente menor número de dientes con lesiones de caries y más dientes obturados para la cohorte 2017. En el caso de EB Distrófica (EBD), tanto el grado de apertura bucal y la profundidad del vestíbulo mostraron mayor nivel en la cohorte 2017. Para EB de la Unión (EBJ), la amelogénesis imperfecta estuvo presente en el 100% de las personas evaluadas en ambas cohortes.



## **Conclusiones**

El acceso a atención odontológica con el convenio DebRA - Clínica de Cuidados Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile se asocia a una menor severidad de caries en personas con EB.

Así también, se asocia a mayor apertura bucal y profundidad de vestíbulo en personas con EBD. Estos antecedentes reafirman la importancia de la atención odontológica como parte importante del tratamiento integral en personas con EB y siembran la necesidad de investigaciones que exploren el efecto del acceso a la atención odontológica como posible prevención de cicatrización atrófica.

## 2. INTRODUCCIÓN

La EB es un grupo de enfermedades cuya característica principal corresponde a una fragilidad aumentada en piel y mucosas del cuerpo. Esta condición tiene su origen a nivel estructural de piel, donde las moléculas esenciales para la lograr adhesión entre las diferentes capas de ella poseen fallas en su estructura o francamente se encuentran ausentes a causa de alteraciones genéticas.

DebRA Internacional es una red mundial de grupos nacionales que trabajan en nombre de las personas afectadas con EB, fomenta el acceso a atención médica oportuna y de calidad, otorga apoyo a las familias, impulsa el desarrollo de tratamientos y curas para la EB y promueven la difusión y educación respecto a la enfermedad. Los países latinoamericanos que están unidos a esta red son Chile, Argentina, Colombia y Brasil por lo que cada uno cuenta con una sede de la fundación y agrupan a las personas afectadas con EB de su territorio.

En Chile, desde el año 2006 rige un convenio entre la Clínica de Cuidados Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y fundación DebRA que otorga acceso gratuito a atención odontológica especializada a personas con EB. Luego de 10 años desde el inicio del programa, el presente estudio tiene como propósito evaluar el estado de salud bucal actual de las personas con EB y así compararlo con el del grupo al inicio del convenio.

### **3. MARCO TEÓRICO**

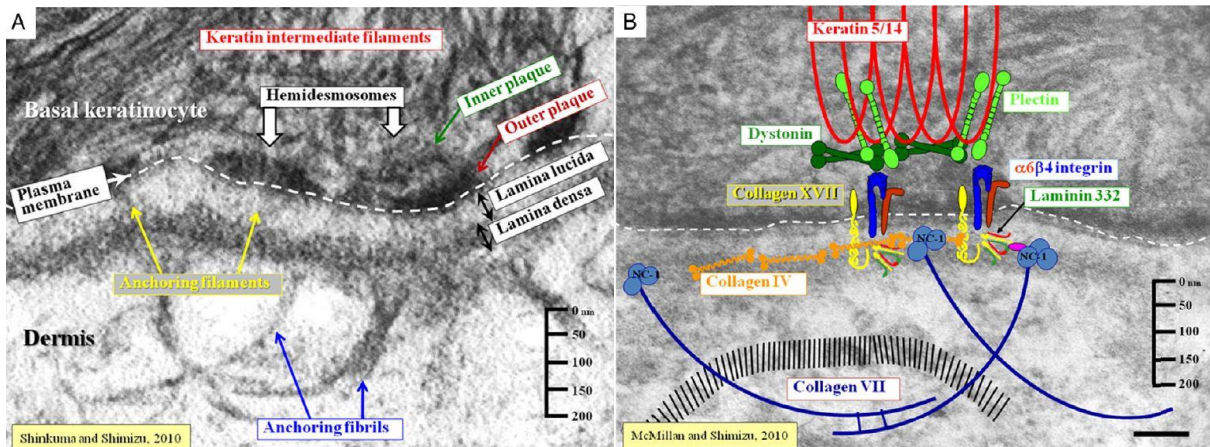
#### **3.1 ULTRA ESTRUCTURA DE LA PIEL Y SU COMPLEJIDAD MOLECULAR.**

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y actúa como la primera barrera de protección contra las agresiones ambientales, ya que recubre la superficie externa del organismo. Está formada por la epidermis, correspondiente a la cubierta epitelial y a la dermis, correspondiente al tejido conjuntivo subyacente. La primera es la capa más externa de la piel, posee aproximadamente un milímetro de espesor, siendo más gruesa en las palmas de manos y pies y menos gruesa en los párpados. Está constituida por varias capas de queratinocitos, formando una barrera impermeable para casi todas las sustancias. Tiene un período de regeneración de dos meses y su función principal es mantener la hidratación y protegernos de la radiación. La dermis, por su parte, corresponde a un tejido mayormente fibroso, 20 a 30 veces más grueso que la epidermis, contiene los anexos cutáneos córneos y glandulares. Es la segunda línea de defensa contra traumatismos, proveyendo una función protectora, además de proveer también las vías y el sostén para el sistema vascular. Participa en la reparación de heridas y remodelación de la piel (Hamada y cols., 2013; Bruckner-Tuderman y Has, 2014)

Ambas, epidermis y dermis, se encuentran unidas por la lámina o membrana basal (BMZ), la cual, como su nombre indica, corresponde a una lámina continua de células estrechamente asociadas entre sí, asentadas sobre una matriz extracelular fibrilar. Es una superestructura altamente especializada que proporciona adhesión estructural al unir la epidermis a la dermis, otorgando resistencia contra las fuerzas de cizalla, manteniendo la arquitectura del tejido durante la remodelación y reparación, y regulando las interacciones epitelio - mesenquimales. Por lo tanto las principales funciones de la piel de actuar como barrera y protección dependen en gran medida de esta membrana especializada (McGrath y Eady, 2001; Bruckner-Tuderman y Has, 2014).

### 3.2 ROL DE LA MEMBRANA BASAL.

La BMZ se divide en cuatro zonas distintas (desde la parte inferior de la epidermis hasta la parte superior de la dermis): (1) las membranas celulares de los queratinocitos basales, (2) la lámina lúcida, (3) la lámina densa y (4) la matriz extracelular dérmica.



**Figura 1.** Esquema muestra las posiciones aproximadas de los principales componentes de la BMZ (McMillan y cols., 2003; Shinkuma y cols., 2011).

Si se analiza con detalle la composición estructural de la piel, ahondando desde la epidermis hacia la dermis, el primer sitio de interés corresponde a los queratinocitos basales, ya que ahí se ubican los Hemidesmosomas (HDs) cuya función es adherir los queratinocitos a la BMZ.

El cumplimiento de esta función depende varias estructuras y moléculas, entre las más importantes se destacan el colágeno XVII, Laminina-332, los complejos de adhesión focal, la proteína de adhesión focal integrina  $\alpha3\beta1$ , el colágeno XIII transmembrana y kindlin-1 (Franzke y cols., 2005; Has & Kern, 2010; Margadant y cols., 2010; Van den Bergh y cols., 2012; Bruckner-Tuderman & Has, 2014).

Si se sigue profundizando, bajo la lámina densa, se encuentra una gran densidad de Colágeno VII que al interactuar con laminina-332, colágeno IV y con colágeno I, se encarga de proporcionar anclaje entre la BMZ y la dermis (Villone y cols., 2008; Van Agtmael y Bruckner-Tuderman, 2010; Shinkuma y cols., 2011; Bruckner-

Tuderman y Has, 2014).

Es así como la BMZ es una compleja red continua de macromoléculas interactivas que confiere estabilidad a la piel. Es por esto que las mutaciones en los genes que codifican sus componentes generan graves consecuencias para la piel (Wolff y cols., 2007; Bruckner-Tuderman & Has, 2014).

A continuación, se profundizará en uno de los principales trastornos hereditarios que afectan la piel cuyo origen está estrechamente relacionado con sus distintos componentes y capas, la Epidermólisis bullosa.

### 3.3 EPIDERMÓLISIS BULLOSA: UNA ENFERMEDAD CON BULLAS EN LA PIEL

Epidermólisis bullosa hereditaria (EB) se denomina un grupo de condiciones genéticas que determinan una alta fragilidad en la piel y mucosas, las que se separan de su tejido subyacente, formando fácilmente ampollas ante traumas, lesiones menores o fricción, tales como frotarse o rascarse. Dentro del compromiso mucoso destaca el de la cavidad oral, esófago, cavidad nasal, faringe, tracto genitourinario, ano y conjuntivas (Krämer, 2006; Yenamandra y cols., 2017).

Se estima que la EB posee una prevalencia e incidencia mundial de 8,2 y 19,6 por cada 1.000.000 de nacidos vivos, respectivamente. Se da en todas las razas, en todo el mundo y no tiene predilección por sexo (Stellingsma y cols., 2011; Laimer y cols., 2015).

Una de sus principales características es la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de quienes la padecen, que van desde ampollas localizadas y auto-limitadas hasta ampollas generalizadas y otras alteraciones que pueden resultar en cuadros clínicos letales en la primera infancia. Actualmente se reconocen 39 subtipos de EB. Esta heterogeneidad fenotípica también se observa a nivel molecular. Hasta la fecha hay 19 genes descritos con mutaciones que causan la enfermedad, 9 de ellos están asociados a alteraciones en distintas estructuras de la BMZ y mecanismos de interacción entre célula – matriz (Bruckner-Tuderman y Has, 2012; Fine y cols., 2014). Además, se han reportado un alto número de mutaciones diferentes descritas en cada uno de esos genes (Fine y cols. 2009). Cabe mencionar que estos genes involucrados también se expresan en otras mucosas epitelializadas como lo son la respiratoria, gastrointestinal, tracto urogenital o tejido mesenquimal como el músculo esquelético (Laimer y cols., 2015). En conjunto, hay una variedad de posibles manifestaciones clínicas de EB que son altamente dependientes del gen y el tipo de mutación que la persona porta.

En resumen, realizar una correlación genotipo - fenotipo en personas con EB resulta complejo debido a la marcada heterogeneidad genética de la enfermedad considerando el tipo, número y ubicación de la (s) mutación (es) dentro del gen y las posteriores alteraciones cuanti o cualitativas de la expresión de su respectiva proteína. Finalmente, no se debe olvidar la indiscutible contribución de la epigenética y medio ambiente sobre la variabilidad fenotípica en estos pacientes.

El proceso que permite diagnosticar esta enfermedad inicia con una detallada historia y examen físico durante el cual se buscarán posibles patrones de herencia de la enfermedad y hallazgos clínicos específicos como presencia y distribución de ampollas, tejido de granulación, cáncer de piel, compromiso ungueal, erosiones orales, erosiones oculares, presencia de lengua depapilada, alteraciones del esmalte, deformidades de las manos, pseudosindactilia, disfagia, estreñimiento, desnutrición, anemia entre otros (Ahmad y cols., 2011; Shinkuma y cols., 2011; Boeira y cols., 2013; Takeichi y cols., 2013; Fine y cols., 2014; Laimer y cols., 2015). Para lograr identificar el nivel específico de clivaje de la piel se utiliza la técnica de la cartografía del antígeno con inmunofluorescencia (IFM) y / o el microscopio electrónico de transmisión (MET), ambas a través una biopsia de una lesión de ampolla de menos de 12 horas (Laimer y cols., 2015).

El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra componentes estructurales de la BMZ y antígenos epidérmicos puede facilitar aún más la subclasificación, ya que las muestras de piel de la mayoría de los subtipos EB varían en la intensidad de tinción de antígenos de proteínas estructurales específicas según la presencia de una mutación y su gen asociado (Hintner y cols., 1981; Cepeda-Valdés y cols., 2010; Shinkuma y cols., 2011; Fine y cols., 2014).

A pesar de lo anterior es necesario realizar una prueba genética para obtener el diagnóstico final de EB. Actualmente la secuenciación tradicional Sanger es el Gold Standard para los diagnósticos genéticos, pero en enfermedades con alta heterogeneidad donde hay un gran número de genes implicados, como ocurre en EB, resulta un proceso lento y extremadamente costoso (Kingsmore y cols., 2011; Worthey y cols., 2011; Takeichi y cols., 2013; Fine y cols., 2014).

Sin embargo el desarrollo de la técnica de secuenciación masiva de genes (NGS) ha posibilitado la investigación exhaustiva de la genética humana, las enfermedades que la aquejan, predisposición, patogénesis, pronóstico, y estrategias terapéuticas para las mismas (Dewey y cols., 2012; Boyd, 2013; Behjati y Tarpey, 2013; Takeichi y cols., 2013).

Es más, NGS resulta ser una técnica ideal para el estudio de EB ya que permite la secuenciación de millones de pequeños fragmentos de ADN de forma simultánea pudiendo secuenciar el genoma completo, sólo parte de él o bien un pequeño

número de genes individuales y evidenciar todas las mutaciones presentes en el ADN a pesar de su variabilidad genética (Redin y cols., 2012; Scott y cols., 2013; Behjati y Tarpey, 2013).

### 3.3.1 Nomenclatura y clasificación de la EB

La primera clasificación se hace al diferenciar las EB hereditarias de las EB adquiridas, las que son de origen autoinmune, causadas por la producción de anticuerpos contra el colágeno VII de la membrana basal y no serán incluidas en este estudio.

En la última actualización de la reunión de consenso internacional sobre diagnóstico y clasificación de EB hereditaria, en el año 2014, se acordó un método sencillo para estandarizar la nomenclatura y clasificación de EB que rige hasta el día de hoy. Este método sugiere varios pasos que inician con la división en 4 grupos distintos según el principal tipo de EB presente en función del nivel donde se producen las ampollas: EB simplex, EB de la unión, EB distrófica y síndrome de Kindler. Luego considera las características fenotípicas clínicas presentes, haciendo énfasis en la distribución de estas (localizada v/s generalizada) y la gravedad de la afección. Además, se puede definir una subclasificación adicional en este nivel según la presencia de hallazgos claves en la piel como tejido de granulación o pseudosindactilia, entre otros.

En el siguiente nivel la clasificación se realiza según el modo de transmisión de la enfermedad y, en lo posible, según el gen específico involucrado, determinado generalmente mediante técnicas inmunohistoquímicas e idealmente mediante análisis genéticos que además permitan conocer los tipos de mutaciones presentes y sus ubicaciones específicas (Fine y cols., 2014) **(Tabla 1)**.



En aquellas personas diagnosticadas con subtipos poco comunes que no poseen datos moleculares y en los que el nivel de clivaje de la piel se determina únicamente por microscopía electrónica, los hallazgos ultra estructurales resultan esenciales para su clasificación.

Tipo EB	Subtipo EB	Genes mutados	Tipos de mutaciones conocidas
EBS	EBS, suprabasal	TGM5	MS, Del, Indels
		DSP	NS, Del, MS
		PKP1	Spl, NS, Del, Indels, Ins
		JUP	NS, Spl
	EBS, basal	KRT5	MS, Del, Spl, NS, Indels
		KRT14	MS, Del, NS, Spl, Indels, Ins
		EXPH5	Del, NS, Ins
		PLEC	NS, Del, Ins, Spl, Indels, MS
		DST	NS
EBJ	EBJ, severa generalizada	LAMA3	NS, Del, Spl
		LAMB3	NS, Del, Spl, Ins
		LAMC2	NS, Del, Spl, Indels
	EBJ, generalizada/localizada	LAMA3	MS, NS, Spl, Ins
		LAMB3	MS, NS, Spl, Del, Ins, Indels
		LAMC2	NS, Del, Indels, Ins, Spl
		COL17A1	NS, Del, Spl, Ins, MS
		ITGB4	Del, Spl, MS
	EBJ, inicio tardío	COL17A1	MS
	EBJ, con atresia pilórica	ITGB4	NS, MS, Del, Spl, Ins, Indels
		ITGA6	Del, MS, NS, Spl
	EBJ, con compromiso respiratorio y renal	ITGA3	MS, Del, Spl
EBJ, síndrome LOC	LAMA3A	Ins, NS	
EBD	EBDR, severa generalizada	COL7A1	NS, Del, Spl, Ins, Indels, MS
	EBDR, generalizada y localizada	COL7A1	MS, NS, Del, Spl, Ins, Indels
	EBDD (todos los subtipos)	COL7A1	MS, Spl, Del
Síndrome de Kindler		FERMT1	NS, Del, Spl, Ins, Indels

**Tabla 1.** Los cuatro tipos de EB, sus principales subtipos, sus respectivos genes causantes y los tipos de mutaciones conocidas EBS: EB simplex; EBJ: EB de la unión; EBD: EB distrófica; LOC: laringo-onico-cutáneo; EBDR: EBD recesiva; EBDD: EBD dominante; MS: mutación sin sentido; Del: delección; Indels: pequeña delección / inserción; NS: mutación sin sentido; Spl: mutación de empalme; Ins: inserción (Adaptada de Fine y cols., 2014).

### 3.3.2 Tipos de EB

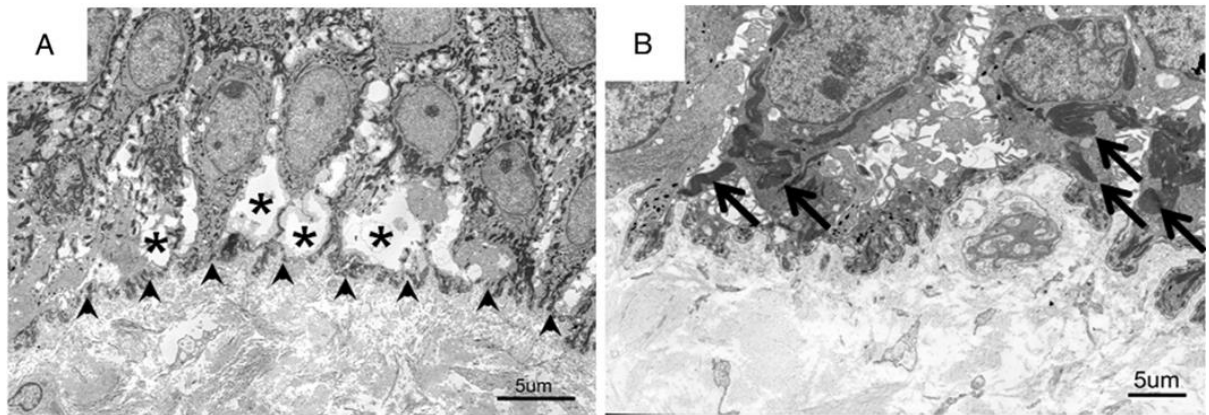
La EB se ha clasificado en cuatro tipos dependiendo del nivel ultra estructural donde acontece la formación de ampollas (Fine y cols., 2008(a); Intong y Murrell, 2012). A continuación, se describirá con detalle cada uno de los subtipos de acuerdo al último consenso sobre diagnóstico y clasificación de EB (Fine y cols., 2014)

**3.3.2.1 EB Simplex (EBS)** llamada así cuando la ampolla se produce dentro de la epidermis, representa el tipo de EB más común (75-85% de todos los casos) (Laimer y cols., 2015). Este tipo de EB es causado principalmente por mutaciones en los genes que codifican queratinas (KRT5 y KRT14) y plectina (PLEC1), aunque otros 6 genes también han sido confirmados como causantes de subtipos poco comunes de EBS (TGM5, DSP, PKP1, JUP, EXPH5, DST) (Shinkuma y cols., 2011; Bruckner-Tuderman y Has, 2012; Bruckner-Tuderman y Has, 2014).

En el caso de KRT5 y KRT14 las mutaciones resultan en una red de queratina anormal que conlleva a la formación de ampollas dentro del citoplasma, lo que, por estrés mecánico, conduce a la desestabilización del citoesqueleto y citólisis de las células basales de la epidermis. Además, en algunos casos, se puede apreciar aglutinaciones de fibras de queratina degenerada dentro de los queratinocitos epidérmicos (**Figura 2**).

En algunos subtipos poco comunes de EB en los que además está mutado el gen para plectina (PLEC1) la escisión se produce alrededor del nivel de la placa interna del HD, dentro del citoplasma de queratinocitos basales y a menudo se asocia con baja cantidad y / o HDs hipoplásicos (Fine y cols., 2008(a); Shinkuma y cols., 2011; Intong y Murrell, 2012).

Se ha descrito que mientras más extensa es la función alterada por la mutación de la proteína estructural, más temprana, severa y generalizada es la afectación cutánea (Laimer y cols., 2015).



**Figura 2.** Microscopía electrónica de transmisión (MET) de una muestra de lesión diagnosticada como EBS. **(A)** Se observa que la escisión se produjo dentro del citoplasma de las células basales epidérmicas, resultando en la formación de ampollas intraepidérmicas. Las flechas apuntan a la lámina densa. El citoplasma de las células basales contiene grandes vacuolas (asteriscos\*) dejando en evidencia el daño generado. **(B)** Muestra de lesión con diagnóstico EBS *gen sev*. Las flechas indican la agregación de fibras de queratina (Shinkuma y cols., 2011).

**3.3.2.2 EB de la Unión (EBJ)**, es el término utilizado para describir cuando las ampollas se producen en la zona media de la BMZ, la lámina lúcida. EBJ es causada principalmente por mutaciones en los genes que codifican la laminina 332 (LAMA3, LAMB3 y LAMC2; siendo LAMB3 la más frecuentemente afectada), el colágeno tipo XVII (COL17A1) y las integrinas  $\alpha 6\beta 4$  (ITGA6 e ITGB4). Además, el ITGA3 también se ha confirmado como un gen causante de un subtipo infrecuente de EBJ (Fine y cols., 2008; Shinkuma y cols., 2011; Intong y Murrell, 2012).

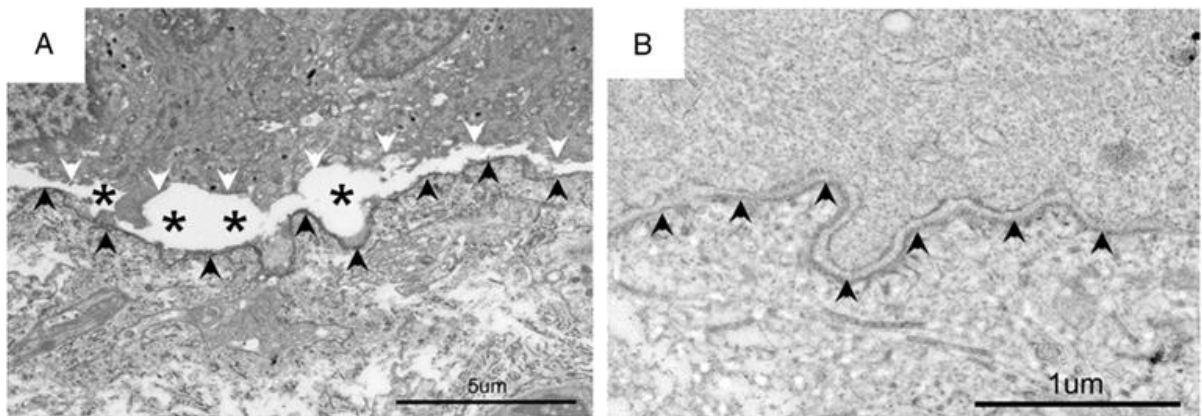
La mayoría de las mutaciones en el gen que codifica el colágeno XVII, COL17A1, son mutaciones sin sentido o con desplazamiento de marco de lectura, que conducen a la ausencia de colágeno XVII (Kiritsi y cols., 2011; Bruckner-Tuderman y Has, 2014).

El subtipo más severo, EBJ severa generalizada (EBJ *gen sev*, antiguamente EBJ Herlitz), es causado por la completa ausencia de laminina 332 (Laimer y cols., 2015). Se caracteriza por la separación completa de la epidermis a la lámina lúcida y/o por la presencia de menor cantidad de HDs o bien, hipoplásicos (**Figura 3**).

EBJ generalizada intermedia (EBJ *gen int*, antiguamente EBJ No-Herlitz) es causada por mutaciones que conllevan a una reducción en la laminina 332 o a la

ausencia completa de colágeno XVII. En este caso los HDs pueden estar normales o reducidos en tamaño o número.

EBJ con atresia pilórica está causada por una mutación en las subunidades  $\alpha 6 \beta 4$  de las integrinas, las cuales son el principal receptor de la laminina 332 bajo los HDs (Fine y cols., 2008; Shinkuma y cols., 2011; Intong y Murrell, 2012; Chung y Uitto, 2010).



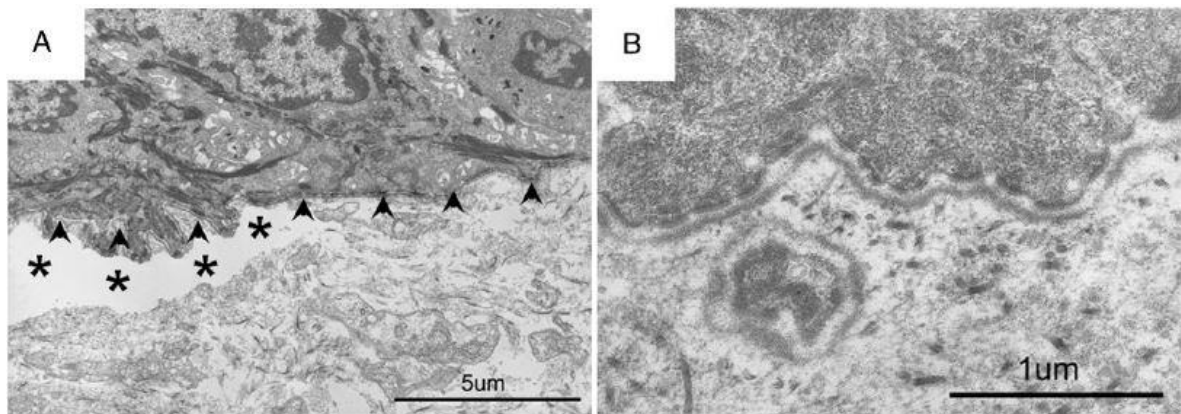
**Figura 3.** MET de una muestra de lesión diagnosticada como EBJ. Se muestra **(A)** una ampolla (asteriscos) dentro de la lámina lúcida, entre la membrana plasmática de la base queratinocitos (flechas blancas) y la lámina densa (flechas negras). **(B)** Muestra de EBJ *gen int*. Se observa que los HDs se encuentran en menor cantidad y son rudimentarios. (Shinkuma y cols., 2011)

**3.3.2.3 EB Distrófica (EBD)** ocurre cuando se produce formación de ampollas justo debajo de la lámina densa, en la dermis superior, y el gen implicado en la enfermedad es COL7A1 que codifica para el colágeno tipo VII y para el cual se han descrito más de 600 mutaciones. Este es el principal componente de las fibrillas de anclaje, las que son esenciales para conectar la dermis con la lámina basal y, por lo tanto, con la epidermis. Este tipo de EB muestra, además de las ampollas subepidérmicas, menor número o defectos en la morfología de las fibrillas de anclaje **(Figura 4)** (Shinkuma y cols., 2011; Laimer y cols., 2015).

En uno de los subtipos más severos (debido a mutaciones sin sentido bialélicas), EBDR severo generalizado (EBDR *gen sev*) se puede observar una reducción severa o franca ausencia de colágeno VII, que resulta ultraestructuralmente en fibrillas de anclaje rudimentarias o ausentes **(Figura 4)**. En cambio en el fenotipo más leve, EBD dominante (EBDD), las fibrillas de anclaje parecen tener una

aparición normal y/o pueden estar levemente en menor cantidad (Fine y cols., 2008; Shinkuma y cols., 2011; Intong y Murrell, 2012)

La disminución o ausencia de colágeno VII altera la formación de laminina-332 que, a su vez, tiene un impacto negativo en el eje de señalización de laminina-332-integrina  $\alpha 6 \beta 4$  que guía la migración de los queratinocitos. Además, el colágeno VII regula la migración de fibroblastos dérmicos y su producción de citoquinas en el tejido de granulación. Por lo tanto, vía ambos ejes, se perjudica directamente la regeneración de heridas (Bruckner-Tuderman y Has, 2014).

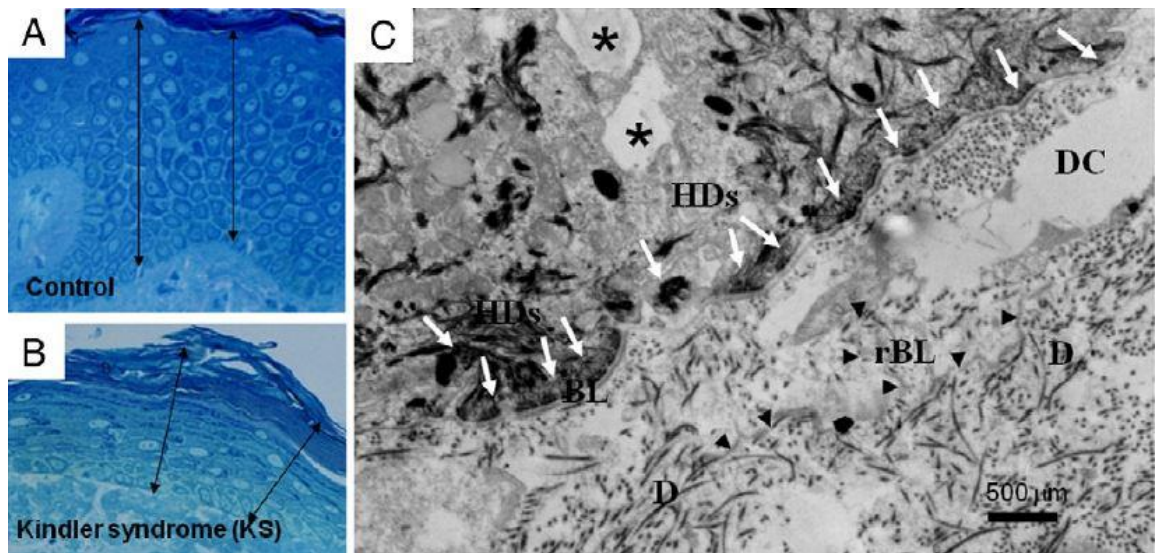


**Figura 4.** MET de una muestra de lesión diagnosticada con EBD. Se muestra **(A)** la separación del tejido (asteriscos) inmediatamente debajo de la lámina densa (flechas). **(B)** Se caracteriza por hipoplasia en las Fibrillas de anclaje (Shinkuma y cols., 2011).

**3.3.2.4** Por último, el cuarto tipo de EB se llama **Síndrome de Kindler (KS)** y fue agregado como un subtipo más de EB en el último consenso de clasificación en el 2014. Se caracteriza porque las ampollas se producen en múltiples sitios de clivaje, en o bajo la BMZ, con micro separaciones y reduplicaciones de la membrana basal. Es causada por mutaciones en el gen FERMT1 que codifica la proteína kindlin-1, lo que implica la pérdida de la función de esta proteína del citoesqueleto que juega un rol fundamental en la activación de la adhesión celular asociada a integrina  $\beta 1$ ; también está implicada en la vinculación del citoesqueleto de actina a integrinas  $\beta 1$  y la matriz extracelular en sitios de adhesión focal.

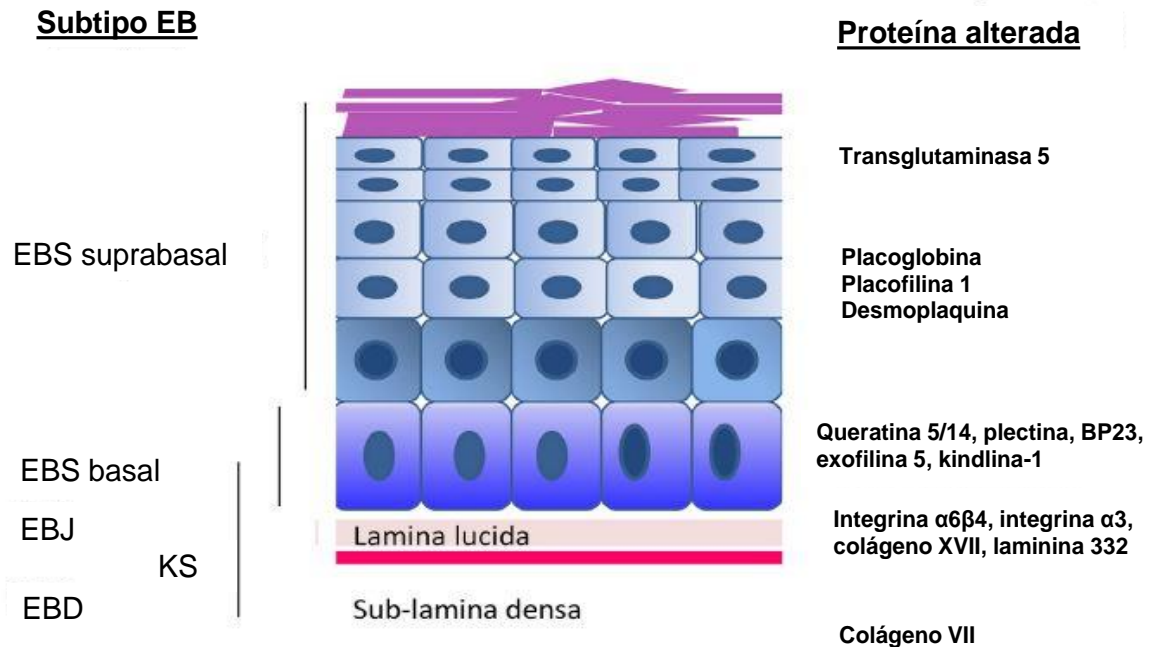
Analizado en detalle, el KS muestra una desorganización bajo la BMZ de los queratinocitos epidermales, donde se manifiesta una reduplicación de la lámina densa, con ramificaciones, plegamientos y formación de bucles y círculos.

