



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional “La Raza”  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**

**“Manejo del Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis  
Epidérmica Tóxica con aloinjertos de queratinocitos cultivados  
para acelerar el proceso de re-epitelización”**

**TESIS**

**Para obtener el grado de especialistas en  
CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA**

**Presentan**

**Dr. Aguilar Ríos Enzo Gerardo  
Dr. Muñoz Córdova Luis Guillermo  
Dr. Sánchez Rodríguez Israel  
Dra. Woolf Téllez Stephanny Vanestty**

**Asesores**

**Dr. Cruz Segura Alejandro  
Dr. Massé Sánchez Alfonso**



**Ciudad de México, febrero de 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Hoja de Autorización**

**Dr. Alejandro Cruz Segura**

Profesor Titular del Curso Universitario de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dr. Alejandro Cruz Segura**

**Asesor de tesis**

Profesor Titular del Curso Universitario de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dr. Alfonso Massé Sánchez**

**Asesor de tesis**

Especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva Pediátrica.

UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dr. Aguilar Ríos Enzo Gerardo**

Residente de cuarto año de Cirugía Plástica y Reconstructiva

UMAЕ, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dr. Muñoz Córdova Luis Guillermo**

Residente de cuarto año de Cirugía Plástica y Reconstructiva  
UMAЕ, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dr. Dr. Israel Sánchez Rodríguez**

Residente de cuarto año de Cirugía Plástica y Reconstructiva  
UMAЕ, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dra. Woolf Téllez Stephanny Vanesty**

Residente de cuarto año de Cirugía Plástica y Reconstructiva  
UMAЕ, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Número de registro de Protocolo:

R-2020-3501-130

## ÍNDICE

RESUMEN .....	5
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
Historia.....	13
Epidemiología.....	14
Factores de riesgo.....	15
Etiología.....	15
Fisiopatología .....	17
Manifestaciones clínicas.....	20
Diagnóstico.....	23
Diagnóstico diferencial.....	24
Tratamiento.....	26
QUERATINOCITOS DE EPIDERMIS HUMANA CULTIVADA IN VITRO.....	28
Proceso de cultivo de queratinocitos humanos .....	28
Proceso de regeneración epidérmica con aloinjertos de epidermis cultivada....	33
Aplicaciones clínicas de cultivos de epidermis .....	36
MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
Descripción del estudio.....	41
Análisis estadístico .....	43
RESULTADOS.....	44
DISCUSIÓN .....	54
CONCLUSIONES.....	59
BIBLIOGRAFÍA .....	60
ANEXOS .....	64

## RESUMEN

### **Manejo del Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica con Aloinjertos de Queratinocitos Cultivados para acelerar el proceso de re-epitelización**

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, transversal, comparativo, observacional descriptivo. Objetivo: Estimar la diferencia en la mortalidad, tiempo de re-epitelización y días de estancia en unidad de cuidados intensivos de pacientes pediátricos con Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica tratados con aloinjertos de queratinocitos comparado con aquellos que fueron manejados con tratamiento convencional. Análisis estadístico: Medidas de tendencia central y dispersión. Pruebas de normalidad: Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, variables categóricas:  $\chi^2$ , variables con distribución normal: t para grupos independientes, U de Mann-Whitney con distribución libre.

**Resultados:** Media de edad fue 8.21( $\pm$ 4.54) años, 57.9% femeninos y 42.1% masculinos. 36.8% presentaron lesiones en cara, tronco anterior, tronco posterior y cara anterior y posterior de extremidades, 42.1 % tenían Epilepsia, 36.8 % estuvo asociado a Lamotrigina. La mortalidad fue de 0.09% (tratamiento convencional) y de 0 % (tratamiento con aloinjertos). La media de días de estancia en UCIP fue 18.8( $\pm$  6.1) días (tratamiento convencional) y de 11.50( $\pm$ 4.5) días (tratamiento con aloinjertos) ( $p=0.040$ ), La media de días de re-epitelización, fue 16.87 días (tratamiento convencional) y 7 días (tratamiento con aloinjertos) ( $p=0.001$ ). Existe diferencia significativa en Choque hipovolémico ( $p=0.033$ ), infecciones cutáneas ( $p=0.026$ ), Desequilibrio hidroelectrolítico ( $p=0.018$ ) y Choque séptico ( $p=0.026$ ).

**Conclusiones:** Los Aloinjertos de queratinocitos en pacientes pediátricos con Necrólisis Epidérmica Tóxica, reduce días de re-epitelización y estancia en la unidad de cuidados intensivos, comparado con el tratamiento convencional.

**Palabras Clave:** “Síndrome de Stevens Johnson”, “Necrólisis Epidérmica Tóxica”, “Pediátricos”, “Aloinjertos”, “Queratinocitos Epidérmicos Humanos Cultivados” y “Tratamiento de quemaduras con Aloinjertos”.

## ABSTRACT

### **Management of Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Cultured Keratinocyte Allografts to accelerate the re-epithelialization process**

**Material and methods:** Retrospective, cross-sectional, comparative, descriptive observational study. Objective: To estimate the difference in mortality, re-epithelialization time and days of stay in the intensive care unit of pediatric patients with Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis treated with keratinocyte allografts compared to those who were managed with conventional treatment. Statistical analysis: Measures of central tendency and dispersion. Normality tests: Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk, categorical variables: Chi<sup>2</sup>, variables with normal distribution: t for independent groups, Mann-Whitney U with free distribution.

**Results:** Average age was 8.21(±4.54) years, 57.9% female and 42.1% male. 36.8% had lesions on the face, anterior trunk, posterior trunk, and anterior and posterior limbs, 42.1% had epilepsy, 36.8% were associated with Lamotrigine. Mortality was 0.09% (conventional treatment) and 0% (allograft treatment). The mean days of stay in the PICU was 18.8(± 6.1) days (conventional treatment) and 11.50(± 4.5) days (treatment with allografts) (p = 0.040). The mean days of re-epithelialization was 16.87 days (conventional treatment) and 7.00 days (treatment with allografts) (p = 0.001). There is a significant difference in hypovolemic shock (p = 0.033), skin infections (p = 0.026), water and electrolyte imbalance (p = 0.018) and septic shock (p = 0.026).

**Conclusions:** Keratinocyte Allografts in pediatric patients with Toxic Epidermal Necrolysis, reduce days of re-epithelialization and stay in the intensive care unit, compared to conventional treatment.

**Key Words:** “Stevens Johnson Syndrome” “Toxic Epidermal Necrolysis” “Pediatric”, “Allograft” “Human Cultured epidermal Keratinocytes” and “Allograft Burn Treatment”.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**AINES:** Antinflamatorios no esteroideos  
**ALDEN:** Algoritmo para la evaluación de la causalidad del fármaco en el síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica  
**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero  
**Cinvestav:** Centro de Investigación y Estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional  
**CEBM:** Centre for evidence Based medicine  
**CMN:** Centro médico nacional  
**CSIM:** Complejo de señalización que induce la muerte  
**CTFPHC:** Canadian Task Force on Preventive Health Care  
**CYP2C9 \* 3:** Citocromo P2C9 \* 3  
**DEIH:** Días de estancia intrahospitalaria  
**DEUTIP:** Días de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica  
**EDTA:** Ácido de etilen-diamino-tetra-acético  
**EE UU:** Estados Unidos  
**EGF:** Factor de crecimiento epidérmico  
**EM:** Eritema multiforme  
**FGE:** Factor de crecimiento epidérmico  
**HEPES:** N-(2-hidroxietil) piperazina-N'-(ácido 2-etanosulfónico)  
**HLA:** Sistema Antígeno Leucocitario Humano  
**HMBG1:** High Mobility Group Box1 Protein  
**IgIV:** Inmunoglobulina intravenosa  
**IMC:** Índice de masa corporal  
**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social  
**IPN:** Instituto Politécnico Nacional  
**LES:** Lupus Eritematoso Sistémico  
**M:** Megas  
**mM:** Micro megas  
**NET:** Necrólisis Epidérmica tóxica  
**NHMRC:** National Health and Medical Research Council  
**NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence  
**OR:** Odds Ratio  
**PBS:** Solución salina tamponada con fosfato  
**S.A. de C.V:** Sociedad Anónima de Capital Variable  
**SCA:** Superficie corporal afectada  
**SDS:** Dodecilsulfato sódico  
**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
**SSJ:** Síndrome de Stevens-Johnson  
**TGF $\alpha$ :** Factor de Crecimiento Transformador alfa  
**TGF $\beta$ :** Factor de Crecimiento Transformador beta  
**TMP / SMX:** Trimetoprima/sulfametoxazol  
**UCIP:** Unidad de cuidados intensivos pediátricos  
**VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana

## INTRODUCCIÓN

Se realizó la revisión sistemática acerca del tema: “Tratamiento de pacientes con Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica con aloinjertos de queratinocitos cultivados”, para saber si esta modalidad de tratamiento acelera el proceso de epitelización, disminuye los días de estancia en unidad de cuidados intensivos y con ello la morbimortalidad de los pacientes con este padecimiento.

