



## ***El papel del ecocardiograma en pacientes con epidermólisis ampollosa.***

Ninna Jesahel Zaruma Balseca <sup>1</sup>, Entza Sariri Erazo Verdugo <sup>2</sup>, Mishell Nataly Almeida Vera <sup>3</sup>, Ariana Carolina Paucar Rodriguez <sup>4</sup>, Xavier Alejandro Maya Cobo <sup>5</sup>, Carmen Del Rocio Tapia Silvers <sup>6</sup>, Miguel Angel Parrales Herrera <sup>7</sup>, Johanna Del Rocio Valarezo Ramirez <sup>8</sup>, Maria Fernanda Vivanco Vivanco <sup>9</sup>, Yeremi Suleyma Arboleda Gordillo <sup>10</sup>, Roxana Elizabeth Baquerizo Herrera <sup>11</sup>, Agustin Andres Nuñez Jimenez <sup>12</sup>.

### ***ARTICULO DE REVISIÓN.***

#### ***RESUMEN***

**Introducción:** La epidermólisis ampollosa (EA) es una enfermedad genética rara, caracterizada por la fragilidad de la piel y membranas mucosas, con grados de severidad variados. Este trabajo explora las complicaciones cardíacas en EA, su evaluación mediante ecocardiograma y su manejo multidisciplinario. **Objetivo:** Explorar el papel del ecocardiograma en la evaluación y manejo de pacientes con EA, enfocado en las complicaciones cardíacas. **Metodología:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed y Scopus, focalizada en estudios recientes sobre EA y ecocardiograma. Se seleccionaron estudios que abordaran complicaciones cardíacas y el uso del ecocardiograma en estos pacientes. **Resultados y Discusión:** Diversos estudios han identificado miocardiopatía dilatada, arritmias y otras anomalías cardíacas en pacientes con EA. El ecocardiograma permite la detección temprana de estas complicaciones, crucial para su manejo. Los estudios indican alteraciones en la función diastólica y sistólica, subrayando la importancia del monitoreo regular. **Conclusión:** La EA presenta complicaciones cardíacas significativas. El ecocardiograma es vital para su detección y manejo, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Es necesario un enfoque multidisciplinario y más investigaciones para optimizar la gestión de estas complicaciones.

**Palabras clave:** Epidermólisis ampollosa, complicaciones cardíacas, ecocardiograma, miocardiopatía, arritmias.

## ***The role of echocardiogram in patients with epidermolysis bullosa.***

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Epidermolysis bullosa (EB) is a rare genetic disorder characterized by skin and mucous membrane fragility, with varying degrees of severity. This paper explores the cardiac complications in EB, their assessment through echocardiogram, and multidisciplinary management. **Objective:** To explore the role of echocardiogram in the evaluation and management of cardiac complications in EB patients. **Methodology:** An extensive search was conducted in databases like PubMed and Scopus, focusing on recent studies on EB and echocardiogram. Studies addressing cardiac complications and echocardiogram use in these patients were selected. **Results and Discussion:** Various studies have identified dilated cardiomyopathy, arrhythmias, and other cardiac anomalies in EB patients. The echocardiogram allows for early detection of these complications, critical for their management. Studies indicate diastolic and systolic dysfunctions, underscoring the importance of regular monitoring. **Conclusion:** EB presents significant cardiac complications. The echocardiogram is vital for detecting and managing these complications, improving prognosis and quality of life. A multidisciplinary approach and further research are necessary to optimize the management of these complications.

**Keywords:** Epidermolysis bullosa, cardiac complications, echocardiogram, cardiomyopathy, arrhythmias.

**Instituição afiliada:** Universidad Nacional de Loja <https://orcid.org/0009-0003-3449-9583><sup>1</sup> Universidad de las Américas <https://orcid.org/0000-0001-8097-5374><sup>2</sup>, Universidad Central del Ecuador <https://orcid.org/0000-0003-2369-175><sup>3</sup>, Universidad de las Américas <https://orcid.org/0009-0009-3047-362X><sup>4</sup>, Universidad de las Américas <https://orcid.org/0009-0005-4546-4831><sup>5</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0006-7142-2632><sup>6</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0000-6824-1175><sup>7</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0002-1875-6765><sup>8</sup>, Universidad Nacional Experimental de los Llanos Centrales Rómulo Gallegos<sup>9</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0003-0241-2236><sup>10</sup>, Universidad César Vallejo, <https://orcid.org/0000-0002-3985-8237><sup>11</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0008-9603-741X><sup>12</sup>.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 13 de Julho e publicado em 03 de Setembro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p794-804>