La formación de las hendiduras se observa en variados sitios a lo largo de la unión dermis-epidermis, el más común ocurre bajo la lámina densa (**Figura 5**). Los HDs y las fibrillas de anclaje muestran una morfología y número normal, sin embargo pueden haber perturbaciones concomitantes en la red de filamentos intermedios de queratina (Fine y cols., 2008; Shinkuma y cols., 2011; Intong y Murrell, 2012; Bruckner-Tuderman y Has, 2014).



**Figura 5.** MET de una lesión con diagnóstico de Síndrome de Kindler (KS). **(A)** Comparación con la piel del mismo lugar de controles sanos. **(B)** Las personas con KS tienen una epidermis más delgada que resulta en menos capas celulares. **(C)** Ultraestructuralmente, a lo largo de la unión dérmica-epidérmica los HDs parecen normales (flechas blancas); pero, puede haber signos de separación epidérmica dentro de los queratinocitos basales (asteriscos) o inmediatamente debajo de la lámina densa como hendiduras dérmicas (DC). Es común ver la reduplicación de la lámina densa (flechas negras) en la dermis superior. La formación de DC puede ocurrir junto con la reduplicación de la lámina densa (Shinkuma y cols., 2011).

A continuación, la **Figura 6** muestra un esquema de la piel, los tipos de EB y sus proteínas asociadas, ubicadas según el nivel de clivaje.



**Figura 6.** Representación esquemática de la epidermis, la BMZ, la ubicación de proteínas específicas involucradas en la patogénesis de la EB y el nivel en que se desarrollan las bullas en los diferentes tipos de EB. EBS: EB simplex; EBJ: EB juntural o de la unión; EBD: EB distrófica; KS: Síndrome de Kindler. (Fine y cols., 2014).

A pesar de que los principales genes asociados a EB son conocidos, ciertamente todavía no se tiene una imagen completa de la enfermedad. Por ejemplo, alrededor del 20% de las personas con EBS no tienen sus mutaciones identificadas, y existe un cuadro similar para otros tipos de EB (Pagon y cols., 1993-2014; Lai-Cheong y cols., 2009; Gonzalez, 2013; Bolling y cols., 2014; Pfindner, 2012).

Esto demuestra las aristas desconocidas que aún se deben descifrar sobre EB para comprenderla en su totalidad.

### 3.3.3 Forma de herencia

La forma de herencia de EB varía según el subtipo y la mutación presente (Fine, 2010) (**Tabla 2**).

- **EBS** por lo general, se hereda de forma autosómica dominante.
- **EBJ** el modo de herencia es autosómico recesivo. Sin embargo, para ambos subtipos, tanto EBJ *gen int* y EBJ *gen sev*, se han descrito particulares hitos genéticos. En el primer caso se ha visto la ocurrencia de mosaicismo revertido en aproximadamente el 30% de las personas lo que se traduce en un fenotipo más leve, y como signo distintivo, presentan distintas áreas de piel sin o con ampollas significativamente reducidas.  
En el caso de EBJ *gen sev*, se han reportado con frecuencia casos de disomía uniparental, esto quiere decir que dos copias de un cromosoma se heredan de un solo progenitor, permitiendo que dos copias de una mutación recesiva sean transmitidas por un padre heterocigoto (Laimer y cols., 2015).
- En **EBD** se describen ambos tipos de herencia, EBDD acral y EBDD generalizada se heredan de forma dominante mientras que EBDR pretibial y EBDR *gen sev* de forma recesiva, sin embargo, varios subtipos dominantes o recesivos poco comunes han sido descritos lo que da como resultado un amplio espectro fenotípico de subtipos de EBD (Fine y cols., 2008).
- **KS** se hereda de manera autosómica recesiva (Mocellin y cols., 2016).

A pesar de lo anterior no es extraño observar la ocurrencia de mutaciones dominantes de novo, especialmente para casos de EBS.



Tipo EB	Nivel de clivaje	Genes mutados	Patrón de herencia	Frecuencia de detección de la mutación
EBS	Células basales	KRT5	AD, AR	75%
		KRT14	AD, AR	
	Hemidesmosomas	PLEC	AD	8%
EBJ	Lámina lúcida	LAMA3	AR	9%
		LAMB3	AR	70%
		LAMC2	AR	9%
	Hemidesmosomas	COL17A1	AR	12%
EBD	Sub lámina densa	COL7A1	AD, AR	> 95%
Síndrome de Kindler	Mezclado	FERMT1	AR	70 - 75%

**Tabla 2.** Características genéticas de los principales tipos de EB. AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo (Pagon y cols., 1993-2014; Lai-Cheong y cols., 2009; Gonzalez, 2013; Bolling y cols., 2014; Pfendner, 2012).

### 3.3.4 Características clínicas generales.

En EB el signo clínico principal es la fragilidad en la piel que se traduce en la formación de reiteradas ampollas y erosiones. La cicatrización de estas resultan en lesiones secundarias que generan complicaciones como: (Wright, 2010; Lai-Cheong y McGrath, 2011; Krämer y cols., 2012; Laimer y cols., 2015; Mocellin y cols., 2016; Yenamandra y cols., 2017)

- Erosiones, costras, alteraciones pigmentarias y cicatrices (generalmente atróficas).
- Estenosis esofágica.
- Tejido de granulación: Se observa en uñas, espalda, zona peri oral, glúteos y zona peri anal principalmente. Este tejido es, prácticamente, signo patognomónico de EBJ donde se observa con abundancia a diferencia de EBDR donde también se presenta, pero en menor cantidad.

- Sinequias y pseudosindactilia: Inicia con la fusión interdigital parcial hasta completar la fusión completa de todos los dígitos, los que se contracturan en flexión, dando paso a las llamadas “manos en mitón”. Este rasgo es característico en EBDR *gen sev*, sin embargo, también ocurre en EBDR *gen intermed* y escasamente en KS.
- Milia: Se da principalmente en pacientes con EBD y en aproximadamente el 15% de los niños con EBS *gen sev*.
- Queratodermia y poiquilodermia: Son rasgos casi exclusivos de EBS y KS respectivamente. En el caso de EBS se ha visto que afecta tanto a palmas de las manos como a las plantas de los pies.
- Superinfección microbiana: En directa relación con mal nutrición y sistema inmune debilitado. Generalmente causado por *Staphylococcus aureus*, puede evolucionar a septicemia en los casos más graves.
- Distrofia ungueal y alopecia (cicatricial o atrófica): Se observa generalmente en EBJ *gen intermed* y EBDR y ocasionalmente en KS.
- Fotosensibilidad: Se describe frecuentemente en personas con KS. Aún se investigan los mecanismos que subyacen a esta característica. Se presenta en grados variables en cada persona.
- Carcinoma Espino Celular (CEC): Descrito como la principal causa de muerte en pacientes con EB, quienes tienen mayor riesgo a desarrollarlo y a más temprana edad si se compara con individuos sanos. La mayor frecuencia en orden decreciente se da en EBDR > EBJ > EBDD y KS mientras que las lesiones ocurren mayormente en las extremidades inferiores y superiores.

Otras características clínicas que se describen en personas con EB se mencionan a continuación en la **tabla 3**.

<b>Gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Estenosis esofágica</li> <li>· Disfagia y odinofagia</li> <li>· Esofagitis</li> <li>· Reflujo gastroesofágico</li> <li>· Estreñimiento</li> <li>· Colitis</li> <li>· Pseudodiverticulosis</li> </ul>
<b>Oftálmicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ampollas y erosiones conjuntivales y corneales</li> <li>· Pannus y/o ectropión corneal</li> <li>· Simbléfaron</li> <li>· Obstrucción del conducto lagrimal</li> </ul>
<b>Respiratorias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ronquera crónica</li> <li>· Llanto débil y disfonía</li> <li>· Estridor</li> <li>· Ampollas traqueolarígeas</li> </ul>
<b>Crecimiento y Nutrición</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Desnutrición y anemia</li> <li>· Osteoporosis y osteopenia</li> <li>· Estado metabólico hipercatabólico</li> <li>· Retraso del crecimiento</li> <li>· Inflamación crónica</li> <li>· Susceptibilidad aumentada a contraer infecciones</li> </ul>
<b>Circulatorias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hidronefrosis</li> <li>· Cardiomiopatía</li> </ul>

**Tabla 3.** Principales características clínicas que se presentan en personas con EB (Fine y cols., 2000; Fine y cols., 2008(b); Freeman y cols., 2008; Lai-Cheong y McGrath, 2011; Krämer y cols., 2012; Goldschneider y cols., 2014; Laimer y cols., 2015; Yenamandra y cols., 2017; Denyer y cols., 2017).

A pesar de que la EB es definida como una enfermedad grave, los niveles de mortalidad en la infancia son bajos para todos los subtipos con excepción de EBJ generalizada severa. Éste tiene una edad media de mortalidad entre los 5 y 6 meses de vida, es por esto que la supervivencia después de los 2 años es inusual en estos pacientes. (Yuen y cols., 2011; Yenamandra y cols., 2017).

### 3.3.5 Características clínicas orales

Las manifestaciones orales en personas con EB descritas en la literatura a la fecha son diversas y varían en frecuencia y gravedad según el subtipo de EB y pueden verse afectados tanto tejidos duros como blandos. Un ejemplo de esta variabilidad es el caso de EBS donde la mucosa oral rara vez se ve afectada, contrario a lo que ocurre en EBDR donde se pueden observar bullas desde la etapa neonatal pudiendo incluso interferir con el proceso de amamantar (Stellingsma y cols., 2011; Barna y cols., 2017; Wright, 2010). Bajo esta misma línea, los subtipos EBDR y EBJ presentan más comúnmente los diferentes hallazgos orales descritos para EB (Vargas y cols., 2005; Krämer y cols., 2012).

A continuación, se detallarán las principales características del territorio maxilofacial en personas con EB:

#### ∴ Bullas

El hallazgo intraoral principal en EB corresponde a lesiones vesiculobulosas (bullas) con exudado incoloro o contenido hemorrágico que resultan por el roce y trauma o bien, de forma espontánea; su ubicación más común es en la lengua. (Stellingsma y cols., 2011; Krämer y cols., 2012, Barna y cols., 2017). La formación de bullas y úlceras son ampliamente descritas en personas con los distintos subtipos de EB, de hecho, según Fine y cols., 2008(a) la mayoría de las personas que padecen EB desarrollan bullas orales, al menos ocasionalmente. En primera instancia estas se presentan como vesículas pequeñas o hasta grandes lesiones, pueden aparecer cualquier zona de la mucosa intra oral, más comúnmente en lengua y paladar, para después dar paso a la ulceración y finalmente a la cicatriz. (Fine y cols., 2008(a); Stellingsma y cols., 2011; Barna y cols., 2017)

En general las úlceras orales producen dolor e incomodidad, sin embargo esto se ve exacerbado en los subtipos más graves de la enfermedad como es el caso de EBDR *gen sev*, donde se describe la presencia de estas lesiones en un 92% del total de quienes la padecen y las complicaciones suelen ser más problemáticas generándose dolor intenso, limitación en la función como en el caso de ingerir

alimentos (particularmente sólidos), en mantener la higiene e incluso al recibir tratamiento dental (Vargas y cols., 2005; Goldschneider y cols., 2014; Yenamandra y cols., 2017).

∴ Caries

Se describe alta presencia de caries en personas con EB, especialmente en los subtipos graves en los que generalmente tienden a ser más extensas (Harris y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004; Yenamandra y cols., 2017). Un estudio realizado en Chile el año 2006 que analizó el estado de la dentición de personas con EB y personas sanas, arrojó que tanto el índice ceod como en COPD de los pacientes con EBDR *gen sev* era significativamente mayor versus el del grupo control (Krämer, 2006). Esto se condice con distintos autores internacionales que describen un índice COPD más alto para los grupos EBJ y EBDR en comparación con sujetos sanos, mientras que en EBS y EBDD no hay diferencias (Vargas y cols., 2005; Wright, 2010; Krämer y cols., 2012; Leal y cols., 2016; Barna y cols., 2017).

La mayor presencia de caries en pacientes con EB se explica en primera instancia por el dolor y difícil acceso para la higiene oral debido a la presencia de úlceras y cicatrices, por la experiencia dolorosa que implica someterse a procedimientos dentales de rutina y por disminución de la capacidad de clearance debido a la anquiloglosia y la obliteración del vestíbulo oral. En sumatoria esto conlleva a una aparición temprana y más grave de caries (Wright, 2010; Yancey y Hintner, 2010; Stellingsma y cols., 2011; Yenamandra y cols., 2017).

∴ Amelogénesis imperfecta

La literatura respalda que la amelogénesis imperfecta (AI) es un rasgo característico al ser predominante en EBJ en contraste con los otros subtipos. El 100% de las personas diagnosticadas con cualquiera de sus dos subgrupos, EBJ *gen sev* y EBJ *gen intermed*, poseen AI cuya presentación varía entre los dientes y las personas. Generalmente en el primer subtipo se observa esmalte aprismático y delgado, mientras que el segundo un esmalte más grueso pero poroso con picaduras ("pitting") (Wright, 2010; Krämer y cols., 2012).

Este rasgo es de interés al momento del diagnóstico ya que su presencia facilita la confirmación del subtipo de EB (Fine y Mellerio, 2009; Yenamandra y cols., 2017; Barna y cols., 2017).

∴ Microstomía, anquiloglosia y obliteración del vestíbulo oral

Estas también son características ampliamente descritas en personas con EB. Mientras que para EBDD la cicatrización, microstomía, obliteración del vestíbulo y anquiloglosia no significan una complicación, se ha visto que la totalidad de quienes padecen EBDR presentan estas características. De hecho, la microstomía se categoriza como grave en la mayoría de los casos y se presenta hasta ocho veces más versus la forma dominante (Serrano-Martínez y cols., 2003; Vargas y cols., 2005; Krämer y cols., 2012).

Este tipo de afecciones se originan a partir del proceso de curación propio de las úlceras, donde el tejido cicatricial actúa limitando la apertura oral, la movilidad de lengua y labios e incluso puede propiciar una disminución del crecimiento maxilar-mandibular. Por la sumatoria de lo anterior es que las funciones orales como morder, masticar, tragar y hablar se ven limitadas y resultan dolorosas para la persona (Feijoo y cols., 2011; Fortuna y cols., 2013; Sharma y cols., 2014)

∴ Enfermedad periodontal

Característica descrita principalmente en KS, se ha reportado con frecuencia periodontitis severa con sangrado espontáneo, zonas erosivas en la encía y gingivitis descamativa (Laimer y cols., 2015; Mocellin y cols., 2016). En EBD también se ha reportado, pero con menor frecuencia. Cuando se comparó con un grupo control se observó que la incidencia de gingivitis e índice de placa para ambas denticiones fueron significativamente mayor, particularmente para EBDR (Wright, 2010; Krämer y cols., 2012).

∴ Pérdida de las arrugas palatinas y papilas linguales

Hallazgos descritos principalmente para EBDR (Stellingsma y cols., 2011; Krämer y cols., 2012).

∴ Alteraciones oclusales

Apiñamiento dental, erupción anormal, maloclusiones esqueléticas tipo clase II, relación molar de mordida cruzada, overjet y overbite aumentado se han descrito en RDEB y raramente en EBJ. La mayor incidencia de estos trastornos se ha asociado principalmente a compresión de los maxilares y retraso del crecimiento óseo (Wright, 2010; Krämer y cols., 2012).

∴ Carcinoma Espino Celular (CEC) oral:

Los casos reportados en la cavidad oral son escasos y está descrito principalmente en EBDR *gen sev* aunque también se ha reportado en KS. Con frecuencia inician como lesiones leucoplásicas que luego evolucionan en carcinoma oral de células escamosas. La zona más afectada es la lengua seguida por los labios y el paladar. (Serrano-Martínez y cols., 2003; Stellingsma y cols., 2011; Krämer y cols., 2012).

∴ Milias

Se ha reportado su la ocurrencia intra oral. Se da con mayor frecuencia en individuos con EBD. (Wright, 2010).

### 3.4 ATENCIÓN ODONTOLÓGICA

A pesar de la fragilidad en los tejidos bucales, la gran mayoría de las intervenciones odontológicas convencionales se pueden realizar en personas con EB. Esto comprende desde operatoria, prótesis, endodoncia hasta implantes y ortodoncia, entre otras. Es necesario evaluar cada caso en particular considerando el subtipo de EB, limitación de la apertura bucal, acceso al tratamiento y capacidad económica, preferencias de la persona, etc. Por lo general los subtipos leves no requieren mayores consideraciones para la atención odontológica, mientras que las personas con EBDR *gen sev*, por la severidad de su afección, necesitan más precauciones para el tratamiento.

La prevención es el cimiento de la atención odontológica para las personas con EB, las que deben asistir al dentista por primera vez entre los 3 a 6 meses de edad con el fin de mantenerse libres de dolor e infección y así evitar el riesgo e incomodidad que implica someterse a intervenciones odontológicas complejas. La parte preventiva del tratamiento debe incluir controles según el riesgo de cada persona, instrucción de higiene, sellantes, diagnóstico precoz de defectos del esmalte y caries, asesoría de dieta y acceso a fluoruros en caso de ser necesario (Krämer y cols., 2012; Barna y cols., 2017).

A continuación, se detallarán especificaciones generales que deben considerarse en el tratamiento odontológico de personas con EB (Krämer y cols., 2012; Barna y cols., 2017; Vergara, 2013):

- Durante el tratamiento dental es posible que se formen bullas intra o periorales que deben ser drenadas para evitar una extravasación aún mayor causada por la presión del fluido.
- Para prevenir la microstomía es efectivo enseñar ejercicios de apertura bucal para que sean realizados a diario.



- Se recomienda lubricar los labios antes de la sesión odontológica con el fin de minimizar la adherencia y movimientos de deslizamiento lateral que inducen la formación de lesiones. La lubricación de instrumental no ha mostrado mayor beneficio.
- Respecto al uso del eyector, se recomienda apoyarlo sobre las superficies dentarias o sobre una tórula de algodón húmeda. Se recomienda evitar la eyección al vacío por la posibilidad de succión de tejido.
- No existen contraindicaciones para el uso de anestesia tópica o local. Esta última debe ser administrada profunda y lentamente para evitar la formación de lesiones.
- La atención odontológica de personas con EBJ y EBD requiere 1.4 veces más tiempo que el de personas sanas, por lo que se debe planificar las sesiones considerando esto (Vergara, 2013).

### 3.5 CONTEXTO EN CHILE.

Debido a su baja prevalencia y a la escasez de mallas curriculares que incluyan los temas de cuidados especiales en atención odontológica muchos dentistas poseen escaso acercamiento a la enfermedad y su tratamiento. Sumado a esto, la literatura científica acerca de la salud bucodental de las personas con EB es relativamente escasa. En sumatoria, lo anterior explicaría la dificultad que representa para los dentistas entregar la atención odontológica que requieren las personas con EB de forma segura (Krämer, 2006; Krämer y cols., 2012).

#### 3.5.1 DebRA Chile

La fundación DebRA Chile (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association), es una asociación sin fines de lucro que se centra en la ayuda y apoyo a las personas chilenas con EB; orienta y asiste a los padres y tutores, promueve la difusión del conocimiento de la enfermedad en todos los ámbitos, tanto médicos como sociales; potencia la investigación y difunde los avances que se generan con la misma (Fundación DebRa Chile).

En Chile, la incidencia general de EB es de 19,6 por millón de nacidos vivos, considerando que en el país la cifra de nacidos vivos por año es aproximadamente 250.000 (Rodríguez y cols., 2012; Departamento de estadísticas e información de salud (DEIS)), esto resulta en un promedio de 5 nuevos casos de EB por año. Actualmente en el país hay 205 pacientes EB, los cuales se distribuyen de la siguiente forma, según su diagnóstico genético:

- EB simplex 39,5%
- EB de la unión 5,4%
- EBD: EBDR generalizada severa 20%
  - ↳ EBDR generalizada intermedia 9,3%
  - ↳ EBDR pretibial 2,4%
  - ↳ EBDD acral 4,9%
  - ↳ EBDD generalizada 6,3%
  - ↳ EBDD pretibial 0,5%
  - ↳ EBDD pruriginosa 2%
- KS: Síndrome de Kindler. 1%

El 8,8% restante corresponde a aquellas personas que no poseen un diagnóstico confirmado (datos no publicados de DebRA –Chile).

Entre los años 2005 y 2006 se realizó un primer estudio (Krämer, 2006) de características bucodentales de pacientes con epidermólisis bullosa en Chile, en que se estudiaron 52 a personas.

En ese entonces la fundación contaba con 161 inscritos, de los cuales sólo 93 estaban diagnosticados mediante MET, distribuyéndose de la siguiente forma:

- |                   |       |
|-------------------|-------|
| ○ EB simplex      | 20,5% |
| ○ EB de la unión  | 5%    |
| ○ EB distrófica   | 32,3% |
| ○ Sin diagnóstico | 42,2% |

Estos pacientes no contaban con acceso a atención dental gratuita por un equipo odontológico especializado. Desde el año 2006 las personas con EB tienen acceso gratuito a atención odontológica especializada en la Clínica de Cuidados Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Actualmente el convenio firmado entre dicha institución y la fundación DebRA Chile estipula que se atiendan semanalmente al menos 3 pacientes con EB. Esto ha permitido otorgar atención y seguimiento odontológico especializado a las personas con EB. La atención dental entregada incluye tratamientos enmarcados en distintas especialidades odontológicas, entre ellos prevención y educación, operatoria, rehabilitación mediante prótesis removible, prótesis fija e implantes, exodoncias, peridoncia, endodoncias, entre otros. Transcurridos 10 años desde el comienzo del programa se hace relevante evaluar el estado de salud bucal actual de los pacientes y así poder comparar el estado de salud bucal de la primera cohorte (2005 – 2006) con la cohorte actual (Grupo 2).

## **4. HIPÓTESIS**

### **H1:**

Los pacientes con epidermólisis bullosa que han tenido acceso a atención dental gratuita en la Universidad de Chile por 10 años presentan menor prevalencia y severidad de caries que la cohorte previa al inicio del programa (cohorte 2005 – 2006).

### **H2:**

La prevalencia de características bucodentarias propias de la epidermólisis bullosa distrófica: lengua depapilada, anquiloglosia, microstomía y obliteración del vestíbulo bucal no varían en el tiempo en los individuos que contaron con acceso a atención odontológica gratuita en la Universidad de Chile por 10 años.

### **H3:**

La prevalencia de características bucodentarias propias de la epidermólisis bullosa de la Unión: Amelogénesis Imperfecta no varía en el tiempo en los individuos que contaron con acceso a atención odontológica gratuita en la Universidad de Chile por 10 años.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL.**

Analizar y comparar de las características bucodentarias de personas con epidermólisis bullosa antes y después de transcurridos diez años de programa de atención odontológica en la clínica de cuidados especiales de la universidad de Chile.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Determinar la prevalencia, severidad de caries y las características bucodentarias propias de la epidermólisis bullosa distrófica y de la unión, de las cohortes 2006 y 2017.
2. Comparar la prevalencia y severidad de caries de las cohortes 2006 y 2017 utilizando los índices ceod y COPD.
3. Comparar las características bucodentarias propias de la epidermólisis bullosa distrófica de las cohortes 2006 y 2017.
4. Comparar las características bucodentarias propias de la epidermólisis bullosa de la unión de las cohortes 2006 y 2017.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **6.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio descriptivo transversal.

### **6.2. PARTICIPANTES**

#### **6.2.1 Universo**

El universo de este estudio correspondió a todos los pacientes con epidermólisis bullosa atendidos en la fundación DebRA Chile.

#### **6.2.2 Muestra**

Para el reclutamiento de la muestra primero se estableció una red de trabajo y cooperación con la fundación DebRA Chile, con quienes se coordinaron las fechas a realizar el examen clínico, haciéndola coincidir con los controles médicos o de enfermería en la fundación, en el caso de pacientes que residían fuera de Santiago.

El reclutamiento de los pacientes para ambas cohortes se realizó según los criterios de inclusión del estudio, ajustando las fechas y horarios de exámenes a pacientes de regiones distintas a la metropolitana, abarcando la mayor cantidad de pacientes con el fin de obtener un  $n$  válido.

Las muestras de las cohortes 2006 y 2017 utilizadas en este estudio correspondieron a una parte de la muestra construida para la tesis “Análisis de las características bucodentarias de pacientes con diferentes subtipos de epidermólisis bullosa” y el estudio al que está adscrito la presente, “Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing”, respectivamente.

- Cohorte 2006

Para la constitución de este grupo se realizó un examen clínico por conveniencia a todos los pacientes con EB diagnosticados por microscopía electrónica de transmisión (MET), que acudieron a la fundación DebRA Chile entre los meses de agosto 2005 y Julio 2006.

- Cohorte 2017

Para la constitución de este grupo se realizó un examen clínico por conveniencia a todos los pacientes con EB diagnosticada por secuenciación masiva de genes (NGS) que acudieron a la fundación DebRA Chile entre los meses de abril 2015 y enero 2017.

### **6.2.3 Criterios inclusión**

Personas diagnosticadas con epidermólisis bullosa mediante MET y posteriormente re-diagnosticadas mediante NGS y personas diagnosticadas con epidermólisis bullosa mediante NGS que posean diagnóstico clínico y molecular con su correspondiente sub clasificación de acuerdo a Fine y cols. 2014 y que estén dispuestos a participar libremente del estudio mediante la firma de un consentimiento informado (**Anexo 1**), o un asentimiento informado a por el paciente y familiares en caso de ser menores de edad (**Anexo 2 y 3** respectivamente).

### **6.2.4 Criterios exclusión**

Personas diagnosticadas con EB sin sub clasificación.

Menores de edad cuyos padres y/o tutores legales no firmen o no acepten el consentimiento informado.

Personas que no deseen participar.

### 6.3. PROCEDIMIENTOS

El proceso de obtención de los datos para el cumplimiento de los objetivos propuestos en el presente estudio se llevó a cabo de dos formas:

En primera instancia, se recopilaron los datos de las evaluaciones realizadas en el 2006 y se revisó que cumplieran con los criterios de inclusión, principalmente mediante el nuevo diagnóstico a través de la tecnología genética NGS ( $n = 46$ ).

Por otra parte, la constitución de la cohorte 2017 se llevó a cabo mediante un examen clínico que permitió describir con detalle las características buco dentarias y periorales de las personas examinadas ( $n = 77$ )

#### 6.3.1 Calibración

Los exámenes de los grupos 2006 y 2017 fueron realizados por 1 y 3 tres investigadores respectivamente, estando incluido en el segundo grupo el primer investigador. A cada uno se les asignó un número identificador el cual se especificó al inicio de cada ficha registrada.

Con el fin de estandarizar la obtención de datos y asegurar la posterior validez de los mismos, primero se realizó una calibración intra evaluador cuyos índices de Kappa obtenidos fueron 0.83; 0.74; 0.85 respectivamente y luego se llevó a cabo una inter evaluadores (Kappa: 0.85) (López de Ullibarri y Pita, 1990). Esta calibración consistió en un entrenamiento conjunto de detección de lesiones de caries según los criterios de la OMS. Las personas que colaboraron para este proceso pertenecían a la muestra y fueron seleccionadas intencionalmente para examinar a por lo menos un representante de cada subtipo de EB con el fin de obtener en conjunto el abanico completo de las características que se deseaban registrar.



### 6.3.2 Examen y registro de los datos

La aplicación del examen clínico a las personas del grupo 2006 fue llevado a cabo en la Clínica Alemana la Dehesa, mientras que el grupo 2017 fue examinado en las instalaciones de la Clínica odontológica de la facultad de Odontología de la Universidad de Chile, específicamente en la Clínica de Cuidados Especiales.

Para ambos casos el instrumental utilizado para el examen estuvo compuesto de una sonda para examen curva hu-friedy, espejo bucal N°4 (22mm diámetro), sonda periodontal U. Carolina del Norte hu-friedy y una regla metálica milimetrada.

Es importante mencionar que no se forzó la apertura bucal con el fin de evitar generar lesiones peri orales nuevas, especialmente en pacientes con EBJ y EBD *gen sev*. Se tuvo especial cuidado con úlceras y bulas presentes en el momento del examen, se evitó inducir nuevas para no incomodar al paciente. Para esto durante el examen se lubricaron las superficies del instrumental, guantes y labios con vaselina.

Los datos se registraron de forma inmediata en una ficha en base al formulario OMS de evaluación de la salud bucal (World Health Organization, 2013), de la cual se consignaron los datos de información general, evaluación extraoral, articulación témporomandibular, mucosa oral, opacidades / hipoplasias del esmalte, fluorosis dental, estado de la dentición y necesidad de tratamiento, situación y necesidad de prótesis, trastorno que amenaza la vida y dolor o infección al momento del examen. Además, se agregaron al formulario los criterios de microstomía (apertura bucal en mm) (Naylor y cols., 1984), profundidad de vestíbulo, anquiloglosia e índice de higiene oral (Green y Vermillon simplificado) (Green y Vermillon, 1967), función lingual en reposo, deglución y fonarticulación, tipo de respiración y tipo de atención requerida (**Anexo 4**).

Cabe mencionar que a pesar de haber sido analizados en el período 2006, los ítems de flujo salival y presencia de carcinoma espino celular (CEC) no fueron consignados para el periodo de estudio 2017.

El hallazgo de lengua depapilada se registró en un formulario electrónico en conjunto con la pediatra encargada de realizar la evaluación física e historial médico de cada paciente.

#### **6.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio está adscrito al proyecto “Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing” que obtuvo la aprobación ética para su realización por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile en sesión del día 15 de abril del año 2015 (**Anexo 5**). Dicha aprobación se extendió por un plazo de 36 meses, a partir de la fecha anteriormente mencionada.

Para la realización de este estudio se les explicó a las personas, tutores y/o apoderados de los participantes los detalles del examen clínico a realizar. A quienes decidieron participar de forma voluntaria en el estudio se les solicitó leer y firmar un formulario de consentimiento informado (**Anexo 1**), y un asentimiento informado a la persona y al tutor legal en caso que fuera menor de edad (**Anexo 2 y 3** respectivamente).

Las personas que tuvieron necesidad de atención de carácter urgente recibieron atención dental de forma inmediata luego del examen. Así también aquellas personas que no asistían a control dental desde largos períodos o bien con alto riesgo de caries, se les asignó una hora próxima de atención, según el convenio DebRA – Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. No obstante, a cada persona examinada se le informó acerca de su estado de salud oral y se le hizo asesoramiento e instrucción de higiene.

## 6.5 VARIABLES.

En la **tabla 4** se detallan las variables analizadas.

