

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO ENFERMERÍA



**UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA**

**SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS,
VISIBILIZAR PARA AVANZAR**

ELHERS-DANLOS SYNDROME, REVEALING PROGRESS

AUTOR

D.^a Paloma Rodríguez Martínez

DIRECTOR

Prof.^a María Teresa Belmonte García



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico
2019/2020
Convocatoria
Junio

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) es una enfermedad rara caracterizada por producir un conjunto de trastornos en el tejido conectivo que varían tanto en su afectación genética como orgánica. El abordaje de este tipo de pacientes engloba múltiples dificultades como suele ocurrir con el resto de enfermedades raras. Por este motivo, se considera un pilar fundamental conocer en profundidad esta enfermedad para disponer de una fuente de información fiable, basada en la evidencia. Ésta podría servir de guía tanto para el personal sanitario, quién llevaría a cabo un correcto diagnóstico y abordaje integral de la enfermedad; como para la población afectada, que afrontaría con efectividad el manejo de su patología.

Objetivos: El objetivo fue recopilar la evidencia científica disponible acerca del EDS para proporcionar información fiable y de calidad tanto para profesionales de la salud como para población afectada.

Metodología: Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de tipo descriptivo para la obtención de artículos en español y en inglés publicados entre los años 2015 y 2020. Para evaluar la calidad de las publicaciones encontradas se analizaron los artículos siguiendo la herramienta CASPe, y como criterio para evaluar la evidencia científica de los mismos, se utilizó la herramienta GRADE.

Resultados: De un total de 2101 registros encontrados, se seleccionaron 20 para su estudio. Los resultados se agruparon en 3 tipologías diferentes en función de los objetivos planteados en este trabajo: EDS tipo clásico, EDS tipo hiper móvil y EDS tipo vascular.

Conclusiones: Las principales necesidades que expresan las personas afectadas por el EDS suelen ser: el acceso a un diagnóstico y tratamiento acertado, la adquisición de información basada en la evidencia y la obtención de un apoyo psicosocial adecuado. Por ello, el personal sanitario debe conocer detalladamente esta enfermedad rara, manteniendo una alerta diagnóstica y abordando al paciente de forma integral.

Palabras clave: tejido conectivo; enfermedad genética congénita; Síndrome de Ehlers-Danlos; Ehlers-Danlos hiperlaxo; Ehlers-Danlos.

ABSTRACT

Introduction: Ehlers-Danlos Syndrome is a rare disease characterized by producing a set of connective tissue disorders that vary in both their genetic and organic involvement. The difficulties that this type of patients should deal with includes multiple difficulties, as it usually occurs with the rest of rare diseases. For this reason, an in-depth knowledge of this disease is regarded as essential foundations in order to have a reliable, evidence-based source of information that serves as a guide for healthcare service staff, carrying out a correct diagnosis and comprehensive approach to the disease. ; as well as for the affected population, being able to deal effectively with the management of their pathology.

Objectives: The objective was to collect the available scientific evidence about EDS to provide reliable and quality information for both health professionals and the affected population.

Methodology: This project consists of a descriptive bibliographic review of articles in Spanish and English which have been published between 2015 and 2020. To evaluate the quality of the publications found, the articles were analyzed using the CASPe tool and as criteria for evaluating the scientific evidence of the Likewise, the GRADE tool was used.

Results: 21 results out of a total of 2101 records were found and of those 20 were selected for study. The results were grouped into 3 different typologies based on the objectives outlined in this piece of research: classic type EDS, hypermobile type EDS and vascular type EDS.

Conclusion: The main needs expressed by people affected by EDS are usually: access to a correct diagnosis and treatment, the acquisition of evidence-based information and obtaining adequate psychosocial support. For this reason, healthcare personnel must know about this rare disease in detail in order to be able to face it as in addition to maintaining a diagnostic alert and comprehensively approaching the patient.

Keywords: connective tissue; inborn genetic disease; Ehlers-Danlos Syndrome; Ehler-Danlos hypermobility; Ehlers-Danlos.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	OBJETIVOS.....	4
3.	METODOLOGÍA.....	5
4.	RESULTADOS	8
4.1	EDS tipo clásico.....	9
4.2	EDS tipo hipermóvil.....	14
4.3	EDS tipo vascular.....	19
5.	DISCUSIÓN.....	23
6.	CONCLUSIONES.....	29
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	31
8.	ANEXOS.....	35
8.1	Proceso de búsqueda en PubMed: Fase I y II.....	35
8.2	Proceso de búsqueda en Google Scholar.....	36
8.3	Proceso de búsqueda en Medline Plus	37
8.4	Inclusión total de los artículos.....	38

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) es una enfermedad rara caracterizada por presentar un conjunto de trastornos hereditarios en el tejido conectivo que varían tanto en su afectación genética como en su afectación al organismo (Hermanns-Lê, Piérard, Piérard-Franchimont, & Manicourt, 2015; Syx, Wandele, Rombaut, & Malfait, 2017; The Ehlers-Danlos Society, 2020; Thomas & Gaik, 2019). Hipócrates describe por primera vez el EDS como una condición de laxitud articular y múltiples cicatrices. Posteriormente, los dermatólogos Edward Ehlers (1901) y Henri-Alexandre Danlos (1908) describieron el síndrome como una entidad diferente, pero no fue hasta 1936 cuando el dermatólogo inglés Frederick Parkes-Weber sugirió el nombre de Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) (Forghani, 2019).

El EDS se hereda con frecuencia como un patrón autosómico dominante debido a una mutación genética subyacente que atañe a los colágenos fibrilares, provocando así un defecto en el colágeno que da lugar a una disposición desordenada y a una integridad mecánica anormal. Este defecto en el colágeno afecta a todos los órganos que lo presentan, incluyendo: ligamentos, articulaciones y vasos sanguíneos, entre otros; produciendo en el individuo una mayor elasticidad y debilidad generalizada que puede provocar en algunos casos la presencia de dolor crónico (Syx et al., 2017; Zhou, Rewari, & Shanthanna, 2018). Sin embargo, el patrón de herencia puede variar según el subtipo de EDS; los subtipos clásico, vascular, artrocalásico y periodontal tienen un patrón de herencia autosómico dominante, lo que significa que es suficiente con una copia del gen alterado en cada célula para causar el trastorno (Kuivaniemi & Tromp, 2019). Los subtipos cardíaco-valvular, dermatosparaxis, cifoscoliosis, espondilodisplásico, like-clásico, musculocontractural y de córnea frágil se heredan de forma autosómica recesiva, alterándose dos copias de un gen en cada célula. En determinados casos, la persona afectada hereda la mutación de uno de los padres, pero en otros, resulta de mutaciones genéticas nuevas o “de novo” sin antecedentes familiares (Forghani, 2019; National Library of Medicine, 2017).

Frecuentemente, los progenitores de un individuo con un trastorno autosómico recesivo son portadores de una copia del gen alterado, pero no presentan signos y síntomas del trastorno. En el subtipo miopático se puede presentar tanto un patrón de herencia autosómico dominante como un patrón autosómico recesivo, y en el hipermóvil no se conoce aún el gen que lo causa (Forghani, 2019; National Library of Medicine, 2017).

A lo largo de la historia se han establecido distintas clasificaciones. La clasificación actual fue establecida en 2017 por un grupo de expertos en este campo que creó el consorcio internacional de EDS y estableció 13 subtipos, los cuales son causados por variantes patogénicas en 19 genes distintos. La nosología que proponen se basa en determinadas manifestaciones clínicas, y variantes genéticas moleculares y causales en cada uno de los subtipos, a excepción del EDS de tipo hipermóvil, cuya causa molecular es aún desconocida. Esta clasificación utiliza una nueva nomenclatura enfatizando en la descripción de cada subtipo, atribuyéndole a cada uno un nombre descriptivo y un acrónimo (Forghani, 2019; Hermanns-Lê et al., 2015; Thomas & Gaik, 2019). El EDS hipermóvil es el subtipo más común (incidencia 1/10000 a 1/15000), seguido del EDS clásico (incidencia 1/10000 a 1/20000); el resto de los subtipos son extremadamente raros, como es el caso del EDS cifoscoliótico (60 pacientes en el mundo) (Forghani, 2019; Hermanns-Lê et al., 2015; Miklovic & Sieg, 2019; Orphanet, 2019; Thomas & Gaik, 2019). Es probable que exista una subestimación en la incidencia general del EDS, causada por la presentación de una sintomatología leve que no requiere atención médica, o por la presentación de signos y síntomas sutiles que pueden ser de difícil diagnóstico y que por tanto, requieran pruebas genéticas (Miklovic & Sieg, 2019). En líneas generales, las estadísticas de investigación del EDS señalan que su prevalencia es aproximadamente de 1/5000 personas, a pesar de que la experiencia clínica sugiera que el síndrome puede ser más común (Hermanns-Lê et al., 2015; National Library of Medicine, 2017; The Ehlers-Danlos Society, 2020).

Normalmente, la enfermedad se diagnostica en niños pequeños (preescolares y escolares) (Puerto, 2017). Tanto los bebés como los niños con EDS suelen presentar un tono muscular débil, conocido como hipotonía, pudiendo producir un retraso en el desarrollo de habilidades motoras tales como sentarse, pararse y caminar. También, se puede apreciar una gran separación de los ojos y un amplio puente nasal (más marcado en el vEDS). En cuanto a su constitución, talla o proporción de los miembros, no se han hallado cambios (National Library of Medicine, 2017; Puerto, 2017). En el EDS de tipo atrocalásico, los recién nacidos presentan luxaciones en ambas caderas además de la hipermovilidad característica de la enfermedad (National Library of Medicine, 2017).

Generalmente, el diagnóstico comienza con un examen que valora distintos aspectos físicos. Por un lado, se examina la movilidad articular a través de la escala de Beighton (Syx et al., 2017) y se realiza la búsqueda de cicatrices atróficas; y por otro, se lleva a

cabo una revisión del historial médico. A pesar de clasificarse en 13 subtipos, hay una superposición sustancial entre la sintomatología producida por el EDS y la originada por otros trastornos del tejido conectivo (Miklovic & Sieg, 2019; The Ehlers-Danlos Society, 2020). Por esta razón, el diagnóstico definitivo de cada subtipo se realiza a través de pruebas moleculares tras conocer la mutación del gen, a excepción del hEDS (cuya causa genética es aún desconocida) (The Ehlers-Danlos Society, 2020).

En determinados casos, es posible realizar un diagnóstico clínico provisional dónde además de llevar a cabo un seguimiento clínico del paciente, se deben contemplar diagnósticos alternativos y pruebas moleculares ampliadas. La experiencia de enfermedad es única y muy variable en función del paciente que la presente, encontrando así, una amplia sintomatología en cada subtipo. Debido a lo anteriormente mencionado, los criterios diagnósticos están destinados a diferenciar este síndrome de otros trastornos del tejido conectivo (The Ehlers-Danlos Society, 2020).

El diagnóstico temprano y una enseñanza correcta de la enfermedad, son considerados dos pilares básicos para proporcionar la mejor calidad de vida posible y limitar la progresión de la enfermedad (Zhou et al., 2018).

El pronóstico del EDS difiere en función del paciente y del subtipo que padezca. El más desfavorable se suele atribuir a los pacientes con EDS tipo vascular, debido al elevado riesgo de ruptura de órganos y vasos que afecta también a su esperanza de vida (Álvarez, López, & Angel, 2019; Chen, Li, & Mao, 2019; Kuivaniemi & Tromp, 2019; Maraj, Harding-theobald, & Karaki, 2018; Miklovic & Sieg, 2019; Park, Gill, & Kohler, 2019; Puerto, 2017; Zhou et al., 2018). Sin embargo, en pacientes con otros subtipos, la esperanza de vida no suele verse alterada (The Ehlers-Danlos Society, 2020).

A día de hoy, no se ha descrito una comprensión total de las mutaciones genéticas que producen los diferentes subtipos de EDS, por lo que un elevado porcentaje de los pacientes siguen sin ser diagnosticados aun habiendo secuenciado los genes causales conocidos. Lo anteriormente comentado, provoca una brecha de conocimiento entre la causa genética y los mecanismos que originan esta enfermedad, la cual es rara pero grave (National Institute for Health Research, 2018).

Respecto a las manifestaciones clínicas, los pacientes con hEDS presentan una piel hipertensa y aterciopelada, y carecen de cicatrices atróficas (Syx et al., 2017). En el

caso del EDS clásico, los afectados muestran heridas que se abren con un leve sangrado, dejando cicatrices que se ensanchan con el tiempo. Y en el subtipo vascular y en ocasiones en el cifoescolótico, se puede producir la ruptura impredecible de vasos sanguíneos, provocando hemorragias internas y otras complicaciones potencialmente mortales (Miklovic & Sieg, 2019; National Library of Medicine, 2017; Puerto, 2017). Las anomalías en los músculos (hipotonías, contracturas permanentes...) son manifestaciones características en los subtipos musculocontractural (Kosho, T., Mizumoto, S., Watanabe, T., Yoshizawa, T., Miyake, N., & Yamada, 2019) y miopático (National Library of Medicine, 2017).