Se utilizaron las bases de datos de PubMed, ClinicalKey y Google Academic, así mismo se realizó la búsqueda de la literatura Gris, cuyos artículos fueron proporcionados por los profesores que colaboraron en la elaboración de este trabajo, así como por Bioskinco S. A. de C. V. Se incluyeron los artículos que se publicaron en el periodo comprendido entre 1947 y 2020, se incluyeron artículos en español e inglés, utilizando las palabras clave “Stevens Johnson Syndrome” “Toxic Epidermal Necrolysis” “Pediatric”, “Allograft” “Human Cultured epidermal Keratinocytes”, “Aloinjertos de queratinocitos cultivados”, y “Allograft Burn Treatment”. Como criterios de inclusión, se seleccionaron ensayos clínicos, estudios descriptivos, casos y controles, revisiones bibliográficas y reportes de casos.

La estructuración de la información se separó en 2 secciones, la correspondiente a la descripción general del Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica y sección dedicada la descripción de los aloinjertos de queratinocitos cultivados.

Para integrar la información de la sección correspondiente a la descripción general del Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, utilizamos los términos Mesh: “Stevens Johnson Syndrome” “Toxic Epidermal Necrolysis” y “Pediatric”. La construcción de la búsqueda se realizó tomando en cuenta: clasificación, diagnóstico, epidemiología, etiología, fisiopatología, estadísticas, datos numéricos y terapia, obteniendo un total de 664 artículos; tras la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos encontrados, se eliminaron los duplicados y los que no se correspondieron con el objeto de nuestra revisión. Se incluyeron en el presente trabajo un total de 27 artículos de literatura extranjera y 1 de literatura mexicana, así como 1 Guía de Práctica Clínica mexicana (cuadro 1).

Para la sección de aloinjertos de queratinocitos cultivados, se utilizaron las palabras clave: “Allograft” “Human Cultured epidermal keratinocytes”, “Aloinjertos de queratinocitos cultivados”, “Allograft burn treatment”, encontrando 807 títulos. De estos, se incluyeron 13 artículos, seleccionándose 5 de literatura extranjera que incluyeron la información más completa acerca del origen, fisiología, mecanismo de acción y aplicaciones clínicas de los aloinjertos de queratinocitos cultivados y 8 de literatura mexicana, los cuales, además de cumplir con los criterios de inclusión, utilizaron los aloinjertos de queratinocitos cultivados como tratamiento en pacientes con características similares a los pacientes incluidos en el estudio (cuadro 2).

Cuadro 1. Artículos incluidos en la revisión sistemática de la literatura científica sobre “Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”.

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Hallazgos principales	Tamaño de Muestra	Nivel de Evidencia
Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: What do we know?	Tartarone Alfredo et al.	2010	Italia	Revisión bibliográfica	Manifestaciones clínicas de SSJ y NET	N/A	I (NHMRC)
Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis – an Australian analysis of treatment outcomes and mortality	Khoi Tran Alan et al.	2019	Australia	Reporte de casos	Epidemiología de SSJ y NET	42 pacientes	2c (CEBM)
Allopurinol – induced toxic epidermal necrolysis featuring almost 60% skin detachment	Wang Feifei et al.	2019	China	Reporte de caso	Manifestaciones clínicas de NET	1 paciente	1c (CEBM)
Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population	Alerhand Stephen et al.	2016	Estados Unidos	Revisión bibliográfica	Definición, manifestaciones clínicas y diagnóstico de SSJ, NET	N/A	III (CTFPHC)
Actualidades en farmacodermias severas: Síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Martínez-Cabriales, Sylvia Aidé et al.	2014	México	Revisión bibliográfica	Manifestaciones clínicas e historia de SSJ y NET	N/A	I (NHRMC)
Toxic Epidermal necrolysis and Stevens – Johnson syndrome: A review.	Gerull, Roland et al.	2011	Alemania	Revisión bibliográfica	Historia de SSJ y NET	N/A	I (NHRMC)
Stevens-Johnson syndrome, a variation of erythema multiforme exsudativum (Hebra) a report of two cases.	Wentz Henry	1946	Estados Unidos	Reporte de casos	Historia de SSJ y NET	2 pacientes	III CTFPHC
Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study	Carrasquillo Oswald Y.	2019	Puerto Rico	Revisión retrospectiva de casos	Epidemiología mundial de SSJ y NET	30 pacientes	1c (CEBM)
Current Perspectives on Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis	Lerch Marianne et al.	2017	Suiza	Revisión bibliográfica	Epidemiología y manifestaciones dermatológicas de SSJ y NET	N/A	1a (CEBM)
Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States of America.	Hsu Derek Y. et al.	2016	Estados Unidos	Revisión retrospectiva de casos	Epidemiología mundial de SSJ y NET	N/A	1c (CEBM)
A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan.	Kinoshita Yuri	2016	Japón	Revisión bibliográfica	Epidemiología mundial de SSJ y NET	N/A	1a (CEBM)
Pediatric Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the United States	Hsu Derek	2016	Estados Unidos	Estudio transversal	Comorbilidades, predictores de mortalidad de SSJ y NET	1579 pacientes SSJ 251 pacientes SSJ-NET 129 pacientes NET	1c (CEBM)
Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis: An Institutional Review of Patients Admitted to an Intensive Care Unit	Hamilton Gavin M. et al	2013	Canadá	Revisión retrospectiva de casos	Factores de riesgo para SSJ y NET	10 pacientes	1c (CEBM)
Improving mortality outcomes of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A regional burns centre experience	Nizamoglu M. et al	2017	Inglaterra	Revisión retrospectiva	Descripción de la evolución de pacientes con SSJ y NET en unidad de quemados	32 pacientes NET 10 pacientes SSJ/NET	1a (CEBM)
Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management.	Mockenhaupt Maja.	2014	Alemania	Revisión bibliográfica	Morbilidad y mortalidad de SSJ y NET	N/A	2b (CEBM)
Combination therapy of Ipilimumab and Nivolumab-associated Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in a Patient With Metastatic Melanoma: A Case Report and Literature Review.	Logan, Ian T. et al.	2019	Inglaterra	Reporte de caso y revisión de literatura	Tratamiento para SSJ y NET	1 paciente	1a (CEBM)
Retrospective review of drug induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution.	Sibbald, Cathryn et al.	2020	Canadá	Revisión retrospectiva	Factores desencadenantes de SSJ y NET	16 pacientes	III-2 (NHMRC)