Variable	Escala de Medición	Definición conceptual y operacional
Edad	Numérica discreta	Años desde el nacimiento - Años en número
Género	Nominal	Condición biológica - Mujer - Hombre
Lugar de residencia	Nominal	Región del país en la que vive la persona examinada
Tipo de EB	Nominal	- EBS - EBJ - EBDR <i>gen sev</i> - EBDR <i>pretibial</i> - EBDR <i>gen intermed</i> - EBDD <i>acral</i> - EBDD <i>gen</i> - KS
Prevalencia de caries	Nominal	Proporción de individuos que presentan caries, del total de la muestra, según: - COPD/ceod = 0 - COPD/ceod ≠ 0
Severidad de caries	Numérica continua	Construcción del índice COPD/ceod a partir de la detección clínica de lesiones ICDAS II y según el criterio de detección de caries de la Organización Mundial de la Salud (OMS., 1997). Expresado como la sumatoria de los componentes COPD/ceod
Lengua depapilada	Nominal	Observado al momento del examen - Si - No - Depapilada con zonas con papilas
Anquiloglosia	Ordinal	- Sobrepasa el borde incisal - Llega al borde incisal - No llega al borde incisal
	Numérica continua	n° de mm medidos desde el borde incisal inferior hasta la punta de la lengua al protruir la misma.
Microstomía	Ordinal	- Normal (50 - 60 mm) - Microstomía leve (41 - 50 mm) - Microstomía moderada (31 - 40 mm) - Microstomía severa (< 30 mm)
	Numérica continua	mm de apertura bucal (Overbite compensado)
Profundidad del vestíbulo	Numérica continua	Promedio de la medición de la profundidad a la altura de 6 dientes estándares
Amelogénesis imperfecta	Nominal	Observado al momento del examen - Presente - Ausente

**Tabla 4.** Descripción de las diferentes variables analizadas en el presente estudio.

Para el análisis de los datos se formaron 4 grupos distintos según tipo de EB; en el caso de EBD, también se constituyeron 5 subgrupos según subtipo.

Únicamente EBD se analizó por subtipos. esto se debe a la marcada diferencia en la severidad de las manifestaciones fenotípicas que presenta cada uno, siendo, por ejemplo, EBDR *gen sev* el subtipo que presenta características clínicas más severas, a diferencia de las formas dominantes cuyas manifestaciones clínicas son leves.

La formulación de los grupos se realizó según lo planteado por Fine y cols., 2014, en la última actualización sobre diagnóstico y clasificación de EB hereditaria, quedando de la siguiente forma:

1. EBS: EB simplex
2. EBJ: EB de la unión
3. EBD: EB distrófica
  - EBDR: EB distrófica recesiva
    - EBDR *gen sev*: EBDR generalizada severa
    - EBDR *gen intermed*: EBDR generalizada intermedia
    - EBDR pretibial
  - EBDD: EB distrófica dominante
    - EBDD acral
    - EBDD *gen*: EBDD generalizada
4. KS: Síndrome de Kindler.

## **6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados fueron analizados mediante el software GraphPad Prism 6, considerando que existían diferencias estadísticamente significativas cuando  $p$  value  $<0,05$ .

Las proporciones se evaluaron mediante el test de chi-cuadrado y las prevalencias a través de T-test.

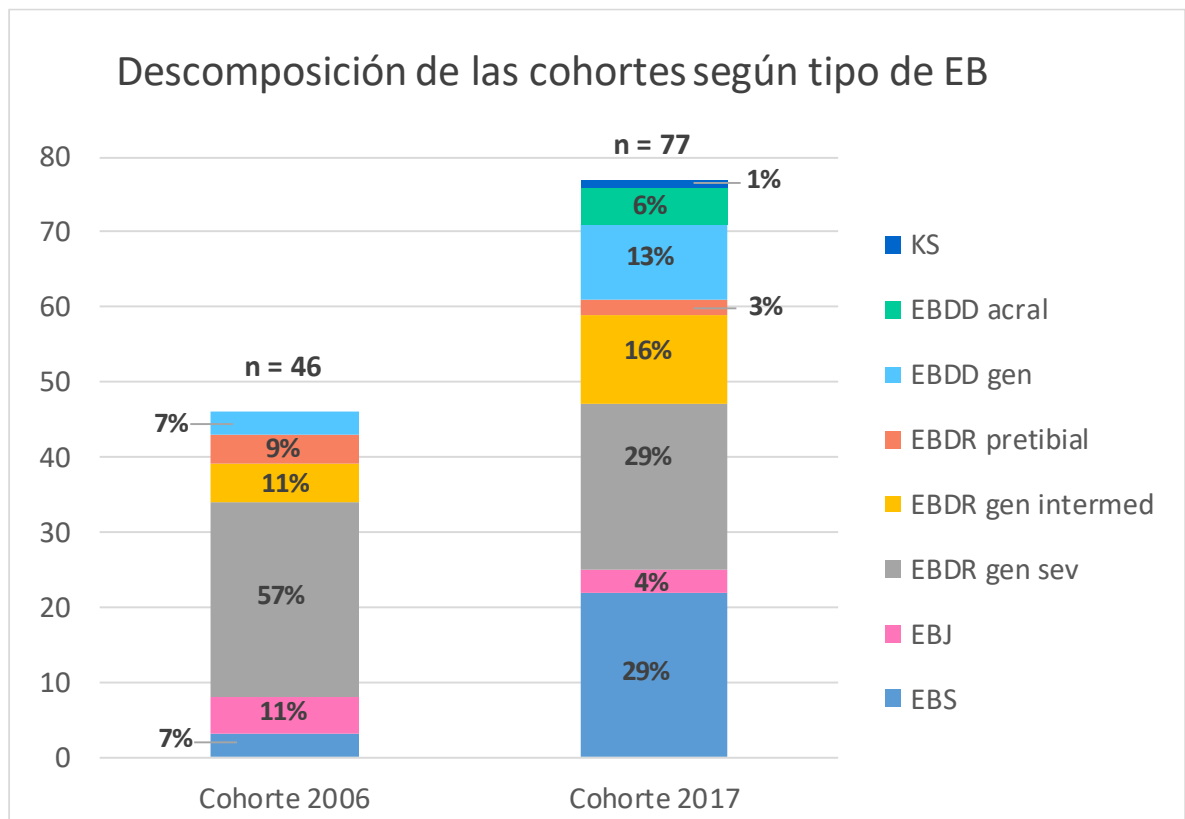
### **6.6.1 Tabulación de los datos.**

Se utilizó el programa Microsoft Office Excel para ordenar, digitalizar y tabular los datos

## 7. RESULTADOS

### 7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

#### 7.1.1 Distribución de los grupos según subtipo de EB



**Gráfico 1.** Descomposición de la muestra total por cohorte y subtipo de EB.

La muestra se constituyó por 123 pacientes en total. De estos, 46 correspondieron al Grupo 2006 y 77 individuos al Grupo 2017. El detalle de las cohortes se observa en el **gráfico 1**.

La descomposición del primer grupo muestra que 3 participantes poseían diagnóstico de EBS, 5 EBJ, 26 EBDR *gen sev*, 5 EBDR *gen intermed*, 4 EBDR pretibial y 3 EBDD *gen*, obteniéndose el n = 46. A diferencia de la cohorte 2017, en este grupo no se evaluaron personas con EBDD acral o KS.

Por otra parte, la segunda cohorte quedó compuesto por 22 personas con EBS, 3 con EBJ, 22 EBDR *gen sev*, 12 EBDR *gen intermed*, 2 EBDR pretibial, 10 EBDD *gen*, 5 EBDD acral y 1 KS, completando el n = 77

Destaca que en ninguna de las dos cohortes se examinaron personas con los subtipos EBDD pretibial y EBDD pruriginosa.

### 7.1.2 Distribución de los grupos según edad.

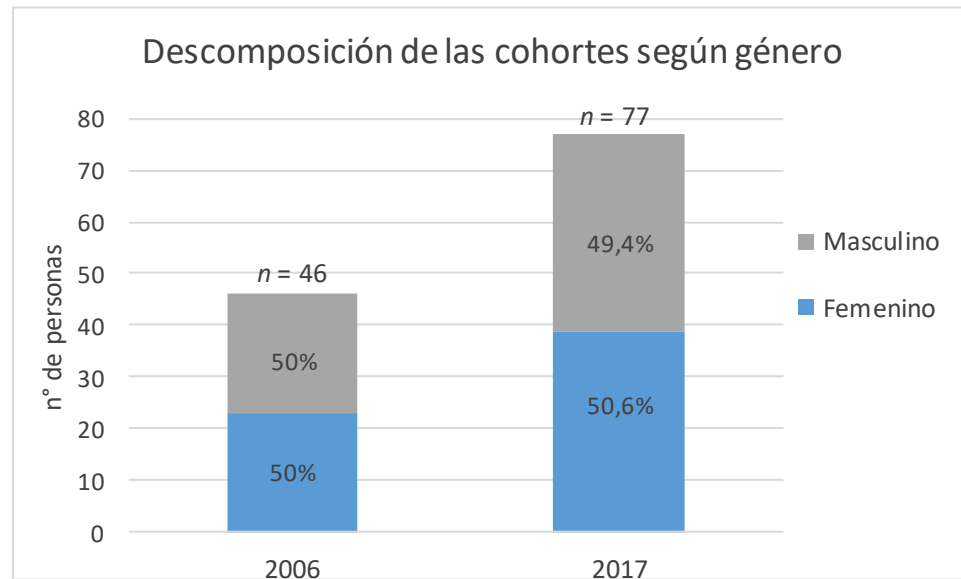
A	Edad	2006			2017		
		0 a 6	7 a 12	13 o más	0 a 6	7 a 12	13 o más
	Subtipo						
	EBS	1	0	2	9	3	10
	EBJ	3	0	2	2	1	0
	EBDR <i>gen sev</i>	9	10	7	4	4	14
	EBDR <i>gen intermed</i>	2	1	2	2	2	8
	EBDR <i>pretibial</i>	0	0	4	0	0	2
	EBDD <i>gen</i>	2	1	0	3	2	5
	EBDD <i>acral</i>	0	0	0	5	0	0
	KS	0	0	0	0	0	1
	Total	17	12	17	25	12	40

B	Cohorte	Cohorte
	2006	2017
frecuencia	46	77
Media	13	16
Mediana	9	13
Mínimo	0	0
Máximo	54	66

**Tabla 5. A.** Distribución de las cohortes por grupo etario y subtipo. **B.** Cálculo de media, mediana, mínimo y máximo de edad por cohorte

El rango de edad para la cohorte 2006 fue de 9 meses a 54 años y para la cohorte 2017 de 2 meses a 66 años. La media fue 13 en el primero y 16 en el segundo, la mediana 9 y 13 años respectivamente.

### 7.1.3 Distribución de los grupos según género.

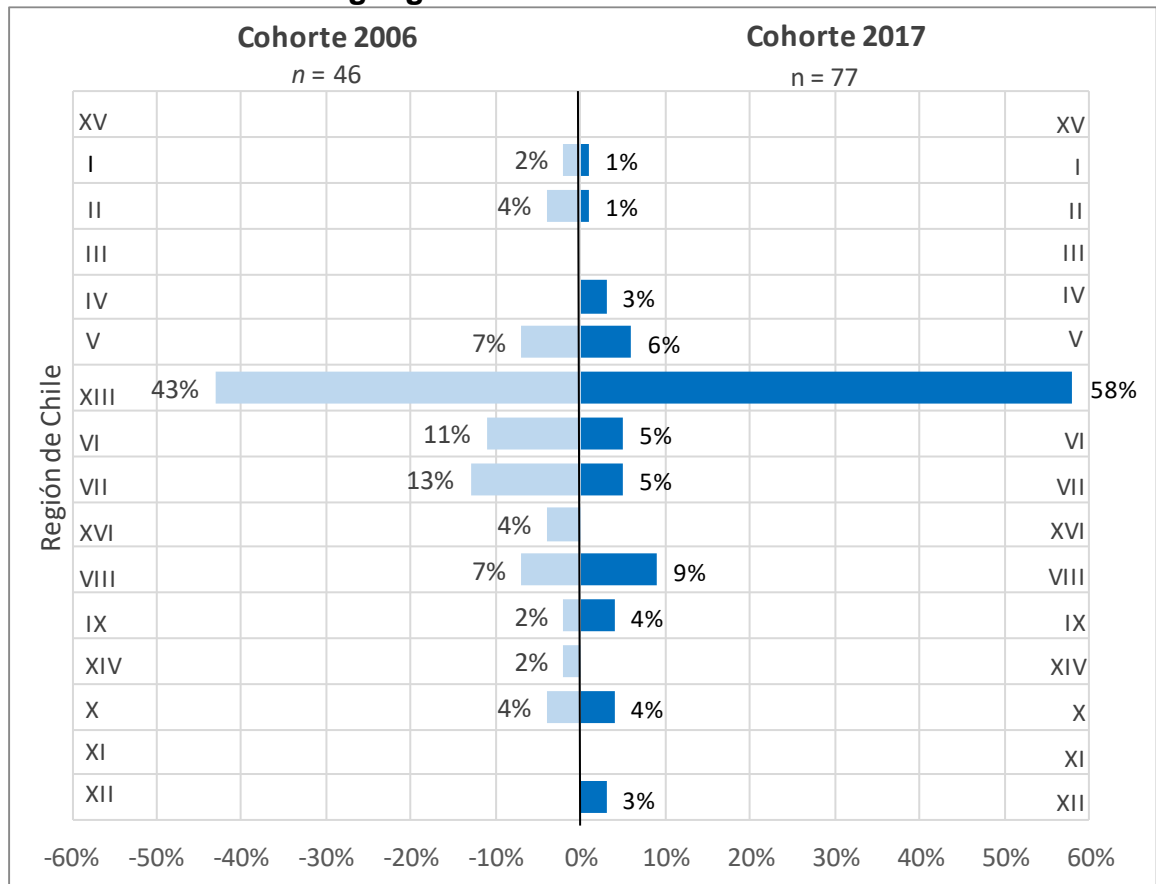


**Gráfico 2.** Distribución de las cohortes según género.

Los datos obtenidos muestran que en ambas cohortes la distribución por género de los participantes fue 50% aproximadamente para hombres y mujeres.

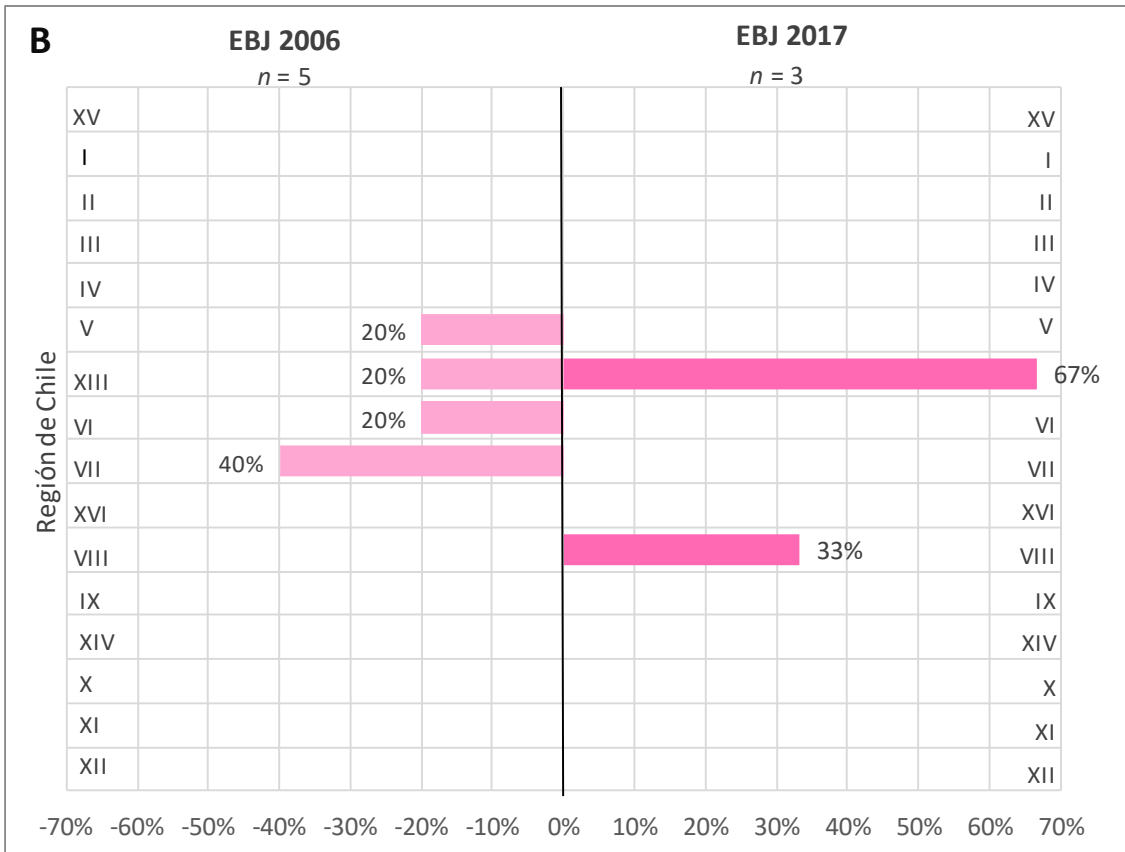
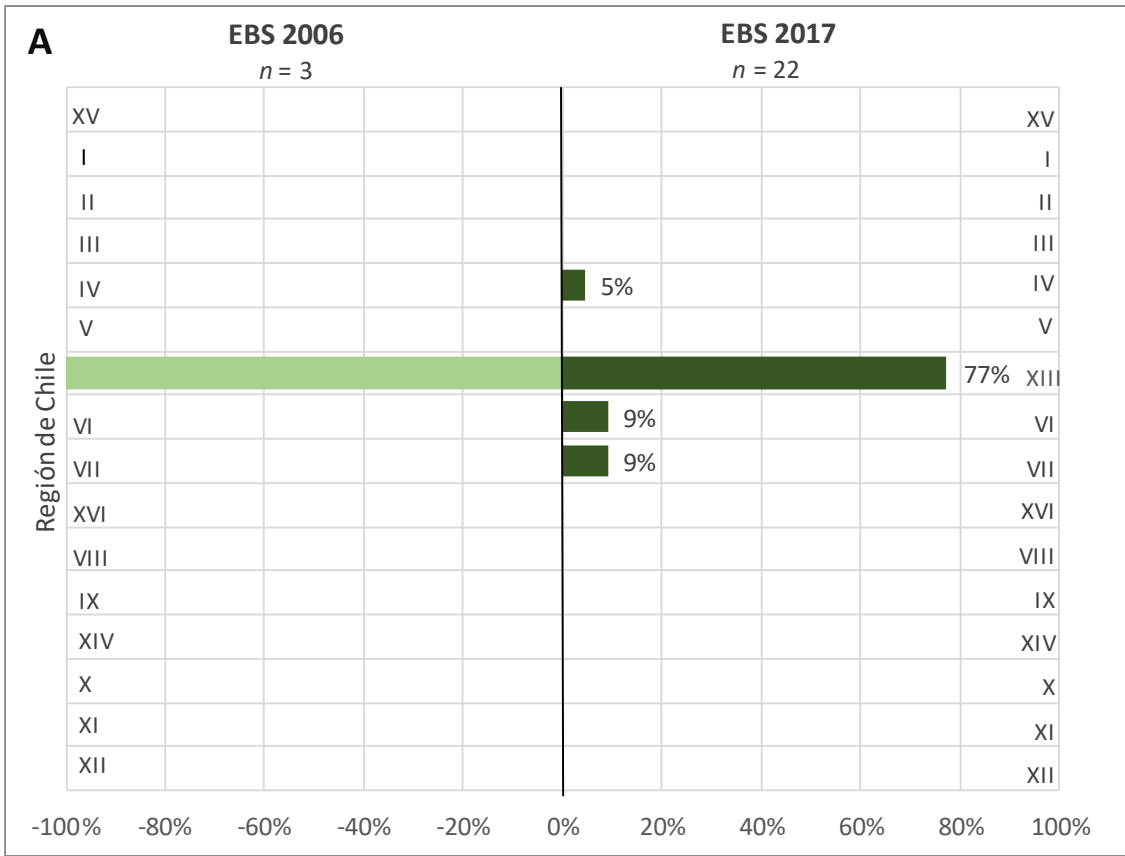


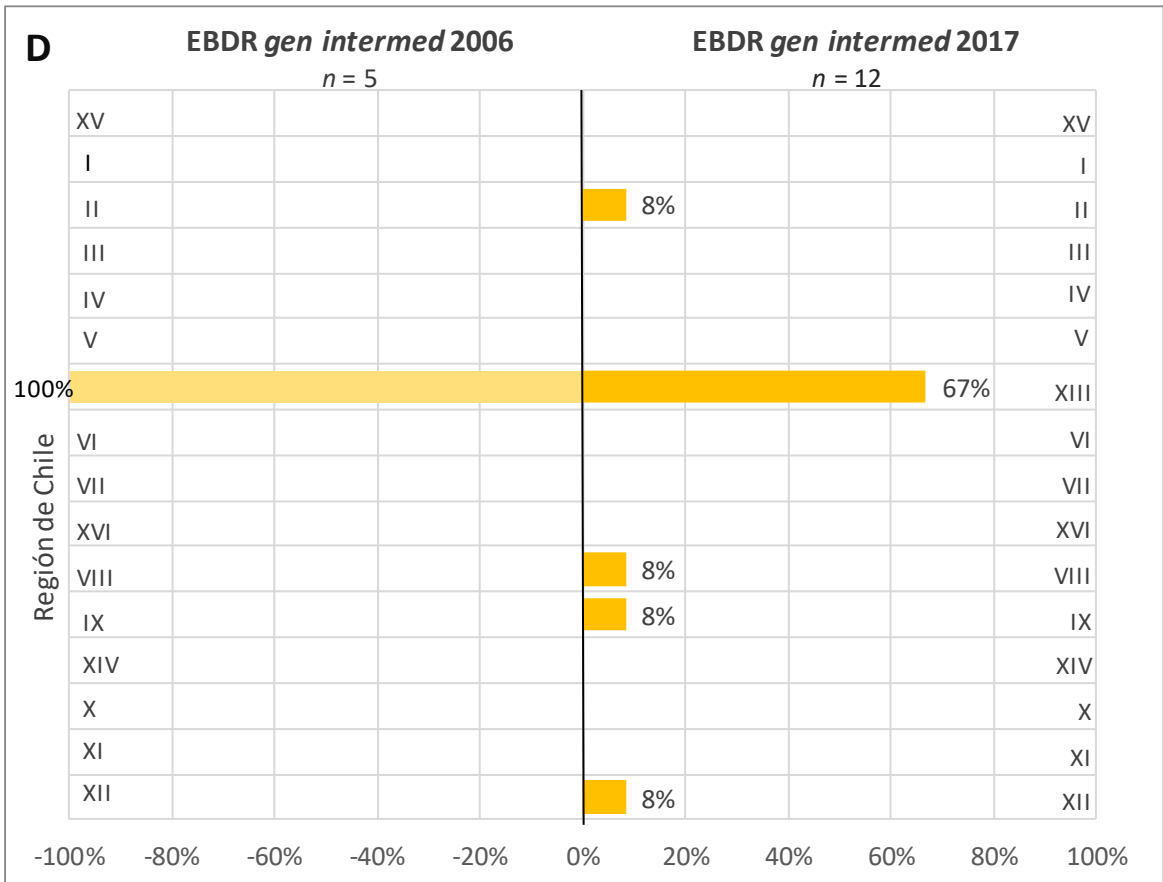
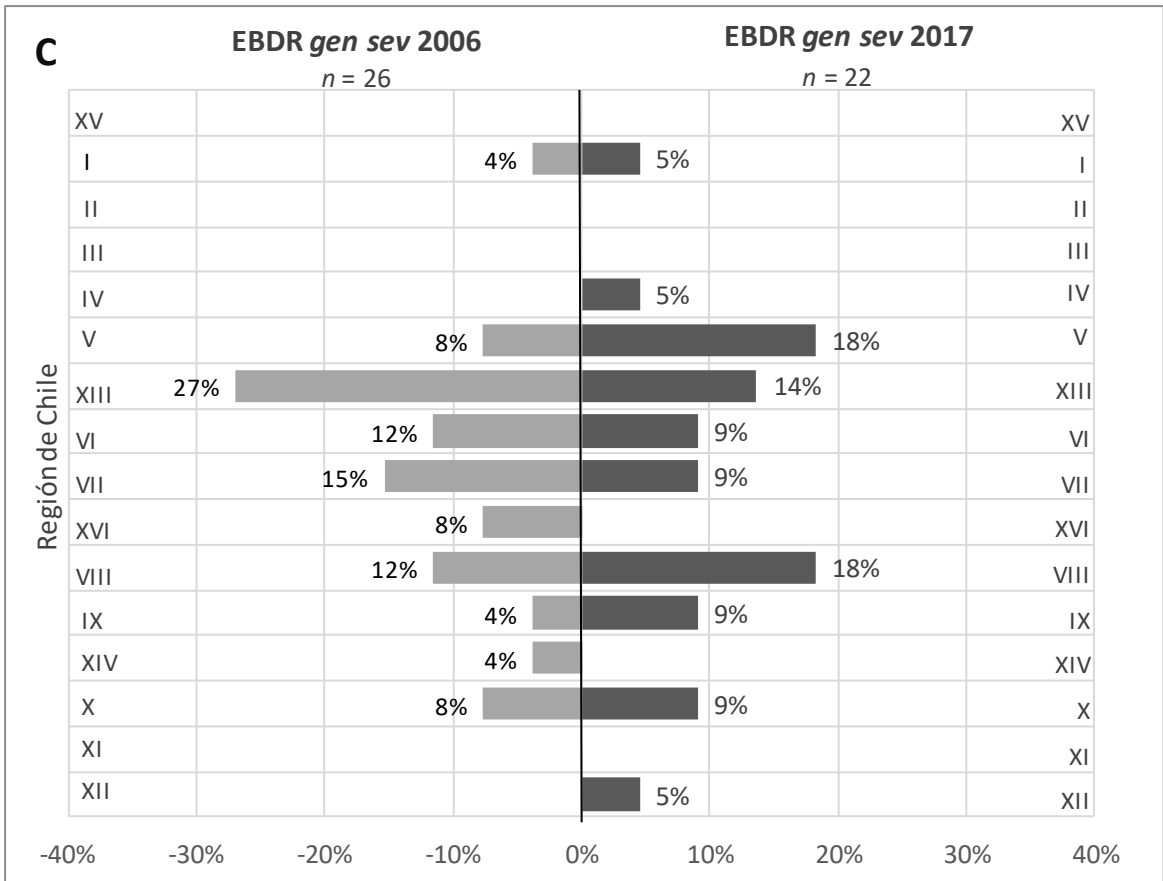
### 7.1.4 Distribución geográfica de la muestra

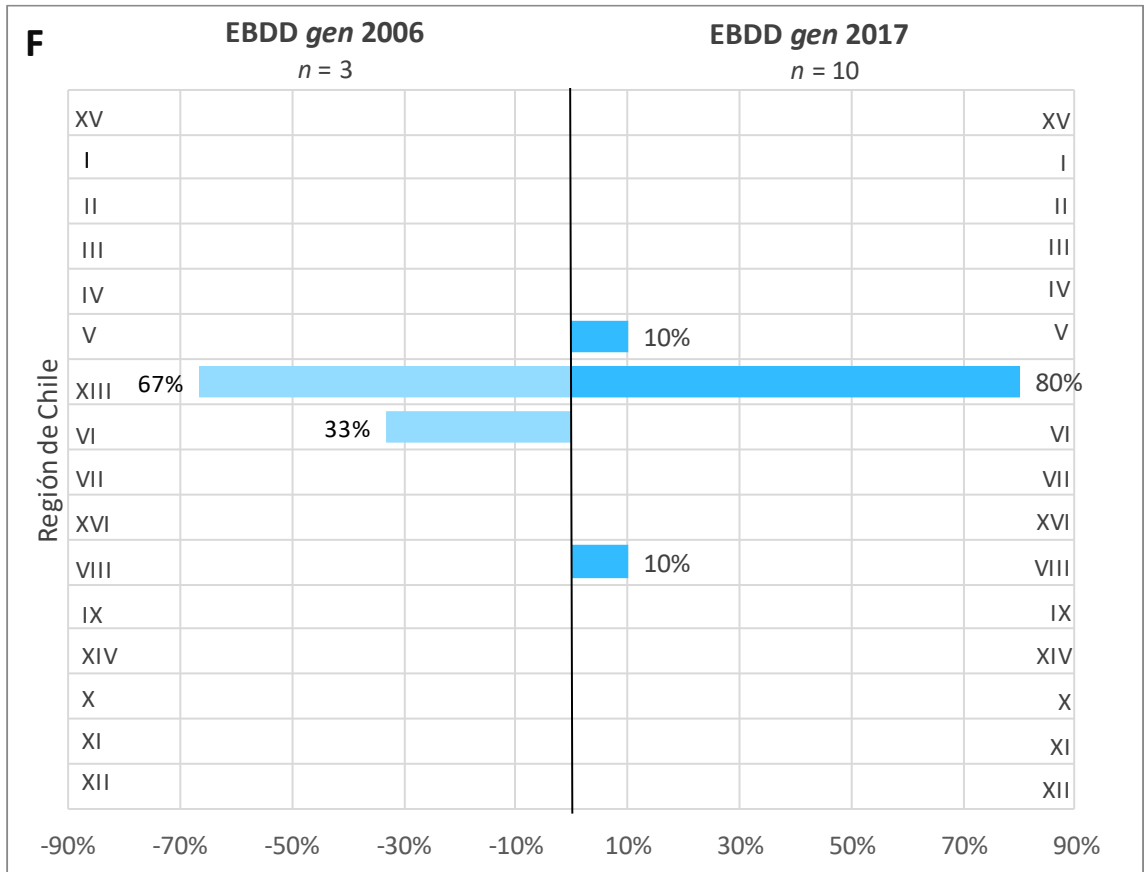
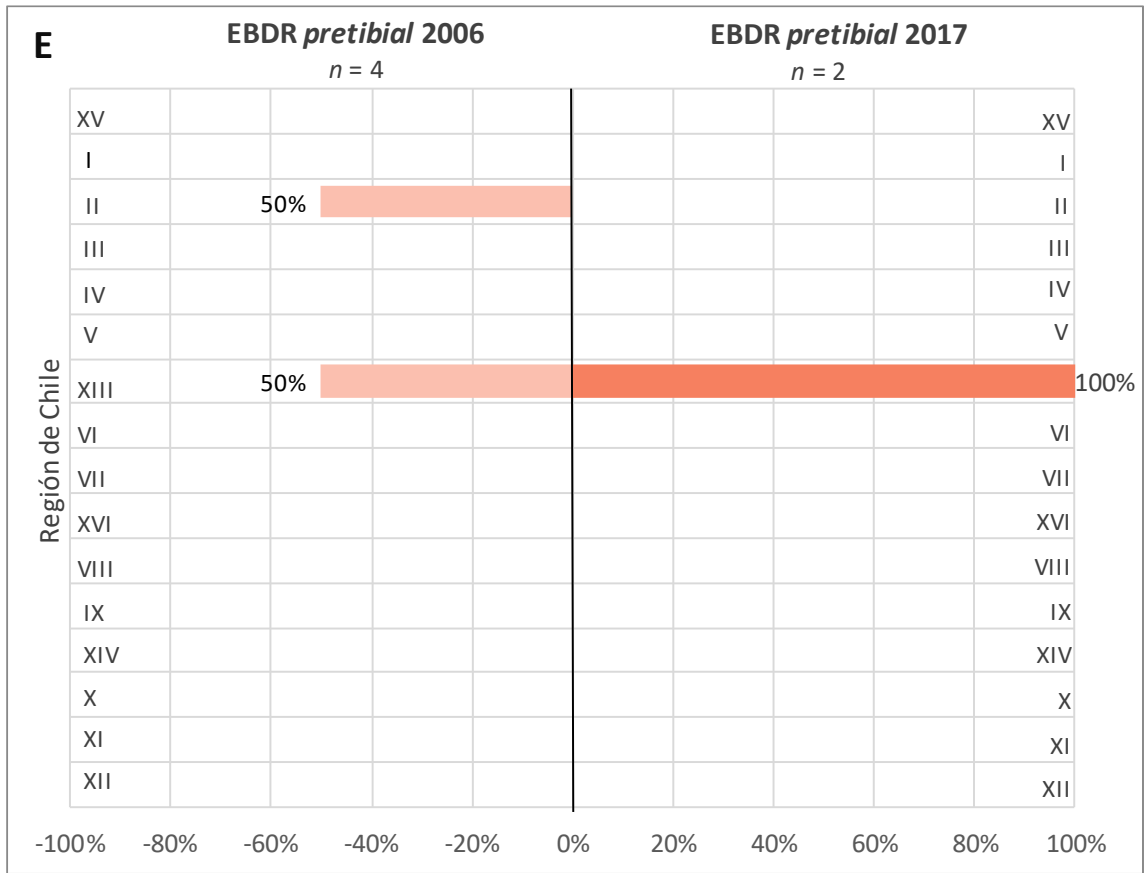