En este tipo de pacientes, el abordaje del dolor crónico supone un desafío, debido a su complejidad y a la fisiología subyacente tan desconocida (Syx et al., 2017; Zhou et al., 2018). Para llevar a cabo el cuidado de este tipo de pacientes, previamente, el profesional enfermero tiene que comprender la complejidad y diversidad de este síndrome, sin dejar a un lado otros aspectos como los sociales y culturales, los cuales también influyen (González-adonis, Bratz, Sandoval-ramírez, & Guerrero-nancuante, 2019).

El Síndrome de Ehlers-Danlos ha sido elegido como tema de trabajo debido al desconocimiento existente de esta enfermedad rara pero también grave. En muchos casos se encuentra subdiagnosticada, por este motivo, muchos pacientes están siendo tratados de forma errónea debido a un juicio inadecuado. Por ello, es importante darla a conocer tanto en el ámbito sanitario, como en la población general, para poder llevar a cabo un diagnóstico correcto y precoz de la misma, y crear una fuente de información básica, fiable y actualizada al alcance de cualquier persona interesada.

2. OBJETIVOS

En el presente TFG se ha enunciado como objetivo general recopilar la evidencia científica disponible acerca del EDS con objeto de proporcionar información de calidad tanto para profesionales de la salud como para población afectada/interesada.

Y como objetivos específicos se han enunciado los siguientes:

- Estudiar los distintos subtipos del EDS clásico (mitis y gravis), así como las complicaciones quirúrgicas en este tipo de pacientes.
- Analizar las dificultades clínicas para diferenciar el EDS hipermóvil de otras colagenopatías.

- Conocer el subtipo de EDS vascular, ya que es el más complejo y grave en su presentación clínica.

3. METODOLOGÍA

Este TFG se trata de una revisión bibliográfica de tipo descriptivo (Guirao-Goris, Olmedo, & Ferrer, 2008), basada en una búsqueda bibliográfica para la obtención de documentos científicos.

Para llevar a cabo la búsqueda, previamente se realizó la siguiente pregunta estructurada tipo **PICO**:

- ❖ ¿Qué debe conocer el profesional de Enfermería acerca de los principales subtipos de la Enfermedad Rara Ehlers-Danlos?
- **PACIENTES**: Personas que padecen el Síndrome de Ehlers-Danlos.
- **INTERVENCIÓN**: Analizar la información más relevante disponible para conocer la evidencia acerca de esta Enfermedad Rara.
- **COMPARACIÓN**: Comparación entre algunos de los subtipos de EDS en base a su prevalencia y severidad del daño.
- **O: RESULTADOS**: Evidenciar las diferencias entre los distintos subtipos seleccionados para obtener un conocimiento actualizado y global.

Para responder a la PICO, se han utilizado fuentes primarias y secundarias. Entre ellas, fuentes documentales pertenecientes al *Registro Nacional de Enfermedades Raras*. También, se han empleado las bases de datos *PubMed* y *Medline Plus* y el repositorio *Google Scholar* (utilizando términos clave en inglés).

Para realizar las búsquedas, se ha utilizado tanto un lenguaje estructurado, obtenido a través del Tesauro *MeSH* (connective tissue, inborn genetic disease, Ehlers-Danlos Syndrome, Ehlers-Danlos hiperlaxitud); como un lenguaje natural. Se han empleado también conectores y truncamientos, cada uno de ellos adaptados a cada base de datos (en los anexos se describen las cadenas de búsqueda en cada base de datos). Como palabras clave se han empleado las siguientes: connective tissue, inborn genetic disease, Ehlers-Danlos Syndrome, Ehlers-Danlos hiperlaxitud y Ehlers-Danlos.

Tras la búsqueda realizada, se han aplicado los siguientes criterios de inclusión y exclusión para la lectura crítica de los artículos:

❖ Criterios de inclusión:

- ✓ Investigaciones publicadas desde el año 2015 al año 2020
- ✓ Idioma de la publicación: inglés y/o español
- ✓ Tipología: subtipos cEDS, vEDS, hEDS

❖ Criterios de exclusión:

- ✓ Repetición de artículos/información contenida en ellos
- ✓ Trabajos de investigación publicados con anterioridad al 2015
- ✓ Resto de subtipos y otras colagenopatías
- ✓ Artículos sobre los subtipos hEDS, vEDS, cEDS, realizados en laboratorio con especies diferentes a la humana

Para evaluar la calidad de las publicaciones encontradas se analizaron los artículos siguiendo la herramienta *CASPe* (Guirao-Goris et al., 2008), y como criterio para evaluar la evidencia científica de los mismos, se utilizó la herramienta *GRADE* (Neumann, Pantoja, Peñaloza, Cifuentes, & Rada, 2015).

Esta búsqueda se ha llevado a cabo en el período de tiempo comprendido entre diciembre de 2019 y enero de 2020, realizando posteriormente pequeñas búsquedas y relecturas en la bibliografía hasta marzo de 2020.

A continuación, pasamos a describir los procesos de búsqueda realizados en cada fuente documental, base de datos y repositorios mencionados con anterioridad:

La recolección de artículos se inició con una búsqueda en el *Registro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto de investigación de Carlos III de Madrid*, utilizando el lenguaje natural (Síndrome de Ehlers-Danlos); obteniendo 8 registros, entre ellos 2 ensayos clínicos. Los criterios *CASPe* nos permitieron analizar la aplicabilidad de los resultados obtenidos en los estudios seleccionados, por lo que de los 8 artículos encontrados, se seleccionaron finalmente 2.

En segundo lugar se realiza una búsqueda bibliográfica en la base de datos *PubMed* que consta de 2 fases:

Fase I: se realizó una búsqueda utilizando los siguientes descriptores obtenidos con la herramienta MeSH: connective tissue, inborn genetic disease, Ehlers-Danlos Syndrome.

En las afiliaciones de los apartados de la base de datos se seleccionaron dos; “title abstract” en el primero y “mesh terms “en el segundo, combinándolos con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Se obtuvieron 794 registros tras la combinación de los descriptores mencionados con anterioridad. Posteriormente, se aplicaron dos criterios de exclusión (fechas de publicación de los últimos 5 años y especie humana), obteniendo 165 registros, de los cuales tras aplicar criterios CASPe se excluyeron 100 por el título y 40 por el título y resumen, seleccionando 25 para su lectura completa. Una vez realizada la lectura completa de los artículos seleccionados, se descartaron 15 debido a la escasa relevancia de su contenido (criterios CASPe), seleccionando finalmente un total de 10 artículos.

Fase II: se realizó una segunda búsqueda utilizando como único descriptor Ehlers-Danlos y aplicando como criterio de inclusión la fecha de publicación de 5 años. Se obtuvieron 11 resultados, de ellos, tras aplicar criterios CASPe, se excluyeron 6 tras la lectura del título resumen y 1 tras la lectura completa, obteniendo así 4.

En tercer lugar se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos *Medline Plus* (aplicando los mismos criterios de búsqueda de *PubMed*) dónde se obtienen 38 resultados, de los cuales tras aplicar criterios de inclusión y CASPe se descartan 24, obteniendo 14. Tras una lectura completa y detallada se descartaron 12 a causa de resultados redundantes y/o irrelevantes para el estudio (aplicación de criterio CASPe), seleccionando finalmente 2.

Por otro lado, se seleccionaron 8 archivos del repositorio *Google Scholar*, realizando la búsqueda de la siguiente manera: en primer lugar, se introdujo en el buscador de la fuente, el descriptor “Ehler-Danlos hiperlaxitud” obteniendo 1250 resultados. Posteriormente, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión diseñados para este estudio, obteniendo un total de 96 resultados, de los cuales se excluyeron 66 artículos tras la lectura del título (aplicando criterios CASPe), seleccionando 30; de éstos, 18 fueron excluidos tras la lectura del título y resumen (CASPe). Posteriormente, se realiza una lectura completa de los 12 restantes, excluyendo 10 por no tener significación clínica para nuestro trabajo. Finalmente se adjuntaron 2 registros al total de la búsqueda bibliográfica realizada.

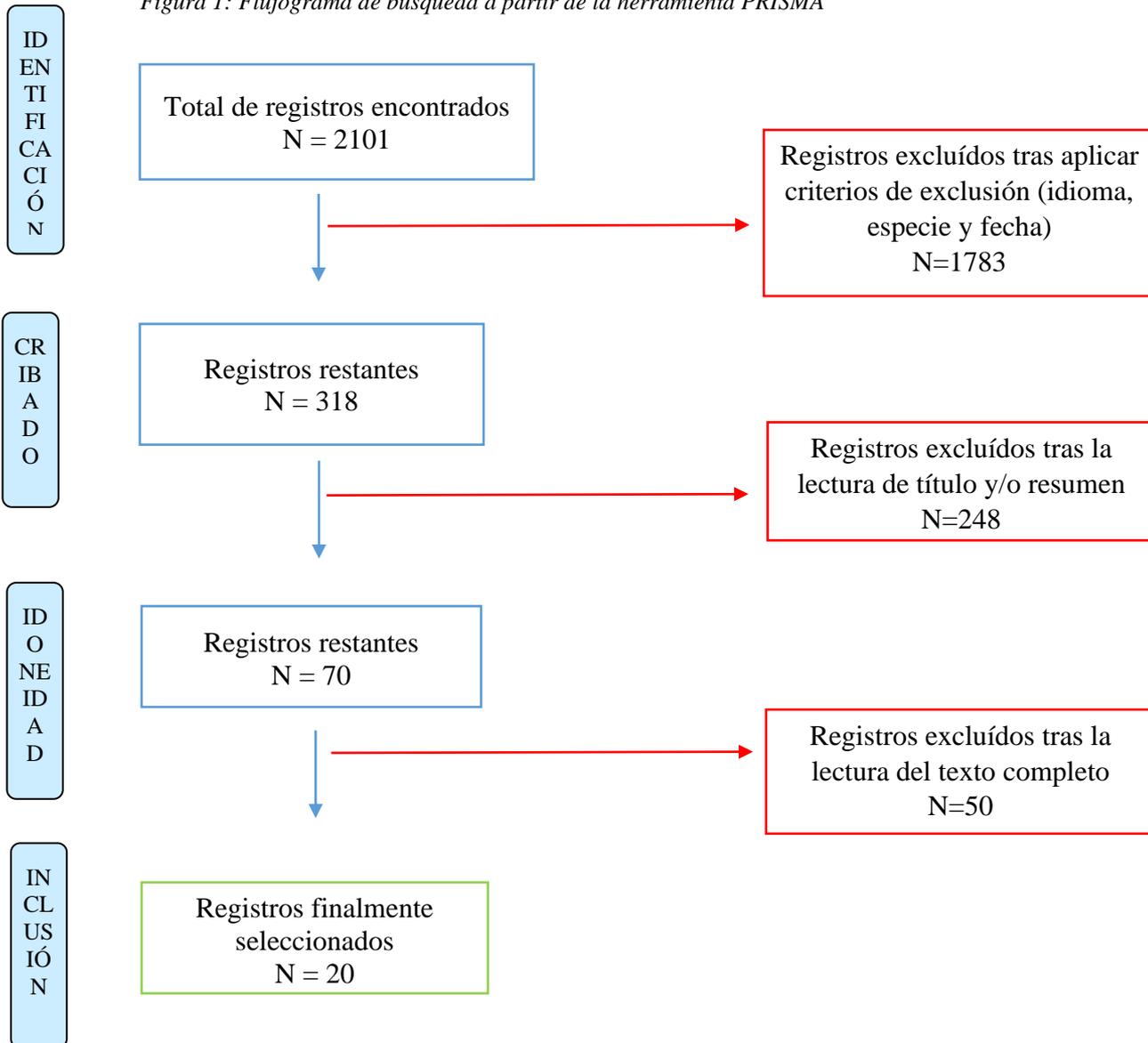
El cribado de los artículos se ha representado de forma gráfica a través de un diagrama de flujo de elaboración propia utilizando el método PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010).

4. RESULTADOS

Se ha realizado un volcado de la información a través de distintos flujogramas que reflejan las búsquedas realizadas en dos bases de datos, una fuente documental y un repositorio, los cuales se pueden consultar en los anexos (ANEXOS).

A continuación, describimos el total de artículos encontrados a través de un flujograma de búsqueda obtenido a partir de la herramienta PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010).

Figura 1: Flujograma de búsqueda a partir de la herramienta PRISMA



Con objeto de responder a los objetivos marcados en este trabajo y tras analizar la información obtenida en las investigaciones seleccionadas, a continuación se exponen los principales resultados obtenidos tras organizar la información en los subtipos de mayor importancia según la relevancia e incidencia de cada uno de ellos, teniendo en cuenta tanto la prevalencia en la población como la severidad del daño en los afectados.