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Hallazgos principales	Tamaño de Muestra	Nivel de Evidencia
<b>Recurrent fatal drug- induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative B-lactam cross-reactivity: Case report and scrutiny of antibiotic imputability.</b>	Paquet, Philippe	2002	Bélgica	Reporte de casos	Factores desencadenantes de SSJ y NET	N/A	1a (CEBM)
<b>Erytema Multiforme, Stevens Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome in Patients Undergoing Radiation Therapy</b>	Vern Gross Tamara Z. et al.	2012	Estados Unidos	Revisión bibliográfica	Factores desencadenantes de SSJ y NET	151 pacientes	1a (CEBM)
<b>Burns</b>	Bull J. P.	1963	Inglaterra	Revisión bibliográfica	Histología de las quemaduras	N/A	III (CTFPHC)
<b>Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.</b>	Borchers, Andrea T. et al.	2008	Estados Unidos	Revisión bibliográfica	Fisiopatología de SSJ y NET	N/A	III (CTFPHC)
<b>Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology.</b>	Nikoletta, Nagy et al.	2010	Inglaterra	Revisión bibliográfica	Fisiopatología de SSJ y NET	N/A	III (CTFPHC)
<b>Association of CYP2C9*3 with phenytoin- induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic Review and meta-analysis</b>	Wu X et al.	2017	China	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis	Fisiopatología de SSJ y NET	117 pacientes	II-2 (CTFPHC)
<b>Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.</b>	Yasuyuki Fujita et al	2011	Japón	Casos y controles	Diagnóstico de SSJ y NET	5 pacientes SSJ-NET 24 casos Farmacodermia	II-C (NICE)
<b>Toxic Epidermal Necrolysis – management issues and treatment options</b>	Widgerow Alan	2011	Estados Unidos	Revisión bibliográfica	Patogenia de SSJ y NET	11 pacientes NET 1 paciente SSJ-NET	III (CTFPHC)
<b>Treatment of Extensive Toxic Epidermal Necrolysis in Children</b>	Spies Marcus et al	2001	Estados Unidos	Revisión retrospectiva	Tratamiento	15 pacientes	II-3 (CTFPHC)
<b>Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine</b>	Kirchhof, Mark G. et al	2014	Canadá	Revisión retrospectiva	Tratamiento de SSJ y NET	28 pacientes SSJ 19 pacientes SSJ-NET 17 pacientes NET	II-3 (CTFPHC)
<b>Pediatric Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis Halted by Etanercept</b>	Gavigan Geneviève M. et al	2018	Canadá	Reporte de casos	Tratamiento de SSJ y NET	N/A	III (CTFPHC)

CEBM: Centre for evidence Based medicine; CTFPHC: Canadian Task Force on Preventive Health Care; NHMRC: National Health and Medical Research Council; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Cuadro 2. Artículos incluidos en la revisión sistemática de la literatura científica sobre “Aloinjertos de queratinocitos cultivados”.

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Hallazgos principales	Tamaño de Muestra	Nivel de Evidencia
<b>Serial Cultivation of Strains of Human Epidermal Keratinocytes: the Formation of Keratinizing Colonies from Single Cells</b>	Rheinwald James G. et al	1975	Estados Unidos	Experimental	Proceso de cultivo de aloinjertos de queratinocitos, historia, desarrollo.	N/A	II-1 (CTFPHC)
<b>Cultured Cells for the Treatment of Disease</b>	Green Howard	1991	Estados Unidos	Revisión bibliográfica	Proceso de cultivo de aloinjertos de queratinocitos, historia, desarrollo.	N/A	III (CTFPHC)
<b>Long-Term survival and immunological tolerance of human epidermal allografts produced in culture</b>	Thivolet Jean et al	1985	Francia	Protocolo experimental	Inmunología en aloinjertos de piel cultivada	6 pacientes	II-2 (CTFPHC)
<b>Aloinjertos en epidermis cultivada para áreas donadoras de piel y lesiones de espesor total en pacientes politraumatizados</b>	Cienfuegos Monroy Ricardo et al	2003	México	Ensayo clínico controlado, comparativo y aleatorizado	Ventajas del uso de aloinjertos de epidermis humana cultivada in vitro en el tratamiento de áreas cruentas por trauma.	4 pacientes	II-2 (CTFPHC)
<b>Use of cultured human epidermal keratinocytes for allografting burns and conditions for temporary banking of the cultured allografts</b>	Bolívar Flores J. et al	1990	México	Reporte de casos	Aplicaciones clínicas de aloinjertos de queratinocitos cultivados y beneficios	5 pacientes	III (CTFPHC)
<b>La epidermis humana cultivada in vitro acelera la reparación tisular de heridas de profundidad total en ratones NMR1, al inducir la producción de factores de crecimiento y componentes de matriz extracelular</b>	Tamariz E, et al	1999	México	Experimental	Células epidérmicas cultivadas y su papel en acelerar la reparación tisular	6 ratones por cada tiempo de tratamiento	II-3 (CTFPHC)
<b>Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells</b>	O'Connor Nicholas E. et al	1981	Estados Unidos	Longitudinal, observacional	Primeras aplicaciones de aloinjertos de epidermis cultivada en pacientes quemados	2 pacientes	1+ B (SIGN)
<b>Controlled Clinical Study of Skin Donor Sites and Deep Partial-Thickness Burns Treated with Cultured Epidermal Allografts</b>	Rivas Torres María Teresa et al	1996	México	Casos y controles	Uso de primeros cultivos de queratinocitos epidérmicos en México	20 pacientes: 10 donadores y 10 con quemaduras de espesor parcial profundo	1 + A (SIGN)
<b>Combined Use of Allograft and Autograft Epidermal Cultures in Therapy of Burns</b>	Núñez Gutiérrez Héctor et al	1996	México	Casos y controles	Aplicaciones clínicas de aloinjertos de queratinocitos cultivados y opciones de tratamiento combinado	32 pacientes	1+A(SIGN)
<b>Tratamiento de quemaduras masivas con autoinjertos mallados y aloinjertos de epidermis humana cultivada in vitro</b>	Cuenca-Pardo, Jesús. et al	1999	México	Reporte de caso	Aplicaciones clínicas de aloinjertos de queratinocitos cultivados	N/A	II-3 (CTFPHC)
<b>Tratamiento de quemaduras de espesor total mediante autoinjertos mallados cubiertos con aloinjertos criopreservados de epidermis humana cultivada in vitro</b>	Sosa Serrano De Jesús Arturo Felipe et al	1999	México	Reporte de caso	Aplicaciones clínicas de aloinjertos de queratinocitos cultivados y opciones de tratamiento combinado	N/A	III (CTFPHC)
<b>Skin tissue regeneration for burn injury</b>	Shpichka Anastasia et al	2019	Rusia	Revisión bibliográfica	Uso de aloinjertos de piel cultivada en población mundial.	N/A	2++ B (SIGN)
<b>Frozen Human Epidermal Allogeneic Cultures Promote Rapid Healing of Facial Dermabrasion Wounds</b>	Arámbula Á Héctor et al	1999	México	Ensayo clínico controlado, aleatorizado y en paralelo	Aplicaciones clínicas y beneficios de os aloinjertos de queratinocitos cultivados	10 pacientes	1+ A (SIGN)

CEBM: Centre for evidence Based medicine; CTFPHC: Canadian Task Force on Preventive Health Care; NHMRC: National Health and Medical Research Council; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), representan un grupo de reacciones raras de la piel mediadas por células inducidas por medicamentos, también llamadas farmacodermias severas que son potencialmente fatales, las cuales se caracterizan por afectar la unión dermo-epidérmica, trayendo como manifestaciones clínicas: erupción cutánea eritematosa, formación de ampollas purpúricas y desprendimiento epidérmico variable (1,2,3,4,5).

El síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica difieren según la superficie corporal afectada (<10 % en SSJ, 10-30% SSJ/NET y 30 % o más en NET) (4).

## **Historia**

Muchos autores consideran que las primeras publicaciones de lo que hoy reconocemos como SSJ fue descrita por Von Hebra en 1860 (6), sin embargo, Alibert y Bazini fueron los primeros en notar una erupción cutánea similar al eritema en asociación con conjuntivitis y estomatitis en 1822. (7) En 1922, Stevens y Johnson describieron dos casos de niños con fiebre, estomatitis severa, afección ocular grave y erupción cutánea diseminada con máculas eritematosas, a veces con un centro necrótico y se reconocieron con el nombre de SSJ (5). En 1956, Lyell informó cuatro pacientes que presentaron erupciones cutáneas de aspecto escaldado después de la ingestión de medicamentos, otros por infección por estafilococos o de etiología indeterminada al cual llamó NET; debido a que se creía que los síntomas eran causados por una toxina, posteriormente se identificó la asociación con el uso de medicamentos. Utilizando el término necrólisis para nombrar a la necrosis de la epidermis observada a nivel histopatológico (5,6).