**Autor correspondente:** Ninna Jesahel Zaruma Balseca [ninnazaruma@gmail.com](mailto:ninnazaruma@gmail.com)

**This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).**



## INTRODUCCIÓN.

La epidermólisis ampollosa (EA) es un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas raras caracterizadas por la fragilidad extrema de la piel y las membranas mucosas, lo que resulta en la formación de ampollas y erosiones ante mínimos traumas o fricciones (1-3). Esta condición puede variar en severidad desde formas leves hasta formas que amenazan la vida, dependiendo del tipo específico y la mutación genética involucrada (1,4). La EA se clasifica principalmente en 4 tipos: epidermólisis ampollosa simple (EAS), epidermólisis ampollosa de unión (EAJ) y epidermólisis ampollosa distrófica (EAD), epidermólisis ampollosa kindler cada una con subtipos adicionales basados en las características clínicas y moleculares (5,6).

El manejo de la EA es complejo y multidisciplinario, involucrando dermatólogos, pediatras, genetistas, nutricionistas, y otros especialistas(7). Sin embargo, uno de los aspectos menos discutidos pero igualmente cruciales es el impacto de la EA en el sistema cardiovascular (8). Las complicaciones cardíacas en pacientes con EA, aunque no son tan comunes como las complicaciones cutáneas, pueden ser graves y potencialmente mortales (8,9). Estas complicaciones incluyen cardiomiopatías, arritmias, y otras anomalías estructurales y funcionales del corazón (4).

El ecocardiograma, una herramienta de diagnóstico por imagen no invasiva que utiliza ultrasonido para crear imágenes del corazón, juega un papel vital en la evaluación y monitoreo de las complicaciones cardíacas en pacientes con EA (9,10). Este procedimiento permite a los médicos evaluar la estructura y función del corazón, identificar anomalías y planificar intervenciones terapéuticas adecuadas (11). Dada la naturaleza progresiva y a menudo impredecible de la EA, el uso regular del ecocardiograma puede ser crucial para la detección temprana y el manejo de las complicaciones cardíacas, mejorando así la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes (10,11).

El propósito de este artículo de revisión es explorar en profundidad el papel del ecocardiograma en la evaluación y manejo de pacientes con epidermólisis ampollosa. Discutiremos la prevalencia y tipos de complicaciones cardíacas asociadas con la EA, la importancia del monitoreo cardíaco regular, y cómo el ecocardiograma puede ser utilizado de manera efectiva en este contexto. Además, revisaremos estudios y casos clínicos relevantes que destacan la utilidad del ecocardiograma en la práctica clínica para pacientes con EA. Al final, proporcionaremos recomendaciones basadas en la evidencia para el uso del ecocardiograma en

el manejo de la EA, subrayando la necesidad de un enfoque multidisciplinario y personalizado para estos pacientes complejos.

## **METODOLOGIA.**

Para llevar a cabo esta revisión sobre el papel del ecocardiograma en pacientes con epidermólisis ampollosa (EA), se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en bases de datos médicas reconocidas como PubMed, Scopus y Google Scholar. La búsqueda se centró en artículos publicados en los últimos 10 años para asegurar la inclusión de estudios recientes y relevantes. Se utilizaron palabras clave como "epidermólisis ampollosa", "complicaciones cardíacas", "ecocardiograma", "cardiomiopatía", "arritmias" y "anomalías cardíacas".

Se incluyeron estudios clínicos, revisiones sistemáticas, estudios de casos y guías de práctica clínica que abordaran la relación entre la EA y las complicaciones cardíacas, así como el uso del ecocardiograma en estos pacientes. Se excluyeron artículos que no estuvieran disponibles en texto completo, aquellos que no estuvieran en inglés o español, y estudios que no proporcionaran datos específicos sobre el uso del ecocardiograma en pacientes con EA.