4.1 EDS tipo clásico

La siguiente tabla expone la mutación genética que produce el cEDS, así como su diagnóstico, tipología, complicaciones, presentación clínica y mortalidad. También aparecen estudios que muestran que la cirugía plástica no está contraindicada en este tipo de pacientes ya que no suele provocar graves complicaciones.

Tabla 1: Síndrome de Ehlers-Danlos clásico

ESTUDIO (Primer autor, año de publicación)	METODOLOGÍA/ TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN/ MUESTRA	INTERVENCIÓN/VARIABLES	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA, GRADO DE RECOMENDACIÓN
(Paladin, Tosatto, & Minervini, 2015)	Estudio cualitativo, descriptivo	Pacientes con cEDS	-Investigación in silico de las manifestaciones de cEDS asociadas al colágeno	-Los fenotipos del cEDS se pueden dividir en dos clases principales. -Las manifestaciones heterogéneas de cEDS pueden explicarse por la participación en dos vías diferentes de la matriz	Baja
(Joseph, Joseph, Francomano, & Kontis, 2018)	Revisión bibliográfica	Pacientes con EDS clásico y EDS hipermóvil	-Se indaga para conocer la experiencia quirúrgica en pacientes con cEDS y hEDS	-Los pacientes con EDS de tipo clásico e hipermóvil normalmente pueden someterse a cirugía plástica facial electiva sin graves complicaciones	Muy baja
(Creasy, Bain, & Farhadi, 2017)	Estudio de casos	n=1 mujer de 44 años con cEDS	-Mastectomía de reducción y reconstrucción autóloga inmediata.	-Se ha demostrado que el SED clásico no es una contraindicación para la reconstrucción mamaria microquirúrgica -La cirugía electiva se ha evitado en el SED debido a problemas de cicatrización -Se ha demostrado una transferencia de tejido libre exitosa en un paciente con SED	Baja
(Rollett, Bramhall, Khan, & Riaz, 2016)	Estudio de casos	n=1 mujer de 55 años con cEDS	-Ritidectomía modificada	-El paciente tuvo una recuperación postoperatoria sin incidentes. -No hubo hematomas en la cara y el cuello	Baja
(Xu, Wang, & Zan, 2019)	Estudio de casos	n=1 mujer de 30 años	-Examen físico -Pruebas de laboratorio -Resección de cicatriz facial y posterior	-Examen físico muestra hiperextensibilidad de la piel, cicatrices atróficas, hipermovilidad articular y hematomas fáciles -La secuenciación completa del exoma reveló una variante patogénica en el gen	Baja

			sutura	COL5A2 -6 meses después de la cirugía la herida seguía siendo una cicatriz de línea fina	
(Ritelli et al., 2019)	Estudio de casos	n=1 paciente de 53 años	-Comparación de las características de un paciente con las de otros pacientes informados hasta el momento	-Atribución de las primeras variantes sin sentido con el repertorio alélico de AEBP1 -Se sugiere que durante el diagnóstico de un paciente con cEDS se investigue este gen (AEBP1)	Baja
(Miklovic & Sieg, 2019)	Revisión sistemática	Pacientes con cEDS	-Indagar acerca del pronóstico y educación del paciente con cEDS así como las implicaciones psicosociales	-En general la mortalidad de los pacientes con cEDS no se ve afectada por la enfermedad - Al igual que con cualquier afección crónica, puede haber importantes implicaciones psicosociales del SED - Evitar actividades potencialmente traumáticas y participar en actividades de baja resistencia puede disminuir su riesgo de morbilidad musculoesquelética a largo plazo	Baja
(Rymen, D., Ritelli, M., Zoppi, N., Cinquina, V., Giunta, C., Rohrbach, M., & Colombi, 2019)	Revisión sistemática Estudio de casos	Pacientes con cEDS	- Revisión de los signos clínicos y distintivos más importantes del cEDS para su posterior comparación -Caracterización del fenotipo celular	-La deficiencia de TNX es un tipo raro de EDS, definido como EDS de tipo clásico (cEDS), ya que se parece fenotípicamente a la forma clásica de EDS -La caracterización del fenotipo celular demostró una organización distinta de la matriz extracelular (ECM), por lo que cEDS se distingue de la mayoría de los otros subtipos de EDS por el depósito normal de fibronectina en la ECM y una organización normal de la integrina $\alpha 5\beta 1$	Baja Baja
(Puerto, 2017)	Revisión bibliográfica	Pacientes con cEDS	-Indagar acerca de la información más relevante, actualizada y basada en la evidencia existente en este subtipo	- Se hereda de forma autosómica dominante a través de mutaciones en los genes COL5A1 o COL5A2 -Se ha dividido en tipo I (gravis) y tipo II (mitis), que son alélicos. Se consideran idénticos con fenotipos variables -Son pacientes comúnmente prematuros por rotura precoz de las membranas fetales y con frecuentes focos contusivos -Al menos la tercera parte de ellos al nacimiento presentan anomalías congénitas. -Su diagnóstico suele realizarse al comienzo de la marcha -Entre sus más frecuentes complicaciones figuran la presencia de flebectasias, de roturas viscerales y, en ocasiones, de roturas de vasos mayores -No hay tratamiento curativo	Muy baja

Se ha llevado a cabo una recopilación de artículos para responder al primer objetivo específico de este TFG, los cuales se encuentran reflejados en la Tabla 1. Destacamos que la tipología de dichos estudios oscila entre 5 reportes de casos (estudios de casos), 2 revisiones bibliográficas, 2 revisiones sistemáticas y 1 estudio descriptivo.

Según la información analizada, el Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico es de los 13 subtipos descritos el segundo más frecuente (Miklovic & Sieg, 2019). Se hereda de manera autosómica dominante a través de mutaciones en los genes COL5A1 o COL5A2 (Puerto, 2017; Xu et al., 2019).

Son frecuentes las mutaciones de *novo*, producidas por translocaciones o sustitución de cisteína en los genes implicados que codifican las cadenas de procolágeno (proa1(V) o pora2(V), respectivamente), provocando anomalías en el colágeno V. Dentro de este subtipo encontramos el tipo I (gravis) y tipo II (mitis), los cuales son alélicos, considerándose idénticos con fenotipos variables (Puerto, 2017). Se trata de un trastorno heterogéneo del tejido conectivo que se caracteriza por hiperextensibilidad de la piel, cicatrización anormal de heridas e hipermovilidad articular. Se manifiesta de forma muy diversa; tanto, que presenta diferentes manifestaciones incluso entre familiares que poseen la misma mutación (Paladin et al., 2015).

Como se ha mencionado anteriormente, podemos encontrar dos clases principales de cEDS en función de sus fenotipos; por una lado, la hipermovilidad articular y por otro, las manifestaciones de la piel (Paladin et al., 2015; Puerto, 2017); mostrándose dos vías moleculares claramente definidas; una referida a las características de la piel y la otra referida a la hipermovilidad articular. Se observa que el fenotipo relacionado con la piel está relacionado con fallos en el ensamblaje de la MEC (matriz extracelular) y la reparación de tejidos; y la flexibilidad de las articulaciones se relaciona con más frecuencia a fallos en la migración celular, diferenciación, remodelación y proliferación. De esta forma, se sugiere que la interacción entre las variaciones del colágeno V y las variantes de distintas proteínas enlazadas con las vías de colágeno, podría explicar los fenotipos tan diversos encontrados en pacientes con este subtipo de EDS (Paladin et al., 2015).

Uno de los estudios anteriores describe a un paciente que presenta un subtipo de EDS (cIEDS) similar al clásico causado por una mutación nula homocigótica en el gen *TNXB*. La deficiencia de *TNX* se considera un subtipo de EDS extraño reconocido como

EDS de tipo like-clásico (clEDS), ya que a pesar de no presentar cicatrices atróficas posee un fenotipo similar al cEDS. La caracterización del fenotipo celular llevada a cabo en el estudio mostró una organización diferente de la matriz extracelular que lo diferenció del resto, en especial del cEDS, debido al depósito normal de fibronectina en la MEC y a la organización normal de la integrina $\alpha 5\beta 1$ (Rymen, D., Ritelli, M., Zoppi, N., Cinquina, V., Giunta, C., Rohrbach, M., & Colombi, 2019).

Normalmente, las personas con cEDS, suelen nacer de forma prematura debido a la rotura precoz de las membranas fetales, y presentar frecuentes focos contusivos. Mínimo un 30% de los pacientes nacidos con esta patología manifiestan anomalías congénitas tales como hernia inguinal, pie zambo o luxación congénita de cadera (Puerto, 2017).

Su diagnóstico normalmente se lleva a cabo al comienzo de la marcha (Puerto, 2017). Al realizar un examen físico, el paciente con este subtipo de cEDS suele mostrar hiperextensibilidad de la piel, cicatrices atróficas (en frente, codos, rodillas y/o área pretibial), hipermovilidad articular y hematomas. Las pruebas de laboratorio revelan una variante patogénica en los genes *COL5A1*, *COL5A2* (Puerto, 2017; Xu et al., 2019).

Entre sus complicaciones más frecuentes se encuentran las flebectasias (dilatación anormal y persistente de una vena), las roturas viscerales, y en algunos casos la rotura de vasos de un calibre mayor. No existe un tratamiento curativo del cEDS, por lo que éste es sintomático (Puerto, 2017). Además, se sugiere que se investigue el gen *AEBPI* durante el diagnóstico de un paciente con cEDS con herencia recesiva y sin una variante causal en los otros genes de cEDS, ya que como muestra uno de los estudios anteriores, tras comparar las características de un paciente, la identificación de las primeras variantes sin sentido contribuyen al repertorio alélico *AEBPI*, el cual podría tratarse de un nuevo tipo de EDS que comparte muchas similitudes representativas del tipo clásico, cumpliendo con los criterios diagnósticos de cEDS. A pesar de ello, otros estudios notifican que pacientes con cEDS presentan baja densidad mineral ósea y alta prevalencia de fracturas vertebrales radiológicas, mientras que el EDS relacionado con *AEBPI* parece mostrar una afectación ósea más grave que permitiría diferenciarlo del cEDS (Ritelli et al., 2019).

En líneas generales, la mortalidad en pacientes con cEDS no se ve afectada por la enfermedad. Prevenir actividades posiblemente traumáticas y realizar actividades de baja resistencia pueden disminuir el riesgo de morbilidad musculoesquelética a largo

plazo. Sin embargo, además del pronóstico médico, se deben de tener muy en cuenta las implicaciones psicosociales para comprender mejor el impacto global de la enfermedad y evitar desalentar a los pacientes en el seguimiento de su patología (Miklovic & Sieg, 2019).

Los pacientes con este subtipo de EDS frecuentemente demandan cirugía plástica para mejorar su imagen corporal. Normalmente pueden someterse a cirugía plástica facial electiva sin graves complicaciones; a pesar de ello, es necesario tener en cuenta los problemas característicos que se pueden llevar a cabo tanto en el intraoperatorio, como en el preoperatorio y el postoperatorio (Joseph et al., 2018). Con anterioridad, se ha expuesto el estudio de un caso de una mujer con cEDS que se somete a una ritidectomía modificada obteniendo resultados excelentes. La paciente no presentó hematomas ni sufrió ningún otro tipo de incidente; además, expresaba gran satisfacción con los resultados obtenidos en la intervención (Rollett et al., 2016).

Por otro lado, otro estudio descrito en la Tabla 1: Síndrome de Ehlers-Danlos clásico, expone el caso de una mujer con cEDS que se somete a una mastectomía y a una reconstrucción autóloga inmediata. Este estudio demuestra que el cEDS no es una contraindicación para la reconstrucción mamaria microquirúrgica (Creasy et al., 2017). Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, se trata de un síndrome muy heterogéneo en el que los resultados no pueden ser extrapolados a otros subtipos de EDS, por lo que los pacientes deben evaluarse de forma individualizada para obtener resultados óptimos (Joseph et al., 2018). Debido a los problemas de cicatrización, la cirugía electiva se ha evitado en el EDS. A pesar de ello, se ha demostrado una exitosa transferencia de tejido libre en un paciente con EDS tipo clásico (Creasy et al., 2017).

4.2 EDS tipo hipermóvil

En la siguiente tabla se expone de forma general y sintetizada las características del EDS tipo hipermóvil cuya causa genética es aún desconocida. La información recabada permite diferenciarlo de otros trastornos del tejido conectivo, evitando así errores en el diagnóstico. También, se aborda la incidencia del dolor crónico en estos pacientes, así como la influencia que posee en la calidad de vida de los mismos. Por último, aparecen estudios de casos acerca de pacientes que se someten a intervenciones de cirugía plástica sin complicaciones graves postoperatorias.