## Epidemiología

La incidencia anual del SSJ es de 1.2-6 casos por millón de habitantes y la de NET de 0.4-2 casos por millón de habitante (5,8). En pacientes que ingieren medicamentos la incidencia aumenta a 1.8 casos por millón de personas para SSJ y a 9.0 casos por millón para NET y en pacientes hospitalizados se calcula una incidencia de 8.61 a 9.69 para SSJ, 1.46 a 1.84 para SSJ/NET y 1.58 a 2.26 para NET en población adulta (9) (10).

En un estudio europeo, basado en la población (Alemania Occidental y Berlín) se reportó una incidencia de 1.89 casos por millón de habitantes; en el Norte de Italia fue de 1,4 casos por millón de habitantes. En un estudio epidemiológico en el Reino Unido la incidencia general fue de 5,76 casos por millón de personas de SSJ / NET. En Corea del Sur se identificó una tasa de incidencia calculada por millón de habitantes de 3.96 a 5.0 para SSJ y de 0.94 a 1.54 casos de NET (9).

En Japón la incidencia es de 0.28 a 0.52 casos por millón de habitantes y la tasa de mortalidad oscila entre 6.2 y 32 %, siendo de 14.3 % la más recientemente reportada (11).

La tasa de mortalidad es del 4.8 % para SSJ, 19.4 % para SSJ/NET y 14.8 % para NET, siendo los predictores de mortalidad más frecuentes, la edad (1 a 10 años y mayores de 70 años) y las comorbilidades preexistentes como neoplasia hematológica, neumonía, tuberculosis, insuficiencia renal, infección por VIH, la coinfección VIH / Tuberculosis y la septicemia OR=30.45 IC 95% (7.91-117.19) (9) (10) (12).

En población pediátrica en EE UU la incidencia del SSJ es de 5.3, para SSJ / NET de 0.8 y para NET de 0.4 casos por millón de población adaptada a la edad (9) (10). La mortalidad en niños con SSJ se reporta en 0%, en SSJ / NET del 4.0% y en NET del 16.0%, (12) siendo la septicemia, superficie corporal afectada mayor de 30%, infección bacteriana, epilepsia y la insuficiencia renal, los factores de riesgo de mortalidad en este grupo (10).

Los días de estancia hospitalaria promedio reportada en la literatura en pacientes con SSJ/NET y NET es de 32.2 días (13), 27 días en algunas unidades de

quemados (rango de 1-144 días) (14), y de 10.8 días en unidad de cuidados intensivos (13).

## **Factores de riesgo**

De acuerdo con los reportes, los factores de riesgo que se han documentado para desarrollar SSJ y NET son: Edad mayor a 70 años, exposición a lamotrigina (0.04%), comorbilidades como LES la cual se asoció con un índice de probabilidades de 16.0, enfermedad renal aguda (OR 6.0), sin embargo, en este grupo de pacientes cuando se asocia la ingesta de alopurinol, el riesgo de desarrollar SSJ / NET es mayor en los primeros 84 días (OR de 20.48), neoplasias malignas activas (OR de 2.01) siendo los de mayor riesgo el cáncer óseo y el cáncer de ovario (OR 9.66), seguido de neoplasias hematológicas (OR 9.46) y en menor medida, el cáncer de sistema nervioso y cáncer del tracto respiratorio con un OR de 2.86 y 2.67 respectivamente (9).

Otro factor de riesgo independiente es la infección por VIH, la cual aumenta 100 veces el riesgo de desarrollar SSJ y NET, siendo la trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) el fármaco inductor más frecuente en este grupo de pacientes (9).

## **Etiología**

Aunque los fármacos son los factores etiológicos en el 75%-94% de los casos de SSJ / NET, las infecciones del tracto respiratorio superior, así como las enfermedades similares a la influenza, también son factores etiológicos (6) (15).

Los medicamentos en donde se han observado altos riesgos relativos son: Neviparina, lamotrigina, trimetoprima/sulfametoxazol, clormezanona, sulfonamidas (especialmente cotrimoxazol), cefalosporinas, quinolonas, aminopenicilinas, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, alopurinol, lamotrigina, sertralina, paracetamol, AINES derivados del oxicam, corticoesteroides, tramadol, pantoprazol, algunos anticuerpos monoclonales como el ipilimumab y nivolumab (1) (15) (16).

En niños los medicamentos antiepilépticos son los más frecuentemente asociados (60%) (13), sin embargo, la amoxicilina, la trimetoprima/sulfametoxazol, las sulfonamidas, el fenobarbital, la lamotrigina y la carbamazepina también se encuentra fuertemente asociados con SSJ y con NET (6) (17).

Se han reportado casos de NET recurrente fatal debido a reacciones cruzadas de ciertos medicamentos, algunos con mayor potencial de desarrollarlo son los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y cefalosporinas. De manera similar puede ocurrir reacción cruzada y recurrencia de la enfermedad después de la administración de fármacos antiepilépticos de óxido de arieno (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, etc.) y la aplicación de otros antiepilépticos (ácido valproico, levetiracetam, etc.) (5) (6) (18).

Los factores infecciosos asociados con SSJ / NET incluyen las infecciones asociadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del herpes, infección por *Mycoplasma Pneumoniae*, infección por el virus de la Hepatitis A, *Citomegalovirus* y *Dengue* (5) (6).

Las afecciones no infecciosas asociados con SSJ y NET incluyen la radioterapia, LES y enfermedad vascular del colágeno (6) (19).

Cuando se presenta un nuevo caso de SSJ, SSJ/NET o NET, es importante que se lleve a cabo una adecuada evaluación de la causalidad de los eventos adversos, ya que los pacientes con SSJ y NET informan cierta ingesta de medicamentos. Sin embargo, es poco probable que los medicamentos tomados durante años y otros tomados simultáneamente en el momento del inicio de la reacción sean la causa. Si bien, el SSJ o NET pueden atribuirse a un fármaco o a un proceso infeccioso, a veces se confunde con el hecho de que muchos pacientes con infecciones agudas que preceden inmediatamente a su reacción cutánea grave también tomaron antibióticos, analgésicos y / o antipiréticos; a menudo es difícil determinar si los síntomas (es decir, dolor oronasal e inyección conjuntival), son signos de una infección respiratoria aguda o la aparición de SSJ (1) (15).

Hasta la fecha no se ha aclarado la posible interacción de infección y medicación ni el papel de las interacciones farmacológicas en SSJ / NET, además, no existe una

prueba confiable in vitro o in vivo para determinar el vínculo entre un fármaco específico y una reacción cutánea adversa grave en un caso individual. La detección del fármaco culpable se basa principalmente en la historia, específicamente el intervalo de tiempo entre el comienzo del consumo de drogas y el inicio de la reacción adversa. Por lo tanto, para poder evaluar la causalidad, se ha creado el algoritmo para la evaluación de causalidad en SSJ / NET llamado ALDEN (algoritmo para la evaluación de la causalidad del fármaco en el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica), para proporcionar un enfoque estructurado para determinar el fármaco inductor. Este incluye los hallazgos de estudios epidemiológicos, incluidos 2 estudios multinacionales de casos y controles que proporcionan estimaciones de riesgo para los medicamentos que inducen SSJ / NET (15).

### **Fisiopatología**

A pesar de que no está bien claro el proceso fisiopatológico del SST y la NET, muchos autores consideran que se trata de una respuesta inmune específica a uno o más medicamentos que constituyen una forma de hipersensibilidad de tipo retardado. La reacción de la piel no depende de la dosis y el tiempo de aparición de los síntomas es más corto cuando la exposición al medicamento es subsecuente (1).