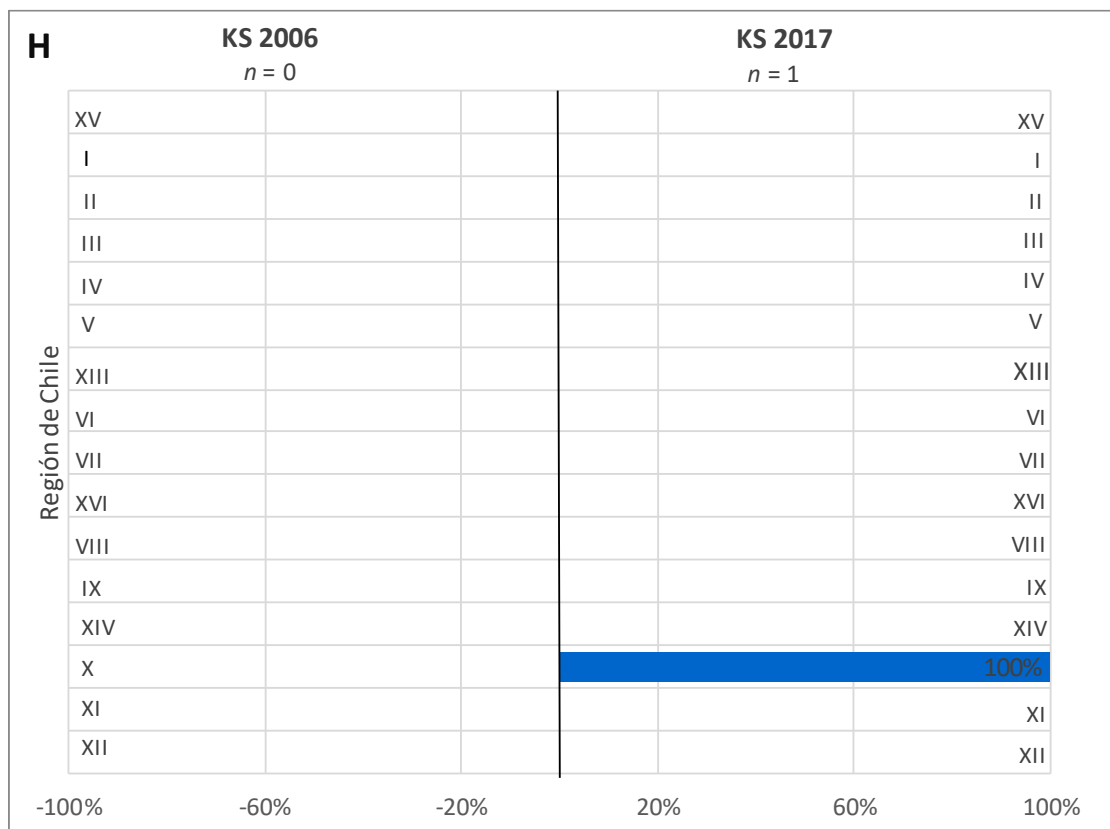
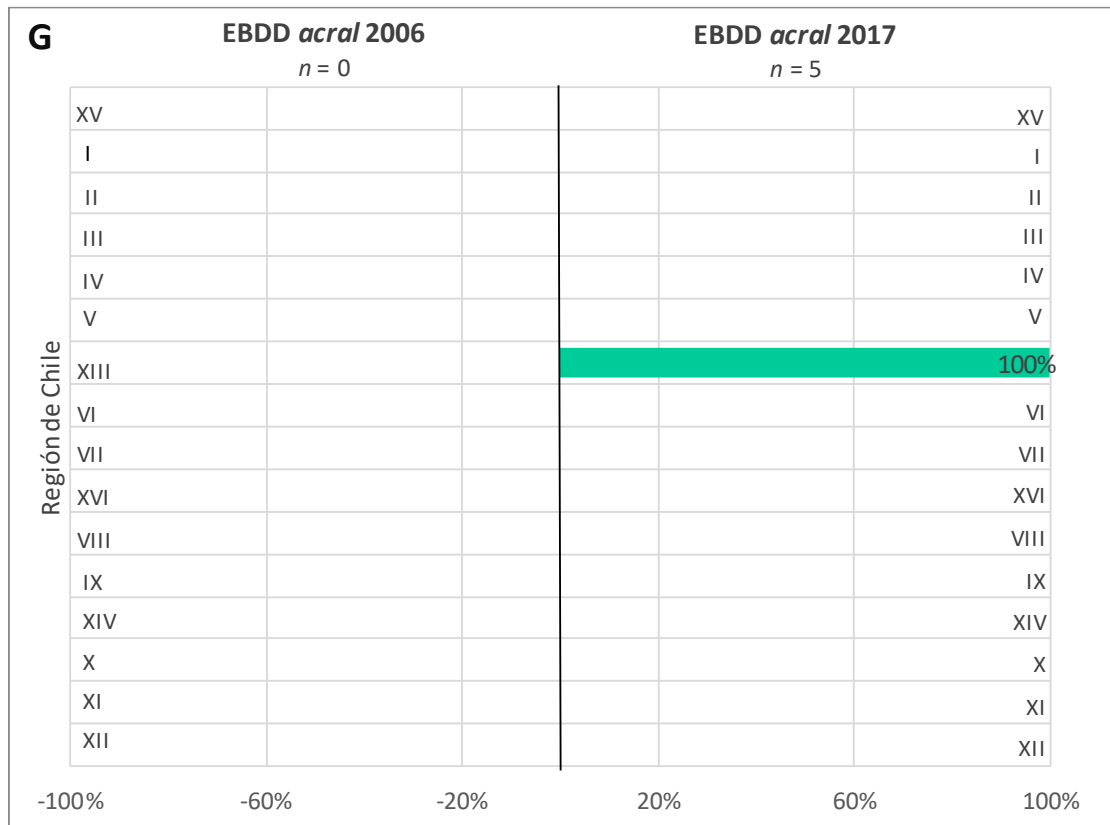
Región	Total	2006		2017	
		n	%	n	%
Arica y Parinacota	0	0	0%	0	0%
Tarapacá	2	1	2%	1	1%
Antofagasta	3	2	4%	1	1%
Atacama	0	0	0%	0	0%
Coquimbo	2	0	0%	2	3%
Valparaíso	8	3	7%	5	6%
RM	65	20	43%	45	58%
del Libertador Bernardo O.	9	5	11%	4	5%
Maule	10	6	13%	4	5%
Ñuble	2	2	4%	0	0%
Bío-Bío	10	3	7%	7	9%
La Araucanía	4	1	2%	3	4%
Los Ríos	1	1	2%	0	0%
Los Lagos	5	2	4%	3	4%
Aysén	0	0	0%	0	0%
Magallanes	2	0	0%	2	3%
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>	<b>77</b>	<b>100%</b>

Gráfico 3 y tabla 6. Distribución geográfica del grupo estudio.









**Gráfico 4.** Distribución geográfica por subtipo y período de evaluación. La cohorte 2006 se ubica a la izquierda de cada gráfico y la 2017 a la derecha. **A** EBS; **B** EBJ; **C** EBDR *gen sev*; **D** EBDR *gen intermed*; **E** EBDR pretibial; **F** EBDD *gen*; **G** EBDD acral; **H** KS.

Como se observa en el **gráfico 3**, el grupo estudio se encuentra ampliamente distribuido en Chile, concentrándose mayormente en la región Metropolitana. Las regiones de Arica y Parinacota, Atacama y Aysén son las únicas donde no reside ninguna persona perteneciente a la muestra.

El desglose de la distribución por subtipo se puede observar en las diferentes partes del **gráfico 4**. EBS 2006 se distribuye únicamente en la región Metropolitana, mientras que su homóloga 2017 entre las regiones de Coquimbo y el Maule.

En el caso de EBJ se observa que la cohorte 2006 se distribuye de forma pareja entre la región de Valparaíso y el Maule, concentrándose en esta última, mientras que EBJ 2017 únicamente en las regiones Metropolitana y del Bío-Bío.

EBDR *gen sev*, en ambos períodos, tiene una distribución amplia por el territorio chileno. Para el año 2006 se aprecia que la mayoría se concentra en la RM, mientras que para el período 2017 la distribución tiende ser homogénea y destacan dos grandes mayorías: Región de Valparaíso y Bío-Bío.

El total de las personas con EBDR *gen intermed* evaluadas en el 2006 residían en la RM, a diferencia del año 2017 donde se observan participantes de otras regiones además de la Metropolitana.

EBDD *gen* para ambos períodos de evaluación muestra una distribución concentrada en la zona central del país.

En el caso de EBDR pretibial, se observa que los evaluados en el 2006 residían en la región de Antofagasta y RM, mientras que para el año 2017 todos los evaluados pertenecían a la RM.

Finalmente, sólo el período 2017 cuenta con representantes de los subtipos EBDD acral y KS, la totalidad de ellos residen en la región Metropolitana y región de Los Lagos, respectivamente.

## 7.2. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE CARIES.

El análisis de la prevalencia y severidad de caries se realizó a partir de los índices COPD y ceod. Se consideró tanto dentición temporal como definitiva y un  $n$  total de 118 individuos. De ellos 45 correspondieron al Grupo 2006 y 73 al Grupo 2017.

La discrepancia con el  $n$  original indicado en la Tabla 5 se explica porque para este análisis no se constató el estado de la dentición de una persona de la cohorte 2006, cuyo diagnóstico corresponde a EBDR *gen sev*.

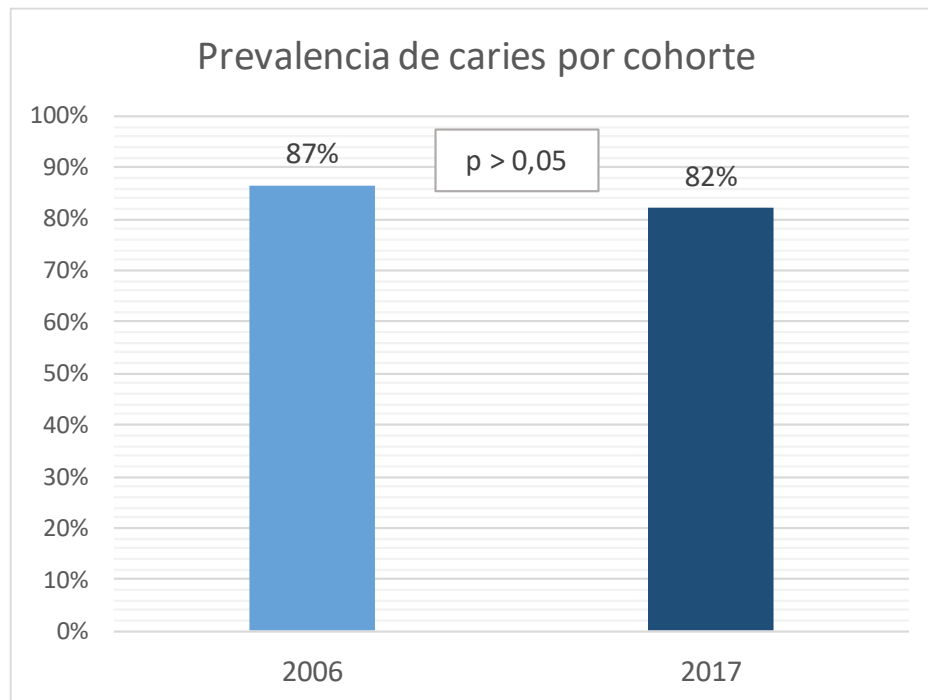
Así también ocurrió para 4 personas de la cohorte 2017, de las cuales 1 tenía EBS, 1 EBDR *gen sev*, 1 EBDR *gen intermed* y la última EBDD *gen*. Al momento del examen, todos estos individuos tenían menos de 1 año de edad y no presentaban dientes erupcionados disponibles para el registro. El detalle de cada grupo se muestra en la **tabla 7**.

Subtipo EB	2006	2017
EBS	3	21
EBJ	5	3
EBDR <i>gen sev</i>	25	21
EBDR <i>gen intermed</i>	5	11
EBDR <i>pretibial</i>	4	2
EBDD <i>gen</i>	3	9
EBDD <i>acral</i>	0	5
KS	0	1
TOTAL	45	73

**Tabla 7.** Detalle del  $n$  usado para el cálculo de la prevalencia y severidad de caries.

## 7.2.1 Prevalencia de caries

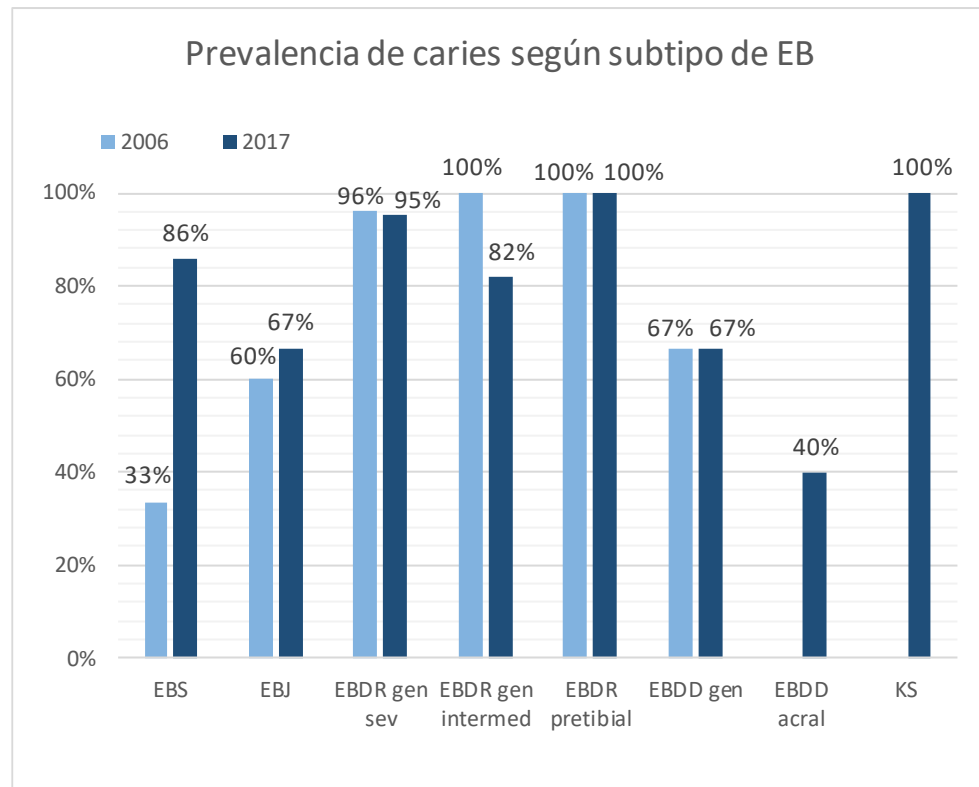
### a. Prevalencia de caries por cohorte



**Gráfico 5.** Prevalencia de caries Grupo 2006 y Grupo 2017.

En el **Gráfico 5** se puede apreciar que la prevalencia de caries fue de un 87% para el Grupo 2006, mientras que para el Grupo 2017 fue de un 82%. Los datos muestran que la cohorte 2017 presenta menor prevalencia de caries, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p = 0,5206$ ), siendo sólo 5% menor para la cohorte 2017.



b. Prevalencia de caries por subtipo**Gráfico 6.** Prevalencia de caries por subtipo y cohorte.

Subtipo	2006			2017		
	<i>n</i>	COPD ≠ 0	Prevalencia	<i>n</i>	COPD ≠ 0	Prevalencia
EBS	3	1	33%	21	18	86%
EBJ	5	3	60%	3	2	67%
EBDR gen sev	25	24	96%	21	20	95%
EBDR gen intermed	5	5	100%	11	9	82%
EBDR pretibial	4	4	100%	2	2	100%
EBDD gen	3	2	67%	9	6	67%
EBDD acral	0	---	----	5	2	40%
KS	0	---	----	1	1	100%
<i>n</i> Total	45	39		73	60	

**Tabla 8.** Prevalencia de caries por subtipo y cohorte

De los 8 subtipos descritos sólo 6 se pueden comparar, ya que la cohorte 2006 no registra personas diagnosticadas con EBDD acral ni KS.

De los 6 subtipos comparables, 4 presentan prevalencias similares o idénticas (EBDR *gen sev* 96% y 95%, EBDR pretibial 100% en ambos casos, EBDD *gen* 67% en ambos casos y EBJ 60% y 67% respectivamente).

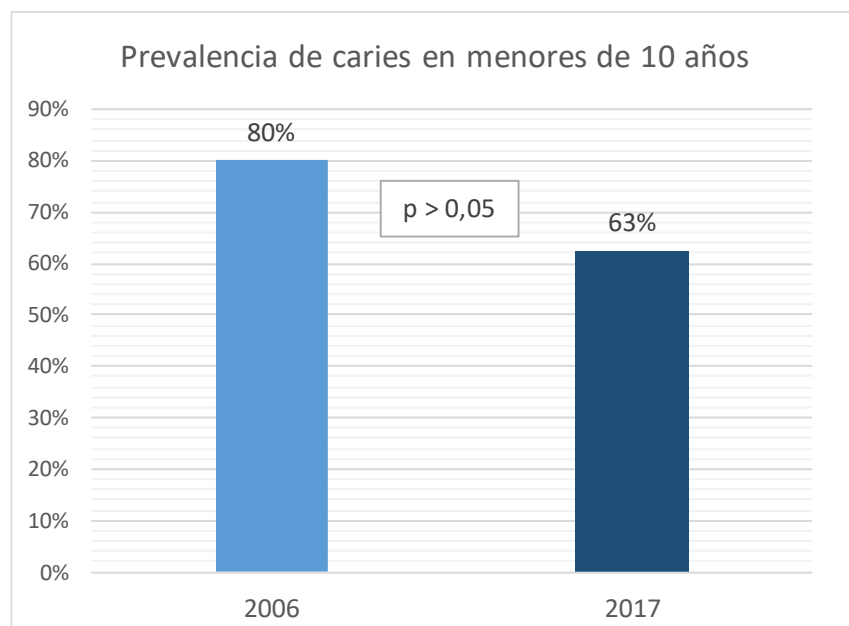
Sólo en los subtipos EBS y EBDR *gen intermed* se observan diferencias mayores. En cuanto a los pacientes con EBS presentan un 53% más de prevalencia de caries en 2017 y las personas con EBDR *gen intermed* un 18% menos de caries.

En el caso de EBDD acral, de los 5 individuos examinados, solo 2 de ellos registraron un COPD  $\neq$  0, resultando en un 40% de prevalencia de caries para este subtipo.

En KS, la persona mencionada posee un índice COPD  $\neq$  0, resultando en un 100% de prevalencia de caries.

c. Prevalencia de caries en menores de 10 años

Este análisis se realizó considerando a todos los participantes que tenían 10 años o menos al momento del examen. Se registraron 26 menores en la cohorte 2006 y 36 en la 2017, de ellos, en 1 y 4 personas respectivamente no se pudieron registrar los valores por ser menores de 1 año y no cooperar con el examen. Es así que resultaron 25 personas para el estudio de esta característica en el 2006 y 32 en la cohorte 2017.

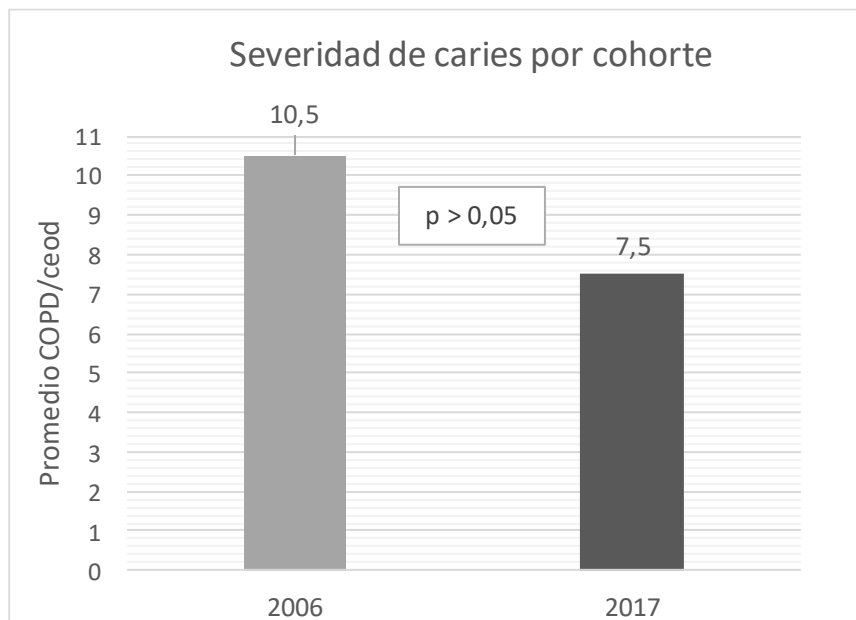


**Gráfico 7.** Prevalencia de caries en personas evaluadas con 10 años o menos, en ambas cohortes.

Los resultados muestran que la prevalencia de caries en niños de 10 años o menos varió de 80% en la cohorte 2006 a 63% en la cohorte 2017, disminuyendo en un 17%. Sin embargo, al análisis de los datos utilizando test de chi-cuadrado revela que esta diferencia no logra ser estadísticamente significativa ( $p = 0,1518$ ).

## 7.2.2 Severidad de caries.

### a. Severidad de caries por cohorte

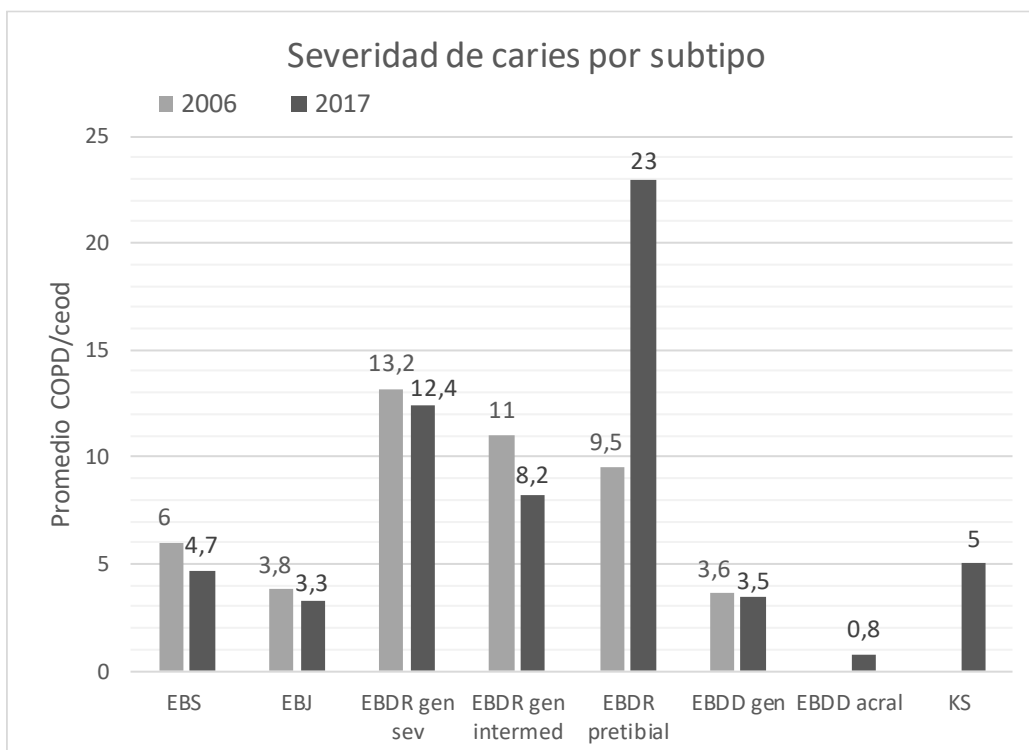


**Gráfico 8.** Promedio de la severidad de caries en cohortes 2006 y 2017.

Los resultados muestran que los valores obtenidos para el promedio de severidad de caries de las cohortes 2006 y 2017 fueron de 10,5 y 7,5 respectivamente, resultando en una disminución de 3 puntos luego del acceso al programa de atención odontológica DebRA – FOUCH; sin embargo, al analizarla con T-test vemos que esta diferencia no es estadísticamente significativa:

$p = 0,0516$	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
	2006 : 8,16 - 12,82
	2017 : 5,58 - 9,4

**b. Severidad de caries por subtipo de EB**



**Gráfico 9.** Promedio de la severidad de caries por subtipos.

Al desglosar según subtipo de EB se observa que en casi todos los subtipos el promedio de severidad de caries disminuyó respecto a la cohorte 2006. La mayor disminución se observó en EBDR gen *intermed* que disminuyó en promedio 2,8 dientes afectados por caries por paciente en el año 2017.

EBDR pretibial constituye la única excepción al descenso de los valores, ya que en este subtipo el promedio de piezas dentarias afectadas por caries aumentó de 9,5 en el año 2006 a 23 en el 2017.

Para analizar en detalle esta variación, se estudiará la distribución de caries por grupo etario a continuación.

**b.i Severidad de caries y edad en EBDR pretibial.**

EBDR pretibial	Edad	Severidad	C	O	P
2006	19	1	1	0	0
	23	6	4	2	0
	40	14	5	4	5
	54	17	2	2	13
2017	49	18	2	9	7
	66	28	0	0	28

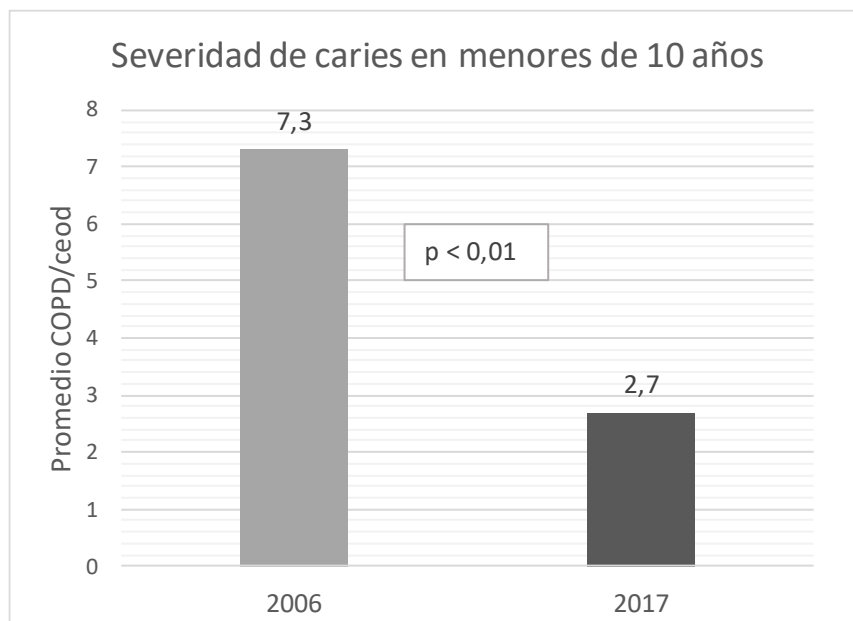
**Tabla 9.** Detalle de la severidad de caries y edad en el subtipo EBDR pretibial.

Se observa que a medida que aumenta la edad en las personas evaluadas la severidad de caries también se incrementa. En la cohorte 2017 se observa el dato que más se aleja de la media, correspondiente a una persona de 66 años desdentada total cuya severidad de caries resultó en 28.

No es posible evaluar la diferencia en severidad de caries en EBDD acral y KS, ya que como se explicó anteriormente, no hay pacientes con estos subtipos en la cohorte 2006.

c. Severidad de caries en menores de 10 años

Este análisis se realizó considerando a todos los participantes que tenían 10 años o menos al momento del examen. Es así como resultaron evaluadas para esta característica 25 personas de la cohorte 2006 y 32 de la cohorte 2017.



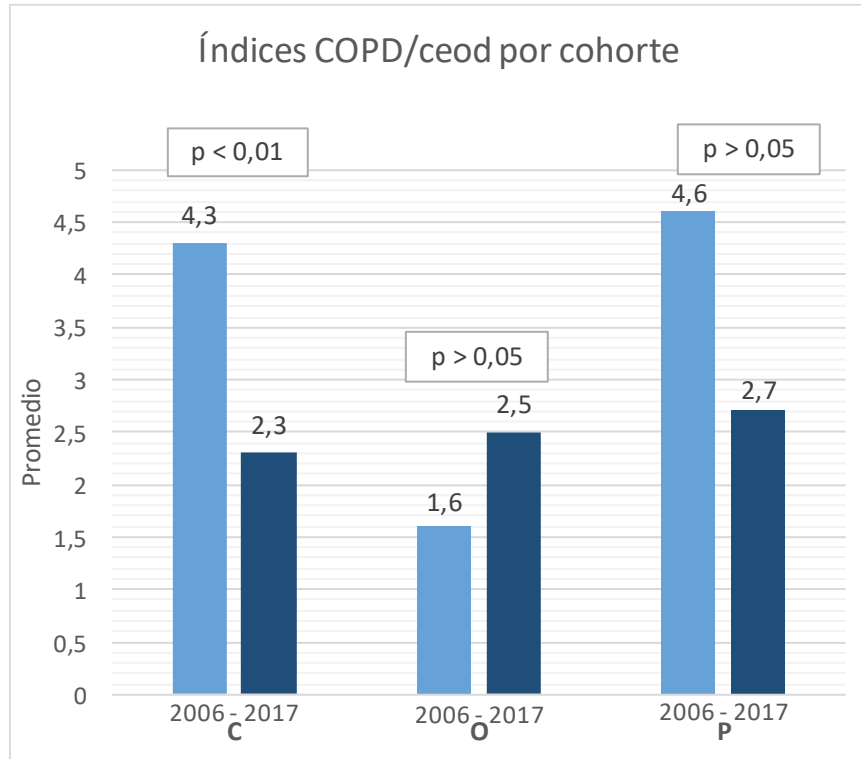
**Gráfico 10.** Severidad de caries en personas evaluadas con 10 años o menos, en ambas cohortes.

La severidad de caries en niños de 10 años o menos varió de un promedio de 7,3 a 2,7 en las cohortes 2006 y 2017 respectivamente. Esta disminución del promedio de severidad de caries de 4,6 entre las cohortes representa una diferencia estadísticamente significativa:

$p = 0,0003^{***}$	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
	2006 : 5,17 - 9,47
	2017 : 1,4 - 4

### 7.2.3 Descomposición de los índices COPD/ceod.

#### a. Descomposición de los índices COPD/ceod por cohortes



**Gráfico 11.** Descomposición de los índices COPD/ceod por cohorte.

En el **gráfico 11** se observa cómo en la cohorte 2006 los índices C y P tienen valores altos en contraste con el índice O. Distinto a esto es lo que muestran los datos de la cohorte 2017, donde los tres índices mencionados adoptaron valores semejantes entre sí.



La descomposición de los índices entre la cohorte 2006 y 2017 muestra que esta última:

- \* Promedia 2 dientes cariados menos, lo que estadísticamente constituye una diferencia significativa.