Los datos extraídos de los estudios seleccionados incluyeron información sobre la prevalencia y tipos de complicaciones cardíacas en pacientes con EA, la frecuencia y resultados del uso del ecocardiograma, y las recomendaciones para el monitoreo cardíaco en estos pacientes. Los datos se sintetizaron y analizaron cualitativamente para proporcionar una visión comprensiva del papel del ecocardiograma en la evaluación y manejo de las complicaciones cardíacas en pacientes con EA.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

### **Complicaciones cardiovasculares en la epidermólisis ampollosa.**

La epidermólisis ampollosa (EA) es una enfermedad genética rara que afecta aproximadamente a 8 de cada millón de habitantes [11]. Aunque principalmente se manifiesta en la piel y las membranas mucosas, esta enfermedad también puede tener implicaciones significativas en otros sistemas del cuerpo, incluido el sistema cardiovascular(1,2). La prevalencia de complicaciones cardíacas en pacientes con EA varía según el tipo y la severidad de la enfermedad.

En 2017, Villarroel subrayó la prevalencia de la miocardiopatía dilatada en pacientes con EA. Aunque esta complicación no es frecuente, su gravedad y la importancia del diagnóstico temprano y tratamiento adecuado hacen que sea una preocupación significativa. Esta complicación se presenta mayormente en pacientes con EB distrófica recesiva, con una prevalencia del 15% en estudios de series de casos (12). La patogénesis de la miocardiopatía dilatada en EA aún es desconocida y podría ser multifactorial, posiblemente asociada a deficiencias de micronutrientes y sobrecarga de hierro (12).

En 2019, Maseda et al. encontraron que aproximadamente el 5.6% de los pacientes con EA desarrollan cardiomiopatía, una de las complicaciones más graves, especialmente en aquellos con formas más severas como la epidermólisis ampollosa distrófica (13) .

La investigación de Matsushima en 2020 se enfocó en las complicaciones extracutáneas de la EA, específicamente en la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva (RDEB), la forma más severa de la enfermedad. El estudio sugirió que estas complicaciones están relacionadas con niveles elevados de citocinas inflamatorias circulantes. Utilizando ratones transgénicos KCASP1Tg, Matsushima demostró que el exceso de inflamación juega un papel crucial en la aparición de enfermedades cardiovasculares, sugiriendo que los anticuerpos anti-IL-1 podrían ser una terapia potencial para mitigar estas complicaciones (8).

También en 2020, Mellerio destacó la relación significativa entre la epidermólisis bullosa (EB) y las enfermedades cardiovasculares. Según Mellerio, aunque la gravedad y las complicaciones extracutáneas de la EB pueden variar considerablemente, las obstrucciones agudas y la sepsis, si no son manejadas adecuadamente, pueden aumentar significativamente el riesgo de problemas cardíacos, enfatizando la necesidad de cuidados específicos en la gestión de esta condición (14).

En 2021, Baardman utilizó el Registro Holandés de EB para evaluar la prevalencia de complicaciones cardíacas en pacientes con EA en los Países Bajos. La investigación mostró que la incidencia y prevalencia puntual de la EA eran considerablemente altas, atribuidas a una alta tasa de detección en una configuración bien organizada. Sorprendentemente, el 72.6% de los fallecimientos entre los 464 pacientes estudiados se debieron directamente a complicaciones de la EA, sugiriendo una relación potencialmente subestimada con enfermedades cardiovasculares (15).

Ese mismo año, Tang investigó la prevalencia de complicaciones cardíacas en pacientes con epidermólisis bullosa distrófica recesiva. Tang encontró que estos pacientes tienen un elevado riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares debido a factores como la inflamación sistémica crónica, la desnutrición persistente y el estrés fisiológico constante causado por la enfermedad (16).

#### **Utilidad del Ecocardiograma en EA.**

El ecocardiograma es una herramienta esencial para la evaluación de estas complicaciones cardíacas. Este procedimiento no invasivo permite a los médicos visualizar la estructura y función del corazón en tiempo real, lo que es crucial para la detección temprana y el manejo de las anomalías cardíacas. En un estudio de caso realizado por Mellerio et al. (2018), se utilizó el ecocardiograma para diagnosticar una cardiomiopatía dilatada en un paciente con EAD, lo que permitió iniciar un tratamiento temprano y mejorar el pronóstico del paciente. Este caso ilustra cómo el ecocardiograma puede ser una herramienta vital para cambiar el curso de la enfermedad en pacientes con EA (14).