Otra indicación de que el SSJ y la NET están inmunomediados es la presencia de células T activadas en la piel dañada (células T CD4 + en la dermis y células T CD8 + en la epidermis) cuando se realizaron pruebas por inmunohistoquímica (1).

La necrosis epidérmica generalizada por apoptosis de queratinocitos sigue siendo la marca que distingue al SSJ y a la NET. La destrucción de las células epidérmicas tiene gran similitud con los cambios histopatológicos en las quemaduras de espesor parcial, donde solo se dañan las capas externas de la epidermis (20).

Hay dos caminos que conducen a la muerte celular apoptótica, la ligadura de Fas por su ligando FasL y la liberación de perforinas / granzima B. Fas juega un papel importante en la homeóstasis de la piel y se expresa en queratinocitos normales.

En los queratinocitos en reposo, el FasL(CD95) se mantiene inactivo a través de su localización intracelular. En pacientes con SSJ / NET presentan una fuerte expresión de FasL en los queratinocitos en muestras de biopsia; así mismo, los linfocitos infiltrantes de la piel se tiñen positivamente para FasL, esto sugiere la posibilidad de que la apoptosis de los queratinocitos esta mediada por células T, a través de la ligadura de Fas en los queratinocitos por FasL (6) (21).

La expresión de ARNm (Ácido ribonucleico mensajero) de perforina y granzima B se encuentran elevados en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con SSJ y NET en comparación con pacientes sanos; estos niveles, se encuentran notablemente más altos en las células mononucleares del líquido de las ampollas en comparación con las células mononucleares de sangre periférica, lo que sugiere la producción local de ambos transcritos, por lo que la apoptosis de los queratinocitos se desencadena por linfocitos T citotóxicos específicos de fármacos que utilizan la vía de la perforina / granzima B (6) (21).

La perforina y granzima B son proteínas citolíticas que se encuentran en los gránulos liberados por los linfocitos T citotóxicos. La perforina fue la primera proteína citolítica de los lisosomas que se aisló. Se encuentra como un monómero soluble dentro de los gránulos y se libera por exocitosis. Una vez que la perforina está anclada a la membrana de la célula objetivo, se polimeriza y crea poros cilíndricos. Estos poros de perforina sirven como pasajes para otras moléculas líticas, incluidas las granzimas (22).

Las granzimas son proteínas de la familia de las serina-proteasas y tienen un alto potencial citolítico. Estas moléculas tienen la capacidad de inducir apoptosis a través de las vías dependientes e independientes de caspasa. La granzima B tiene la capacidad de activar directamente la vía de la caspasa-3, la cual promueve la fragmentación de ADN (Ácido desoxirribonucleico) y los componentes de la membrana celular, así mismo aumenta la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial y escinde Bid, un miembro de la familia Bcl-2; a su vez, Bid induce la liberación de citocromo C y otras moléculas apoptógenas de las mitocondrias, lo que desencadena la formación de apoptosomas, dando como resultado la apoptosis (22).

Otro elemento que juega un papel importante en la patogenia del SSJ y la NET es el factor de necrosis tumoral derivado de macrófagos y queratinocitos, el cual induce la apoptosis de células epidérmicas y atrae células efectoras citotóxicas. El receptor del factor de necrosis tumoral 1, después de la interacción con el factor de necrosis tumoral, sufre multimerización, recluta proteínas adaptadoras y forma complejos de señalización que inducen la muerte (CSIM), que conduce a la activación de la vía de la caspasa y la apoptosis (1) (22).

El metabolismo de los fármacos aún sigue siendo controvertida, sin embargo, estudios recientes han encontrado una fuerte asociación entre SSJ / NET inducida por fenitoína y CYP2C9 \* 3, enzima clave en el metabolismo de la fenitoína, las personas que portan variantes de CYP2C9 \* 3, tienen actividad metabólica reducida, por lo tanto, tasas de depuración más bajas de fenitoína, por lo que el metabolismo de los fármacos también puede jugar un papel importante en la fisiopatogenia del SSJ y la NET (23).

Los metabolitos de fármacos como las hidroxilaminas y los óxidos de areno derivados de sulfonamidas y anticonvulsivos aromáticos, se unen a los constituyentes celulares si no se desintoxican rápidamente con la epóxido-hidrolasa, actúan como haptenos y hacen que los queratinocitos sean antigénicos. Se cree que los metabolitos de fármacos antigénicos específicos se unen a algunos péptidos del epítipo intracelular en los queratinocitos humanos. Después del procesamiento celular, estos aductos forman antígenos presentadores de antígeno en la superficie de los queratinocitos con las principales moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad, dando como resultado el reconocimiento y activación de las células T CD8 +, las cuales se acumulan en la piel lesionada muy cerca de los queratinocitos, liberando los gránulos destructivos que causan la muerte de los queratinocitos. La exocitosis o desgranulación es la consecuencia de la movilización de los microtúbulos con la liberación de las moléculas líticas almacenadas que inducen la apoptosis de los queratinocitos (1) (22).

Otra hipótesis conocida como el concepto p-i (interacción farmacológica con los receptores inmunes), se basa en la interacción directa de fármacos con moléculas complejas de histocompatibilidad principales que desencadenan hipersensibilidad a

fármacos. Una alteración en el sistema de desintoxicación afecta principalmente al glutatión, el cual, es un antioxidante desintoxicante de metabolitos reactivos a fármacos en las farmacodermias. Sirve como sustrato para la isoenzima glutatión-S-transferasa P que se sobre expresa en la NET (1).

## **Manifestaciones clínicas**

El cuadro clínico típico del SSJ y la NET inicia generalmente entre los 7 y 21 días después del inicio del fármaco, si se trata de la primera exposición. Los casos en donde ya se tuvo una exposición previa, puede desarrollarse en horas (5).

Los síntomas que forman parte de la etapa prodrómica son malestar general, cefalea, escalofríos, mialgias, artralgias, disfagia, fotofobia, prurito conjuntival, fiebre, anorexia y rinorrea, síntomas similares a un cuadro de gripa por el virus de la influenza (4) (5).

En el 90 % de los pacientes, las manifestaciones cutáneas empiezan en las membranas mucosas de los ojos, boca, nariz y genitales entre el primero y tercer día después haber iniciado la etapa prodrómica y se manifiestan con la aparición de máculas no dolorosas planas, irregulares, evanescentes a la digitopresión, con centros purpúricos (necróticos en NET) que evolucionan a la formación de grandes vesículas, ampollas o eritema confluyente (figura 1) (3) (4) (5) (6).

El desprendimiento epidérmico se lleva a cabo de forma laminar y se presenta 3 a 5 días después de la aparición de las máculas, en esta fase, encontramos el signo de Nikolsky positivo (desplazamiento epidérmico en respuesta a una ligera presión), dejando grandes áreas desnudas de la piel, ocasionando dolor intenso, sangrado, pérdida masiva de líquidos y proteínas, desequilibrio electrolítico, hipotermia por pérdida de calor por evaporación, resistencia a la insulina y estado hipercatabólico. En casos severos puede evolucionar a shock hipovolémico con insuficiencia renal y disfunción orgánica múltiple e infecciones por *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomona Aureginosa*, lo que asemeja a un cuadro por quemaduras (1) (4) (6).



Figura 1. Manifestaciones cutáneas de SSJ y NET donde se observa eritema en las palmas, afección de mucosas de la región oral y genital y desprendimiento epidérmico (3).

Estas manifestaciones inician en la cara (sin afectar la piel cabelluda) y el tórax, posteriormente se extienden hacia afuera de forma simétrica. (Figura 2) Las porciones distales de los brazos y las piernas pueden estar relativamente libres, pero las palmas y las plantas pueden presentar los signos de forma más temprana (4) (6).