$p = 0,0042^{**}$	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
	2006 : 3,09 - 5,48
	2017 : 1,5 - 3,07

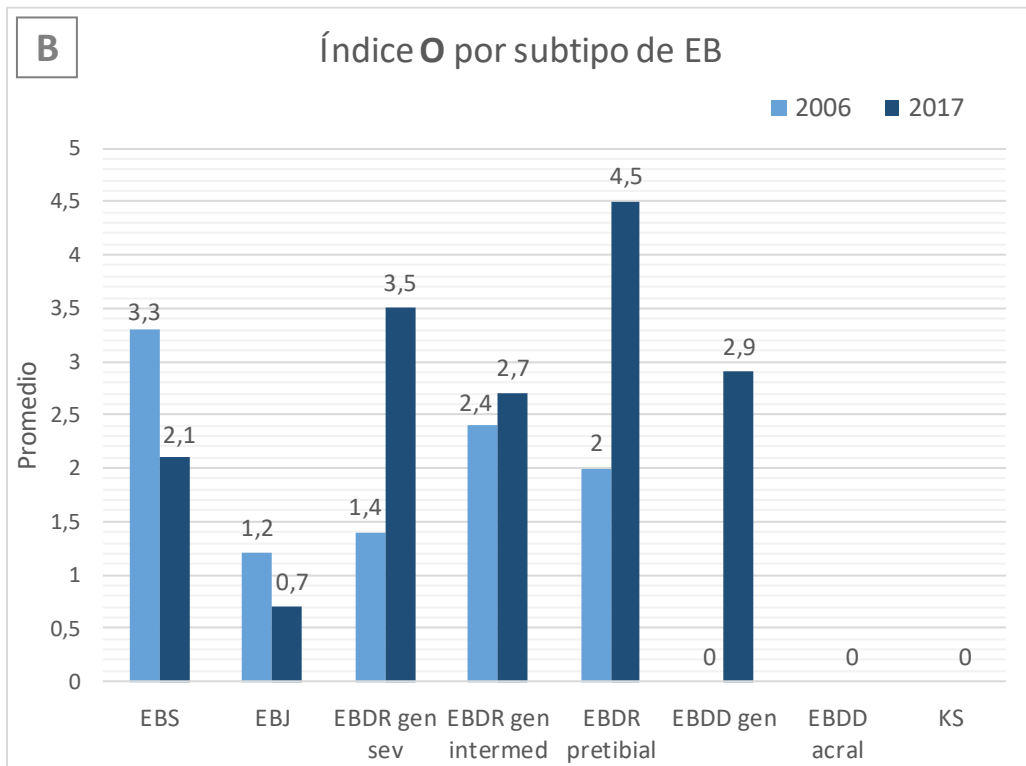
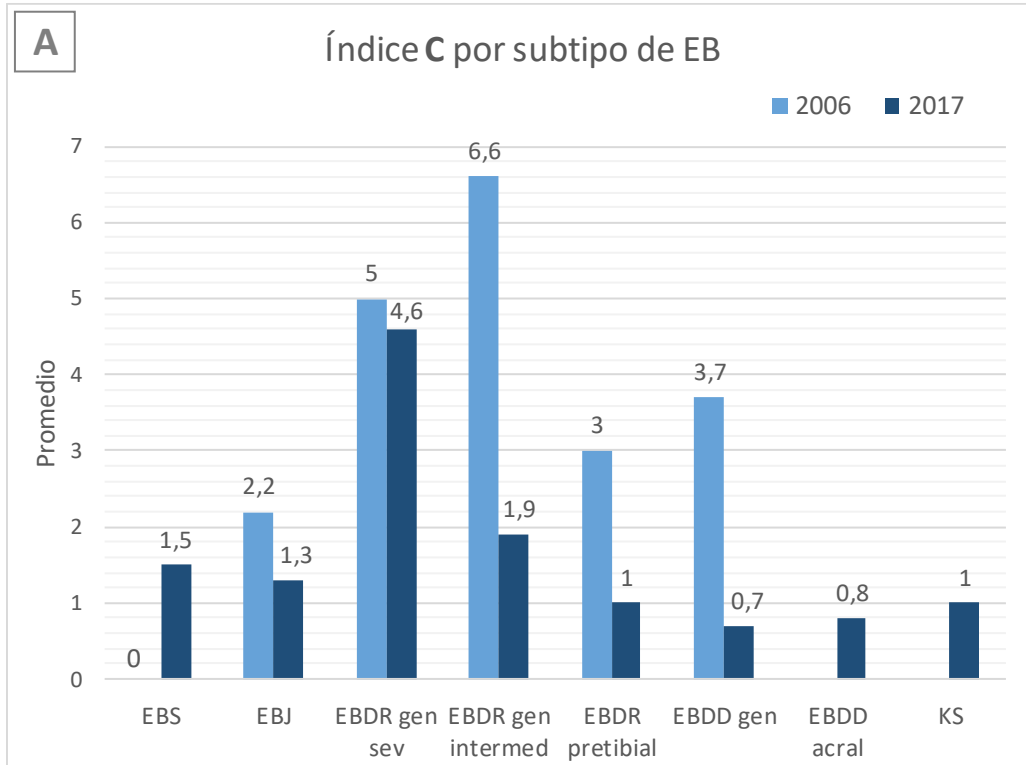
- \* El promedio de dientes obturados aumentó en 0,9, diferencia que no logra ser estadísticamente significativa.

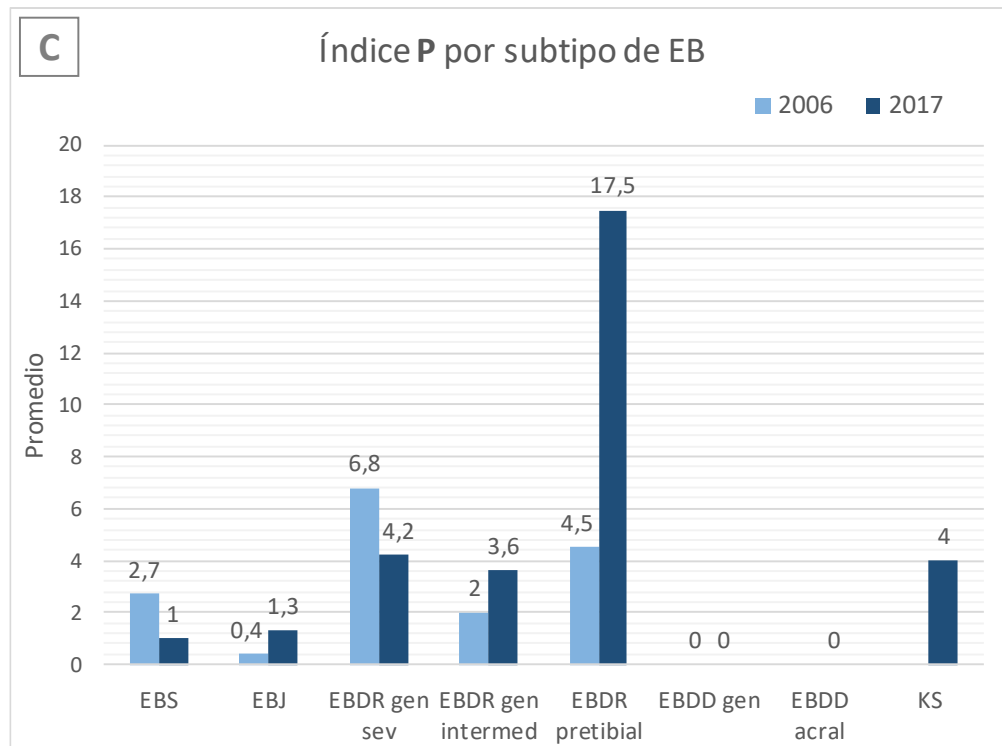
$p = 0,1291$	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
	2006 : 0,57 - 2,5
	2017 : 1,72 - 3,37

- \* Promedia 1,9 dientes perdidos por caries menos respecto al periodo 2006; sin embargo, esto no constituye una diferencia significativa.

$p = 0,1242$	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
	2006 : 2,25 - 7
	2017 : 1,27 - 4

b. Descomposición de los índices COPD/ceod por subtipo.





**Gráfico 12.** Descomposición de los índices COPD/ceod por subtipo de EB. **A** índice C; **B** índice O; **C** índice P.

Subtipo	n		C		O		P	
	2006	2017	2006	2017	2006	2017	2006	2017
EBS	3	21	0	1,5	3,3	2,1	2,7	1
EBJ	5	3	2,2	1,3	1,2	0,7	0,4	1,3
EBDR <i>gen sev</i>	25	21	5	4,6	1,4	3,5	6,8	4,2
EBDR <i>gen intermed</i>	5	11	6,6	1,9	2,4	2,7	2	3,6
EBDR <i>pretibial</i>	4	2	3	1	2	4,5	4,5	17,5
EBDD <i>gen</i>	3	9	3,7	0,7	0	2,9	0	0
EBDD <i>acral</i>	0	5	---	0,8	---	0	---	0
KS	0	1	---	1	---	0	---	4

**Tabla 10.** Descomposición de la sumatoria de los índices COPD y ceod por cohorte y subtipo de EB

En cuanto a las lesiones de caries, se observa que el promedio de dientes con lesiones de caries disminuyó en todos los subtipos de la cohorte 2017, excepto en EBS.

La mayor diferencia se da en los subtipos EBDR *gen intermed*, EBDD *gen* y EBDR pretibial, con una diferencia de 4,7, 3 y 2 dientes cariados menos respectivamente, representando una disminución de un 71,2%, 81%, 66,7% menos dientes afectados por caries.

Referente a los dientes obturados, en la cohorte 2017 el promedio aumentó en EBDR *gen sev*, EBDR pretibial, EBDD *gen* y EBDR *gen intermed* y disminuyó en EBS y EBJ.

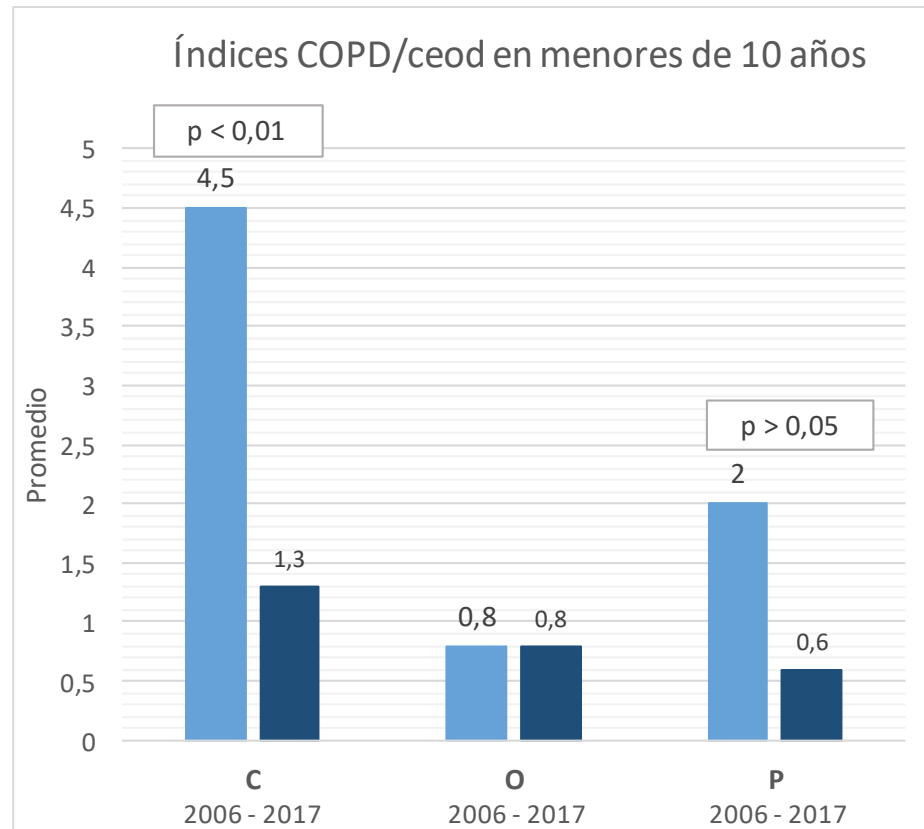
Respecto al promedio de dientes perdidos, en la cohorte 2017, disminuyó en EBS y EBDR *gen sev* y aumentó en EBJ, EBDR *gen intermed* y EBDR pretibial. Este último subtipo es quien resultó con el mayor incremento del índice de dientes perdidos, con 4,5 para el año 2006 y 17,5 para el 2017.

En ambos periodos de evaluación, EBDD *gen* no registra dientes perdidos por caries.

Finalmente, el grupo EBDD acral 2017 tampoco registró dientes perdidos por caries. En el caso de KS 2017 se observa que la persona evaluada presentó un diente obturado y 4 extraídos por caries.

c. Descomposición de los índices COPD/ceod en menores de 10 años.

Este análisis se realizó considerando a todos los participantes que tenían 10 años o menos al momento del examen. Es así como resultaron evaluadas para esta característica 25 personas de la cohorte 2006 y 32 de la cohorte 2017.



**Gráfico 13.** Descomposición de los índices COPD/ceod en personas evaluadas con 10 años o menos por cohorte y p-value resultante.

Los resultados de la descomposición de los índices COPD/ceod en las personas con 10 años o menos muestran que la cohorte 2017, respecto a la 2006 obtuvo:

- \* 3,2 dientes cariados menos en promedio; esta diferencia es estadísticamente significativa.

$p = 0,0006^{***}$	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
	2006 : 2,68 - 6,36
	2017 : 0,58 - 2

- \* El mismo promedio de dientes obturados.

- \* En promedio 1,4 dientes perdidos por caries menos; sin embargo, esta variación no constituye una diferencia estadísticamente significativa.

$p = 0,0889$	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
	2006 : 0,41 - 3,59
	2017 : -0,296 - 1,42

### 7.3 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE EBD.

#### 7.3.1 Lengua depapilada.

El análisis de la lengua depapilada se basó en la clasificación de la superficie del dorso lingual en las siguientes tres categorías:

- Papilada
- Depapilada
- Depapilada con zonas papiladas

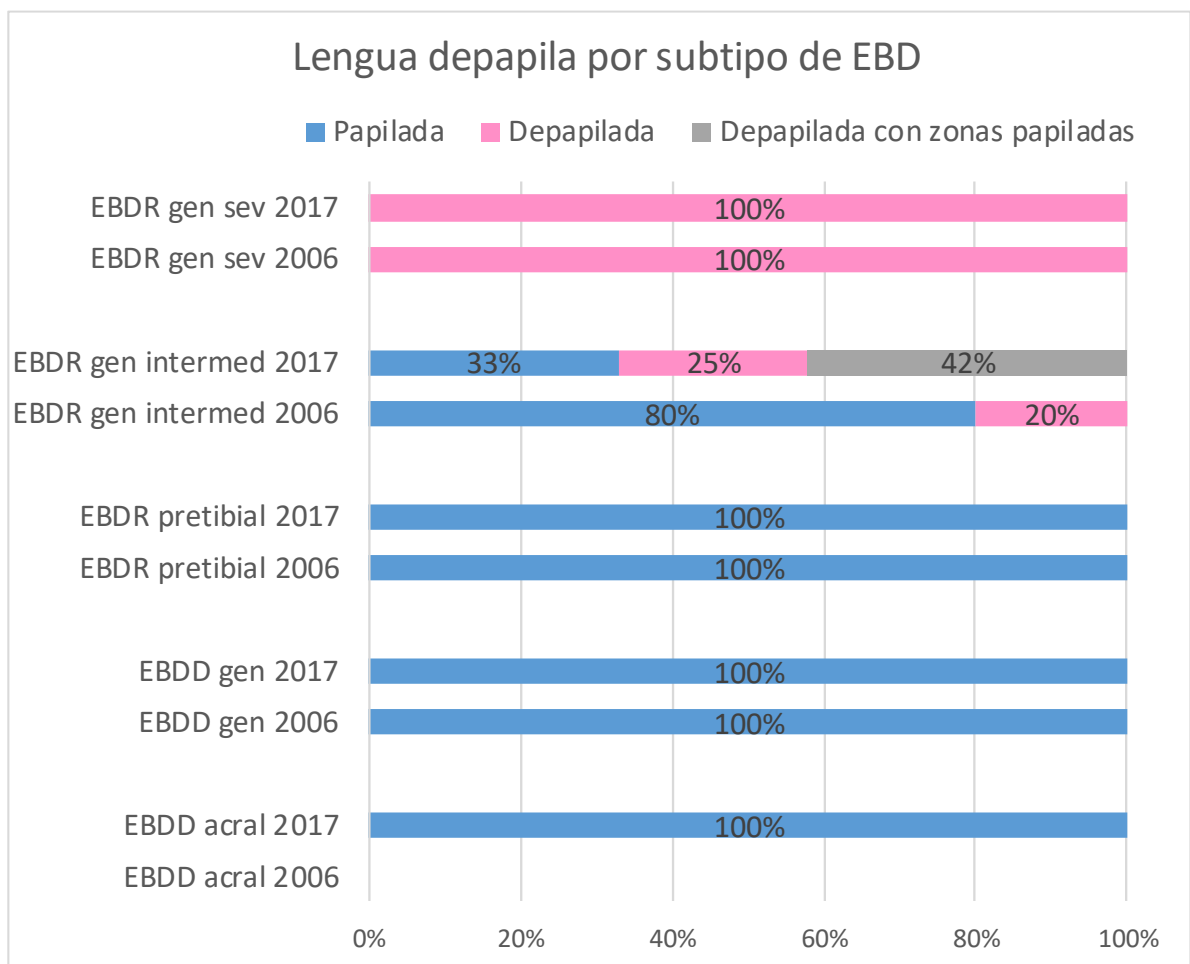


**Figura 7.** Ejemplos de los distintos tipos de lenguas registrados. **A.** Lengua con papilas. **B.** Lengua depapilada con zonas con papilas. **C.** Lengua depapilada.

Esta característica se examinó en el 100% de los participantes diagnosticados con algún tipo de EBD, de ambas cohortes, obteniéndose un *n* total de 89 individuos. De ellos 38 correspondieron a la cohorte 2006 y 51 a la 2017.

Subtipo EBD	2006	2017
EBDR <i>gen sev</i>	26	22
EBDR <i>gen intermed</i>	5	12
EBDR <i>pretibial</i>	4	2
EBDD <i>gen</i>	3	10
EBDD <i>acral</i>	0	5
TOTAL	38	51

**Tabla 11.** Detalle del *n* obtenido para el análisis de la característica: Lengua depapilada.



**Gráfico 14.** Lengua depapilada para los distintos subtipos de EBD de ambas cohortes.



Los resultados respecto al análisis de la lengua depapilada se muestran en el **gráfico 14**. De este se desprende la siguiente información:

Respecto al subtipo EBDR *gen sev*, en ambos períodos en el 100% de las personas examinadas se constató lengua depapilada.

En EBDR *gen intermed* de la cohorte 2006, el 20% presentó lengua depapilada, lo que equivale a una persona de las 5 examinadas; el 80% restante presentó lengua papilada.

Por otra parte, en la cohorte 2017, 25% de los examinados presentaron lengua depapilada, un 33% papilada y un 42% lengua depapilada con zonas papiladas. Esta última categoría estuvo presente únicamente para EBDR *gen intermed* cohorte 2017.

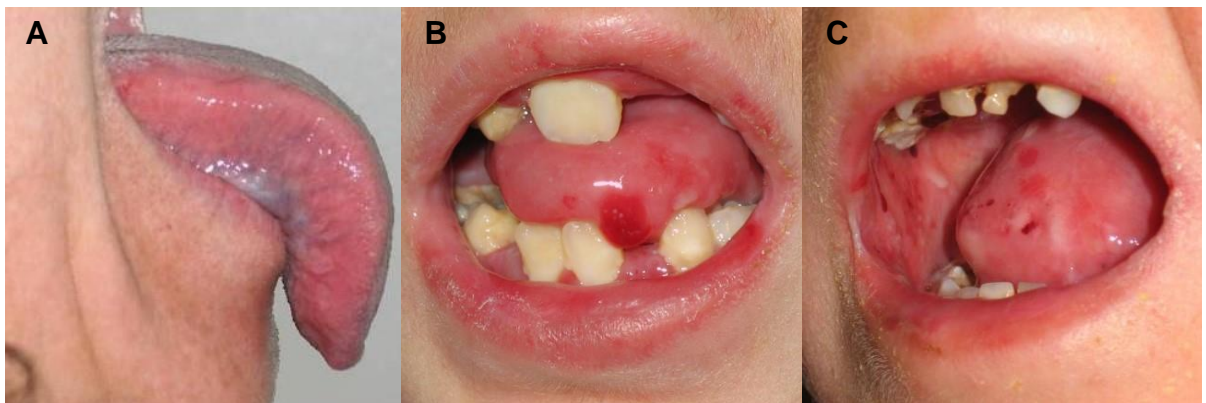
El caso de EBDR pretibial y EBDD *gen* es igual en ambas cohortes; el 100% de los examinados con estos subtipos presentaron lengua con papilas.

Respecto a EBDD acral, en la cohorte 2006 no se examinó a ninguna persona diagnosticada con este subtipo; mientras que en la cohorte 2017 las 5 personas evaluadas presentaron la característica de lengua papilada.

### 7.3.2 Anquiloglosia en categorías.

Las categorías en las que se clasificó la anquiloglosia, según la ubicación del borde de la lengua cuando se solicitó protruirarla, son:

- Sobrepasa el borde incisal
- Llega al borde incisal
- No llega al borde incisal

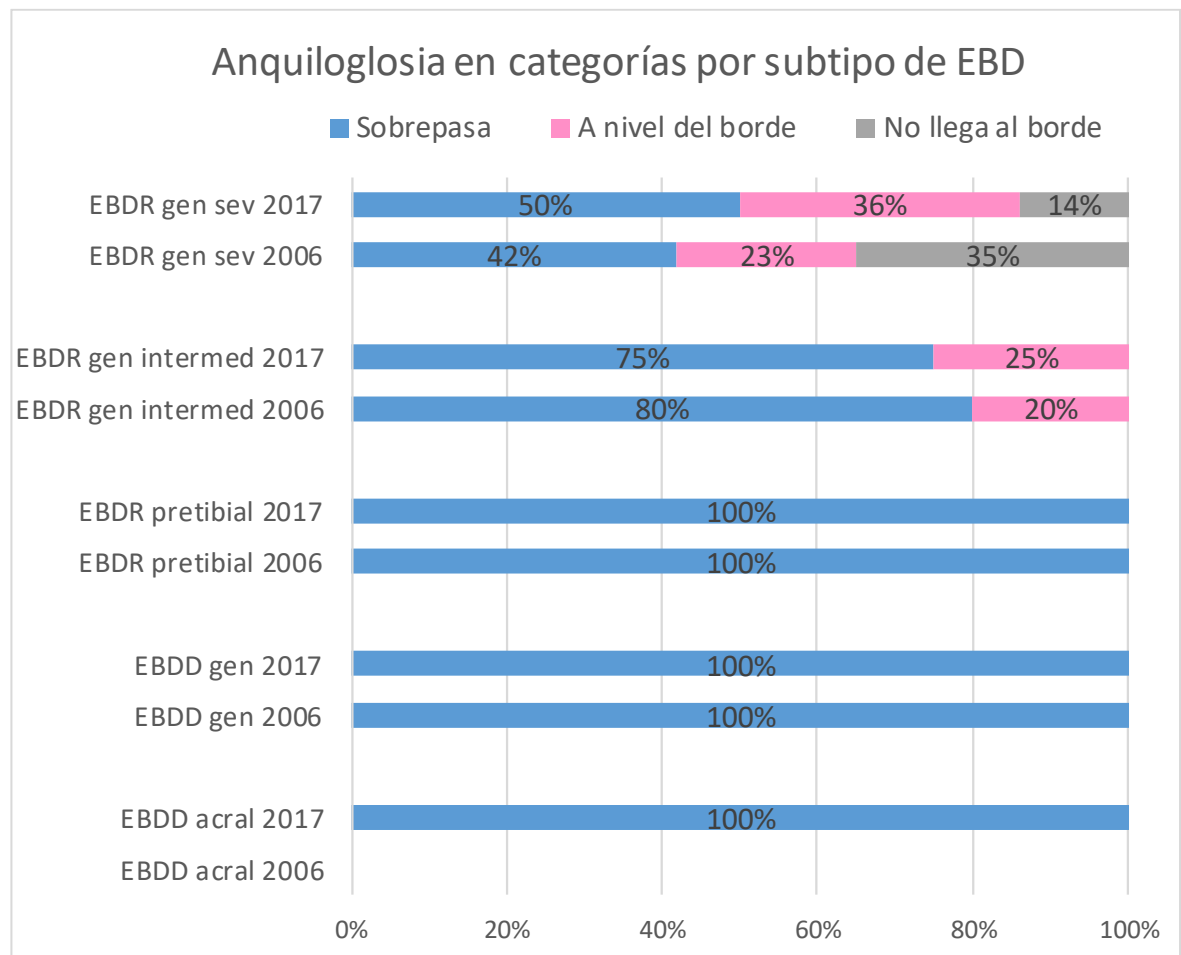


**Figura 8.** Ejemplos de los distintos tipos de anquiloglosia. **A.** Lengua que sobrepasa el borde incisal. **B.** Lengua que llega al borde incisal. **C.** Lengua que no logra sobrepasar el borde incisal.

Esta característica se examinó en el 100% de los participantes diagnosticados con algún tipo de EBD, de ambas cohortes, obteniéndose un  $n$  total de 89 individuos. De ellos 38 correspondieron a la cohorte 2006 y 51 a la 2017.

Subtipo EB	2006	2017
EBDR <i>gen sev</i>	26	22
EBDR <i>gen intermed</i>	5	12
EBDR <i>pretibial</i>	4	2
EBDD <i>gen</i>	3	10
EBDD <i>acral</i>	0	5
TOTAL	38	51

**Tabla 12.** Detalle del *n* obtenido para el análisis de la característica: Anquilosis, categorías.



**Gráfico 15.** Anquilosis representada en categorías según subtipo de EBD y cohorte.

La totalidad de las personas con EBDR pretibial y con EBDD *gen* en ambas cohortes fueron capaces de sobrepasar el borde incisal. En cuanto a las personas con EBDD acral (solo examinadas en 2017) también se observó que todos ellos podían realizar esta acción.

Los subtipos en que se observó anquiloglosia severa (punta de la lengua llega solo “a nivel del borde incisal” o “no llega al borde incisal”) fueron EBDR *gen intermed* y EBDR *gen sev*.

En EBDR *gen intermed* se observa un muy leve aumento de la severidad de anquiloglosia en la cohorte 2017, ya que el porcentaje de personas en la categoría “sobrepasa el borde incisal” disminuyó de 80% a 75% y en la categoría “a nivel del borde incisal” aumentó de 20% a 25%.

La diferencia más significativa se observa en EBDR *gen sev*. Hay una disminución de severidad de anquiloglosia, ya que aumentó el porcentaje de personas en las categorías “Sobrepasa el borde incisal” y “A nivel del borde incisal”, y disminuyó de forma marcada en el porcentaje de personas agrupadas en “No llega al borde incisal”, respecto a la cohorte 2006.

### 7.3.3 Anquiloglosia en milímetros.

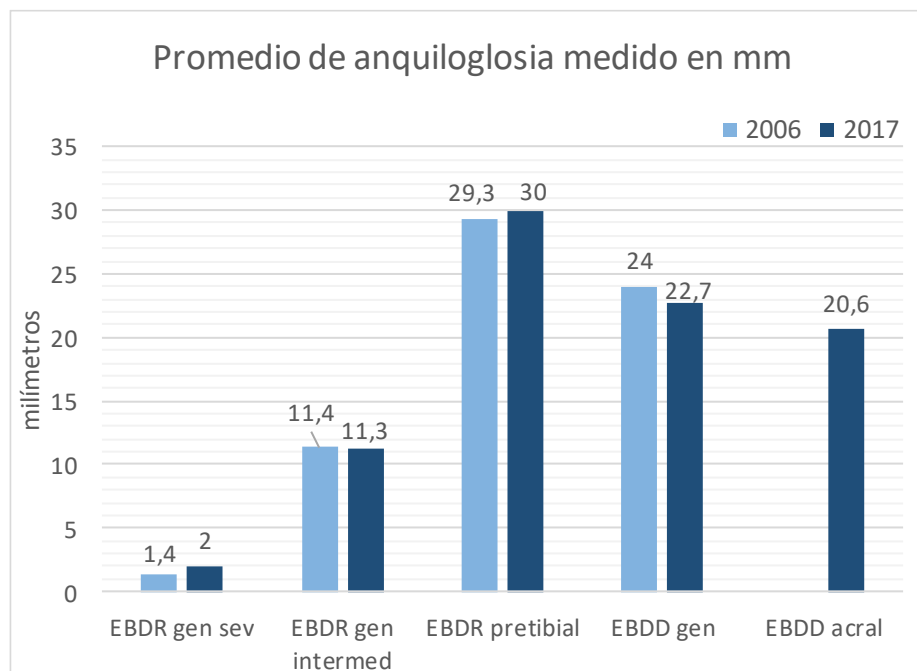
A diferencia de las categorías, la anquiloglosia medida en milímetros no pudo ser evaluada en todos los participantes del grupo estudio EBD 2017.

En esta medición se requería un mínimo de cooperación para lograr la protrusión lingual, sin embargo, 2 participantes de la cohorte 2017, uno diagnosticado con EBDR *gen intermed* y otro diagnosticado con EBDD *gen*, eran menores de un año al momento del examen por lo que no fue posible evaluar este valor.

Es así como el *n* para esta característica fue de 38 y 49 para las cohortes 2006 y 2017 respectivamente. El detalle se muestra a continuación en la **tabla 13**.

Subtipo EB	2006	2017
EBDR <i>gen sev</i>	26	22
EBDR <i>gen intermed</i>	5	11
EBDR <i>pretibial</i>	4	2
EBDD <i>gen</i>	3	9
EBDD <i>acral</i>	0	5
TOTAL	38	49

**Tabla 13.** Detalle del *n* obtenido para el análisis de la característica: Anquiloglosia, milímetros.



**Gráfico 16.** Anquiloglosia según subtipo de EBD y cohorte, expresado como promedio en mm de protrusión lingual.

De los datos expuestos en el **gráfico 16** se desprende la siguiente información:

En EBDR *gen sev* el promedio de protrusión lingual aumentó de 1,4 a 2 mm en el año 2017. Los valores máximos obtenidos son 10 y 17 mm para la cohorte 2006 y 2017 respectivamente. El valor mínimo (-1) se obtuvo en ambas, sin embargo, en el periodo 2006 se observa con mayor frecuencia que en el 2017.

EBDR *gen intermed* mantuvo su promedio, con una leve disminución de 0,1 mm en el período 2017, diferencia que clínicamente no es significativa.

EBDR pretibial aumentó la protrusión lingual en 0,7 mm en el período 2017. El valor mínimo y máximo obtenido en la cohorte 2006 fue de 20 y 40 mm, respectivamente. Por otra parte, en las dos evaluaciones realizadas en el período 2017 se obtuvo el mismo valor de 30 mm.

EBDD *gen* promedió 24 mm de protrusión lingual en el 2006 y 22,7 mm en el 2017, por lo que disminuyó en 1,3 mm, diferencia clínicamente no significativa.

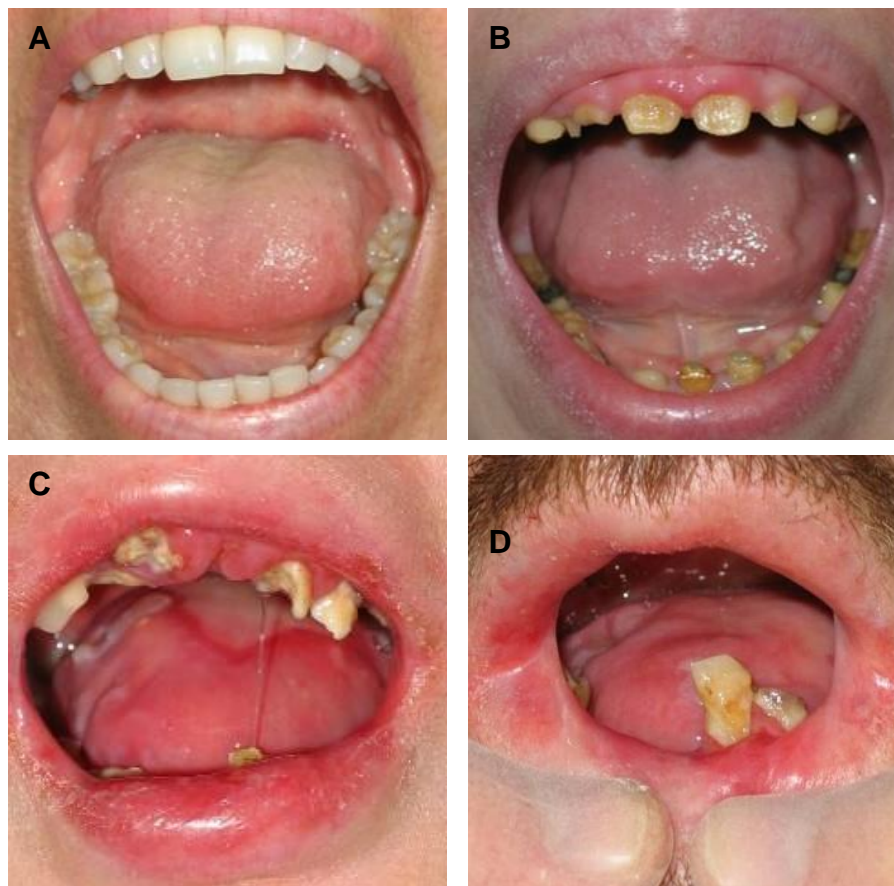
Los 5 participantes que componen el grupo EBDD acral 2017 promediaron 20,6 mm de protrusión lingual, valor similar al promedio de los pacientes con EBDD *gen*.

En su conjunto se observa que la capacidad de protruir la lengua difiere significativamente entre subtipos de EBD, pero no varía significativamente dentro de los subtipos en el tiempo a pesar del acceso a atención al programa de odontológica.