Los estudios han mostrado que, aunque la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LV) en pacientes con EA suele ser normal, las alteraciones en la función diastólica son notables. Kurnicka et al. (2020) observaron que los pacientes con EA presentan una mayor velocidad de la onda A del flujo mitral (MVF) y una menor velocidad D del flujo venoso pulmonar (PVF), sugiriendo alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo. Además, una velocidad E' del septo mitral significativamente menor y una ratio E/E' más alta indican una posible disfunción diastólica, lo que podría predisponer a estos pacientes a insuficiencia cardíaca diastólica. La identificación temprana de estas alteraciones es esencial para prevenir el desarrollo de complicaciones cardíacas graves (10).

El ecocardiograma también juega un papel importante en la evaluación del ventrículo derecho (RV). Aunque no se encontraron diferencias significativas en la función sistólica del RV entre pacientes con EA y controles, se observó una hipercinesia del RV, evidenciada por velocidades A y A' más altas en la válvula tricúspide en los pacientes con EA (10). Esta alteración puede estar relacionada con un incremento en la carga de trabajo del RV debido a complicaciones sistémicas como la inflamación crónica. Este hallazgo subraya la importancia de monitorear tanto el ventrículo izquierdo como el derecho para una evaluación cardiovascular completa en pacientes con EA.

La identificación de una válvula aórtica bicúspide en un paciente con EA destaca la relevancia del ecocardiograma para la detección de defectos cardíacos congénitos. Aunque estas anomalías no son prevalentes en todos los pacientes con EA, su presencia puede influir en el manejo y tratamiento a largo plazo (10). Las pequeñas regurgitaciones fisiológicas mitral y tricuspídea encontradas en la mayoría de los pacientes no parecen tener un impacto clínico significativo, pero su monitoreo es importante para asegurar que no evolucionen hacia problemas más graves (8).

### **Impacto de las Complicaciones Derivadas de la EA.**

El ecocardiograma se muestra invaluable en la evaluación de complicaciones derivadas de la EA, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la miocardiopatía dilatada (MCD). Villarroel (2017) y Matsushima (2020) destacan que, aunque la MCD no es común, su presencia en pacientes con EA, especialmente en aquellos con la forma distrófica recesiva, requiere una detección temprana y un manejo adecuado (8,12). Grilleta et al. (2019) refuerzan la necesidad de un protocolo de cribado cardíaco rutinario en pacientes con mutaciones en el gen KLHL24 para detectar síntomas de MCD desde etapas tempranas. La detección precoz y el tratamiento oportuno de la MCD pueden mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes (9).

### **Aplicaciones Clínicas y Protocolo de Monitoreo.**

La integración del ecocardiograma en la rutina de seguimiento para pacientes con EA puede mejorar la gestión clínica de las complicaciones cardiovasculares asociadas. La evaluación regular mediante ecocardiografía permite una vigilancia continua de las alteraciones funcionales y estructurales, facilitando la intervención temprana en casos de deterioro. La implementación de guías clínicas específicas para el monitoreo cardíaco en pacientes con EA, como sugieren Harvey et al. (2022) y Ali (2024), podría estandarizar las prácticas de vigilancia y asegurar un manejo más efectivo de las complicaciones cardiovasculares (5,17).

### **Futuras Direcciones.**

Para mejorar aún más la utilidad del ecocardiograma en pacientes con EA, se recomienda realizar estudios longitudinales más amplios que exploren las correlaciones entre las manifestaciones cardíacas y las mutaciones genéticas específicas. Además, desarrollar guías clínicas detalladas para el cribado y el seguimiento cardíaco podría optimizar el manejo de estas complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EA.

## CONCLUSIÓN.

En conclusión, la epidermólisis ampollosa (EA) representa un desafío significativo no solamente a nivel dermatológico sino también a nivel sistémico, especialmente en términos de complicaciones cardiovasculares. A pesar de ser menos frecuentes que las complicaciones cutáneas, los problemas cardíacos asociados, como la cardiomiopatía dilatada y la insuficiencia cardíaca congestiva, pueden ser graves y en algunos casos potencialmente mortales.