Los órganos y sistemas que se afectan pueden ser múltiples y variados. El sistema pulmonar puede cursar con cuadros de neumonía, neumonitis intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, de los cuales hasta el 25 % requerirá ventilación mecánica, aumentando significativamente la mortalidad. El sistema gastrointestinal puede evolucionar con diarrea, estomatitis melena, intususcepción del intestino delgado, úlceras del intestino delgado y perforación del colon. El sistema urogenital puede cursar con vulvovaginitis y uretritis (4).



Figura 2. Características clínicas en tórax del SSJ con evolución a NET. **A)** y **B)** múltiples máculas eritematosas confluentes evanescentes a la digitopresión. **C)-E)** múltiples áreas con pérdida de epidermis; la dermis eritematosa se observa brillante (5).

Las complicaciones oftalmológicas se pueden presentar en el 30 % de los pacientes adultos y niños sobrevivientes entre la segunda y sexta semana después de la exposición al fármaco. Las manifestaciones típicas van desde dolor, fotofobia, conjuntivitis aguda, edema palpebral, formación de costras, formación de membranas y pseudomembranas conjuntivales hasta erosiones corneales, escorrenría fórnix conjuntival, queratitis supurativa, endoftalmitis, úlceras corneales y en casos severos pérdida de la visión (1) (4).

El proceso de re-epitelización comienza 1 semana después del inicio del desprendimiento epidérmico y puede demorar hasta 3 semanas, aunque en niños, puede ser más rápido (4).

## Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico es fundamental conocer los fármacos que pueden desencadenar el SSJ y la NET, el médico tratante es responsable del reconocimiento temprano de la reacción y la suspensión inmediata de todos los medicamentos potencialmente responsables, especialmente aquellos que han sido administrados durante el primer mes antes de haber presentado la reacción (1).

El diagnóstico del SSJ y la NET se hace principalmente por la identificación de las manifestaciones clínicas, sin embargo, debe confirmarse mediante estudios de histopatología. La biopsia clásica muestra apoptosis de queratinocitos en las capas basales, vacuolización de la membrana basal (figura 3) y necrosis epidérmica con desprendimiento completo, en las cuales se observa infiltrado linfocítico acompañado de eosinófilos. El infiltrado en la epidermis es principalmente por CD8+ junto con macrófagos, y en la dermis papilar es de CD4+ principalmente. Los anexos pueden estar afectados por inflamación leve alrededor de las glándulas ecrinas (1) (4) (5).

Dentro de los estudios paraclínicos que son de utilidad para el diagnóstico de SSJ y NET en fases incipientes, está la granulisina sérica, ya que esta, se encuentra elevada antes de las afecciones cutáneas. Este marcador no es específico del SSJ, pues puede encontrarse en el síndrome de hipersensibilidad por fármacos, en la enfermedad del injerto contra el huésped y en algunas infecciones virales. Sin embargo, si se realiza una prueba de inmunocromatografía rápida para granulisina sérica 2 a 4 días antes de la aparición de las lesiones ampollosas, se puede distinguir el SSJ y la NET de otras farmacodermias no severas, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95.8% (24).

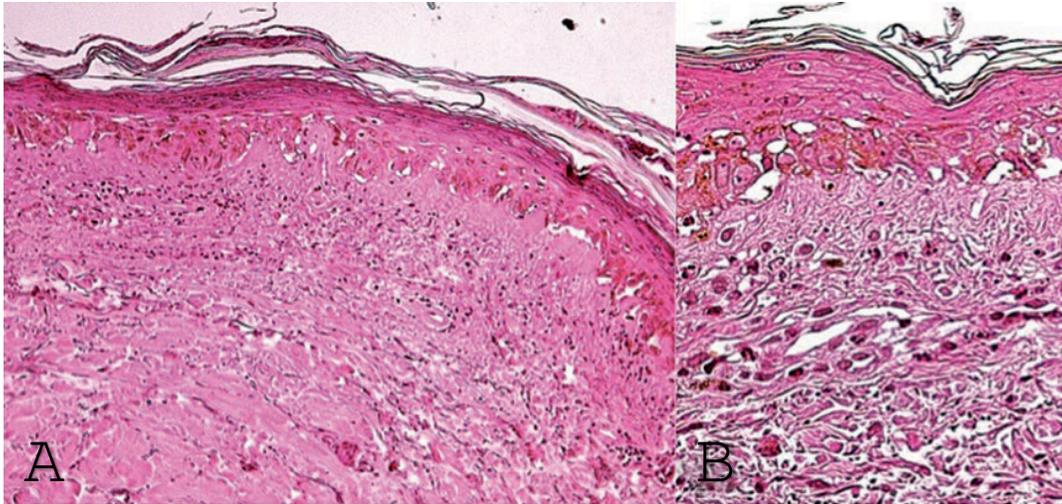


Figura 3. Biopsia teñida con hematoxilina y eosina. **A)** Se observa espongiosis intraepidérmica y vacuolización de la membrana basal con un infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico en la dermis. **B)** Se muestran múltiples queratinocitos apoptóticos (5).

Otra prueba que ha demostrado utilidad es la medición sérica de High Mobility Group Box1 Protein (HMBG1), mediante un inmunoensayo enzimático. La HMBG1 es el componente principal del grupo de proteínas no histonas nucleares que actúa como regulador de la transcripción nuclear en su mecanismo intracelular, su función extracelular es la activación de la cascada inflamatoria.

Esta prueba tiene una sensibilidad del 45.5% y en comparación a la medición de granulinsina sérica, tiene la ventaja de que los niveles de HMBG1 permanecen elevados durante más tiempo (5).

### **Diagnóstico diferencial**

El SSJ y la NET incluyen una variedad de reacciones cutáneas de las que hay que saber diferenciarlas, como el eritema multiforme (EM) mayor y EM mayor atípico, pustulosis eritematosa generalizada aguda, quemaduras intermedias, erupción bulosa generalizada por fármacos, síndrome de piel escaldada estafilocócica, eritrodermia edematosa, pénfigo buloso, pénfigo paraneoplásico, dermatitis exfoliativa y enfermedad aguda de injerto contra huésped (1).

En población pediátrica hay que diferenciarlas principalmente del eritema multiforme, del síndrome de piel escaldada estafilocócica, de la Enfermedad de Kawasaki y de la farmacodermia morbiliforme, en estos casos se tienen que tomar en cuenta signos clínicos sutiles que nos ayuden a diferenciarlos de otras enfermedades cutáneas. El eritema multiforme se presenta con una erupción localizada de la piel y las mucosas que afecta menos del 10 % de la superficie corporal, en comparación con el SSJ y la NET que afectan más del 10 % de la superficie corporal acompañada de otras afectaciones sistémicas. El síndrome estafilocócico de la piel escaldada es causado por una cepa específica de estafilococo con exotoxinas exfoliativas, puede haber un pródromo de odinofagia o conjuntivitis purulenta durante 48 horas, seguido de fiebre, malestar general y cambios en la piel; en niños pequeños, puede progresar de eritema generalizado a formación de ampollas y descamación, sin embargo, las lesiones nunca tienen un aspecto oscuro o purpúrico como en el SSJ y NET. Las ampollas del síndrome de la piel escaldada estafilocócica comúnmente afectan las áreas de flexión y no hay compromiso de las mucosas, puede presentar el signo de Nikolsky positivo, incluso en piel no afectada. En la Enfermedad de Kawasaki, las manifestaciones cutáneas y de la mucosa pueden presentarse de forma similar, incluso se puede confundir con el SSJ y NET. En ambas entidades, la erupción cutánea generalmente aparece a los 5 días de haber iniciado la fiebre y en ocasiones se acompaña de descamación en las regiones perianal o periungueal (4) (5).

El exantema polimorfo de la Enfermedad de Kawasaki difiere en que tiene lesiones ampulosas o vesiculares atípicas. La conjuntivitis bilateral de la enfermedad de Kawasaki es no exudativa, en comparación con el SSJ donde es altamente exudativa. Los cambios en los labios, y en la orofaringe se caracterizan por un eritema difuso, con tono fresa o labios con fisuras rojas. Por último, los criterios que nos ayudan a diferenciar la Enfermedad de Kawasaki son la linfadenopatía cervical y los cambios en las extremidades, como el fenómeno de Raynaud, por lo que es importante realizar una adecuada correlación clínico-hitopatológica para identificar un verdadero cuadro de SSJ o NET (4) (5).