### 7.3.4 Microstomía en categorías.

La microstomía, según la apertura bucal lograda, se agrupó en las siguientes categorías:

- Normal (50-60mm)
- Microstomía leve (41-50mm)
- Microstomía moderada (31-40mm)
- Microstomía severa (menor a 30 mm)



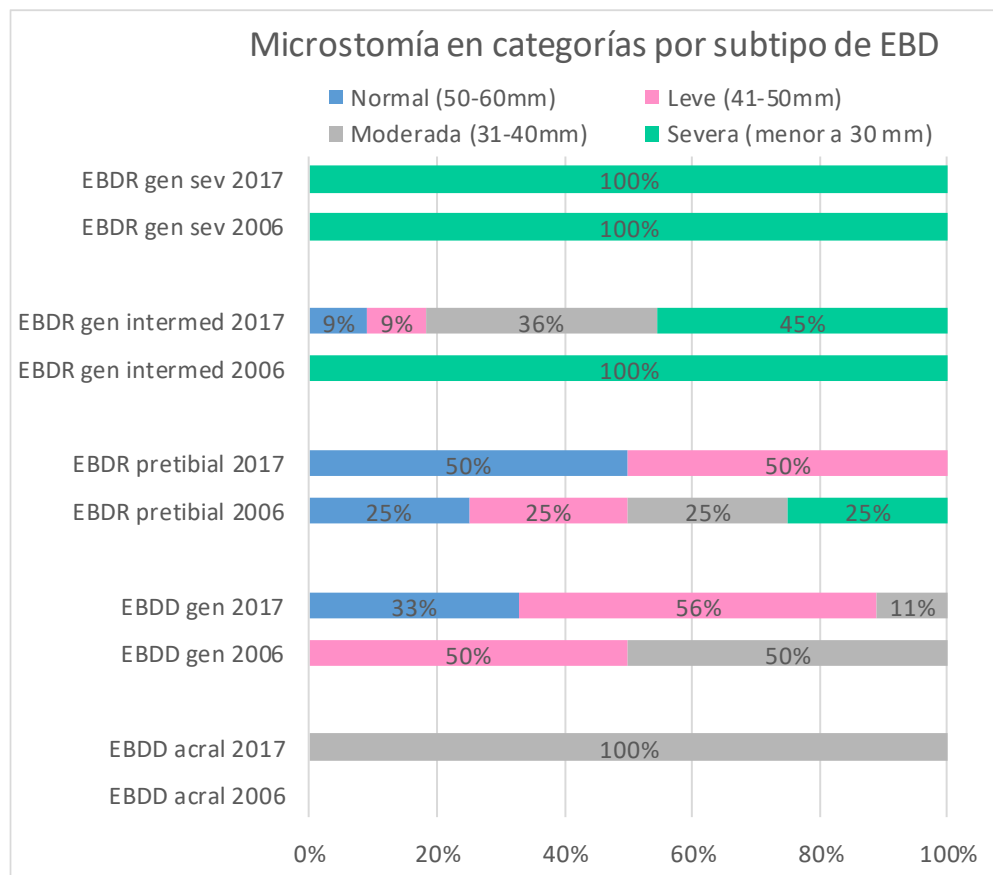
**Figura 9.** Ejemplos de los distintos tipos de microstomía. **A.** Apertura bucal normal. **B.** Microstomía moderada. **C** y **D.** Microstomía severa.

El *n* logrado al evaluar esta característica se detalla en la **tabla 14**. El total de 85 participantes se descompone en 37 personas evaluadas en la cohorte 2006 y 48 en la 2017.

En detalle, 1 participante de la cohorte 2006 con EBDD *gen* y 3 participantes de la cohorte 2017, cada uno con EBDR *gen sev*, EBDR *gen intermed* y EBDD *gen* no se pudieron evaluar por la poca cooperación, ya que todos tenían 1 año o menos al momento del examen.

Subtipo EB	2006	2017
EBDR <i>gen sev</i>	26	21
EBDR <i>gen intermed</i>	5	11
EBDR <i>pretibial</i>	4	2
EBDD <i>gen</i>	2	9
EBDD <i>acral</i>	0	5
TOTAL	37	48

**Tabla 14.** Detalle del *n* obtenido para el análisis de: Microstomía en categorías.



**Gráfico 17.** Microstomía representada en categorías según subtipo de EBD y cohorte.



Los resultados expuestos en el **gráfico 17** muestran que en el subtipo EBDR *gen sev* de ambas cohortes, la totalidad de la muestra se clasificó en la categoría de “Microstomía severa”.

En EBDR *gen intermed*, en cambio se observa una progresión favorable ya que en el 2006 el 100% de los pacientes evaluados fueron clasificados en “Microstomía severa”, mientras que en la cohorte 2017 se observa una distribución más heterogénea donde las dos primeras mayorías se ubican en “Microstomía severa” y “Microstomía moderada” con un 46% y 36% respectivamente; pero también hay un 9%, equivalente a 1 persona, en las categorías “Microstomía leve” y “Normal”.

EBDR pretibial del año 2006 se distribuyó en todas las categorías y por igual, con un 25% (equivalente a una persona) en cada una.

Para el año 2017, un participante, equivalente al 50% se ubicó en la categoría “Normal” y el otro en “Microstomía leve”.

En EBDD *gen* 2006, los dos pacientes evaluados mostraron una apertura bucal compatible con “Microstomía leve” y “Microstomía moderada” respectivamente. Mientras que en la cohorte 2017 la mayoría presentó “Microstomía leve” con un 56%, seguida de “Normal” con un 33% y sólo una persona (11%) presentó “Microstomía moderada”. Esto indica que la apertura bucal mejoró en este grupo. Respecto a este subtipo, en ninguna de las cohortes se categorizó a algún evaluado en la categoría “Microstomía severa”

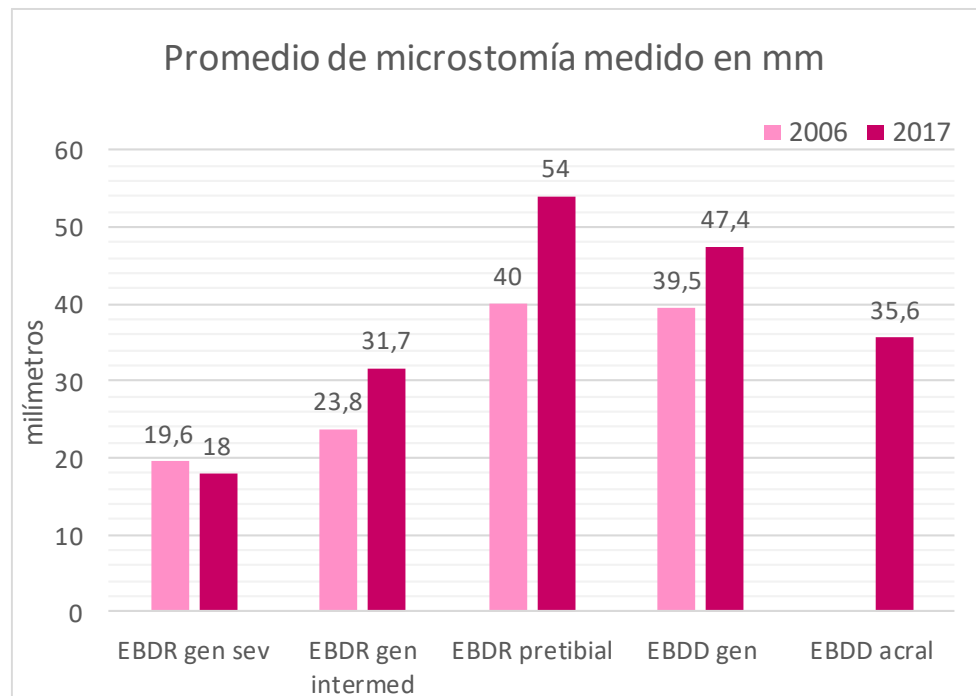
Finalmente, EBDD acral 2017 concentró el 100% de sus participantes en “Microstomía moderada”.

### 7.3.5 Microstomía en milímetros.

Para el análisis de la microstomía medida en milímetros, un participante de la cohorte 2006 diagnosticado con EBDD *gen* y 4 participantes de la cohorte 2017, uno con EBDR *gen sev*, dos EBDR *gen intermed* y uno con EBDD *gen* no se pudieron evaluar por la poca cooperación, resultando un  $n = 47$ .

Subtipo EB	2006	2017
EBDR <i>gen sev</i>	26	21
EBDR <i>gen intermed</i>	5	10
EBDR <i>pretibial</i>	4	2
EBDD <i>gen</i>	2	9
EBDD <i>acral</i>	0	5
TOTAL	37	47

**Tabla 15.** Detalle del  $n$  obtenido para el análisis de: Microstomía en milímetros.



**Gráfico 18.** Microstomía según subtipo de EBD y cohorte, expresado como promedio en mm de protrusión lingual.

Los resultados del promedio de mm de apertura bucal arrojan que EBDR *gen sev* fue el único subtipo que mostró una disminución de este promedio. Para la cohorte 2006 el valor obtenido fue de 19,6mm mientras que para la 2017 fue de 18mm, es decir, se redujo en 1,6 mm. Si bien esto representa una disminución del 8,2% clínicamente es poco significativo.

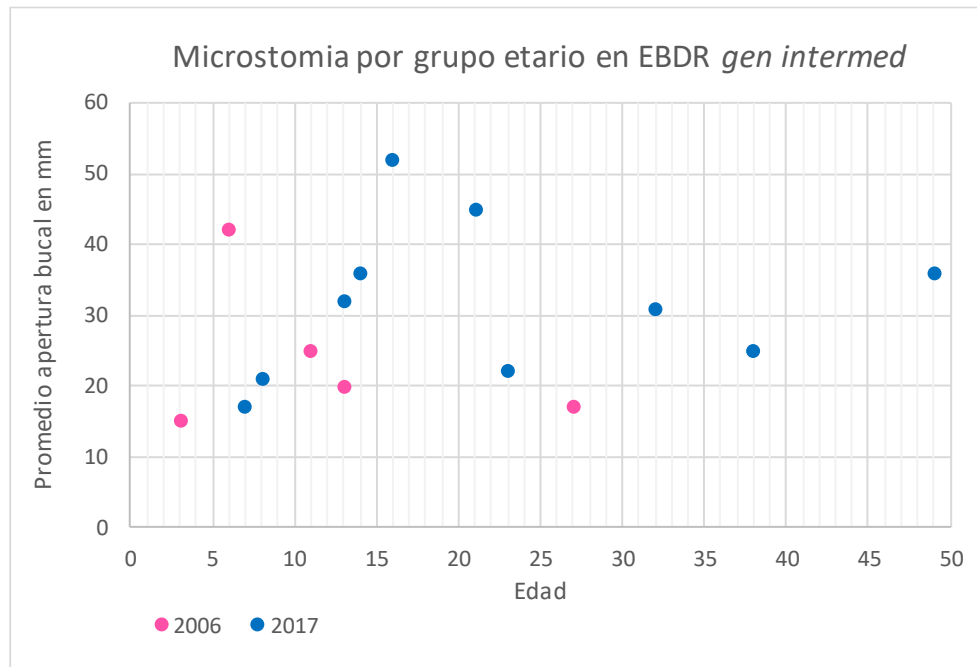
El resto de los subtipos en que se pudo realizar una comparación se observó un aumento en los milímetros de apertura bucal en la cohorte 2017. El mayor incremento lo presentó el subtipo EBDR pretibial, que pasó desde 40 mm en el 2006 a 54 mm en el 2017, aumentando 14 mm de apertura bucal.

Luego se encuentran los subtipos EBDR *gen intermed* y EBDD *gen*, ambos aumentaron 7,9 mm de apertura bucal en el período de evaluación 2017.

Por otra parte, EBDD acral 2017 muestra un promedio de 35,6 mm de apertura bucal. Como se explicó anteriormente no existe grupo de comparación en la cohorte 2006, sin embargo, si observamos el gráfico 15, el valor que muestra este subtipo se asemeja al de EBDR *gen intermed* 2017.

Obsérvese que los únicos subtipos cuyos promedios de apertura bucal se ubicaron bajo los 35 mm (microstomía grave) fueron EBDR *gen sev* y EBDR *gen intermed*. Como se mencionó, este último subtipo junto a EBDD *gen*, registró un alza en sus valores; para evaluar en detalle estas variaciones se analizó la distribución de las cohortes por grupo etario en EBDR *gen intermed* y EBDD *gen*.

### 7.3.5.1 Microstomía por grupo etario en EBDR *gen intermed*.



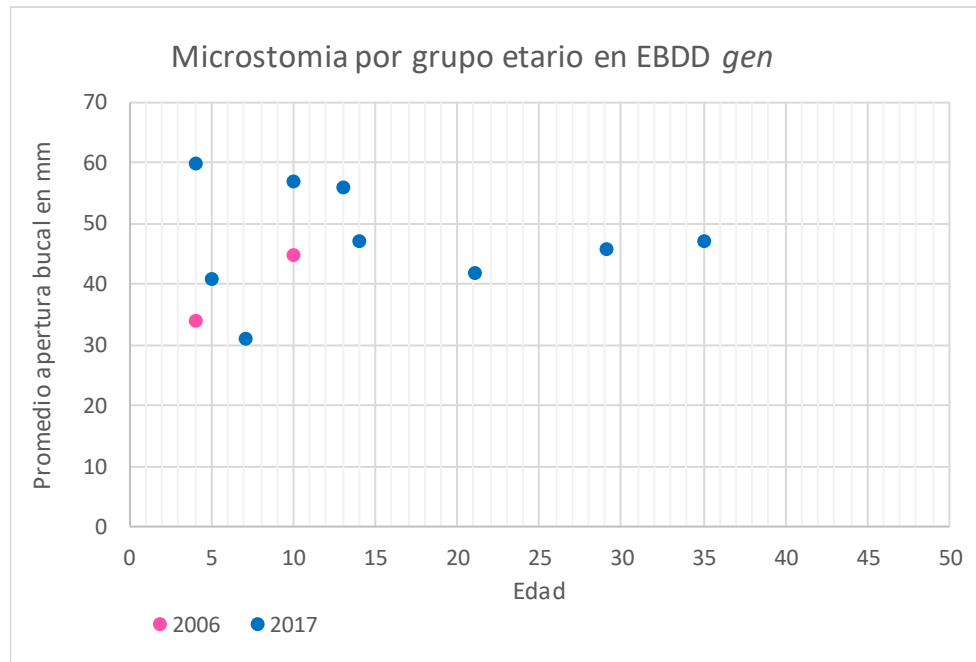
**Gráfico 19.** Microstomía por grupo etario en EBDR *gen intermed*.

2006		2017	
edad	$\bar{X}$ (mm)	edad	$\bar{X}$ (mm)
3	15	7	17
6	42	8	21
11	25	13	32
13	20	14	36
27	17	16	52
--	--	21	45
--	--	23	22
--	--	32	31
--	--	38	25
--	--	49	36
$n = 5$	23,8	$n = 10$	31,7

**Tabla 16.** Detalle del promedio en mm de apertura bucal por rango etario en EBDR *gen intermed*.

Se aprecia que no existe una relación entre la edad de las personas evaluadas y su capacidad de apertura bucal.

### 7.3.5.2 Microstomía por grupo etario en EBDD *gen.*



**Gráfico 20.** Microstomía por grupo etario en EBDD *gen.*

2006		2017	
edad	$\bar{X}$ (mm)	edad	$\bar{X}$ (mm)
4	34	4	60
10	45	5	41
--	--	7	31
--	--	10	57
--	--	13	56
--	--	14	47
--	--	21	42
--	--	29	46
--	--	35	47
$n = 2$	39,5	$n = 9$	47,4

**Tabla 17.** Detalle del promedio en mm de apertura bucal por rango etario en EBDD *gen.*

Este análisis en detalle según grupo etario evidencia que las edades de las personas que componen ambas cohortes son diferentes entre sí, ya que en el 2006 las dos personas evaluadas corresponden a menores, mientras que en la cohorte 2017 la mayoría corresponde a población adolescente – adulta.

### 7.3.6 Profundidad del vestíbulo.

El análisis se realizó a partir de la medición en mm con sonda periodontal desde el fondo del vestíbulo al límite amelo-cementario o límite superior del reborde alveolar a la altura del siguiente grupo de dientes.

1.6/5.5	1.3/5.3	1.1/5.1	2.3/6.3	2.6/6.5
4.6/8.5	4.3/8.3	3.1/7.1	3.3/7.3	3.6/7.5



**Figura 10.** Ejemplos de los distintos tipos de profundidades de vestíbulo observados. **A.** Ausencia de vestíbulo. **B.** Vestíbulo disminuido. **C.** Ejemplo de medición en vestíbulo normal.

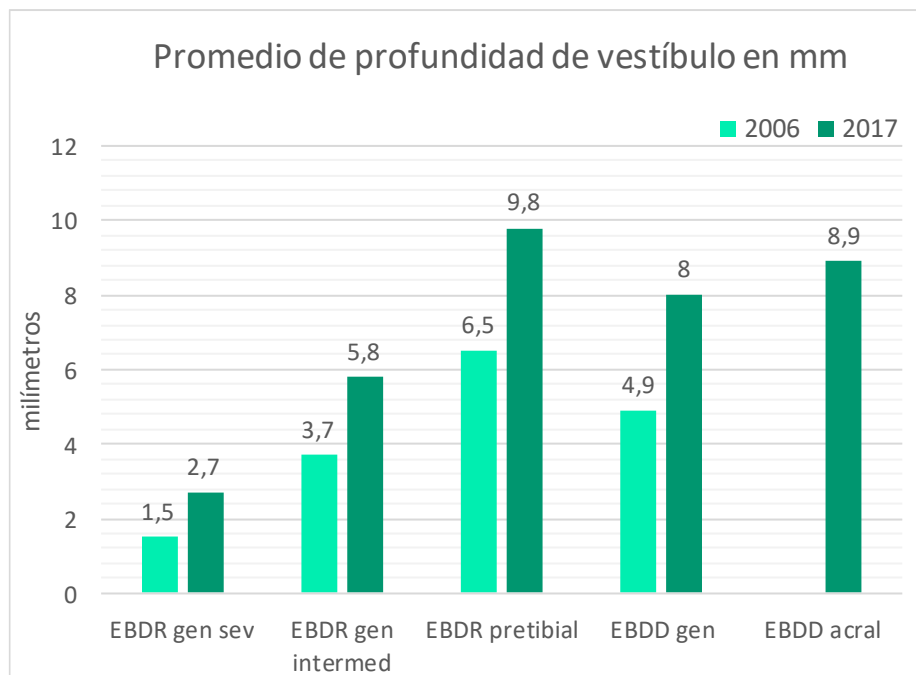
Luego se promediaron los valores obtenidos en cada diente; así se obtuvo el promedio para cada persona examinada y posteriormente, para cada subtipo.

Esta evaluación se realizó en 84 personas, 26 pertenecientes a la cohorte 2006 y 48 a la 2017.

Del  $n$  obtenido originalmente, en 2 niños con el subtipo EBDR *gen sev* de la cohorte 2006 y en 3 menores de 2 años (1 con EBDR *gen sev* y 2 con EBDR *gen intermed*) de la 2017 no se pudo medir este valor debido a la poca cooperación. El detalle del  $n$  para la profundidad del vestíbulo se muestra en la **tabla 18**.

Subtipo EB	2006	2017
EBDR <i>gen sev</i>	24	21
EBDR <i>gen intermed</i>	5	10
EBDR <i>pretibial</i>	4	2
EBDD <i>gen</i>	3	10
EBDD <i>acral</i>	0	5
TOTAL	36	48

**Tabla 18.** Detalle del  $n$  obtenido para el análisis de: Profundidad del vestíbulo.



**Gráfico 21.** Promedio de la profundidad del vestíbulo para los distintos subtipos de EBD en ambas cohortes.

Los datos del **gráfico 21** muestran que en todos los subtipos de la cohorte 2017 el promedio de profundidad de vestíbulo aumentó respecto al obtenido en el 2006. De mayor a menor aumento de profundidad de vestíbulo, los subtipos se disponen en el siguiente orden:

- \* EBDR pretibial > EBDD *gen* > EBDR *gen intermed* > EBDR *gen sev*.
  
- \* EBDD acral 2017 promedió 8,9 mm de profundidad de vestíbulo.
  
- \* EBDR *gen sev* y EBDR *gen intermed*, además de ser los dos subtipos que mostraron menor aumento en el promedio de la profundidad del vestíbulo, son también quienes obtuvieron los valores más bajos, considerando ambas cohortes



#### 7.4 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE EBJ: AMELOGÉNESIS IMPERFECTA.

El  $n$  para esta característica fue de 5 y 3 para los grupos 2006 y 2017 respectivamente.

Cohorte	AI presente		AI ausente	
		$n$		$n$
EBJ 2006	100%	5	0%	0
EBJ 2017	100%	3	0%	0

**Tabla 19.** Hallazgo de amelogenesis imperfecta (AI) en el subtipo EBJ de las cohortes 2006 y 2017.



**Figura 11.** Ejemplos de la amelogenesis imperfecta en un paciente con EBJ.

Los resultados muestran que el 100% de las personas con el subtipo EBJ que fueron examinadas presentan Amelogenesis Imperfecta (AI).

## 8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que la primera y tercera hipótesis se cumplen, y que la segunda se cumple parcialmente debido a una variación sorpresiva respecto a la profundidad de vestíbulo.

### 8.1. COMPOSICIÓN DE LA MUESTRA

Cuando se analiza la composición del grupo estudio por separado respecto al año en que fue realizado el examen, observamos que la distribución por tipos de EB no representa una relación porcentual con el total de los pacientes con EB atendidos en Chile en cada uno de los respectivos periodos.

En el año 2006, la fundación DebRA Chile registraba 161 personas con EB, de las cuales 93 contaban con diagnóstico mediante MET, de ese grupo, 54 personas fueron evaluadas y 46 de ellas cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio; es decir, se incluyó al 29% de los inscritos en la fundación DebRA en dicho año y al 49% de quienes tenían diagnóstico confirmado por MET.

Se estima que estas evaluaciones representan aproximadamente el 9% del total de personas registradas con EBS, el 63% de aquellas con EBJ y el 73% de EBD.

Estas cifras son estimaciones inexactas, ya que en el año 2006 la distribución por subtipos de EB se basaba en diagnóstico por MET, menos preciso respecto al método actual.

En el caso de la cohorte 2017, de las 205 personas inscritas en DebRA Chile, 187 tenían diagnóstico genético. De este grupo se examinaron a 77 personas, lo que corresponde al 38% de las registradas en la fundación a la fecha y al 41% de quienes tenían diagnóstico genético confirmado.

Las personas evaluadas en este periodo corresponden al 27% del total inscrito con EBS, 43% con EBJ, 56% con EBDR *gen sev*, 63% con EBDR *gen intermed*, 50% con EBDR pretibial, 77% con EBDD *gen*, 50% con EBDD acral y 50% con KS.

En el caso de EBS, para ambos períodos de examinación el grupo se vio sub representado, esto se explica ya que este subtipo en general no manifiesta características clínicas graves, menos aún en el territorio maxilofacial, por lo que estas personas tienden a recibir atención dental de rutina en su región de forma auto gestionada y no viajan frecuentemente a Santiago para asistir a la Fundación. Esto cobra importancia si se considera que el 41% de las personas con EBS inscritas en DebRA a la fecha residen fuera de la región metropolitana.

Para el subtipo EBJ, el grupo del año 2006 fue representado casi en su totalidad, sin embargo, esto cambia en el segundo período de evaluación, donde fue representado solo de forma parcial. Esto se explica por su alta tasa de mortalidad, considerando que, de las 11 personas registradas con este subtipo de EB, 4 fallecieron durante el transcurso de los 2 años que abarcó el estudio de la segunda cohorte. Si a esto se suma que la mayoría de este subtipo reside en lugares diferentes a la región metropolitana se explica lo desafiante que fue el poder lograr un  $n$  mayor.

El grupo EBD estuvo bien representado en el periodo 2006. En esa fecha el diagnóstico y clasificación eran distintas a las actuales por lo que no se puede comparar por subtipo de EB.

En la cohorte 2017, todos los subtipos estuvieron bien representados a excepción de EBDD pretibial y EBDD pruriginosa, donde no se evaluó a ningún participante diagnosticado con estos subtipos; esto debido a que DebRA Chile registra solo 1 persona con EBDD pretibial, quien reside fuera de Santiago, y solo 4 personas con EBDD pruriginosa, familiares entre sí.

En el caso de EBD *gen sev* cabe destacar que se evaluó al 56% del total registrados en Chile, 3 de estos fallecieron a causa de complicaciones de la enfermedad en el transcurso del periodo de evaluación, y la mayor parte de los que no se evaluaron tenían residencia fuera de la RM.

Finalmente, SK fue representado en un 50% considerando que solo se examinó en el período 2017 a una persona de las dos únicas diagnosticadas con este síndrome en Chile. Cabe mencionar que la persona que no se logró contactar para la

evaluación reside en la región de Aysén, por lo que el factor geográfico probablemente juega un rol importante en este caso.

En la cohorte 2006 no se incluyó a ninguna persona con SK debido a que este subtipo fue incorporado como un tipo de EB a partir del año 2008.

#### **∴ Distribución geográfica de la muestra**

Respecto a la distribución por lugar de residencia, podemos indicar que se representó al amplio universo de personas con EB atendidas en DebRA Chile ya que se examinaron a pacientes provenientes de la mayoría de las regiones del país. La única excepción se fue en la región de Aysén del General Carlos Ibáñez del Campo, donde reside una persona con EB, sin embargo, no fue posible contactarla para la evaluación. Por otro lado, en las regiones de Arica y Parinacota y Atacama no se constataron participantes de este estudio ya que la fundación no registra personas que residan en ella.

La mayoría de las personas evaluadas en ambas cohortes habitaron en la región metropolitana.

El análisis por subtipo muestra que los evaluados en general se distribuyen de forma representativa según los registrados por la fundación en cada región, sin embargo, en la mayoría de los casos los n son pequeños por lo que no son representativos.

#### **∴ Distribución de género de la muestra**

En el análisis de la muestra según el género se observa una distribución equitativa de los géneros con una relación 1:1. Considerando que el universo de personas inscritas en la fundación, ambas cohortes por sí mismas, y la población de Chile entre los años 2006 y 2017 tienen una proporción 1:1 de hombres y mujeres, se puede afirmar que la muestra es representativa respecto a género (Instituto Nacional de Estadística).

## 8.2. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE CARIES.

La literatura respecto a EB y características orales es escasa. Es más, no existen publicaciones que estudien a personas con EB, sus características orales y acceso a atención odontológica.

La información que se encuentra referentes al tema hasta la fecha son principalmente comparaciones de grupos de personas con EB versus Individuos sanos. Estos señalan que los subtipos más severos de EB, EBDR *gen sev* principalmente y EBJ, presentan índices ceod y COPD más altos, mientras que en los subtipos leves como EBS y las formas dominantes de EBD no exhiben diferencias claras (Wright y cols., 1994; Harris y cols., 2001; Wright, 2010).

En la misma línea, una comparación de los componentes del índice COPD de un grupo de 30 personas con EBD respecto a un grupo control exhibió que el primero obtuvo un número significativamente mayor de dientes perdidos y mayor índice de placa versus el grupo control (Harris y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004).

Finalmente, un estudio que analizó el estado de la dentición de personas con EB y personas sanas realizado en Chile obtuvo resultados similares a la literatura internacional: los índices ceod y COPD de las personas con EBDR *gen sev* son significativamente mayor versus el del grupo control (Krämer, 2006).

Con el fin de analizar el impacto del programa de atención odontológica en la prevalencia y severidad de caries, estos parámetros se evaluaron en los niños menores de 10 años en ambas cohortes. Este análisis se realizó con el objetivo de descartar como factor de confusión la comparación con personas que tuvieron acceso al programa de atención odontológica solo en un período de su vida, ya que habían nacido cuando este beneficio inició, teniendo la posibilidad de arrastrar daño por caries atribuible a falta de acceso.

## ∴ Prevalencia

Al analizar los resultados de prevalencia de caries por cohortes, se observó un 87% para el periodo 2006 y un 82% para el 2017, disminuyendo en un 5% luego de tener hasta 10 años de acceso al programa de atención odontológica DebRA - FOUCH, sin embargo, esta diferencia no resultó ser significativa.

En detalle, si se comparan los valores obtenidos en los distintos subtipos de EB por cohorte, veremos que la prevalencia de caries:

- \* Aumentó en un 53% para EBS y en un 7% para EBJ.
- \* Se mantuvo para EBDR *gen sev*, EBDR pretibial y EBDD *gen*.
- \* Disminuyó solo para EBDR *gen intermed*, en un 18%.

El particular aumento (de 33% a 86%) en la prevalencia de caries observado en EBS se atribuye a que este es el tipo de EB cuyo *n* es menos representativo de la población diagnosticada en Chile, y cuyos números de participantes se alejan más entre sí ( $n=3$  en 2006 y  $n=22$  en el 2017).

Es interesante mencionar que en general EBS es un subtipo que no presenta manifestaciones clínicas orales que dificulten la higiene y por ende predisponga a la formación de caries. Si se comparan los valores obtenidos en la cohorte 2017 con los descritos en la población chilena (MINSAL, 2010) se aprecia que en los adultos la prevalencia de caries es de 100% y 99,2% respectivamente; en adolescentes es de 66% y 62,5% respectivamente y en niños de hasta 6 años de 75% y 70,4% respectivamente; estos datos concuerdan con lo expuesto en la literatura: los índices de caries descritos en EBS se asemejan a los descrito en población sana (Harris y cols., 2001; Wright, 2010).

Si se consideran los datos de prevalencia de caries por cohorte de EB, se cumple la hipótesis, sin embargo, el detalle por subtipo muestra una realidad diferente. Para ver el impacto en la prevalencia de caries del programa de atención odontológica se evaluó la prevalencia solo en los niños menores de 10 años en ambas cohortes. Los resultados mostraron una disminución del 17% en la prevalencia de caries, sin embargo, este valor no mostró ser estadísticamente significativo a diferencia de lo que se esperaba. Esto se puede explicar porque la prevalencia se midió según el

parámetro COPD/ceod  $\neq 0$ , así este índice considera dientes con caries, dientes obturados y dientes perdidos por caries. Esto se traduce en que, por ejemplo, una persona que registra un diente obturado aporta lo mismo al índice que una que posee los 28 dientes con caries, dado que este indicador refleja la historia de caries.

### ∴ Severidad de caries

Los resultados de severidad de caries revelaron que la cohorte 2017 tiene menor severidad de caries respecto a la 2006, con una disminución en promedio de 3 dientes menos afectados por paciente, equivalente a un 28,6%, disminución que no representa una diferencia significativa.

Por otro lado, el análisis por subtipo arrojó que el promedio de severidad de caries:

- \* Disminuyó un 25% (2,8) en EBDR *gen intermed*, 21,6% (1,3) en EBS, 13,2% (0,5) en EBJ, 6% (0,8) en EBDR *gen sev* y 2,8% (0,1) en EBDD *gen*.
- \* Aumentó en un 142% (13,5) en EBDR pretibial.

Como ya se indicó, no existe literatura como referencia al respecto, sin embargo, la disminución en el promedio de la severidad de caries es un resultado esperable luego de tener hasta 10 años de acceso al programa de atención odontológica DebRA – FOUCH y cumple la hipótesis planteada.

Llama la atención el inesperado aumento en el promedio de severidad de caries que presentó el subtipo EBDR pretibial. Si se analiza en detalle, el  $n$  el año 2006 fue de 4 personas y para el periodo 2017 de 2, una de ellas de 66 cuyo índice de severidad fue de 28, muy distinto al resto, por ser desdentada total. Considerando el acotado  $n$ , este número parece ser el responsable del marcado aumento de la severidad de caries de EBDR pretibial.

La severidad de caries en los niños menores de 10 años disminuyó en un 63% (de un promedio de 7,3 en la cohorte 2006 a 2,7 en la 2017), variación que constituye una diferencia estadísticamente significativa (p-value <0,001) y evidencia el impacto positivo que tuvo el programa de atención odontológica en este índice.

∴ **Índices C, O y P**

\* **C: dientes con caries**

Los resultados arrojaron que la cohorte 2017 obtuvo un índice de dientes con caries significativamente menor que la cohorte 2006, disminuyendo en 2 el promedio, lo que equivale a un 46,5%, diferencia estadísticamente significativa.

El análisis por subtipo y periodo de evaluación reveló que el promedio de dientes con lesiones de caries:

- \* Aumento en EBS de 0 a 1,5.
- \* Disminuyó en 3 (81%) en EBDD *gen*, 4,7 (71,2%) en EBDR *gen intermed*, 2 (66,7%) en EBDR pretibial, 0,9 (40,1%) en EBJ y un 0,4 (8%) en EBDR *gen sev*.