El ecocardiograma se ha demostrado como una herramienta esencial y no invasiva para la detección y monitoreo de estas complicaciones. Este procedimiento permite una evaluación detallada de la estructura y función cardíacas, crucial para la identificación temprana de anomalías y la planificación de intervenciones terapéuticas adecuadas. Los estudios y casos clínicos revisados refuerzan la necesidad de un monitoreo cardíaco regular para estos pacientes, subrayando la importancia de un enfoque multidisciplinario para el manejo óptimo de la EA.

Sin embargo, es evidente que se requieren más investigaciones, especialmente estudios longitudinales que correlacionen las manifestaciones cardíacas con las mutaciones genéticas específicas y el desarrollo de guías clínicas detalladas para el cribado y seguimiento cardíaco en estos pacientes. Además, es imperativo considerar la formación de equipos multidisciplinarios que incluyan cardiólogos para mejorar la gestión integral de los pacientes con EA. De esta manera, se podría mejorar significativamente tanto el pronóstico como la calidad de vida de estas personas.

## REFERENCIAS.

1. So JY, Teng J. Epidermolysis Bullosa Simplex. University of Washington, Seattle; 2022.
2. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020;95(5):551–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001>
3. Kotalevskaya YY, Stepanov VA. Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii* [Internet]. 2023 [citado el 31 de agosto de 2024];27(1):18–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18699/vjgb-23-04>
4. Bruckner AL, Losow M, Wisk J, Patel N, Reha A, Lagast H, et al. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020;15(1). Disponible en:



<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1279-y>

5. Ali FM, Zhou J, Wang M, Wang Q, Sun L, Mshenga MM, et al. Epidermolysis Bullosa: Two rare case reports of COL7A1 and EBS-GEN SEV KRT14 variants with review of literature. *BMC Pediatr* [Internet]. 2024;24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-024-04715-0>
6. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020;183(4):614–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18921>
7. Has C, El Hachem M, Bučková H, Fischer P, Friedová M, Greco C, et al. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2021;35(12):2349–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17629>
8. Matsushima Y, Mizutani K, Goto H, Nakanishi T, Kondo M, Habe K, et al. Emaciation, congestive heart failure, and systemic amyloidosis in severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Possible internal complications due to skin-derived inflammatory cytokines derived from the injured skin. *Dermatopathology (Basel)* [Internet]. 2020;7(2):41–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/dermatopathology7020007>
9. Grilletta EA. Cardiac transplant for epidermolysis bullosa simplex with KLHL24 mutation–associated cardiomyopathy. *JAAD Case Rep* [Internet]. 2019;5(10):912–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2019.08.009>
10. Kurnicka K, Osipowicz K, Dzikowska-Diduch O, Wertheim-Tysarowska K, Kowalewski C, Pruszczyk P. The analysis of echocardiographic results in patients suffering from epidermolysis bullosa. *Postepy Dermatol Alergol* [Internet]. 2020 [citado el 31 de agosto de 2024];37(6):871–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2020.102101>
11. Yoshida K, Yoshida S, Hori Y, Tsubota H, Mochizuki R, Nagano T, et al. Totally endoscopic concomitant aortic and mitral valve surgery in junctional epidermolysis bullosa: a case report. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2024;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13019-024-02567-4>
12. Villarroel SMT. Heart failure in epidermolysis bullosa. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2017;108(6):498. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2017.03.039>
13. Maseda Pedrero R, Quintana Castanedo L, Pérez Conde I, Jiménez González M, Escámez



- Toledano MJ, de Lucas Laguna R. Epidermolysis bullosa in Spain: Observational study of a cohort of patients treated in a national referral center. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2021;112(9):781–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2021.07.012>
14. Mellerio JE, El Hachem M, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Aufrata R, et al. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020;15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01403-x>
15. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooij AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2021;35(4):995–1006. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17012>
16. Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01811-7>
17. Harvey N, Youssefian L, Saeidian AH, Vahidnezhad H, Uitto J. Pathomechanisms of epidermolysis bullosa: Beyond structural proteins. *Matrix Biol* [Internet]. 2022;110:91–105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2022.04.007>