Tabla 2: Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil

ESTUDIO (Primer autor, año de publicación)	METODOLOGÍA/ TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN/ MUESTRA	INTERVENCIÓN/VARIABLES	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA, GRADO DE RECOMENDACIÓN
(Chaleat-Valayer, 2017)	Ensayo Clínico	Pacientes con EDS tipo hipermóvil n=40	-Aplicar una prenda de compresión en pacientes con hEDS para comprobar la mejoría sintomática (en especial el dolor articular)	-Sin resultados publicados	Moderada
(Zhou et al., 2018)	Informe de casos Revisión bibliográfica	n=2 -mujer con 41 años con hEDS -mujer con 23 años con hEDS	-Ilustrar 2 informes de casos de pacientes con EDS con dolor crónico. -Revisar la literatura relevante con respecto a las consideraciones patológicas y el manejo del dolor crónico en el hEDS	-La fisioterapia y las modificaciones en el estilo de vida se consideran una de las estrategias más exitosas para controlar el dolor en el EDS -Independientemente del subtipo EDS, los pacientes con características clínicas sugestivas de dolor neuropático pueden mostrar una disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas indicativas de neuropatía de fibra pequeña	Muy baja

(Muriello et al., 2018)	Estudio casos control	n=29 niños hEDS n=89 n=101	-Evaluar la percepción de la calidad de vida en 29 niños con hEDS en comparación con los controles sanos -Evaluar la calidad de vida en 89 niños australianos con hEDS -Evaluar las deficiencias funcionales en 101 niños con hEDS de forma longitudinal	-La calidad de vida fue peor en comparación con los niños sanos; habiendo una correlación negativa entre la intensidad del dolor y la calidad de vida percibida -Padres y niños informaron que la calidad de vida era peor que la de los niños sanos y que era similar a la de aquellos con cáncer, obesidad y enfermedades cardíacas significativas, y que la reducción del dolor a través de la fisioterapia mejoró la calidad de vida -Se encontró un aumento del dolor, disminución de la resistencia y la fatiga, contribución a la discapacidad y una calidad de vida notablemente más precaria	Baja
(Forghani, 2019)	Revisión sistemática	Pacientes con hEDS.	-Actualizar los aspectos clínicos y genéticos del hEDS	- La incidencia de hEDS es mayor en mujeres que en hombres y en africanos que en caucásicos -La causa genética de hEDS aún no se ha demostrado - Estudios recientes sugirieron una afección inflamatoria y un fenotipo continuo (en lugar de una clínica distinta)	Baja
(Joseph et al., 2018)	Revisión sistemática	Pacientes con cEDS y hEDS	-Indagar acerca de la experiencia quirúrgica en pacientes con EDS	-Los pacientes con EDS de tipo clásico e hipermóvil normalmente pueden someterse a cirugía plástica facial electiva sin mayores complicaciones	Baja
(Martin, 2019)	Revisión sistemática	Pacientes con hEDS.	-Actualizar los conocimientos relacionados con la patogénesis, diagnóstico y manejo de los EDS	-Es un trastorno multifacético difícil de manejar y tratar -Clasificado como un trastorno hereditario del tejido conectivo -Caracterizado por laxitud y fragilidad en el tejido conectivo -Las secuelas dependen de los defectos presentes en la expresión génica y la gravedad de la mutación en la matriz extracelular -La testosterona tiene efectos positivos en la conciencia sensorial del dolor -La fluctuación del rango de suero hormonal para controlar las funciones inmunes e inflamatorias durante el lúteo tardío y / o la menstruación también puede tener un impacto en la sintomatología y la evolución clínica de hEDS -El dolor podría deberse a traumatismos por exceso de movimiento articular	Baja

(Miklovic & Sieg, 2019)	Revisión sistemática	Pacientes con hEDS	-Conocer las características diferenciales del hEDS para saber guiar en su gestión y asegurar un correcto asesoramiento para el paciente	<ul style="list-style-type: none"> - El síndrome de Marfan comparte muchas características similares con el hEDS, sin embargo, el diagnóstico general del síndrome de Marfan se puede separar tanto clínica como genéticamente -Estos pacientes a menudo se diagnostican erróneamente con afecciones como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica o depresión, dada la superposición de síntomas y el impacto psicosocial que tienen sobre el paciente - Las lesiones articulares repetidas pueden conducir a la osteoartritis de inicio temprano - La apnea obstructiva del sueño (AOS), tiene una asociación conocida con el SED -Asociación de la intolerancia ortostática y el hEDS 	Baja
(Aracena, Mendoza, Traipe, Duque, & Hernández, 2019)	Informe de casos	n=40 Mujeres con hEDS	-Describir el comportamiento vocal de mujeres con hEDS	- El comportamiento vocal de los sujetos que presentan síndrome de hiperlaxitud articular expresa insuficiencia glótica, debido a la falta de resistencia muscular de los pliegues vocales	Muy baja
(Puerto, 2017)	Revisión bibliográfica	Pacientes con hEDS	- Indagar acerca de la información más relevante, actualizada y basada en la evidencia del hEDS	<ul style="list-style-type: none"> - El subtipo de hipermovilidad, es el primero en frecuencia - No se conocen las alteraciones genéticas o moleculares - La hiperlaxitud puede afectar únicamente a una articulación, la cual suele causar dolor - La sintomatología no debe aparecer exclusivamente en la infancia, se puede dar en la adolescencia y en la edad adulta 	Muy baja

En la tabla anterior (Tabla 2) se ha llevado a cabo una recopilación de artículos para responder al segundo objetivo específico de este trabajo, dónde se ha expuesto de forma sintetizada la información recopilada en 9 artículos diferentes. Entre ellos, aparecen 4 revisiones sistemáticas, 2 informes de casos, 2 revisiones bibliográficas, 1 ensayo clínico y 1 estudio de caso-control.

El Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper móvil es un trastorno multifacético con gran dificultad tanto en su diagnóstico como en su manejo (Martin, 2019). Es el subtipo más frecuente (Forghani, 2019; Miklovic & Sieg, 2019), cuya expresión es variable ya que no se conocen las alteraciones genéticas o moleculares que lo producen (Forghani, 2019; Puerto, 2017). A pesar de no obtener resultados concluyentes acerca de su genética molecular, recientes estudios muestran una afección inflamatoria y un fenotipo continuo, en lugar de mostrar una entidad clínica diferente como hasta ahora (Forghani, 2019). Aunque se considera un trastorno del tejido conectivo heredable, puede permanecer pasivo como hiper movilidad articular asintomática hasta que se exponga a activadores aún no definidos. Es caracterizado por laxitud y fragilidad del tejido conectivo que eleva la predisposición a la ruptura, causando así lesiones y dolor (Martin, 2019). Las lesiones articulares reiteradas, podrían provocar osteoartritis de inicio temprano y multitud de procedimientos ortopédicos (Miklovic & Sieg, 2019). Es de interés saber que la laxitud puede afectar a muy pocas articulaciones o incluso a ninguna, provocando que el paciente desconozca que es hiperlaxo o directamente que no lo sea. También, se ha de saber que los síntomas no aparecen únicamente en la infancia, ya que pueden manifestarse en la adolescencia y/o en la edad adulta, llevando hasta el momento una vida normal (Puerto, 2017). Es común diagnosticar a estos pacientes con afecciones como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica o depresión, a causa de la superposición de la sintomatología, así como del impacto psicosocial que provoca en el paciente. También, es cierto que estas afecciones se pueden presentar de forma concomitante, por lo que es muy importante aplicar un elevado índice de sospecha y una atención cuidadosa para evitar un diagnóstico inadecuado. El síndrome de Marfan posee muchas características parecidas con el hEDS; sin embargo, en el síndrome de Marfan se puede realizar un diagnóstico tanto clínico como genético (Miklovic & Sieg, 2019).

Las secuelas dependen tanto de los defectos en la expresión génica, como de la gravedad de la mutación en la matriz extracelular. Es muy común el dolor en este

subtipo de EDS, provocado generalmente por los traumatismos que el exceso de movilidad produce. El estudio “VETCOSED” pretende demostrar el efecto que el uso de una venda compresiva puede producir en la sintomatología relacionada con el dolor articular de estos pacientes. Este estudio aún sigue en investigación y no se han publicado resultados relevantes (National Library of Medicine, 2017b). Otros estudios muestran que la testosterona posee efectos positivos en la conciencia sensorial del dolor (Martin, 2019). Por otro lado, tanto la fisioterapia como las modificaciones en el estilo de vida se incluyen entre las estrategias efectivas para controlar el dolor en pacientes con EDS (Zhou et al., 2018).

Existen manifestaciones que tienen una asociación conocida con el EDS, como puede ser el caso de la intolerancia ortostática o la apnea obstructiva del sueño (AOS); por lo tanto, una historia detallada de la sintomatología del paciente resulta de gran importancia (Miklovic & Sieg, 2019). El comportamiento vocal en este tipo de pacientes también se puede ver afectado, manifestado por una insuficiencia glótica causada por la disminución en la resistencia muscular de los pliegues vocales (Aracena et al., 2019).

Los estudios realizados en niños con hEDS muestran una calidad de vida bastante inferior a la de niños sanos; así como un aumento del dolor, la fatiga y la discapacidad, comparándose con patologías tales como el cáncer y la obesidad entre otras. También, se establece una correlación negativa entre la intensidad del dolor y la calidad de vida percibida. La fisioterapia es útil como método para disminuir el dolor en estos pacientes y por tanto mejorar su calidad de vida (Muriello et al., 2018).

Es frecuente la demanda de cirugía plástica en pacientes con EDS para conseguir una mejora de su aspecto físico. Los pacientes con EDS tipo hipermóvil normalmente pueden someterse a cirugía plástica facial electiva sin mayores complicaciones. A pesar de ello, deben tenerse en cuenta problemas específicos que pueden surgir tanto en el preoperatorio, como en el intraoperatorio y postoperatorio (Joseph et al., 2018).

4.3 EDS tipo vascular

En la tabla siguiente se expone información relevante y actualizada acerca del Síndrome de Ehlers-Danlos vascular; abarcando desde datos generales hasta estudios más específicos que facilitarían su manejo, diagnóstico y tratamiento.

Tabla 3: Síndrome Ehlers-Danlos vascular

ESTUDIO (Primer autor, año de publicación)	METODOLOGÍA/ TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN /MUESTRA	INTERVENCIÓN/VARIABLES	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA /GRADE
(Jeunemaitre, 2018)	Ensayo clínico	n=108 Pacientes con vEDS	-Aplicar un bloqueador del receptor de la Angiotensina II, combinado con el tto de celiprolol para comprobar si disminuye la tasa de cardiopatía sintomática y asintomática	- Previo a esta investigación, los investigadores han demostrado que el tratamiento diario de 200-400mg por día de celiprolol reduce los eventos vasculares en pacientes con vEDS. A pesar de ello, los eventos arteriales se continúan llevando a cabo -Sin resultados publicados acerca del estudio, continúa la investigación	Moderado
(Maraj et al., 2018)	-Informe de un caso -Revisión sistemática	n=1 Mujer con vEDS	-Describir el caso de una mujer con vEDS que presenta una masa pulsátil en el cuello a la que se le realiza una ligadura abierta de la arteria carótida externa -Revisar la literatura sobre el cuidado de pacientes con vEDS	- Los abordajes endovasculares deben completarse con precaución y la ligadura abierta debe reservarse para vasos rotos/ruptura inminente -Paciente fue dado de alta - El diagnóstico de vEDS normalmente se retrasa, por lo que los pacientes presentan secuelas devastadoras. El manejo de las complicaciones es difícil. -Los procedimientos endovasculares no se recomiendan - La mayoría de las anomalías vasculares no son visibles en el examen físico y ocurren en arterias viscerales y arterias profundas de la cabeza y el cuello	Muy baja Baja
(Kuivaniemi & Tromp, 2019)	Revisión sistemática	Pacientes con vEDS.	-Analizar las características del colágeno tipo III y su relación con el vEDS	-Las mutaciones en COL3A1 causan el vEDS, siendo la forma más grave del EDS -El vEDS clásico se manifiesta como una enfermedad autosómica dominante, pero en el caso de la anomalía cerebral, todos los casos reportados han tenido dos alelos COL3A1 mutantes que sugieren una herencia autosómica recesiva -El colágeno tipo III, una proteína de matriz extracelular, sintetizado por las células como un preprocolágeno -Es un componente estructural de los vasos sanguíneos, el útero y el intestino -Regula la formación de fibrillas de colágeno tipo I -Interacciona con las plaquetas en la cascada de coagulación de la sangre y también es una molécula de señalización importante en la curación de heridas también pueden causar anomalías cerebrales graves y retraso en el desarrollo	Baja
(Chen et al., 2019)	Informe de un caso	n=1 hombre de 27 años con	Estudiar la presentación de TAC (cefalalgias autónomas del trigémino) como el único síntoma inicial de vEDS	- El estudio del caso expande el espectro genético y las manifestaciones clínicas de EDS tipo IV y proporciona una implicación significativa para el diagnóstico de EDS tipo IV cuando el síntoma inicial se manifiesta como TAC y no como su presentación típica	Muy baja