Llama la atención el aumento del promedio de dientes cariados en EBS. Si se analiza el detalle, nuevamente nos encontramos con un *n* acotado para la cohorte 2006 que se distancia bastante del obtenido en el periodo 2017, lo que quita validez a la comparación entre datos distribuidos de forma tan diferente. Sin duda resultaría interesante realizar una comparación donde los *n* permitan contrastarse entre sí.

Como en la literatura no hay evidencias de análisis como este, se esperaba que los promedios de dientes cariados disminuyeran en la cohorte 2017 respecto a la 2006, considerando que la primera contó con 10 años de acceso al programa de atención odontológica.

Resulta esperable que los subtipos muestren una disminución del promedio de dientes con caries directamente proporcional a la severidad de las manifestaciones clínicas que presentan cada uno. Más aún, las manifestaciones clínicas severas descritas frecuentemente en EBDR *gen sev* explican que sea el subtipo con menor disminución en el promedio, ya que influyen dificultando en la higiene y clearance oral, sumado a que muchas veces es necesario que estas personas consuman dietas altas en calorías para satisfacer las necesidades nutricionales, aumentando el riesgo de caries (Wright, 1994; De Benedittis y cols., 2004), constituyendo un “factor biológico” que no se modifica a través del acceso a atención odontológica.



\* **O: dientes obturados.**

Los datos muestran que el índice de dientes obturados aumentó de 1,6 en la cohorte 2006 a 2,5 en la 2017, registrando un alza de 0,9, correspondiente a un 56,2% estadísticamente no significativo.

El detalle según subtipo de EB y periodo de evaluación reveló que el promedio de dientes obturados:

- \* Aumentó de 0 a 2,9 en EBDD *gen*, de 1,4 a 3,5 (150% de aumento) en EBDR *gen sev*, de 2 a 4,5 (125%) en EBDR pretibial y de 2,4 a 2,7 (12,5%) en EBDR *gen intermed*.
- \* Disminuyó de 3,3 a 2,1 (36%) en EBS y de 1,2 a 0,7 (42%) en EBJ.

Esto evidencia que el programa de atención odontológica tuvo un gran impacto con un aumento promedio de 56,2% en el número de obturaciones totales. Es destacable también que las personas con mayor severidad de caries y cuya prevalencia ha sido difícil disminuir por la complejidad de su fragilidad mucosa (pacientes con EBDR *gen sev*) son afortunadamente quienes han tenido el mayor incremento en el número de obturaciones, aumento de un 150%.

De los subtipos comparables, las personas de los 3 subtipos recesivos de EBD han sido las más beneficiadas, lo que demuestra que el programa ha tenido mayor impacto en las personas con la patología más severa.

La variación de EBS no concuerda con lo esperado, y como ya se mencionó, probablemente tiene que ver con el acotado *n* y genera, sin dudas, interés en ver cuáles serían los resultados si se contara con un mayor número de participantes y equitativo entre ambas cohortes.

El grupo EBJ podría parecer desfavorecido, ya que disminuyeron en un 42% sus obturaciones. Sin embargo, al comparar con el índice de dientes cariados, este también disminuyó en un 40,1%, por lo que la relación caries/obturaciones se mantiene equivalente en ambas cohortes.

\* **P: dientes perdidos por caries.**

Los resultados por cohortes muestran un descenso en el índice de dientes perdidos por caries de 4,6 en el año 2006 a 2,7 en el 2017 lo que resulta en una disminución de 1,9, equivalente a un 41,3% que no resultó ser estadísticamente significativo.

El detalle según subtipo y cohorte expuso que el índice de dientes perdidos por caries:

- \* Aumentó de 4,5 a 17,5 (289%) en EBDR pretibial, de 0,4 a 1,3 (225%) en EBJ y de 2 a 3,6 (80%) en EBDR *gen intermed*.
- \* Disminuyó de 2,7 a 1 (63%) en EBS y de 6,8 a 4,2 (38%) en EBDR *gen sev*.

Este índice es particularmente interesante de analizar. Sabemos que el índice P está compuesto tanto por dientes que fueron extraídos por caries como por dientes con indicación de exodoncia por la misma causa. La marcada disminución en el índice de dientes perdidos al comparar ambas cohortes y en EBDR *gen sev* (sumado al aumento en el promedio de dientes obturados), puede estar reflejando el impacto positivo del acceso al programa de atención odontológica, en que actualmente las caries se diagnostican en etapas iniciales y prevalecen los tratamientos restauradores en lugar de indicar la exodoncia, permitiendo mantener un enfoque conservador.

El aumento del promedio de dientes extraídos por caries del subtipo EBDR *gen intermed* llama la atención. El detalle los datos de las evaluaciones muestra que en la cohorte 2006 el valor mínimo para esta característica fue de 0 y el máximo de 7. En esta misma línea, en la cohorte 2017 el valor mínimo fue de 0 y el máximo de 27, correspondiente a una persona de 38 años con restos radiculares de la mayoría de sus piezas dentarias, quien no fue examinada en la cohorte 2006. Si se obviara este último valor, el máximo sería de 9, asemejándose a la cohorte 2006. La existencia de valores tan diferentes en este grupo confirma la gran variabilidad fenotípica existente incluso dentro de un mismo subtipo y lo mucho que se debe investigar aún para lograr descifrar esta enfermedad en su totalidad.

El aumento tan marcado en el caso de EBD pretibial, similar al subtipo anterior, se explica porque, de las dos personas evaluadas en el periodo 2017, una cuya edad era de 66 años presentó ambas arcadas desdentadas totalmente, por lo que, sumado al acotado  $n$ , este caso explica el marcado aumento de dientes perdidos para EBDR pretibial 2017, afectando la validez del dato. Cabe mencionar que el desdentamiento total registrado en esta persona está dentro de lo descrito en la población chilena por la literatura, donde se precisa que el 29,1% de los adultos mayores entre 65 y 74 años está totalmente edéntulo (MINSAL, 2010).

Los subtipos EBDD acral y KS se analizaron como hallazgos en este estudio por su acotado  $n$  y por no contar con un grupo a comparar por ser la primera vez que se describen sus manifestaciones orales en Chile.

Hecho similar ocurre con los subtipos EBDD pruriginosa y EBDD pretibial, de los que se describe una incidencia baja a nivel mundial y de los que en Chile se tiene registro de 4 y 1 persona con este subtipo, respectivamente; a pesar de esto, no fue posible evaluarlas en ninguno de los dos períodos. Sin dudas sería interesante describir sus manifestaciones orales.

Respecto a la descomposición de los índices en menores de 10 años, los resultados arrojaron que el promedio de dientes cariados disminuyó en 71%, representando una diferencia estadísticamente muy significativa (\*\*\*), el promedio de dientes obturados mantuvo su valor y el promedio de dientes perdidos disminuyó en un 70%, sin lograr establecer una diferencia significativa. Luego de 10 años de acceso al programa de atención odontológica se esperaba que aumentara el promedio de dientes obturados; la mantención de este sumado a la marcada disminución de dientes cariados indica que el componente preventivo en la atención odontológica es el que se repercutió con mayor énfasis.

### 8.3 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE EBD.

Si se observa la literatura, la ausencia de papilas linguales, anquiloglosia, microstomía y obliteración del vestíbulo son características orales que se describen con frecuencia en personas con EBDR *gen sev* (Harris y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004; Krämer y cols., 2012). Sin embargo, no existen estudios que evalúen estas características respecto al acceso a atención odontológica.

La presencia de estos rasgos se debe principalmente al proceso de cicatrización de los tejidos al sanar una lesión o bulla, por lo tanto, estas características son consideradas inherentes a EBD, en especial a los subtipos más severos, como es el caso de EBDR *gen*. Es por esto que no se espera un cambio en la presencia de estas características luego de los 10 años de acceso al convenio de atención odontológica DebRA – FOUCH.

#### ∴ Lengua depapilada

Los resultados arrojaron que el 100% de los participantes con EBDR *gen sev* de ambas cohortes exhibieron lengua completamente depapilada. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura, la que indica que esta característica se encuentra presente en todos los pacientes diagnosticados con este subtipo (Serrano-Martínez y cols., 2003; Vargas y cols., 2005; Stellingsma y cols., 2011; Krämer y cols., 2012).

En el caso de EBDR *gen intermed* se observa que en la cohorte 2006 el 80% presenta lengua papilada mientras que en su homóloga del año 2017 solo 33% se clasificó en esta categoría. Así mismo en el 2006 el 20% restante, equivalente a una persona, exhibió lengua depapilada, similar al 25%, equivalente a 3 evaluados, obtenido en el período 2017. Llama la atención que en esta última cohorte aparezcan un 42% de los evaluados con la característica de lengua depapilada con zonas con papilas, la cual no se encuentra descrita en la literatura. Al referirnos en detalle a la genética de estos pacientes, no se ha descrito aún el patrón genotipo – fenotipo de esta característica.

Lo anteriormente expuesto deja en evidencia lo interesante que sería realizar más estudios que correlacionen la genética con las manifestaciones orales de estos pacientes, abarcando idealmente a la totalidad de la población que posee EBDR *gen intermed*, además de continuar indagando en la amplia variabilidad genética que presentan.

El 100% de las personas diagnosticadas con EBDR pretibial y EBDD *gen*, de ambas cohortes presentaron lengua con papilas. Este resultado concuerda con lo descrito por Stellingsma y cols., 2011 y Krämer y cols., 2012, quienes describieron la presencia de lengua depapilada principalmente en los subtipos severos de EBDR.

### ∴ Anquiloglosia

La capacidad de protruir la lengua, o más bien, la restricción de lo mismo a consecuencia de la cicatrización y contracción de la mucosa oral, conocida como anquiloglosia, se midió utilizando dos variables: categórica y numérica expresada en milímetros.

Como se esperaba, la totalidad de las personas con EBDR pretibial y EBDD *gen* en ambas cohortes lograron protruir la lengua hasta sobrepasar el borde incisal y la diferencia entre los milímetros de protrusión lingual que se obtuvo (2,4 más en EBDR pretibial y 5,4% menos en EBDD *gen*) no fue clínicamente significativa.

En las personas con EBDR *gen sev*, analizadas en forma categorizada, se observó una disminución de la severidad de la anquiloglosia en la cohorte 2017 respecto a la 2006. Sin embargo, al cotejarlo con la información de milímetros de protrusión lingual, se observa que la diferencia en promedios de protrusión de ambas cohortes es sólo de 0,6%. Si bien esto equivale a un incremento de un 43%, se considera clínicamente no significativo, ya que funcionalmente no hay diferencia entre una protrusión lingual de 1,4 o 2 mm.

Finalmente, en el subtipo EBDR *gen intermed*, tanto en el análisis por categorías como en milímetros, hubo una disminución en el número de personas que lograron protruir la lengua hasta sobrepasar el borde incisal de un 5% y en el promedio de milímetros de protrusión lingual de 0,1 mm, equivalente a un 0,9%. Estas variaciones no representan una diferencia clínicamente significativa.

Esto confirma parte de la segunda hipótesis planteada e indica que esta característica no se ve alterada por el acceso a la atención odontológica.

Si se comparan los valores obtenidos de promedio de protrusión lingual con los 24,6 mm obtenidos en el grupo control examinado en un estudio pionero del tema realizado en Chile (Krämer, 2006), se observa que los subtipos EBDR *gen sev* y EBDR *gen intermed* son los únicos cuyos promedios se ubican bajo este valor.

Por último, en cuanto a la severidad de anquiloglosia, los resultados obtenidos son consistentes con lo descrito en la literatura (Serrano-Martínez y cols., 2003; Vargas y cols., 2005; Stellingsma y cols., 2011; Krämer y cols., 2012), en cuanto a que EBDR *gen sev* es uno de los subtipos con manifestaciones clínicas más severas, incluidas las de la cavidad oral y el proceso de cicatrización que origina la anquiloglosia es inherente a la enfermedad, independiente del acceso a tratamiento odontológico.

### ∴ **Microstomía**

En EBDR *gen sev* en ambas cohortes el 100% de los pacientes se ubicó en la categoría de “microstomía severa”. La evaluación en milímetros disminuyó en 1,6 mm en la cohorte 2017, representando solo un 8%, lo que clínicamente no es significativo.

En cambio, las personas con EBDR *gen intermed* muestran gran variación. Mientras que en la cohorte 2006 el 100% presentó microstomía severa, sólo un 45% calificó en esta categoría en el 2017. Sorprende también que en este último período la segunda mayoría se ubicó en la categoría de “microstomía moderada” e incluso, la

parte restante se dividió por igual con un 9% cada una en las categorías de “microstomía leve” y “normal”. La medición en milímetros aumentó en 7,9 mm, lo que corresponde a un 33%. Al analizar la apertura bucal según edad en ambas cohortes no se observó ningún patrón distintivo que pueda explicar el aumento registrado. Sería interesante profundizar aún más el análisis para estudiar si hubo intervenciones dirigidas a aumentar la apertura bucal o si existe alguna correlación genética. Para ello se debería realizar un estudio que incluya análisis de fichas clínicas y correlaciones genotipo – fenotipo.

EBDR pretibial en el año 2006 se distribuyó por igual en cada una de las 4 categorías de microstomía; diferente a lo ocurrido en el 2017 donde la mitad de los evaluados se clasificó como “normal” y la otra mitad en “microstomía leve”, quedando las dos categorías más severas sin participantes. La medición en milímetros también sugirió una diferencia de 14 mm., equivalente a un aumento de 35%. Si bien esta diferencia es porcentualmente importante, el número de pacientes examinados por grupo es muy limitado y la diferencia es clínicamente poco relevante, por lo que queda inconcluso su grado de significancia.

En EBDD *gen* 2006 el 50% de sus participantes se ubicó en las categorías microstomía leve y microstomía moderada, respectivamente. En contraste con la cohorte 2017, en esta la microstomía leve mantiene aproximadamente su valor, sin embargo, aparece un 33% clasificado como “Normal” a expensas de un notable descenso de 39% en la categoría “microstomía moderada”. Situación similar muestran los datos de medición donde la apertura bucal aumento en 7,9 mm en la cohorte 2017, equivalente a un 20%. El análisis por edad evidenció que los grupos no son comparables, por lo que no se analizó si el cambio es clínicamente significativo.

Queda expuesto que la segunda hipótesis no se cumple, ya que se observó un aumento de más de 20% en la apertura bucal en los subtipos EBDR *gen intermed*, EBDR pretibial y EBDD *gen*. Se exploraron diversas variables para intentar explicar el fenómeno, sin encontrar una explicación. Queda propuesto como áreas a estudiar evaluar las posibles explicaciones a estas variaciones.

### ∴ **Profundidad del vestíbulo**

Inesperadamente, todos los subtipos de la cohorte 2017 mostraron un aumento en la profundidad del vestíbulo luego de 10 años de acceso a atención odontológica en la CCE de la (FOUCH. Proporcionalmente, el aumento en los diferentes subtipos fue:

- \* 80% (1,2 mm) en EBDR *gen sev.*
- \* 63% (3,1 mm) en EBDD *gen.*
- \* 57% (2,1 mm) en EBDR *gen intermed.*
- \* 51% (3,3 mm) en EBDR pretibial.

Los resultados respecto a esta característica contradicen lo propuesto en la segunda hipótesis. Todos los subtipos evidenciaron un aumento considerable en la profundidad del vestíbulo.

Indudablemente este hecho siembra las bases de la idea que el acceso a atención odontológica puede aminorar la obliteración del vestíbulo progresiva que sufren las personas con EB, actuando incluso hasta como un factor protector. Queda en evidencia la necesidad de continuar investigando al respecto para identificar las posibles razones que expliquen este fenómeno, ya que, al momento del examen los pacientes no habían recibido ninguna intervención orientada específicamente a aumentar la profundidad del vestíbulo.

Paralelamente, el subtipo EBDD acral no tiene grupo homólogo en cohorte 2006 para establecer comparación, sin embargo, se pudo observar que su comportamiento es similar a los subtipos EBDD *gen* y EBDD pretibial, lo que es esperable ya que las manifestaciones clínicas de estos 3 tipos de EB no suelen ser severas ni generar grandes complicaciones en el desarrollo de la vida de quienes los padecen; queda en manifiesto lo pendiente que queda el seguir estudiando este subtipo.

Sin dudas todas estas variaciones inesperadas en los hallazgos descritos para las secuelas cicatrizales propias de EBD siembran la interrogante de cómo el tratamiento odontológico impacta en la severidad de las manifestaciones orales y aún más, si es posible que el acceso a él actúe como factor protector o atenuante de ellas.



#### **8.4 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE EBJ: AMELOGÉNESIS IMPERFECTA.**

Al analizar los resultados obtenidos para AI, observamos que se presenta en todas las personas de la muestra con EBJ. Esto concuerda con lo reportado en la literatura a la fecha que indica personas diagnosticadas con cualquiera de sus dos subgrupos, EBJ *gen sev* y EBJ *gen intermed*, poseen amelogénesis imperfecta (Fine y Mellerio, 2009;; Wright, 2010; Yenamandra y cols., 2017; Barna y cols., 2017).

El hecho que el acceso garantizado por 10 años a tratamiento odontológico por un equipo especializado no intervenga en la presencia de AI muestra lo característico que es este hallazgo en las personas diagnosticadas con EBJ y reafirma la importancia de este rasgo al momento de realizar el diagnóstico ya que su presencia facilita la confirmación de este subtipo de EB.

## 9. CONCLUSIONES

- \* Los pacientes con epidermólisis bullosa que tuvieron acceso a atención dental gratuita en la Universidad de Chile por 10 años presentaron menor prevalencia y severidad de caries que la cohorte previa al inicio del programa (cohorte 2005 – 2006).
  
- \* La prevalencia de lengua depapilada y anquiloglosia, características bucodentarias propias de EBD, si bien varían de un subtipo a otro, no se modificaron dentro de cada subtipo en quienes contaron con acceso a atención odontológica gratuita en la Universidad de Chile por 10 años.  
La microstomía, en cambio, varió positivamente en los grupos EBDD *gen*, EBDR pretibial y EBDR *gen intermed*. Estos valores solo desde una perspectiva descriptiva, ya que los grupos son reducidos lo que no permite un análisis estadístico.  
La profundidad del vestíbulo aumentó en más de un 50% en los 4 subtipos comparados que tuvieron acceso a atención odontológica gratuita en la Universidad de Chile por 10 años.
  
- \* La prevalencia de la amelogénesis imperfecta, característica propia de la EBJ, no varió en las personas que contaron con acceso a atención odontológica gratuita en la Universidad de Chile por 10 años.

## 10. GLOSARIO

- ∴ **AD:** Autosómico dominante.
- ∴ **AI:** Amelogénesis imperfecta.
- ∴ **AR:** Autosómico recesivo.
- ∴ **BMZ:** Membrana o lámina basal.
- ∴ **CEC:** Carcinoma Espino Celular.
- ∴ **CCE:** Clínica de Cuidados Especiales.
- ∴ **DC:** Hendiduras dérmicas.
- ∴ **DebRA:** Asociación de Investigación de Epidermólisis bullosa distrófica, acrónimo proviene de su nombre en inglés.
- ∴ **Del:** Deleción.
- ∴ **EB:** Epidermólisis bullosa.

**EBS:** EB simplex.

EBS *gen sev.* EBS generalizada severa.

**EBJ:** EB de la unión.

EBJ *gen intermed.* EBJ generalizada intermedia.

EBJ *gen sev.* EBJ severa generalizada.

**EBD:** EB distrófica.

EBDD: EBD dominante.

EBDR: EBD recesiva.

EBDR *gen intermed.* EBDR generalizada intermedia.

EBDR *gen sev.* EBDR severa generalizada.

- ∴ **FOUCH:** Facultad de Odontología de la Universidad de Chile
- ∴ **HDs:** Hemidesmosomas.
- ∴ **IFM:** Inmunofluorescencia.
- ∴ **Indels:** Pequeña deleción / inserción.
- ∴ **Ins:** Inserción.
- ∴ **KS:** Síndrome de Kindler.

- ∴ **LOC:** Laringo onico cutáneo.
- ∴ **MET:** Microscopía electrónica de transmisión.
- ∴ **MS:** Mutación *missense*.
- ∴ **NGS:** Secuenciación masiva de genes o de segunda generación.
- ∴ **NS:** Mutación *nonsense*.
- ∴ **OMS:** Organización mundial de la salud.
- ∴ **Spl:** Mutación de empalme.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Ahmad, R.-C. S., O'Regan, G. M., & Bruckner, A. L. (2011). Blisters and Erosions in the Neonate. *NeoReviews*, 12(8), e453-e462. doi: 10.1542/neo.12-8-e453
- Barna, B. K., Eordegh, G., Ivan, G., Piffko, J., Sillo, P., & Antal, M. (2017). Epidermolysis bullosa: oral manifestations and their treatments. *Orv Hetil*, 158(40), 1577-1583. doi: 10.1556/650.2017.30844
- Behjati, S., & Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 98(6), 236-238. doi: 10.1136/archdischild-2013-304340
- Boeira, V. L., Souza, E. S., Rocha Bde, O., Oliveira, P. D., Oliveira Mde, F., Rego, V. R., y cols. (2013). Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*, 88(2), 185-198. doi: 10.1590/s0365-05962013000200001
- Bolling, M. C., Jongbloed, J. D. H., Boven, L. G., Diercks, G. F. H., Smith, F. J. D., Irwin McLean, W. H. y cols. (2014). Plectin mutations underlie epidermolysis bullosa simplex in 8% of patients. *J Invest Dermatol*, 134(1), 273-276. doi: 10.1038/jid.2013.277
- Boyd, S. D. (2013). Diagnostic applications of high-throughput DNA sequencing. *Annu Rev Pathol*, 8, 381-410. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164026
- Bruckner-Tuderman, L., & Has, C. (2012). Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*, 132(E1), E2-5. doi: 10.1038/skinbio.2012.2
- Bruckner-Tuderman, L., & Has, C. (2014). Disorders of the cutaneous basement membrane zone--the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol*, 33, 29-34. doi: 10.1016/j.matbio.2013.07.007

- Cepeda-Valdés, R., Pohla-Gubo, G., Borbolla-Escoboza, J. R., Barboza-Quintana, O., Ancer-Rodríguez, J., Hintner, H. y cols. (2010). Mapeo por inmunofluorescencia para el diagnóstico de epidermolisis ampollosa congénita. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 101(8), 673-682. doi: 10.1016/j.ad.2010.06.003
- Chung, H. J., & Uitto, J. (2010). Epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Dermatol Clin*, 28(1), 43-54. doi: 10.1016/j.det.2009.10.005
- De Benedittis, M., Petruzzi, M., Favia, G., & Serpico, R. (2004). Oro-dental manifestations in Hallopeau-Siemens-type recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*, 29(2), 128-132.
- Debra Chile. Misión y visión. <http://debrachile.cl/acerca-debra-chile/>. Recuperado el 11 de marzo de 2019.
- Denyer J, Pillay E, Clapham J. (2017). Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*.
- Departamento de estadísticas e información de salud (DEIS). Series y gráficos de natalidad: Nacidos vivos inscritos y tasa de natalidad. Chile, 1950-2012. Tabla 4. Disponible en <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-natalidad/>. Recuperado el 11 de marzo de 2019.
- Dewey, F. E., Pan, S., Wheeler, M. T., Quake, S. R., & Ashley, E. A. (2012). DNA sequencing: clinical applications of new DNA sequencing technologies. *Circulation*, 125(7), 931-944. doi: 10.1161/circulationaha.110.972828
- Feijoo, J. F., Bugallo, J., Limeres, J., Penarrocha, D., Penarrocha, M., & Diz, P. (2011). Inherited epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc*, 142(9), 1017-1025.

Fine, J. D., Eady, R. A., Bauer, E. A., Briggaman, R. A., Bruckner-Tuderman, L., Christiano, A. y cols. **(2000)**. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*, 42(6), 1051-1066.

Fine, J. D., Eady, R. A., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Bruckner-Tuderman, L., Heagerty, A. y cols. **(2008a)**. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*, 58(6), 931-950. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004

Fine, J. D., Johnson, L. B., Weiner, M., & Suchindran, C. **(2008b)**. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46(2), 147-158. doi: 10.1097/MPG.0b013e31812f5667

Fine, J. D., Johnson, L. B., Weiner, M., Li, K. P., & Suchindran, C. **(2009)**. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol*, 60(2), 203-211. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.035

Fine, J. D., & Mellerio, J. E. **(2009)**. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*, 61(3), 367-384; quiz 385-366. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052

Fine, J. D. **(2010)**. Inherited epidermolysis bullosa: recent basic and clinical advances. *Curr Opin Pediatr*, 22(4), 453-458. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833bb74f

- Fine, J. D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R. A., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Has, C., y cols. **(2014)**. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*, 70(6), 1103-1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
- Fortuna, G., Lozada-Nur, F., Pollio, A., Aria, M., Cepeda-Valdes, R., Marinkovich, M. P. y cols. (2013). Patterns of oral mucosa lesions in patients with epidermolysis bullosa: comparison and agreement between oral medicine and dermatology. *J Oral Pathol Med*, 42(10), 733-740. doi: 10.1111/jop.12094
- Franzke, C. W., Bruckner, P., & Bruckner-Tuderman, L. (2005). Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology. *J Biol Chem*, 280(6), 4005-4008. doi: 10.1074/jbc.R400034200
- Freeman, E. B., Koglmeyer, J., Martinez, A. E., Mellerio, J. E., Haynes, L., Sebire, N. J. y cols. (2008). Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*, 158(6), 1308-1314. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x
- Goldschneider, K. R., Good, J., Harrop, E., Lioffi, C., Lynch-Jordan, A., Martinez, A. E. y cols. (2014). Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med*, 12, 178. doi: 10.1186/s12916-014-0178-2
- Gonzalez, M. E. (2013). Evaluation and treatment of the newborn with epidermolysis bullosa. *Semin Perinatol*, 37(1), 32-39. doi: 10.1053/j.semperi.2012.11.004
- Green, J.C. y Vermillion, J. R. (1967). The oral hygiene index: Development and Uses. *J Periodont* 38:625-635.
- Hamada, T., Tsuruta, D., Fukuda, S., Ishii, N., Teye, K., Numata, S. y cols. (2013). How do keratinizing disorders and blistering disorders overlap? *Exp Dermatol*, 22(2), 83-87. doi: 10.1111/exd.12021



- Harris, J. C., Bryan, R. A., Lucas, V. S., & Roberts, G. J. (2001). Dental disease and caries related microflora in children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent*, 23(5), 438-443.
- Has, C., & Kern, J. S. (2010). Collagen XVII. *Dermatol Clin*, 28(1), 61-66. doi: 10.1016/j.det.2009.10.007
- Hintner, H., Stingl, G., Schuler, G., Fritsch, P., Stanley, J., Katz, S., y cols. (1981). Immunofluorescence mapping of antigenic determinants within the dermal-epidermal junction in the mechanobullous diseases. *J Invest Dermatol*, 76(2), 113-118.
- Instituto nacional de estadística (2015). *Compendio Estadístico 2015*. p. 1-494 (103). ISBN: 978-956-323-169-4. Chile: INE.
- Intong, L. R., & Murrell, D. F. (2012). Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*, 30(1), 70-77. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.012
- Kingsmore, S. F., Dinwiddie, D. L., Miller, N. A., Soden, S. E., & Saunders, C. J. (2011). Adopting orphans: comprehensive genetic testing of Mendelian diseases of childhood by next-generation sequencing. *Expert Rev Mol Diagn*, 11(8), 855-868. doi: 10.1586/erm.11.70
- Kiritsi, D., Kern, J. S., Schumann, H., Kohlhase, J., Has, C., & Bruckner-Tuderman, L. (2011). Molecular mechanisms of phenotypic variability in junctional epidermolysis bullosa. *J Med Genet*, 48(7), 450-457. doi: 10.1136/jmg.2010.086751
- Krämer, S. (2006). Análisis de las características bucodentarias de pacientes con diferentes subtipos de Epidermolisis Bulosa. Universidad de Chile, Facultad de Odontología. Trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano-dentista. Repositorio académico Universidad de Chile.

- Krämer, S. M., Serrano, M. C., Zillmann, G., Galvez, P., Araya, I., Yanine, N. y cols. (2012). Oral health care for patients with epidermolysis bullosa--best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent*, 22 Suppl 1, 1-35. doi: 10.1111/j.1365-263X.2012.01247.x
- Lai-Cheong, J. E., & McGrath, J. A. (2011). What is Kindler syndrome? *Skinmed*, 9(3), 145-146.
- Lai-Cheong, J. E., Tanaka, A., Hawche, G., Emanuel, P., Maari, C., Taskesen, M. y cols. (2009). Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. *Br J Dermatol*, 160(2), 233-242. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08976.x
- Laimer, M., Prodingler, C., & Bauer, J. W. (2015). Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13(11), 1125-1133. doi: 10.1111/ddg.12774
- Lane, E. B., Rugg, E. L., Navsaria, H., Leigh, I. M., Heagerty, A. H., Ishida-Yamamoto, A. y cols. (1992). A mutation in the conserved helix termination peptide of keratin 5 in hereditary skin blistering. *Nature*, 356(6366), 244-246. doi: 10.1038/356244a0
- Leal, S. C., Lia, E. N., Amorim, R., Dos Santos, M. V., de Araujo, M. C., de Medeiros, R. A. y cols. (2016). Higher Dental Caries Prevalence and Its Association with Dietary Habits and Physical Limitation in Epidermolysis Bullosa Patients: A Case Control Study. *J Contemp Dent Pract*, 17(3), 211-216.
- López de Ullibarri, G. y Pita, S. (1990). Medidas de concordancia: el índice de Kappa. *Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo, Coruña. Cad Aten Primaria*; 6: 169-171. Actualización 24/09/2001.

- Margadant, C., Charafeddine, R. A., & Sonnenberg, A. (2010). Unique and redundant functions of integrins in the epidermis. *Faseb j*, 24(11), 4133-4152. doi: 10.1096/fj.09-151449
- McGrath, J. A., & Eady, R. A. (2001). Recent advances in the molecular basis of inherited skin diseases. *Adv Genet*, 43, 1-32.
- McMillan, J. R., Akiyama, M., & Shimizu, H. (2003). Epidermal basement membrane zone components: ultrastructural distribution and molecular interactions. *J Dermatol Sci*, 31(3), 169-177.
- Ministerio de salud. Subsecretaría de Salud Pública. División Prevención y Control de Enfermedades. Departamento Salud Bucal. Gobierno de Chile (2010). Análisis de situación de salud bucal en Chile. [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2015/05/An%C3%A1lisis-de-Situaci%C3%B3n-Salud-Bucal.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/05/An%C3%A1lisis-de-Situaci%C3%B3n-Salud-Bucal.pdf) Recuperado el 11 de marzo de 2019.
- Mocellin, N., Visioli, F., Domingues, N., Trevizani, M. A. y Munerato, M. C. (2016). Oral manifestations in Kindler syndrome: Case report and discussion of literature findings. *Spec Care Dentist XX(X)*: 1-8.
- Naylor, W. P., Douglass, C. W., Mix, E. (1984). The nonsurgical treatment of microstomia in ecleoderma: A pilot study. *Oral Surg*. 57:508-511.
- Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Stephens, K., & Amemiya, A. (1993 - 2014). GeneReviews. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews((R))*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Pfendner, E. G. (2012). Genetics 101 and how it works for EB. Annual DEBRA International Congress. September 13-16, 2012. Toronto, Canada. IL: DEBRA International. Disponible en: <http://www.debra->

international.org/fileadmin/media\_data/4\_DEBRA\_International/2\_Events/2012\_DI\_Congress\_Toronto/Pfendner\_\_E\_-\_Genetics\_101\_and\_how\_it\_works\_for\_EB.pdf Recuperado el el 11 de marzo de 2019

- Redin, C., Le Gras, S., Mhamdi, O., Geoffroy, V., Stoetzel, C., Vincent, M. C. y cols. (2012). Targeted high-throughput sequencing for diagnosis of genetically heterogeneous diseases: efficient mutation detection in Bardet-Biedl and Alstrom syndromes. *J Med Genet*, 49(8), 502-512. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100875
- Rodriguez, F. A., Gana, M. J., Yubero, M. J., Zillmann, G., Kramer, S. M., Catalan, J. y cols. (2012). Novel and recurrent COL7A1 mutations in Chilean patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci*, 65(2), 149-152. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.11.010
- Scott, C. A., Plagnol, V., Nitoiu, D., Bland, P. J., Blaydon, D. C., Chronnell, C. M. y cols. (2013). Targeted sequence capture and high-throughput sequencing in the molecular diagnosis of ichthyosis and other skin diseases. *J Invest Dermatol*, 133(2), 573-576. doi: 10.1038/jid.2012.332
- Serrano-Martínez, M., Bagán, J., Silvestre, F., & Viguer, M. (2003). Oral lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Oral Diseases*, 9(5), 264-268. doi: doi:10.1034/j.1601-0825.2003.03971.x
- Sharma, S. M., Mohan, M., & Baptist, J. (2014). Dental considerations in hereditary epidermolysis bullosa. *N Y State Dent J*, 80(1), 45-48.
- Shinkuma, S., McMillan, J. R., & Shimizu, H. (2011). Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol*, 29(4), 412-419. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.010
- Stellingsma, C., Dijkstra, P. U., Dijkstra, J., Duipmans, J. C., Jonkman, M. F., &

- Dekker, R. (2011). Restrictions in oral functions caused by oral manifestations of epidermolysis bullosa. *Eur J Dermatol*, 21(3), 405-409. doi: 10.1684/ejd.2011.1356
- Takeichi, T., Nanda, A., Liu, L., Salam, A., Campbell, P., Fong, K. y cols. (2013). Impact of next generation sequencing on diagnostics in a genetic skin disease clinic. *Exp Dermatol*, 22(12), 825-831. doi: 10.1111/exd.12276
- Van Agtmael, T., & Bruckner-Tuderman, L. (2010). Basement membranes and human disease. *Cell Tissue Res*, 339(1), 167-188. doi: 10.1007/s00441-009-0866-y
- Van den Bergh, F., Eliason, S. L., Burmeister, B. T., & Giudice, G. J. (2012). Collagen XVII (BP180) modulates keratinocyte expression of the proinflammatory chemokine, IL-8. *Exp Dermatol*, 21(8), 605-611. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01529.x
- Vargas D, A., Palomer R, L., & Palisson E, F. (2005). Manifestaciones orales de la epidermolisis bulosa en el niño. *Revista chilena de pediatría*, 76, 612-616.
- Vergara, D. (2013). Comparación del tiempo requerido para la atención odontológica de pacientes con Epidermolisis Bullosa y pacientes sanos. Universidad de Chile, Facultad de Odontología. Trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano-dentista. Repositorio académico Universidad de Chile.
- Villone, D., Fritsch, A., Koch, M., Bruckner-Tuderman, L., Hansen, U., & Bruckner, P. (2008). Supramolecular interactions in the dermo-epidermal junction zone: anchoring fibril-collagen VII tightly binds to banded collagen fibrils. *J Biol Chem*, 283(36), 24506-24513. doi: 10.1074/jbc.M802415200
- Wolff, K., Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrest, B., Paller, A., & Leffell, D. (2007). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Edition, 447 -459.