## Tratamiento

El paso inicial en el tratamiento del SSJ y la NET es identificar el fármaco causal, el cual se puede realizar mediante el Algoritmo para la evaluación de la causalidad del fármaco en el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (ALDEN) o pruebas de transformación de linfocitos in vitro si se realizan en la primera semana de la enfermedad; con la finalidad de interrumpir con certeza el fármaco causante (5).

No se ha establecido una modalidad de tratamiento estándar para pacientes con SSJ y NET (1). Sin embargo, un punto clave es que su hospitalización se debe llevar a cabo en condiciones de aislamiento que permitan la monitorización y prevención de infecciones. Los centros de quemados representan el lugar idóneo para el tratamiento de estos pacientes (5). El tratamiento inicial es similar al de un paciente quemado con un enfoque multidisciplinario, cuyo objetivo es mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos con soluciones salinas, mantener un control hemodinámico adecuado, control de la temperatura, control del dolor, tratar el daño multiorgánico y prevenir complicaciones sistémicas adicionales; sobre todo, es crucial el control de la infección, ya que la alta mortalidad en estos pacientes se atribuye principalmente a la sepsis bacteriana. Sin embargo, el uso de antibióticos generalmente se reserva para la presencia de infecciones documentadas o signos de sepsis (1) (5). El manejo nutricional debe procurarse por la vía enteral temprana, ya que reduce el riesgo de úlceras por estrés e infección enterogénica. La nutrición parenteral total debe reservarse en pacientes con inestabilidad hemodinámica, con imposibilidad para la vial enteral y en aquellos cuya absorción de nutrientes esté afectada por la afectación de la mucosa gastrointestinal (1).

En pacientes con afección ocular, es necesaria la participación de un oftalmólogo con la finalidad de evaluar y minimizar el riesgo de daño ocular por infección mediante el uso de lubricantes tópicos, antibióticos y gotas de esteroides. En casos con compromiso pulmonar, se tiene que prestar atención a la vía aérea, ya que pueden requerir ventilación mecánica para corregir la hipoxemia aguda (1).

Para el tratamiento tópico convencional se recomiendan solo curaciones con soluciones isotónicas y cobertura con apósitos con vaselina, con antibióticos tópicos, con nitrato de plata o con apósitos de plata nanocrystalina con el fin de mejorar la re-epitelización, minimizar el dolor y disminuir las tasas de infección (1,5,25).

Para el manejo del desprendimiento epidérmico, se ha reportado el uso de aloinjertos de piel de cadáver, con los cuales han observado que el proceso de re-epitelización se lleva a cabo entre 2 y 3 semanas, así mismo han empleado apósitos biológicos como el Biobrane con el cual observaron mayor tasa de infección, y Xenoinjertos de piel porcina (26) y membrana amniótica (13) con los cuales han logrado disminuir el tiempo en la re-epitelización.

Sin embargo, en México, incluso en las Guías de Práctica Clínica (27) no hay recomendaciones para acelerar el proceso de epitelización en este grupo de pacientes.

Los fármacos empleados para el manejo de SSJ y NET se seleccionan tomando en cuenta el mecanismo de apoptosis de los queratinocitos, se opta por una terapia con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) con la finalidad de inhibir la muerte de queratinocitos mediada por FAS, por los anticuerpos de bloqueo Fas contenidos en la inmunoglobulina humana que actúa directamente sobre el sistema de ligando FAS-FASL (receptor CD95 / ligando CD95) en la superficie de los queratinocitos. Sin embargo, no hay pruebas sólidas que respalden la administración de IgIV en estos pacientes (1).

El uso de corticosteroides es controvertido porque algunos autores informaron buenos resultados, mientras que otros notaron un efecto perjudicial o nulo (1) (5). La regulación a la baja inducida del factor nuclear kappa beta en presencia de niveles elevados de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  puede ser proapoptótico y pueden explicar algunas de estas observaciones. Se cree que el uso de los corticoesteroides podría reducir la pérdida epidérmica cuando se administran en etapas tempranas del curso de la enfermedad, mientras que su uso durante más de 48 horas o cuando más del 20% de la superficie corporal se encuentre desprendida, podría aumentar el riesgo de infecciones. La terapia combinada con corticosteroides

e IgIV puede reducir la tasa de mortalidad en comparación con la administración de corticosteroides solos, sin embargo, estudios recientes en Francia y Alemania demuestran que no se puede establecer con evidencia suficiente la eficacia de la IgIV para el tratamiento del SSJ y NET (1).

Otras opciones terapéuticas incluyen el uso de ciclosporina, ciclofosfamida, plasmaféresis, talidomida, pentoxifilina y estudios más recientes reportan el uso de etarnecept en población pediátrica para evitar la progresión de la enfermedad sin suficiente evidencia de su eficacia (1) (5) (28) (29).

## **QUERATINOCITOS DE EPIDERMIS HUMANA CULTIVADA IN VITRO**

### **Proceso de cultivo de queratinocitos humanos**

El cultivo de células de queratinocitos epidérmicos humanas in vitro que tuvo éxito, fue descrito por primera vez por el Doctor James G. Rheinwald y Howard Green en 1975, donde lograron establecer el crecimiento de una línea de queratinocitos (XB) derivada de un teratoma de ratón, donde observaron que bajo las condiciones especiales para su cultivo (la presencia de células 3T3 a la densidad correcta), podría propagarse indefinidamente, manteniendo durante un tiempo muy largo su capacidad para diferenciarse, en ese año, no se habían hecho estudios previos, ni se conocían las condiciones adecuadas para el cultivo de queratinocitos, es por eso que en su estudio, encontraron que optimizando la compleja relación de las células epidérmicas con los fibroblastos, los queratinocitos epidérmicos humanos pudieron crecer y diferenciarse adecuadamente. Para que pudiera iniciar la formación de colonias de células diploides epidérmicas humanas se requirió de la presencia de fibroblastos, pero la proliferación de fibroblastos debe controlarse para que las células epidérmicas no crezcan demasiado, esto lo lograron mediante el uso de células 3T3 radiadas letalmente a la densidad correcta (30).

Cuando las células epidérmicas humanas tripsinizadas se colocaron en placas junto con las células 3T3, el crecimiento de los fibroblastos se suprime, pero las células epidérmicas crecen de células individuales a colonias. Cada colonia representó

queratinocitos que finalmente formaron un epitelio escamoso estratificado en el que las células en división se limitan a la capa más baja. Posteriormente agregaron hidrocortisona al medio de cultivo, para conseguir que la morfología de la colonia sea más distintiva, además mantuvo la proliferación a un ritmo ligeramente mayor. En estas condiciones de cultivo, lograron aislar clones de queratinocitos libres de fibroblastos viables, encontrando que la vida útil del cultivo varió de 20 a 50 generaciones de células. La eficiencia de recubrimiento de las células epidérmicas tomadas directamente de la piel fue generalmente de 0.1-1.0%. En cultivos posteriores donde tomaron piel de recién nacidos, la eficiencia del recubrimiento aumentó a 10%, pero cuando tomaron piel de personas de edad más avanzada, la eficiencia de recubrimiento disminuyó considerablemente (figura 4) (30).

Ya que las células humanas epidérmicas cultivadas fueron estables y no perdieron su capacidad de diferenciarse, fue posible usarlas como injertos para la generación de epidermis en víctimas de quemaduras (31).

Se pueden preparar cultivos alogénicos de cualquier donante, ya que los aloinjertos de epidermis cultivada no contienen células de Langerhans (31), así mismo, está demostrado que no se encuentran presentes los antígenos del Sistema Antígeno Leucocitario Humano (HLA) (32). Por lo que hasta el momento no se han reportado reacciones antígeno-anticuerpo ni complicaciones asociadas al uso de los aloinjertos (33).