		vEDS		-En el vEDS, la disección arterial generalmente ocurre en pacientes jóvenes y de mediana edad, con preferencia por arterias de tamaño mediano y grande -Es un trastorno genético raro pero grave y por tanto con alta mortalidad	
(Miklovic & Sieg, 2019)	Revisión sistemática	Pacientes con vEDS	-Conocer las características diferenciales del vEDS para saber guiar en su gestión y asegurar un correcto asesoramiento para el paciente	-La ruptura vascular y orgánica son las dos complicaciones más temidas y mortales; puede ocurrir en cualquier parte del sistema arterial, más comúnmente en el tórax y el abdomen - Las complicaciones adicionales en la paciente embarazada pueden incluir ruptura prematura de membranas, presentación de nalgas, prolapso uterino y vesical, ruptura uterina y rotura de grandes vasos.El riesgo de sangrado es mucho mayor, dada la fragilidad vascular -La cirugía presenta un mayor riesgo de complicaciones debido al tiempo de curación prolongado y al mayor riesgo de hemorragia -La educación al paciente sobre la adherencia a los betabloqueantes u otros medicamentos antihipertensivos puede mejorar su pronóstico con respecto a posibles eventos vasculares futuros -Se necesita orientación específica con respecto a la herencia genética de la enfermedad -El apoyo psicosocial es primordial para los pacientes con SED	Baja
(Park et al., 2019)	Informe de un caso	n=1 niño de 6 años con vEDS	-Estudiar la presentación de la perforación intestinal como manifestación diferencial en un paciente con vEDS	-La perforación intestinal es una complicación devastadora en el vEDS -La perforación intestinal espontánea es extremadamente rara en niños pequeños -El diagnóstico de vEDS debe incluirse en el diagnóstico diferencial si un niño presenta perforación intestinal -La colectomía abdominal total parece proporcionar la mejor oportunidad de prevenir la perforación recurrente -El estreñimiento es una manifestación gastrointestinal comúnmente asociada de EDS -El paciente fue sometido a una colectomía abdominal total con ileostomía final	Muy baja
(National Library of Medicine, 2016)	Caso-control	n=200	-Determinar si los pacientes con vEDS presentan cambios significativos y específicos en la secreción de células arteriales endoteliales y lisas, en comparación con voluntarios sanos	-Sin resultados obtenidos por el momento -En fase de investigación	Baja
(Puerto, 2017)	Revisión sistemática	Pacientes con vEDS	- Indagar acerca de la información más relevante, actualizada y basada en la evidencia del vEDS	-También es conocido como tipo equimótico, arterial o tipo Sack-Barabas -Subtipo con mayor incidencia de complicaciones o con complicaciones de mayor gravedad -Representa el 4% de todas las formas del síndrome, siendo el de mayor interés en cuanto a las lesiones arteriales, pudiendo ser letal.Su herencia puede ser autosómica recesiva o dominante -La piel no es excesivamente extensible, pero sí es muy fina, expresando un déficit de colágeno en el corion, que provoca que el sistema venoso subcutáneo se haga muy visible -No hay tto curativo, por lo que el tto es sintomático. El ingerir colágeno no ayuda - Es posible que en el futuro la terapia génica sea una solución -Un error común es considerar que los síntomas aparecen en la infancia -Las investigaciones realizadas evidenciaron por primera vez la existencia de un trastorno cualitativo plaquetario como expresión de la enfermedad y su relación con la utilización de terapia anti-histamínica en niños	Baja

En Tabla 3 se ha realizado una recopilación de artículos para dar respuesta al tercer objetivo específico expuesto en Objetivos. En dicha recopilación, aparecen los principales resultados obtenidos acerca de los distintos aspectos del Síndrome de Ehlers-Danlos vascular. Para ello, se han empleado 4 revisiones sistemáticas, 3 informes de casos, un ensayo clínico y un caso control, obtenidos de 8 artículos diferentes.

El Síndrome de Ehlers-Danlos vascular, también conocido como tipo esquimótico o tipo Sack-Barabas, es el subtipo que presenta la mayor tasa de complicaciones, siendo éstas de carácter grave (Chen et al., 2019; Maraj et al., 2018; Miklovic & Sieg, 2019; Puerto, 2017). Las mutaciones en COL3A1 pueden provocar tanto este subtipo de EDS, como graves anormalidades cerebrales y retraso en el desarrollo (Kuivaniemi & Tromp, 2019; Puerto, 2017). Se manifiesta como una patología autosómica dominante, mientras que en el caso de anormalidad cerebral se manifiesta como una herencia autosómica recesiva (Kuivaniemi & Tromp, 2019; Puerto, 2017). Estos pacientes no presentan una piel extremadamente extensible, aunque sí es muy fina, lo que produce que el sistema venoso subcutáneo se aprecie con facilidad (Puerto, 2017).

Un error muy frecuente, es creer que la sintomatología únicamente puede aparecer en la infancia. Actualmente, el tratamiento es sintomático, ya que no existe cura, pero es importante conocer que el colágeno no es útil como tratamiento (Puerto, 2017). El colágeno tipo III es una proteína de matriz extracelular la cual es sintetizada como un preprocolágeno; componente estructural de los vasos sanguíneos, así como del útero y el intestino, regulando la formación de fibrillas de colágeno tipo I. Asimismo, interactúa con las plaquetas en la cascada de coagulación de la sangre y desempeña un papel importante en la curación de heridas (Kuivaniemi & Tromp, 2019).

La mayor parte de anomalías que presenta este subtipo de EDS (aneurismas arteriales, disecciones, ectasias...) no son visibles, contribuyendo a un retraso en el diagnóstico y consecuentemente a la producción de secuelas devastadoras en el paciente (Chen et al., 2019; Maraj et al., 2018; Miklovic & Sieg, 2019; Puerto, 2017). En la tabla anterior (Tabla 3: Síndrome Ehlers-Danlos vascular), se expone el caso de un paciente que presenta dolores de cabeza similares a TAC, por lo que hay que señalar que una de las formas secundarias de TAC es la ICAD (internal carotid artery dissection), la cual es causada entre otros factores por el vEDS. Por lo tanto, la manifestación de TAC podría

considerarse como el único síntoma inicial en algunos pacientes con vEDS sin diagnosticar(Chen et al., 2019).

Dos de las complicaciones más devastadoras del vEDS son la ruptura vascular y la ruptura orgánica, pudiendo desarrollarse en cualquiera de las zonas del sistema arterial; teniendo mayor incidencia en tórax y abdomen. En el caso de una persona embarazada, se encuentran complicaciones adicionales como pueden ser la ruptura prematura de la membrana, prolapso uterino y vesical y rotura de grandes vasos. Como se ha comentado anteriormente, la cirugía en este tipo de pacientes manifiesta mayor riesgo, ya que la probabilidad de sangrado es mucho mayor debido tanto a la fragilidad vascular, así como a la prolongación del tiempo de curación (Miklovic & Sieg, 2019).

Anteriormente, se expone un ensayo clínico con el que se pretende comprobar si el uso de bloqueadores de Angiotensina II a dosis óptimas podría disminuir el porcentaje de cardiopatías sintomáticas y asintomáticas en pacientes con vEDS mejorando así su calidad de vida. El estudio sigue en desarrollo, por lo que no se han obtenido aún resultados congruentes del mismo. Sin embargo, previamente, se demostró que el tratamiento diario de Celiprolol (200-400MG) disminuye los eventos vasculares en pacientes con esta patología (Jeunemaitre, 2018).

Por otro lado, otro estudio expone que los episodios endovasculares deben llevarse a cabo con extrema precaución, por lo que los procedimientos de ligadura abierta deben reservarse para vasos rotos o rupturas previsibles. El paciente descrito en el estudio fue dado de alta tras la intervención llevada a cabo (ligadura abierta de la arteria carótida externa); a pesar de ello, el manejo de las complicaciones vasculares en este tipo de pacientes es complicado, ya que las técnicas endovasculares acarrear un elevado riesgo tanto de disección arterial como de formación de aneurismas (Maraj et al., 2018).

Con relación a una visión futura, diversos estudios describen terapias génicas como posibles tratamientos. Además, investigaciones recientes, han evidenciado la presencia de un trastorno plaquetario como expresión de la enfermedad y su relación con el uso de las terapias antihistamínicas en niños (Puerto, 2017). Se ha expuesto también, que el uso de betabloqueantes u otros fármacos antihipertensivos podrían mejorar el pronóstico en relación a eventos vasculares futuros (Miklovic & Sieg, 2019).

Respecto al vEDS en la infancia, se ha de destacar el informe del caso de un niño de 6 años que presenta perforación intestinal espontánea como manifestación inicial del

vEDS (siendo tratado de estreñimiento a los 3 años). Es bien sabido que la perforación intestinal es una de las complicaciones de este subtipo, sin embargo, ésta es inusual en niños. Por lo tanto, con este estudio, se pone de manifiesto la necesidad de incluir el diagnóstico de vEDS en un paciente que presenta perforación intestinal. Ante esta situación clínica, la colostomía abdominal total es la mejor medida preventiva hasta el momento para evitar perforaciones recurrentes, por lo que en este caso concreto, el paciente fue sometido a una colectomía abdominal total con ileostomía final (Park et al., 2019).

Por último, se describe un estudio en el que se pretende averiguar si los pacientes con vEDS muestran cambios relevantes y concretos en la secreción de células endoteliales en comparación con pacientes que no presentan esta patología. Aunque no se han publicado resultados, el estudio continúa en fase de investigación (National Library of Medicine, 2016).

5. DISCUSIÓN

El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) es uno de los trastornos más comunes del tejido conectivo, afectando principalmente a la piel y a las articulaciones. Junto a éste encontramos la epidermólisis ampollosa que afecta al tejido cutáneo causando ampollas; el Síndrome de Marfan, que puede afectar a los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones, los ojos, los huesos y los ligamentos; y por último, la osteogénesis imperfecta, que provoca que los huesos se rompan fácilmente e incluso en ocasiones, sin ninguna razón (Topics, 2015).

El EDS es un conjunto de trastornos del tejido conectivo que varían tanto en su afectación orgánica como genética (The Ehlers-Danlos Society, 2020; Thomas & Gaik, 2019). Su herencia puede seguir un patrón autosómico dominante o un patrón autosómico recesivo. Es un síndrome muy complejo y variable, por lo que el profesional enfermero debe obtener conocimientos actualizados para ser capaz de atender la diversidad clínica que pueden presentar estos pacientes y llevar a cabo un cuidado integral y eficaz (González-adonis et al., 2019; Puerto, 2017).

Entre los 13 subtipos establecidos en la última clasificación realizada, el EDS hipermóvil es el subtipo más común, siguiéndole el EDS clásico (Forghani, 2019; Miklovic & Sieg, 2019). Sin embargo, según (Puerto, 2017) el subtipo clásico es el más frecuente, aunque este artículo es publicado con anterioridad y la incidencia puede

variar con los años. El pronóstico más desfavorable sin controversia alguna se suele presentar en pacientes con EDS tipo vascular (Miklovic & Sieg, 2019; Puerto, 2017; The Ehlers-Danlos Society, 2020).

La pérdida de laxitud provocada por la edad contribuye en gran medida a que esta enfermedad se encuentre subdiagnosticada. Sin embargo, con el paso de los años, aparecen otros síntomas y complicaciones, tales como: la osteoartritis secundaria la osteoporosis (con sus consecuentes fracturas) y la pérdida de equilibrio (que puede provocar caídas). Aunque la hiperlaxitud es un signo característico de esta enfermedad rara, en algunos casos no se presenta en todas las articulaciones, incluso existen otros en los que sólo se encuentra afectada una articulación. Aún así, los especialistas lo consideran síndrome de hiperlaxitud articular, si la articulación afectada causa dolor o inestabilidad articular. Además, no existe ningún examen sencillo, objetivo y fiable que proporcione la posibilidad de diagnosticar cada uno de los subtipos. Por ello, muchos pacientes con esta enfermedad necesitan un diagnóstico clínico confirmado por un genetista especializado en Enfermedades Raras (Puerto, 2017).

Para un correcto diagnóstico, los profesionales deben valorar tanto los antecedentes familiares, como la historia clínica del enfermo; además, estos pacientes suelen presentar una sintomatología muy variada, por lo que es de gran dificultad asignarlos a un subtipo determinado. Es tal la variación, que las manifestaciones se pueden presentar de forma diferente entre miembros de la misma familia y lo que es más, personas de la misma familia, con el mismo subtipo, pueden presentar una afectación diferente. Un error muy frecuente es considerar que la sintomatología únicamente aparece en la infancia, ya que también se puede presentar en la edad adulta y en la adolescencia, desarrollando hasta el momento una vida normal. Tampoco existen a día de hoy pruebas prenatales que faciliten el diagnóstico de esta enfermedad (Puerto, 2017).