- World Health Organization. (2013). Oral health surveys: basic methods. 5th ed. Francia: World Health Organization.
- Worthey, E. A., Mayer, A. N., Syverson, G. D., Helbling, D., Bonacci, B. B., Decker, B. y cols. (2011). Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*, 13(3), 255-262. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182088158
- Wright, J. T. (2010). Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin*, 28(1), 159-164. doi: 10.1016/j.det.2009.10.022
- Wright, J. T., Fine, J.D., Johnson, L. (1994). Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent*. Nov-Dec;16(6):427-32
- Yancey, K. B., & Hintner, H. (2010). Non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*, 28(1), 67-77. doi: 10.1016/j.det.2009.10.008
- Yenamandra, V. K., Moss, C., Sreenivas, V., Khan, M., Sivasubbu, S., Sharma, V. K., y cols. (2017). Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 176(6), 1624-1632. doi: 10.1111/bjd.15221
- Yuen, W. Y., Lemmink, H. H., van Dijk-Bos, K. K., Sinke, R. J., & Jonkman, M. F. (2011). Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands. *Br J Dermatol*, 165(6), 1314-1322. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10553.x

## 12. ANEXOS

### 12.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTES.

Versión 6.0

12 de Mayo 2015



#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE

Yo soy la Dra. María Ignacia Fuentes, trabajo en el Centro de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la UDD y en conjunto con la Fundación DeBRA-Chile y la Facultad de Odontología de la U de Chile estamos realizando un estudio denominado "Determinando las bases genéticas de los síntomas de Epidermolisis bulosa mediante asociaciones de genotipo-fenotipo usando secuenciación masiva". Este estudio tiene como objetivo principal determinar el efecto o síntomas provocados por las alteraciones (mutaciones) en el ADN de personas con Epidermolisis Bulosa.

Para desarrollar esta investigación necesitamos su valiosa colaboración, que consistirá en que usted permita que se le tome una muestra de 3 mililitros de sangre venosa (equivalente a un tubo pequeño o una cucharadita de té) en el box de atención de DEBRA del Hospital Padre Hurtado. La obtención de esta muestra no implica riesgos, ni molestias adicionales a las que Ud. ha experimentado cuando se le toma una muestra de sangre para realizarle exámenes de laboratorio clínico. A partir de su muestra de sangre, obtendremos el ADN. En éste se analizará la presencia de mutaciones en todos los genes descritos a la fecha que tengan relación con enfermedades a la piel.

Además de la muestra de sangre, requerimos su participación en la evaluación de las manifestaciones clínicas de su condición en cada clínica de especialidades. El objetivo de estas evaluaciones es entender por qué los pacientes con EB desarrollan síntomas tan variados. El equipo médico de DeBRA-Chile compuesto por cinco profesionales de la salud altamente especializados en EB (dermatólogo, pediatra, oftalmólogo, otorrinolaringólogo y dentista) procederán a examinarlo detalladamente acorde a su especialidad. Luego de la examinación y apoyados por los datos registrados en su ficha clínica, cada especialista completará un formulario por paciente.

Con los datos obtenidos del ADN de pacientes con EB, de sus familiares y de sujetos sanos en nuestra población podremos determinar si las mutaciones encontradas en los pacientes con EB son causantes o no de su enfermedad. Finalmente, con la información que recolectemos del proyecto, tanto de mutaciones como de manifestaciones clínicas, ayudaremos al médico a: (1) diagnosticar acertadamente la enfermedad, (2) planear un tratamiento que sea efectivo para el paciente y (3) darles consejería genética a pacientes y a sus familiares. Todo lo anterior es fundamental para que en un futuro los pacientes con EB puedan optar a un tratamiento íntegro y personalizado de su enfermedad.

Para garantizar su confidencialidad, todos los datos obtenidos de este estudio serán identificados con un código numérico y nunca usaremos su nombre en los reportes generados con los datos obtenidos a partir de sus muestras y evaluaciones clínicas.



Iniciales Investigador: .....





Versión 6.0

12 de Mayo 2015

Ante su solicitud y cuando el grupo de profesionales de la Fundación DebRA-Chile lo crea necesario y conveniente, los datos generados en este proyecto serán suministrados a Ud. a través de una Consejería Genética ofrecida por la Fundación DebRA-Chile, quien lo asistirá para una adecuada comprensión de la información.

Si al finalizar el proyecto existiese muestra sobrante, sangre y/o ADN, esta será almacenada en las mismas condiciones de confidencialidad antes mencionadas y bajo la custodia de la Fundación DebRA-Chile. El empleo de dicha muestra remanente en futuros estudios quedará sujeto a su autorización. Por favor marque con un círculo si consiente o no a utilizar su muestra anónima en futuros estudios genéticos relacionados con EB:

SI

NO

Su colaboración en este estudio es voluntaria y altruista, ya que no recibirá ningún beneficio económico, ni terapéutico por ello. Si bien es cierto que su participación es fundamental para que realicemos nuestra investigación, comprendemos si Ud. escoge no participar en esta oportunidad. Esta última decisión, no afectará en ninguna forma la atención profesional que Ud. recibe y recibirá.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o desea hablar de este, por favor contáctese con la Investigadora responsable, la Dra. María Ignacia Fuentes quien estará ubicable de lunes a viernes entre 9:00-18:00 en el teléfono 02-23279931

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la investigación Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y por el Comité de Ética e Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Cualquier persona con alguna preocupación sobre el estudio podrá también contactar a:

**Comité de Ética de la Investigación Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana**, Presidente: Dr. Marcial Osorio. Universidad del Desarrollo. Teléfono 02-23279157, horario 9:00hrs a 15:00. **Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile**, Presidente: Dra. María Angélica Torres. Teléfono 02-29781703, horario: 9:00 a 17:00. En caso de cualquier duda con relación a sus derechos como persona participante, puede contactar al Dr. Patricio Michaud del Comité de Ética e Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Muchas gracias por aceptar ser parte de nuestro equipo.



En conjunto,

María Ignacia Fuentes, Ph.D.  
Investigadora responsable

En conjunto con Dr. Francis Palisson, Dra. Gabriela Repetto, Dra. Constanza Fuentes, Dra. María Elena Mc Nab, Dr. Arturo Kanitor, Dr. Mario Zanolli, Dr. Felipe Melisio, Dra. Joao Yubero, Dr. José Miguel Contreras y Dra. Susanna Krämer.

Iniciales familiar:.....

Iniciales Investigador:.....





**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "Determinando las bases genéticas de los síntomas de Epidermolisis bulosa mediante asociaciones de genotipo-fenotipo usando secuenciación masiva"**

**Declaración del paciente o tutor legal a participar en el estudio:**

He sido informado(a) por un profesional de las características e implicancias del procedimiento al cual me someteré. Comprendo la información recibida y he formulado todas las preguntas que he creído oportunas. Tengo conciencia que mi participación es de carácter absolutamente voluntario y que no interferirá en mi diagnóstico o tratamiento. Al firmar este consentimiento, acepto participar en este estudio o autorizo a mi familiar.

Nombre del paciente.....Rut.....

En la situación que aplique: Nombre de quien aprueba la participación del paciente en el estudio.....Rut.....  
Relación con el paciente.....

Firma.....

**Declaración del profesional que solicita el consentimiento del paciente a participar en el estudio:**

He informado al paciente las características del estudio, las implicancias de su participación en éste y las condiciones.

Nombre del Investigador.....Rut.....

Firma.....

Nombre del testigo.....Rut.....

Firma.....

Nombre del representante del centro hospitalario.....

Firma.....

Fecha firma consentimiento:...../...../.....



Iniciales familiar:.....

Iniciales Investigador: .....



## 12.2 ASENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE.

Versión 6.0

12 de Mayo 2015



### ASENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE (participantes entre 12 y 18 años)

Hola, te estamos invitando a participar en un estudio llamado "**Determinando las bases genéticas de los síntomas de Epidermolisis bulosa mediante asociaciones de genotipo-fenotipo usando secuenciación masiva**". Mi nombre es Maria Ignacia Fuentes y soy la investigadora responsable de esta investigación. Este trabajo se realizará entre el Centro de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la UDD, la Fundación DebRA-Chile y la Facultad de Odontología de la U de Chile.

Ya hemos conversado con tu papá/mamá y él/ella está de acuerdo en que participes en este estudio. Sin embargo, tu también debes estar de acuerdo. Puedes conversarlo con tus padres primero y luego decidir libremente si participar o no. Si durante la conversación o lectura de este asentimiento hay alguna palabra que no entiendas, házmelo saber para explicártelo cuantas veces sea necesario.

Este estudio se está haciendo porque queremos encontrar las alteraciones causantes de los síntomas que tienen los pacientes con EB. Y así en el futuro, el doctor podrá usar los datos de esta investigación para decidir como tratar mejor a un paciente con EB.

Por eso te estamos pidiendo a ti una muestra de sangre. Aunque la toma de la muestra no tiene ningún riesgo para ti, podría producirte un poco de dolor y, a veces, puede dejarte un pequeño moretón. Además de la muestra de sangre, cinco doctores de la Fundación DEBRA te examinarán detalladamente y luego llenaran un cuestionario escrito con los síntomas de tu enfermedad. El objetivo final de estos exámenes es entender porque los pacientes con EB desarrollan síntomas tan variados.



Iniciales Investigador: .....



1

Quiero explicarte que toda la información que entregues para este estudio es confidencial, es decir, nadie sabrá que estás participando en él. Y además, tu participación es completamente voluntaria, puedes rechazarla o retirarte en cualquier momento sin ningún problema.

Si en el futuro tienes alguna pregunta sobre este estudio, por favor siéntete libre de contactar a la Dra. Maria Ignacia Fuentes quien estará feliz de responder a tus preguntas. Puedes ubicarla de lunes a viernes entre 9:00-18:00 en el teléfono 02-23279931.

Muchas gracias por aceptar ser parte de este estudio.

Atentamente,

Maria Ignacia Fuentes, Ph.D.  
Investigadora responsable

En conjunto con Dr. Francis Palisson, Dra. Gabriela Repetto, Dra. Constanza Fuentes, Dra. Maria Elena Mc Nab, Dr. Arturo Kantor, Dr. Mario Zanolli, Dr. Felipe Mellado, Dra. Joao Yubero, Dr. José Miguel Contreras y Dra. Susanne Krämer.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la investigación Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y por el Comité de Ética e Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Cualquier persona con alguna preocupación sobre el estudio podrá también contactar a:

**Comité de Ética de la Investigación Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana**, Presidente: Dr. Marcial Osorio. Universidad del Desarrollo. Teléfono 02-23279157, horario 9:00hrs a 15:00. **Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile**, Presidente: Dra. María Angélica Torres. Teléfono 02-29781703, horario: 9:00 a 17:00. En caso de cualquier duda con relación a sus derechos como

persona participante, puede contactar al Dr Patricio Michaud del Comité de Ética e Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.



Iniciales familiar:.....

Iniciales Investigador: .....



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "Determinando las bases genéticas de los síntomas de Epidemiorlisis bulosa mediante asociaciones de genotipo-fenotipo usando secuenciación masiva"**

**Declaración del paciente que dona la muestra de sangre:**

Yo.....tengo.....años y doy mi autorización para participar en este estudio. Declaro que he leído todas las páginas de este documento y que he sido informado(a) por un médico/enfermera de las características e implicancias de esta investigación. Comprendo la información recibida y sé que mi participación es voluntaria, que nadie me obliga y que puedo salir del estudio cuando quiera.

Firma.....

**Declaración del profesional que solicita el consentimiento para la toma de muestra de sangre:**

He informado al donante las características del estudio, las implicancias de su participación en éste y las condiciones de la toma de muestra.

Nombre del Investigador.....

Firma.....

Nombre del representante del centro hospitalario.....

Firma.....



Iniciales familiar:.....

Fecha firma asentimiento:.....



Iniciales Investigador: .....

## 12.3 ASENTIMIENTO INFORMADO FAMILIARES.

Versión 6.0

12 de Mayo 2015



### ASENTIMIENTO INFORMADO FAMILIARES (participantes entre 12 y 18 años)

Hola, te estamos invitando a participar en un estudio llamado **"Determinando las bases genéticas de los síntomas de Epidermolisis bulosa mediante asociaciones de genotipo-fenotipo usando secuenciación masiva"**. Mi nombre es María Ignacia Fuentes y soy la investigadora responsable de esta investigación. Este trabajo se realizará entre el Centro de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la UDD, la Fundación DebRA-Chile y la Facultad de Odontología de la U de Chile.

Ya hemos conversado con tu papá/mamá y él/ella está de acuerdo en que participes en este estudio. Sin embargo, tu también debes estar de acuerdo. Puedes conversarlo con tus padres primero y luego decidir libremente si participar o no. Si durante la conversación o lectura de este asentimiento hay alguna palabra que no entiendas, házmelo saber para explicártelo cuantas veces sea necesario.

Este estudio se está haciendo porque queremos encontrar las alteraciones causantes de los síntomas que tienen los pacientes con EB (por ejemplo, tu hermanito/a). Y así en el futuro, el doctor podrá usar los datos de esta investigación para decidir como tratar mejor a un paciente con EB.

Por eso te estamos pidiendo a ti una muestra de sangre. Aunque la toma de la muestra no tiene ningún riesgo para ti, podría producirte un poco de dolor y, a veces, puede dejarte un pequeño moretón.

Quiero explicarte que toda la información que entregues para este estudio es confidencial, es decir, nadie sabrá que estás participando en él. Y además, tu participación es completamente voluntaria, puedes rechazarla o retirarte en cualquier momento sin ningún problema.



Iniciales Investigador: .....





Si en el futuro tienes alguna pregunta sobre este estudio, por favor siéntete libre de contactar a la Dra. Maria Ignacia Fuentes quien estará feliz de responder a tus preguntas. Puedes ubicarla de lunes a viernes entre 9:00-18:00 en el teléfono 02-23279931.

Muchas gracias por aceptar ser parte de este estudio.

Atentamente,

Maria Ignacia Fuentes, Ph.D.  
Investigadora responsable

En conjunto con Dr. Francis Palisson, Dra. Gabriela Repetto, Dra. Constanza Fuentes, Dra. Maria Elena Mc Nab, Dr. Arturo Kanitor, Dr. Mario Zanolli, Dr. Felipe Mellado, Dra. Joao Yubero, Dr. José Miguel Contreras y Dra. Susanne Krämer.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la investigación Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y por el Comité de Ética e Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Cualquier persona con alguna preocupación sobre el estudio podrá también contactar a:

**Comité de Ética de la Investigación Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana,** Presidente: Dr. Marcial Osorio. Universidad del Desarrollo. Teléfono 02-23279157, horario 9:00hrs a 15:00. **Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile,** Presidente: Dra. María Angélica Torres. Teléfono 02-29781703, horario: 9:00 a 17:00. En caso de cualquier duda con relación a sus derechos como persona participante, puede contactar al Dr Patricio Michaud del Comité de Ética e Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.



Iniciales Investigador: .....



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "Determinando las bases genéticas de los síntomas de Epidemiorlisis bulosa mediante asociaciones de genotipo-fenotipo usando secuenciación masiva"**

**Declaración del familiar que dona la muestra de sangre:**

Yo.....tengo.....años y doy mi autorización para participar en este estudio, Declaro que he leído todas las páginas de este documento y que he sido informado(a) por un médico/enfermera de las características e implicancias de esta investigación, Comprendo la información recibida y sé que mi participación es voluntaria, que nadie me obliga y que puedo salir del estudio cuando quiera.

Firma.....

**Declaración del profesional que solicita el consentimiento para la toma de muestra de sangre:**

He informado al donante las características del estudio, las implicancias de su participación en éste y las condiciones de la toma de muestra.

Nombre del Investigador.....

Firma.....

Nombre del representante del centro hospitalario.....

Firma.....



Fecha firma asentimiento:...../...../.....



Iniciales familiar:.....

Iniciales Investigador: .....

## 12.4 FORMULARIO OMS DE EVALUACIÓN DE LA SALUD BUCO DENTAL ADAPTADO PARA EB.

### FORMULARIO OMS DE EVALUACIÓN DE LA SALUD BUCODENTAL Adaptado para EB

PAIS .....	Deje en blanco (1)	(4)	(5)	(6)	(8)	(9)	(10)	(11)	(14)	(15)	(16)
Año Mes Dia Examinador Copia/Original											
INFORMACIÓN GENERAL											
Nombre: ..... Dg EB ..... (29) (30)											
Fecha Nacimiento (17) ..... Año Mes (20) ..... Profesión ..... (25)											
Edad en Años (21) ..... (22) ..... Emplazamiento geográfico (26) ..... (27) .....											
Sexo M=1, F=2 (23) ..... Tipo de emplazamiento (28) ..... (28) .....											
1=urbano, 2=periurb., 3=rural											
EVALUACIÓN CLÍNICA											
EVALUACIÓN EXTRAORAL (32)											
0= Aspecto Extraoral Normal											
1= Úlceras, Infiltraciones, Erosiones, fisuras (cabeza, cuello, extremidades)											
2= Úlceras, Infiltraciones, Erosiones, fisuras (nariz, mejilla, barbilla)											
3= Úlceras, Infiltraciones, Erosiones, fisuras (comisuras)											
4= Úlceras, Llagas, Infiltraciones, Erosiones, fisuras (borde bermellón)											
5= Cáncer Oral											
6= Anomalías de los labios superior e inferior											
7= Ganglios linfáticos abultados (cabeza, cuello)											
8= Otras hinchazones de la cara y mandíbula											
9= No registrado											
EVALUACIÓN DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR											
SINTOMAS (33) ..... Chasquido (34) .....											
0= No ..... 1= Si ..... Dolor por Palpación (35) .....											
9= No Registrado ..... Movilidad reducida (36) .....											
0= No Registrado ..... de la mandíbula (<30mm)											
APERTURA BUCAL (microstomía)											
0= Normal (50-80mm) .....											
1= Microstomía leve (41-50mm) .....											
2= Microstomía moderada (31-40mm) .....											
3= Microstomía severa (menor 30 mm) ..... (.....mm)											
4= mayor a 61mm .....											
9= No registrado .....											
MUCOSA ORAL											
0= Ningún estado anormal											
1= Tumor Maligno (cáncer oral)											
2= Leucoplasia											
3= Líquen Plano											
4= Úlcera (aftosa, herpética, traumática)											
5= Gingivitis necrotizante aguda											
6= Candidiasis											
7= Absceso											
8= Otro trastorno (especifíquese si es posible) .....											
9= No registrado ..... Eritema Gingival, Bullas											
LOCALIZACIÓN											
0= Borde bermellón											
1= Comisuras											
2= Labios											
3= Surcos											
4= Mucosa bucal											
5= Piso de la boca											
6= Lengua											
7= Paladar duro y/o blando											
8= Bordes alveolares/encías											
9= No registrado											
BULLAS											
0= No presenta											
1= Hemorragias											
2= No Hemorragias											
PROFUNDIDAD DE VESTÍBULO											
Medido en mm con sonda periodontal desde fondo de vestibulo al límite Amelo-cementario o límite superior reborde alveolar											
16/55 13/53 11/51 23/63 26/65											
46/65 43/63 31/71 33/73 36/75											
ANQUILOGLOSIA											
0= Sobrepasa el borde incisal en .....mm											
1= A nivel del borde incisal											
2= No llega al borde incisal											



OPACIDADES/HIPOPLASIAS DEL ESMALTE		FLUOROSIS DENTAL		FLUJO SALIVAL		
0= Normal	14 13 12 11 21 22 23 24	0= Normal	[ ] (53)	.....mm	CEC (D/G con biopsia) 0= No presente 1= Presente [ ]	
1= Opacidad delimitada	(43)	1= Discutible				
2= Opacidad difusa	(51)	2= Muy ligera				
3= Hipoplasia	46	3= Ligera				
4= Otros defectos		4= Moderada				
5= Opacidad delimitada y difusa		5= Intensa				
6= Opacidad delimitada e hipoplasia		8= Excluida				
7= Opacidad difusa e hipoplasia		9= No registrada				
8= Las tres alteraciones						
9= No registrado						
<b>ESTADO DE LA DENTICIÓN Y NECESIDAD DE TRATAMIENTO</b>						
		pzs. pzs. tem per SITUACIÓN		TRATAMIENTO		
Corona	55 54 53 52 51 61 62 63 64 65	A	0	Satisfactoria	0	Ninguno
Tratamiento	18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28	B	1	Cariado	P	Preventivo
		C	2	Obturado, con caries	F	Obt. Fisura
		D	3	Obturado, sin caries	1	1 obt superf
		E	4	Perd. x caries	2	2 o + obt superf
		F	5	Perd. x otro motivo	3	Corona
		G	6	Fisura	4	Revesti% o lámina
		T	7	Soporte puente	5	Cuidado pulpa + rest
			8	Diente sin brotar	6	Extracción
Corona	48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38		9	Traumatismo (fractura)	7	Otra:.....
Tratamiento				No registrado	8	Otra:.....
					9	No registrado
<b>INDICE DE HIGIENE ORAL</b>						
		16/65 11 26/65		RESPIRACIÓN		
0=		En reposo		0=	Nasal	
1=		En deglución		1=	Mixta	
2=		En fonarticulación		2=	Bucal	
3=		46/65 31 36/75				
<b>SITUACIÓN DE PRÓTESIS</b>						
		Superior Inferior (162) [ ] (163)		Superior Inferior (162) [ ] [ ] (163)		
0=	Ninguna Prótesis	0= Ninguna Prótesis necesaria				
1=	Puente	1= Necesidad de prótesis unitaria				
2=	Más de un puente	2= Necesidad de prótesis multiunitaria				
3=	Dentadura posiza parcial	3= Necesidad de una combinación de prótesis unitaria y multiunitaria				
4=	Dos puentes y dentadura posiza parcial	4= Necesidad de prótesis completa				
5=	Dentadura completa removible	9= No registrado				
9=	No registrado					
<b>NECESIDAD INMEDIATA DE ASISTENCIA Y CONSULTA</b>						
		Trastorno que amenaza la vida		CONSULTA		
		Dolor o infección		0 = Consulta		
		Otro trastorno (especifique) .....		1 = Fabelleón		
				9 = No Registrado		

## 12.5 ACTA DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.



FACULTAD DE  
ODONTOLOGÍA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

COMITÉ ÉTICO  
CIENTÍFICO

### ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Ed 15/04/2014

Dra. MA.TorresPdta./Dr. E.Rodríguez/Srta. A.Herrera/Dra. B. Urzúa O./Dra. X. Lee M./Srta. K. Lagos B./Sra. I.Comejo P./Sra. V. Rodríguez D/

ACTA N°: 01

1. Acta De Aprobación De Protocolo De Estudio N° 2015/02
2. Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:

Dra. M<sup>a</sup> Angélica Torres V  
Presidente CEC

Srta. Karin Lagos  
Secretaria CEC

Dr. Eduardo Rodríguez Y.  
Miembro permanente del CEC

Dra. Ximena Lee .  
Miembro permanente del CEC

Dra. Blanca Urzúa  
Miembro permanente del CEC

Sra. Viviana Rodríguez  
Miembro permanente del CEC

Srta. Ma. Isabel Comejo  
Miembro permanente del CEC

3. Fecha d Aprobación: 15/04/2015
4. Título completo del proyecto: FONDECYT Iniciación, titulado "Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing" Versión 29 Mayo 2014.
5. Investigador responsable: Dra. María Ignacia Fuentes Bustos, Bioquímico, PhD genética, del Programa De Genética Humana, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo (Clínica Alemana)
6. Institución Patrocinante: Universidad Del Desarrollo / Facultad De Medicina Clínica Alemana Y Programa De Genética Humana. Auspiciado por FONDECYT Iniciación
7. Documentación Revisada:
  - Formulario de Protocolo Pre-aprobado Completo de Concurso FONDECYT Iniciación, titulado "Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing" Versión 29 Mayo 2014.
  - Formulario de Asentimiento informado familiares (participantes entre 12 y 18 años), versión 4.0 del 2de Abril del 2015, del Protocolo "Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing" Versión 29 Mayo 2014.
  - Asentimiento informado pacientes (participantes entre 12 y 18 años), versión 4.0 del 2de Abril del 2015, del Protocolo "Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing" Versión 29 Mayo 2014.

Ed 15/04/2014

- Consentimiento informado familiares y sujetos sanos, versión 4.0 del 15 de Abril del 2015, del Protocolo "Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing" Versión 29 Mayo 2014.
- Consentimiento informado pacientes, versión versión 4.0 del 15 de Abril del 2015, del Protocolo "Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing" Versión 29 Mayo 2014.
- El currículum Vitae del IP Dra. María Ignacia Fuentes Bustos versión del 22 de Marzo 2015
- El currículum Vitae S. Kramer, co-investigador, versión del 22 de Marzo 2015.
- Nómina de los coinvestigadores y colaboradores directos de la investigación:
  - Dr. Francis Palisson: Dermatólogo, Hospital Padre Hurtado
  - Dra. Gabriela Repetto: Genetista, Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo
  - Dra. Constanza Fuentes: Pediatra, Hospital Padre Hurtado
  - Dra. María Elena Mc Nab: Médico Cirujano, Hospital Padre Hurtado
  - Dr. Arturo Kantor: Oftalmólogo, Fundación Oftalmológica Los Andes
  - Dr. Mario Zanolli: Oftalmólogo, Hospital Padre Hurtado
  - Dr. Felipe Mellado: Médico Cirujano, Fundación Oftalmológica Los Andes
  - Dra. Joao Yubero: Pediatra, Hospital Padre Hurtado
  - Dr. José Miguel Contreras: Otorrinolaringólogo, Clínica Alemana de Santiago
  - Dra. Susanne Krämer Cirujano Dentista, Clínica Odontológica, Facultad de Odontología U. de Chile.
- Carta de adjudicación del Fondecyt del 29/Nov/2014.
- Carta de aceptación de la Directora de la Clínica Odontológica de las Facultad de Odontología de la U de Chile del 30/03/2015
- Aprobación del CEC-Facultad de Medicina, U. del Desarrollo del 1/09/2014
- Certificado de Bioseguridad de Facultad de Medicina, U. del Desarrollo del 3/10/2014
- Ficha OMS adaptada para EB

**7.- Carácter de la población:** En esta investigación descriptiva analítica, se reclutará un mínimo de 100 participantes y se estima un máximo de 450, esto es pacientes con Epidermolisis Bullosa (EB) de 4 a 77 años, familiares y sujetos sanos. Se espera enrolar a todos los pacientes con EB, que se atienden en la fundación DEBRA-Chile n=200 según epidemiología efectuada por DEBRA Chile en Marzo 2015, sus padres (2x200) y 50 sujetos sanos.

#### **8.- Fundamentación de la aprobación**

La Epidermolisis Bullosa (EB), es un grupo de enfermedades genéticas hereditarias, caracterizadas por la excesiva fragilidad de la piel con formación de ampollas con un mínimo trauma; es la enfermedad más dolorosa en los niños y sus diferentes formas hacen que sea difícil de diagnosticar, sobre todo en recién nacidos donde todos se ven muy similares. Además del gran número de genes implicados, hay miles de diferentes mutaciones y es muy difícil predecir los síntomas que tendrá un paciente EB. Un diagnóstico correcto puede prevenir las complicaciones graves y mejorar su tasa de supervivencia, así la obtención del diagnóstico genético resulta crucial para clasificar la enfermedad y decidir cómo tratar y aconsejar a los pacientes. Este proyecto pretende aportar a la comprensión de cómo el genotipo influye en el fenotipo en EB mediante la secuenciación de todos los genes relacionados con la enfermedad EB descritos hasta la fecha en

Ed 15/04/2014

pacientes seguidos por la Fundación DEBRA en Chile y relacionarlas con las características clínicas detalladas con la ayuda de herramientas estadísticas y de bioinformática.

Este comité ha considerado que esta investigación cumple con los estándares éticos, la actividad científica propuesta se enmarca en los principios de respeto a los derechos humanos, garantizándolos en todos los procedimientos, metodologías y procesos de investigación, así como en el manejo, divulgación y archivo de los datos obtenidos garantizando el derecho a la privacidad y al anonimato de los sujetos de investigación.

La investigación no vulnera la dignidad de los sujetos y se ha tomado en cuenta la autonomía de los participantes mediante la toma de consentimiento informado y asentimientos.

En virtud de las consideraciones anteriores, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, otorga la aprobación ética para la realización del Estudio Titulado "Determining the genetic basis of Epidermolysis bullosa symptoms through Genotype-Phenotype associations using Next Generation Sequencing" Versión 29 Mayo 2014, dirigido por la Dra. María Ignacia Fuentes Bustos, en sesión del día 15 de abril del año 2015.

Esta aprobación se extiende por un plazo de 36 meses, a contar de esta fecha.

Se recomienda al investigador responsable conservar los Documentos de CI firmados por los pacientes y verificados con su firma, deberá además tener presente que se debe:


- Enviar para aprobación o toma de conocimiento de nueva documentación relacionada al estudio.
- Informar cambio en los delegados del Director de la Institución o de cualquier enmienda al protocolo.
- Enviar anualmente avances del Proyecto.
- Solicitud de extensión de plazo de aprobación.
- Enviar informe final del Proyecto.

Los ítems mínimos que deben contener los informes anuales y el informe final, son los siguientes:

1. Cumplimiento de los objetivos.
2. Número de Sujetos enrolados.
3. Número y motivo de los sujetos que abandonan o se retiran de la investigación
4. Resumen de eventos adversos serios ya reportados al Comité.
5. Listado de desviaciones al Proyecto.

Este Comité se reserva el derecho de monitorear este proyecto si lo considera necesario y el investigador deberá, bajo mutuo acuerdo, presentar los antecedentes solicitados.

Saluda atentamente a Ud.

  
Dra. María Angélica Torres V.  
PRESIDENTE (A)  
COMITÉ ETICO CIENTIFICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA U. DE CHILE



c/c.: Investigador Principal y Secretaría C.E.C.