En el caso del cEDS, los pacientes suelen ser diagnosticados al comienzo de la marcha, ya que los microtraumas que se producen de forma repetida en esta edad, con frecuencia causan heridas profundas tanto en codos como en rodillas. Dichas heridas, ponen en evidencia la fragilidad de la piel debido a los cortes producidos al suturar, originando así unas cicatrices típicas del cEDS que facilitan su diagnóstico. En el caso de los pacientes con hEDS las alteraciones de la piel se aprecian en casi todos los pacientes; ésta destaca por su suavidad y su textura aterciopelada, pudiéndose apreciar simplemente tocándole la mano al paciente (Puerto, 2017).

La gran parte de las variantes que afectan a los genes COL5A1, COL5A2 están relacionadas con el cEDS. Este subtipo se hereda de forma autosómica dominante a través de los genes anteriormente mencionados (COL5A1 o COL5A2). En los últimos años, se han presentado diversas hipótesis para darle una explicación a la variabilidad de la enfermedad; dicha explicación debe buscarse en las proteínas que interactúan con el colágeno V (Paladin et al., 2015; Puerto, 2017; Xu et al., 2019). Según diversos estudios, los fenotipos de cEDS pueden dividirse en dos subtipos principales: el primero, relativo a la flexibilidad articular, se asocia comúnmente a defectos en la migración, diferenciación, remodelación y proliferación celular; y el segundo, relativo a las características de la piel, se relaciona con defectos en el ensamblaje de la MEC y la reparación de tejidos. Lo anteriormente comentado, sugiere además que la correlación entre las alteraciones del colágeno V y las variaciones de diferentes proteínas conectadas con las vías de colágeno, puede declarar los fenotipos tan diversos encontrados en este tipo de pacientes (Paladin et al., 2015). Por lo tanto, en base a lo expuesto, se hallan el tipo I (gravis) y tipo II (mitis) que son alélicos; considerándose idénticos pero con fenotipos variables (Puerto, 2017).

Por otro lado, las mutaciones en el gen COL3A1 encargado de codificar la cadena de colágeno alfa-1(III) (proteína de matriz extracelular), causa el Síndrome de Ehlers-Danlos vascular, heredado de forma autosómica dominante (Kuivaniemi & Tromp, 2019). Respecto al EDS de tipo hipermóvil, se desconoce la causa/s genética/a a pesar de los avances significativos en genética molecular, debido tanto a la heterogeneidad y expresividad variable de la afección, como a los fenotipos inespecíficos que se superponen con otros trastornos del tejido conectivo (Forghani, 2019). Por lo tanto, en muchas ocasiones, estos pacientes son diagnosticados erróneamente con patologías como fibromialgia, síndrome de fatiga o depresión, debido a la superposición de la sintomatología y a la influencia psicosocial que conlleva (Miklovic & Sieg, 2019).

La hipermovilidad de las articulaciones (valorada con la escala Brighton) así como las características de la piel, son utilizadas comúnmente como criterios clínicos para diferenciar distintos subtipos de cEDS (Paladin et al., 2015). El examen físico en estos pacientes muestra hiperextensibilidad de la piel, cicatrices atróficas, hipermovilidad articular y hematomas que se producen fácilmente (Xu et al., 2019). Además, estas personas suelen nacer de forma prematura y con focos contusivos debido a la ruptura

precoz de las membranas fetales, presentando al menos un 33% de anomalías congénitas (Puerto, 2017).

El estreñimiento es una manifestación gastrointestinal que se asocia con frecuencia al EDS, siendo también un problema muy común en niños (sin consecuencias mortales normalmente). Sin embargo, en niños con vEDS es muy importante que tanto los padres como los pediatras sean conscientes de los peligros del estreñimiento, ya que puede producir consecuencias potencialmente mortales, como es el caso de la perforación intestinal; manteniéndose por lo tanto alertas respecto al manejo y monitoreo intestinal (Park et al., 2019). Otro estudio muestra la presentación atípica del vEDS con cefalalgias autónomas del trigémino (TAC) como síntoma inicial de la enfermedad (Chen et al., 2019). Sin embargo, la manifestación más típica de este subtipo es la ruptura impredecible de vasos sanguíneos, provocando hemorragias internas y otras complicaciones. El vEDS también se relaciona con una mayor incidencia de ruptura de órganos, desgarro de intestino y ruptura de útero durante el embarazo (Puerto, 2017).

Respecto a las manifestaciones típicas del hEDS destacan la laxitud y fragilidad del tejido conectivo (Martin, 2019). Además, estudios recientes han mostrado una asociación con la intolerancia ortostática (Miklovic & Sieg, 2019), así como diferencias en el comportamiento vocal de este tipo de pacientes, manifestando insuficiencia glótica debida a la falta de resistencia muscular presente en los pliegues vocales (Aracena et al., 2019).

No existe un tratamiento curativo para el Síndrome de Ehlers-Danlos, por lo que éste se centra principalmente en el alivio sintomático y en la prevención de complicaciones, teniendo en cuenta las características del paciente y el subtipo de EDS que presente (Chen et al., 2019; Puerto, 2017; Zhou et al., 2018). Se ha demostrado que la optimización diaria de los medicamentos, así como la participación en sesiones de autocontrol del dolor, en las que se realizan terapias conductuales y estrategias de afrontamiento y de relajación, producen en los pacientes un control significativo del dolor y una mejora en la calidad de la vida diaria (Zhou et al., 2018).

El hecho de no disponer de un tratamiento curativo, así como el desconocimiento de muchos aspectos de la enfermedad, producen en los pacientes una actitud pasiva de afrontamiento; por tanto, el apoyo psicosocial es un pilar fundamental en el abordaje de este tipo de pacientes (Miklovic & Sieg, 2019; Puerto, 2017).

Diversos estudios muestran que el EDS tipo vascular es el subtipo más devastador y con mayor mortalidad (Chen et al., 2019; Kuivaniemi & Tromp, 2019; Maraj et al., 2018; Miklovic & Sieg, 2019; Park et al., 2019; Puerto, 2017; Zhou et al., 2018). La mayor parte de las anomalías vasculares, no son visibles en el examen físico y se presentan tanto en arterias viscerales, como en arterias profundas de la cabeza y el cuello. Esto produce un retraso en el diagnóstico y con ello, un incremento en la probabilidad de sufrir secuelas devastadoras (Maraj et al., 2018).

En líneas generales, la mortalidad no se ve afectada por la enfermedad en los subtipos clásico e hipermóvil (Miklovic & Sieg, 2019). Aunque en el hEDS, las secuelas y complicaciones dependen de los defectos presentes en la expresión génica y de la gravedad de la mutación en la matriz extracelular (Martin, 2019).

Al igual que ocurre con la mortalidad, las complicaciones y consecuencias más devastadoras de la enfermedad se producen en el subtipo vascular, como es el caso de la perforación intestinal o las hemorragias internas masivas provocadas por la rotura de grandes vasos y/u órganos (Park et al., 2019). Las medidas llevadas a cabo para prevenir estas complicaciones incluyen: exámenes arteriales frecuentes, monitoreo de la presión arterial y prevención de traumas. Se debe tener en cuenta también que las técnicas de imagen invasivas están contraindicadas en estos pacientes debido al riesgo de producir lesiones vasculares (Chen et al., 2019). Entre las complicaciones más frecuentes del cEDS figuran la presencia de flebectasias, roturas viscerales y en ocasiones rotura de vasos mayores (Puerto, 2017).

Es frecuente que los pacientes con este síndrome demanden tratamientos quirúrgicos, especialmente de cirugía facial, para intentar mejorar su aspecto físico. Diversos estudios demuestran que los pacientes con cEDS, así como los de hEDS pueden someterse a cirugía plástica facial en la gran mayoría de casos sin sufrir graves complicaciones (Creasy et al., 2017; Joseph et al., 2018; Rollett et al., 2016; Xu et al., 2019). Sin embargo, estudios de pacientes con vEDS sometidos a otro tipo de intervención quirúrgica (reparación de perforación intestinal), presentaron consecuencias catastróficas causadas por hemorragias, cicatrización deficiente y dehiscencia de las heridas tras las intervenciones. Por lo tanto, se desaconsejan los procedimientos quirúrgicos en este tipo de pacientes, debido a la dificultad que presenta el manejo de sus complicaciones (Maraj et al., 2018; Miklovic & Sieg, 2019; Park et al., 2019).

Respecto a la herencia de esta enfermedad, los hijos de un paciente con EDS tienen un 50% de probabilidad de heredar la mutación; no obstante, como se ha comentado, se trata de una enfermedad de gran variabilidad clínica y genética, por lo que predecir la severidad en descendientes afectados supone un gran desafío. Cuando se trata de otros miembros de la familia los que presentan la enfermedad, la posibilidad de heredarla depende del estatus genético de los padres del paciente, ya que si uno de los progenitores está afectado, el resto de miembros de la familia tiene riesgo de padecer la mutación (Puerto, 2017). Es posible realizar pruebas genéticas para facilitar tanto la asignación del subtipo de EDS, como el patrón de herencia específico de la persona afectada. De esta forma, los pacientes tendrán mayor conocimiento acerca de los posibles riesgos asociados a sus descendientes, lo que le ayudará a tomar decisiones en este ámbito (Miklovic & Sieg, 2019).

El EDS puede suponer un potencial debilitador durante el embarazo, por lo que es necesario que se adopten medidas preventivas y protectoras desde el nacimiento (Miklovic & Sieg, 2019; Puerto, 2017). Las complicaciones añadidas que una embarazada con EDS puede presentar, incluyen: ruptura prematura de membranas, presentación de nalgas, prolapso uterino y vesical, y rotura uterina y de grandes vasos; siendo además el riesgo de sangrado mucho más elevado debido a la fragilidad vascular. Las lesiones que se pueden originar durante el nacimiento (tanto en el feto como en la madre) son más frecuentes, incluyendo luxaciones en el bebé y lesiones de mayor calibre en la madre. No está consensuado si existen ventajas para la madre y el niño según se realice una cesárea planificada o un parto vaginal (Miklovic & Sieg, 2019).

Los pacientes con vEDS deben recibir información individualizada, ya que presentan tanto mayor riesgo de sufrir complicaciones fetales, como de padecer complicaciones vasculares durante el embarazo y el parto. Resulta de gran importancia asesorar a los familiares para que tengan conocimiento acerca de las complicaciones asociadas, con el objetivo de conservar la función articular y disminuir el impacto físico y emocional, dando como resultado una mejora en su calidad de vida (Puerto, 2017). Es necesario prestar especial atención a los niños, ya que distintos estudios demuestran que la calidad de vida de niños con EDS es peor que la de niños sanos; además, exponen un aumento del dolor y la fatiga, así como una disminución de la resistencia y una contribución a la discapacidad física (Muriello et al., 2018; Puerto, 2017).

La terapia génica es considerada por diversos autores una futura solución para esta enfermedad (Puerto, 2017). Se considera que, gracias a los criterios diagnósticos recientes, así como a la diferenciación clínica del hEDS con respecto al trastorno del espectro de hipermovilidad, se podrán llevar a cabo futuros estudios de observación, que muestren una prevalencia concreta del hEDS. Por otro lado, se abre otra línea de investigación debido a la enorme brecha de información que estudios actuales dejan acerca de los efectos que el estrógeno y compuestos similares, ocasionan en la homeostasis del tejido conectivo (Forghani, 2019).

Es necesario enfatizar en la importancia que tiene el rol enfermero en la gestión del cuidado tanto en niños como en adultos con EDS; por lo tanto, se propone la realización de actividades de promoción de la salud de forma individualizada en función de: las manifestaciones de cada paciente, la coordinación del manejo interdisciplinario, la integración de conocimientos teóricos y prácticos acerca de los trastornos del tejido conectivo en la formación de pregrado y postgrado de enfermería, y la investigación tanto disciplinar como interdisciplinar (González-adonis et al., 2019).

Las limitaciones encontradas durante la realización de este trabajo se pueden centrar en la falta de estudios relevantes acerca de esta enfermedad rara. En particular, cabe destacar la ausencia de investigaciones sobre cuidados específicos enfermeros destinados a esta población diana, así como la ausencia de resultados en muchos estudios, entre ellos, ensayos clínicos.

Como líneas futuras de investigación, resultaría interesante el desarrollo de protocolos, guías y guías de práctica clínica dedicadas a los profesionales de Enfermería y a pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos. De esta forma, se llevaría a cabo una toma de decisiones adecuada, lo que supondría un abordaje más eficaz de la enfermedad.

6. CONCLUSIONES

La enfermedad rara Ehlers-Danlos es un síndrome que se subdivide en 13 subtipos, de los cuales, debido a su incidencia y relevancia clínica este TFG se centra en tres de ellos; cEDS, vEDS y hEDS. Como se ha demostrado a lo largo de este trabajo, se trata de una enfermedad en gran medida subdiagnosticada a causa de una clínica poco específica y de una superposición de la sintomatología con respecto a otras patologías. Por este motivo, es importante investigar más acerca de esta enfermedad, en especial en

el campo de la Enfermería, para tratar así de erradicar la invisibilidad social que representa actualmente.

De los subtipos seleccionados, el que presenta mayor incidencia es el hEDS, seguido del cEDS; aunque es el EDS de tipo vascular el que produce tanto mayor tasa de complicaciones graves, como de mortalidad. Es importante destacar la influencia de la cirugía en el EDS tipo clásico, dónde el enfermero desarrolla un papel crucial tanto en los cuidados prequirúrgicos como postquirúrgicos.

Cabe destacar que la sintomatología no tiene por qué presentarse en la infancia, ya que puede darse en la adolescencia o en la edad adulta, llevando hasta el momento una vida totalmente normal. Respecto a su diagnóstico, tanto en el cEDS como en el vEDS, se conoce la causa genética que provoca la enfermedad; sin embargo, en el caso del EDS hipermóvil, aún se desconocen las causas genéticas, lo que produce en muchos casos que se diagnostique erróneamente como otro tipo de patologías, tales como el Síndrome de Marfan, entre otras. De cara a su diagnóstico, es importante saber que el paciente puede no presentar hiper movilidad articular, o presentarla únicamente en una articulación (causando mucho dolor).

Además del abordaje terapéutico, es crucial comprender el impacto psicosocial que esta enfermedad rara, crónica y multisistémica produce en el paciente; ya no sólo debido a los síntomas y secuelas de la enfermedad en sí, sino también debido a la dependencia que produce en la persona. Por ello, en muchas ocasiones los pacientes se ven desalentados, provocando una adherencia terapéutica insuficiente y con ello un manejo infectivo de la enfermedad, tanto a nivel físico como psicosocial. Por esta razón, resulta de gran importancia indagar e investigar acerca de la misma para poder proporcionar a la población afectada información útil y fiable que permita abordar la enfermedad de forma integral, dando lugar a un afrontamiento eficaz de la misma.

Generalmente, las principales necesidades que expresan las personas afectadas por el Síndrome de Ehlers-Danlos son las siguientes: el acceso a un diagnóstico y tratamiento acertado y temprano, la obtención de información actualizada y contrastada científicamente y, por último, un apoyo físico y psicosocial íntegro que abarque todas las necesidades en este tipo de pacientes. Por ello, es necesario que el personal sanitario conozca en profundidad esta enfermedad rara, manteniendo una alerta diagnóstica y abordando al paciente de manera integral satisfaciendo así las necesidades anteriormente mencionadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

National Institute for Health Research(2018). Bridge studies-EDS. Recuperado 19 de enero de 2020, de <https://bridgestudy.medschl.cam.ac.uk/eds.shtml>

Álvarez, K., López, J., & Angel, J. (2019). Hemotórax en síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular. *Reumatología Clínica*, 15(6), 128-129. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.009>

Aracena, C. F., Mendoza, V. B., Traipe, C. C., Duque, F., & Hernández, I. (2019). Repercusiones vocales del síndrome de hiperlaxitud articular. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 39(4), 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2019.05.002>

Chaleat-Valayer, E. (2017). Wearing a Compression Garment for Patients With Hypermobility Type of Ehlers-Danlos Syndrome. Recuperado 19 de enero de 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02144532>

Chen, M. J., Li, H. F., & Mao, S. (2019). Trigeminal autonomic cephalalgias manifested as the only initial symptom of ehlers–danlos syndrome type IV. *Journal of Pain Research*, 12, 3215-3220. <https://doi.org/10.2147/JPR.S218580>

Creasy, H., Bain, C., & Farhadi, J. (2017). Free tissue transfer in Ehlers–Danlos Syndrome. *Microsurgery*, 37(5), 455-456. <https://doi.org/10.1002/micr.30067>

Forghani, I. (2019). Updates in clinical and genetics aspects of hypermobile ehlers danlos syndrome. *Balkan Medical Journal*, 36(1), 12-16. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2018.1113>

González-adonis, F., Bratz, J., Sandoval-ramírez, M., & Guerrero-nancuante, C. (2019). Hiper movilidad articular y Síndrome de Ehlers-Danlos: consideraciones desde el cuidado en enfermería. *Iatreia*, 32(4), 346-353. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.22.346>

Guirao-Goris, J. A., Olmedo Salas, A., & Ferrer Ferrandis, E. (2008). El artículo de revisión. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria*, 1(1), 26.

Hermanns-Lê, T., Piérard, G. E., Piérard-Franchimont, C., & Manicourt, D. (2015). Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome: Contribution of the skin ultrstructure for personalized care. *Medical Review*, 70(5-6), 325-330.

Jeunemaitre, X. (2018). Angiotensin II Receptor Blockade in Vascular Ehlers Danlos Syndrome (ARCADE). Recuperado 19 de enero de 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597361>

Joseph, A. W., Joseph, S. S., Francomano, C. A., & Kontis, T. C. (2018). Characteristics, Diagnosis, and Management of Ehlers-Danlos Syndromes. *JAMA Facial Plastic Surgery*, 20(1), 1-6. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2017.0793>

Kosho, T., Mizumoto, S., Watanabe, T., Yoshizawa, T., Miyake, N., & Yamada, S. (2019). Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes*, 11(1), 43.

Kuivaniemi, H., & Tromp, G. (2019). Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, 707, 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.003>

Maraj, B., Harding-theobald, E., & Karaki, F. (2018). Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Presenting as a Pulsatile Neck Mass: a Case Report and Review of Literature. *Journal of General Internal Medicine*, 33(7), 1192-1195. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4445-3>

Martin, A. (2019). An acquired or heritable connective tissue disorder? A review of hypermobile Ehlers Danlos Syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 62(7), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103672>

Miklovic, T., Sieg, V. (2019). Ehlers-Danlos-Syndrom. Recuperado 12 de enero de 2020, de <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549814/>

Muriello, M., Clemens, J. L., Mu, W., Tran, P. T., Rowe, P. C., Smith, C. H., ... Kline, A. D. (2018). Pain and sleep quality in children with non-vascular Ehlers – Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176, 1858-1864. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40371>

National Library of Medicine. (2016). Biomarkers in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome (MEDIC). Recuperado 12 de enero de 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02165085>

National Library of Medicine. (2017). Ehlers-Danlos syndrome. Recuperado 12 de enero de 2020, de <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/ehlers-danlos-syndrome>

National Library of Medicine. (2017). Wearing a Compression Garment for Patients With Hypermobility Type of Ehlers-Danlos Syndrome. Recuperado 12 de enero de 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02144532>

Neumann, I., Pantoja, T., Peñaloza, B., Cifuentes, L., & Rada, G. (2015). The GRADE system: A change in the way of assessing the quality of evidence and the strength of recommendations. *Revista Medica de Chile*, *142*(5), 630-635. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000500012>

Orphanet. (2019). Síndrome de Ehlers-Danlos. Recuperado 19 de enero de 2020, de https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=4041&MISSING%2520CONTENT=S-sndrome-de-Ehlers-Danlos-hiperm-vil&search=Disease_Search_Simple

Paladin, L., Tosatto, S. C. E., & Minervini, G. (2015). Structural in silico dissection of the collagen v interactome to identify genotype-phenotype correlations in classic Ehlers-Danlos Syndrome (EDS). *FEBS Letters*, *589*(24), 3871-3878. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.11.022>

Park, K. Y., Gill, K. G., & Kohler, J. E. (2019). Intestinal Perforation in Children as an Important Differential Diagnosis of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *American Journal of Case Reports*, *20*, 1057-1062. <https://doi.org/10.12659/AJCR.917245>

Puerto Martínez, M. (2017). Caracterización clínica y manejo del síndrome de Ehlers Danlos Clinical. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, *21*(4), 571-597.

Ritelli, M., Cinquina, V., Venturini, M., Pezzaioli, L., Formenti, A. M., Chiarelli, N., & Colombi, M. (2019). Expanding the clinical and mutational spectrum of recessive AEBP1-related classical-like Ehlers-Danlos syndrome. *Genes*, *10*(2), 1-14. <https://doi.org/10.3390/genes10020135>

Rollett, R., Bramhall, R. J., Khan, M. A. A., & Riaz, M. (2016). Facelift for an ehlers-danlos syndrome patient: A case report. *Aesthetic Surgery Journal*, *36*(3), 1-4. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv214>

Rymen, D., Ritelli, M., Zoppi, N., Cinquina, V., Giunta, C., Rohrbach, M., & Colombi, M. (2019). Clinical and Molecular Characterization of Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome Due to a Novel TNXB Variant. *Genes*, *10*(11), 843.

Syx, D., Wandele, I., Rombaut, L., & Malfait, F. (2017). Hypermobility , the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35(107), 116-122.

The Ehlers-Danlos Society. (2020). What are the Ehlers-Danlos Syndromes? | The Ehlers Danlos Society. Recuperado 19 de enero de 2020, de <https://www.ehlers-danlos.com/what-is-eds/>

Thomas, W., & Gaik, C. (2019). Recomendaciones para la anestesia de pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos. Recuperado 12 de enero de 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02165085>

Topics, H. (2015). Trastornos hereditarios del tejido conectivo. Recuperado 12 de enero de 2020, de <https://niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/trastornos-hereditarios-del-tejido-conectivo>

Urrutia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

Xu, X., Wang, Z., & Zan, T. (2019). A case of Ehlers-Danlos syndrome presenting with widened atrophic scars of forehead, elbow, knee, and pretibial area: A case report. *Medicine*, 98(37), 5-8. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017138>

Zhou, Z., Rewari, A., & Shanthanna, H. (2018). Management of chronic pain in Ehlers-Danlos syndrome: Two case reports and a review of literature. *Medicine*, 97(45), 1-8. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013115>

8. ANEXOS

8.1 Proceso de búsqueda en PubMed: Fase I y II

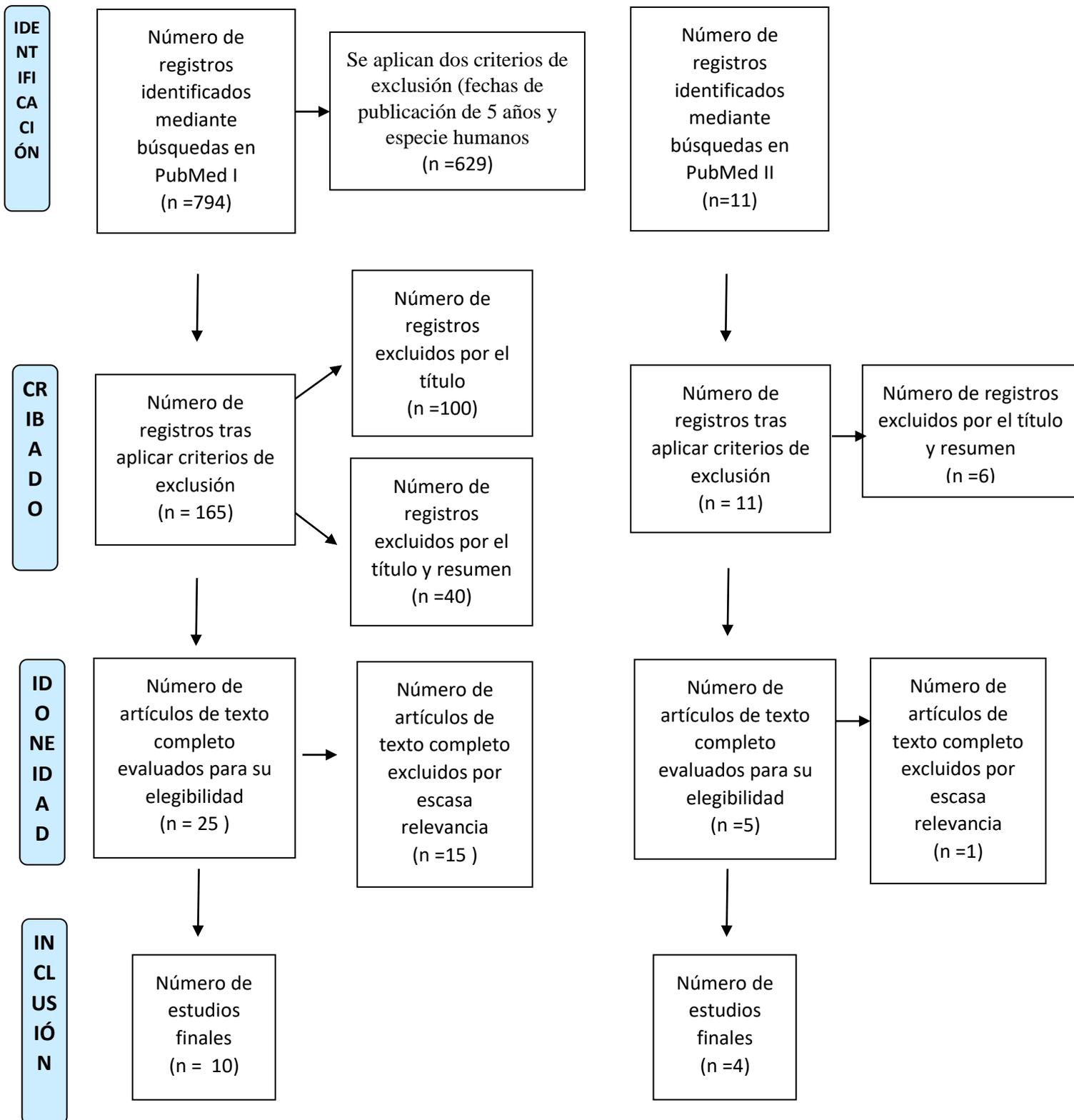


Figura 2: Anexo 1

8.2 Proceso de búsqueda en Google Scholar

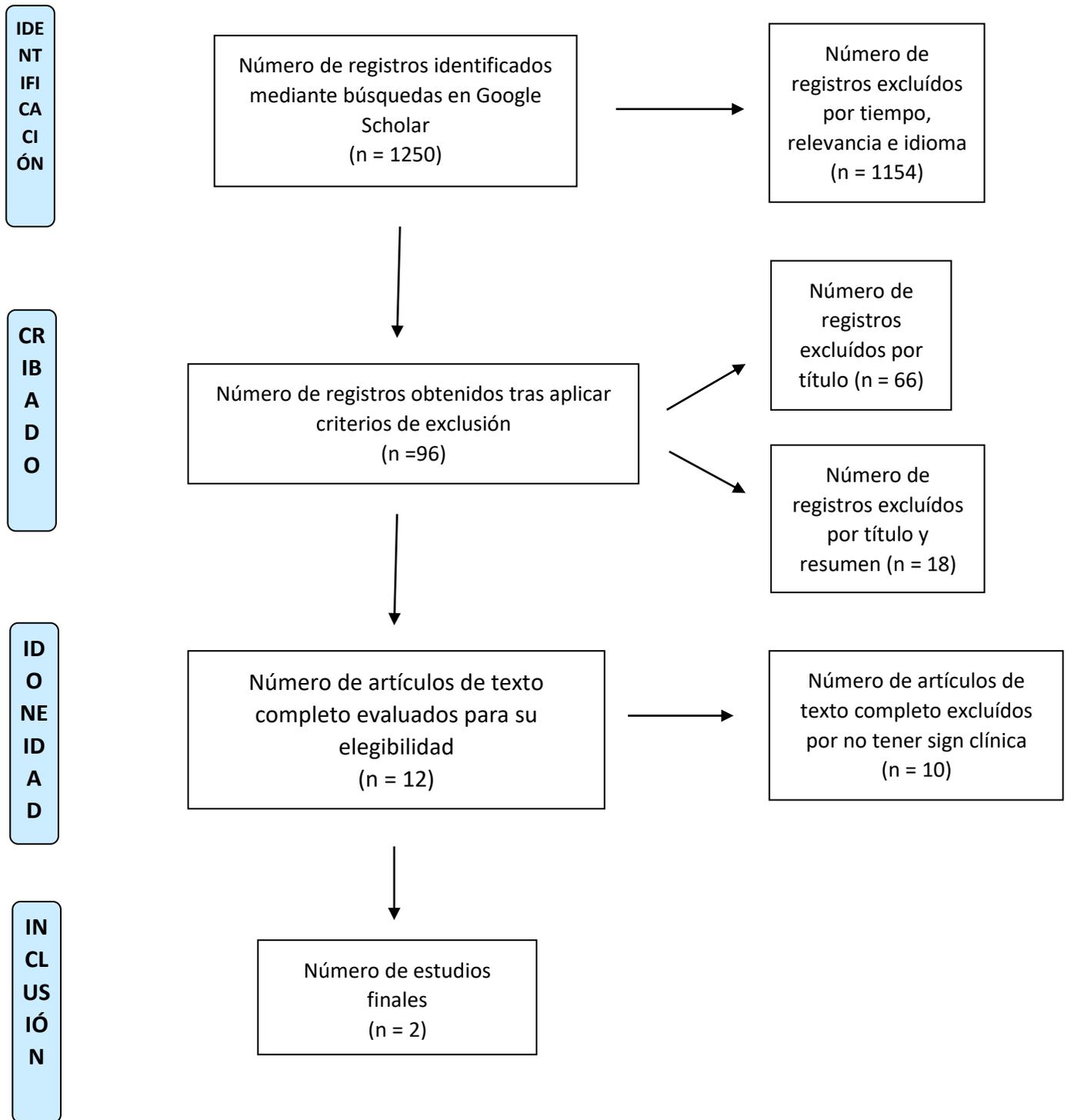


Figura 3: Anexo 2

8.3 Proceso de búsqueda en Medline Plus

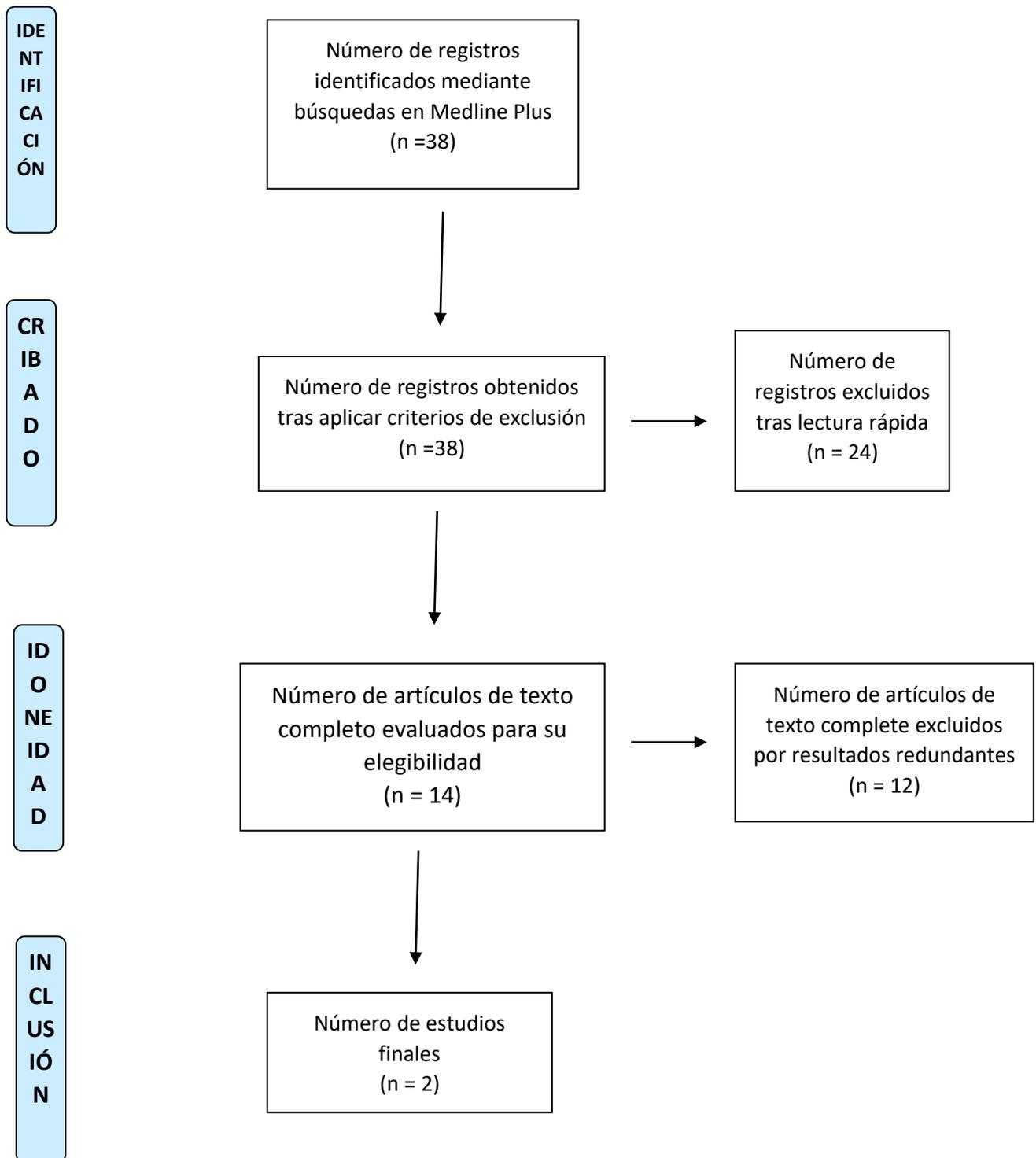


Figura 4: Anexo 3

8.4 Inclusión total de los artículos

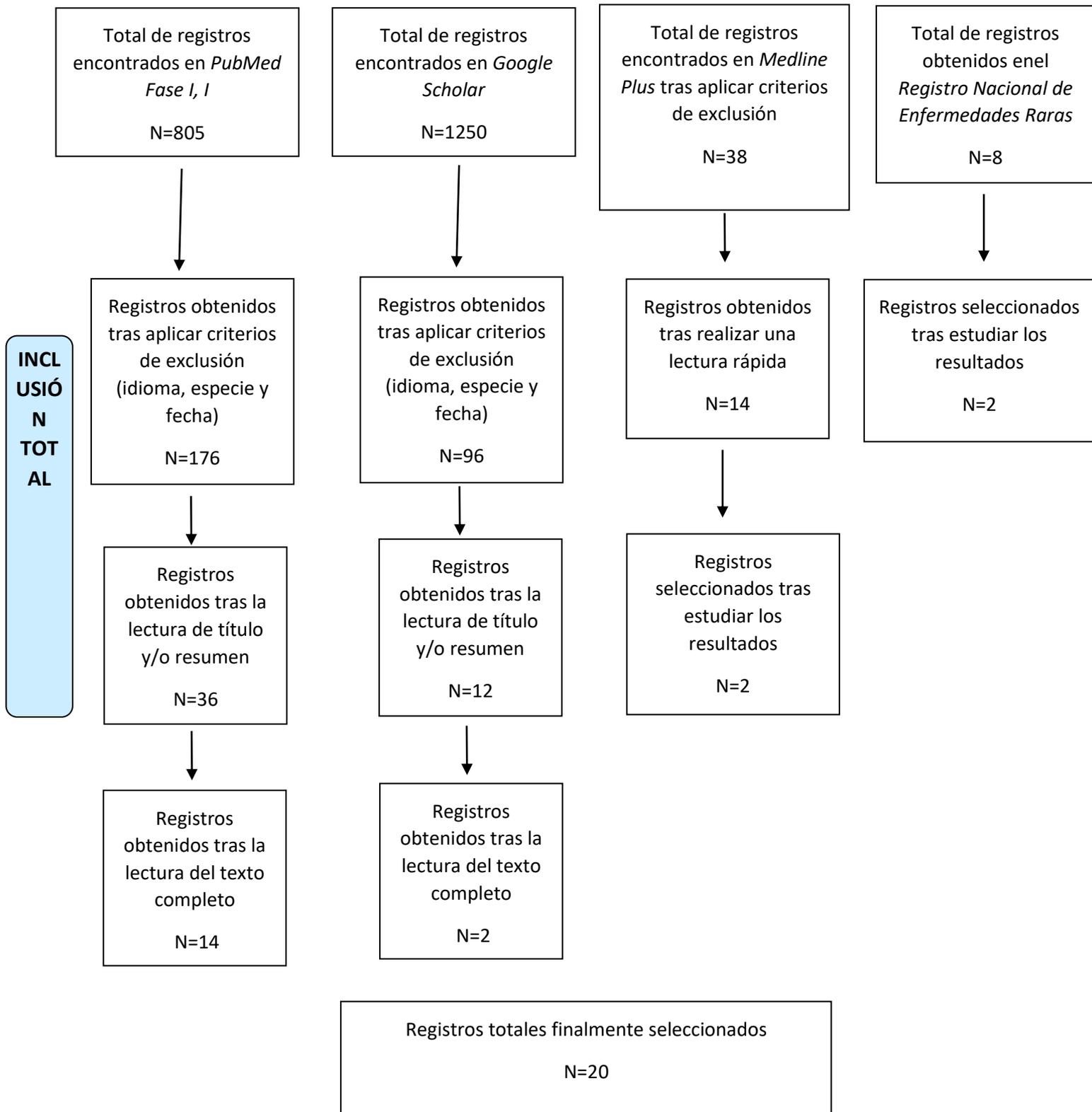


Figura 5: Anexo 4