Una fuente práctica de células epidérmicas con buen potencial de crecimiento es la piel de la circuncisión de los recién nacidos sanos; los cultivos derivados de esta epidermis pueden analizarse exhaustivamente para detectar posible contaminación microbiana y pueden certificarse con seguridad como saludables (31).

Las células pueden congelarse y usarse según se desee para hacer cultivos para posteriormente injertarse. Ahora es posible preparar incluso los cultivos finales graficables en el estado crioconservado; el proceso de cultivo fue elaborado inicialmente por Olaniyi Kehinde, luego en BioSurface Technology, Inc., en Cambridge, Massachusetts (31).

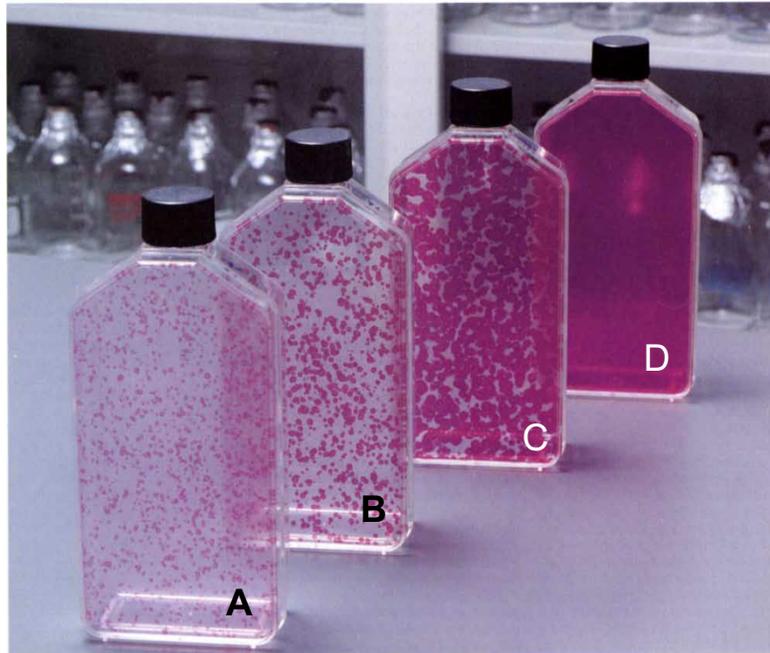


Figura 4. Células epidérmicas donde se muestra que proliferan rápidamente en cultivo. Estas cajas contienen colonias de queratinocitos teñidas que crecen durante **A)** 7, **B)** 9, **C)** 11 y **D)** 14 días. El número inicial de células es mayor, por lo que el crecimiento se completa entre siete y nueve días. El epitelio confluyente se desprende y se usa como un injerto (31).

En México, los primeros cultivos de queratinocitos epidérmicos se llevaron a cabo por el Doctor J. Bolívar Flores y colaboradores, con el apoyo del departamento de Biología celular del Centro de Investigación y Estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav) en 1990 a cargo de los Doctores Walid Kouri Harcuch y Federico Castro Muñoz Ledo (34); ellos los emplearon para el tratamiento de niños con quemaduras extensas en el Hospital Pediátrico de Tacubaya, así mismo desarrollaron condiciones para crear bancos de epidermis cultivada y contar con aloinjertos disponibles para el cierre temprano de las heridas. Para el cultivo de los queratinocitos utilizaron Dulbecco-Vögt y Ham F10 como medio de cultivo, suero fetal bovino y de ternera, insulina, transferrina, hidrocortisona, triyodotironina, toxina del cólera, mitomicina C y células 3T3-J. Las células epidérmicas humanas las obtuvieron del prepucio de niños recién nacidos sanos que requirieron circuncisión.

El prepucio lo lavaron con solución de iodine durante 10-15 segundos y posteriormente con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Luego, el prepucio se repitió el aseo 10 veces durante 10-15 segundos cada una con PBS que contenía 100 µg/ml de penicilina y de estreptomina y 150 µg/ml de amikacina. El prepucio lo almacenaron en un medio que contenía suero de ternera al 5% a 4 °C durante 24-48 h, mientras le realizaban pruebas bacteriológicas a un fragmento del prepucio. Procedieron al cultivo de los queratinocitos al tener el test bacteriológico negativo. El prepucio fue cortado en pequeños trozos y se incubó durante 24 horas a 4 °C en 5 ml de tripsina al 0.25 %; se transfirieron a un frasco giratorio al día siguiente y agregaron 20 ml de 0.25 % de tripsina más 0.22 % de versene en proporción 1:1. La incubación la llevaron a cabo a 37 °C agitando suavemente por 30 minutos. El contenido celular se filtró con gasa estéril y la centrifugaron.

Las células se resuspendieron en el medio que contenía suero y las sembraron en placas de cultivos de 100-mm como lo describieron Rheinwald y Green (35).

Para cultivos primarios, sembraron queratinocitos en  $1 \times 10^6$  células por placa de 100 mm en presencia de células 3T3 tratadas letalmente con mitomicina C combinada con medios de cultivo Dulbecco-Vögt y F10 Ham (3: 1), suplementada con 8 % de suero bovino fetal y suero de ternera al 5 % que contenía  $10^{-10}$  M de toxina de cólera, 5 µ/ml de insulina, 5 µg/ml de transferrina, 0,4 µg/ml de hidrocortisona y  $2 \times 10^{-9}$  M de triyodotironina. El medio lo cambiaron cada dos días y añadieron 10 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico (FGE) en cada cambio. Después de 11-14 días los cultivos primarios lograron confluir y las células se separaron con 0.02 % de ácido de etilendiaminotetraacético (EDTA) y 0.15 % de tripsina (1:1). Los cultivos secundarios o terciarios se sembraron con la misma técnica en  $2 \times 10^5$  queratinocitos por 75 cm<sup>2</sup> en frascos de medio de cultivo. Cuando los cultivos alcanzaron la confluencia y formaron una lámina epitelial adecuada para el injerto, el epitelio se incubó a 37 °C durante 15 minutos con 2.5 mg/ml de dispasa. Después de la incubación, el epitelio lo lavaron tres veces con medio sin suero que contenía HEPES 30 mM y lo cubrieron con una gasa de algodón con vaselina estéril (35).

Los bordes del epitelio los doblaron sobre esta tela de soporte y los retiraron antes de que la lámina epitelial se separara completamente del sustrato por acción de la dispasa. Los epitelios ya colocados sobre la tela de respaldo los colocaron en rejillas de plástico y los almacenaron en recipientes estériles con medio sin suero con 30 mM de HEPES. Cada contenedor logro contener hasta 20 epitelios separados entre sí por las rejillas de plástico, los cuales fueron empleados en el quirófano (35).

Para el almacenamiento y conservación de los cultivos de queratinocitos, eliminaron el medio del epitelio confluyente, añadieron medio fresco y se almacenaron en diferentes condiciones y después de varios días de almacenamiento, procesaron epitelios paralelos para determinar el número total de células, el grado de diferenciación y la capacidad de crecimiento clonal. Las células las obtuvieron separando los epitelios con Dispase, desagregaron las células con 0.02 % de EDTA y 0.15 % de tripsina (1: 1); estas las contaron y mezclaron una parte proporcional de 2.5 ml con 0.5 ml de dodecilsulfato sódico (SDS) al 10 % que contenía 0,5% de 3-mercaptoetanol. El número de células resistentes a SDS que corresponden a queratinocitos diferenciados las determinaron en un hemocitómetro usando óptica de contraste de fase, encontrando que al depositar los cultivos a 22-24 °C (temperatura ambiente) durante hasta 20 días mostró un epitelio bien conservado, con el total de las células constantes y alta viabilidad, los cuales al sembrarlos a baja densidad en placas indicadoras, determinaron el crecimiento clonal, manteniendo la capacidad de formación de colonias durante 13 días, lo que demostró que en estas condiciones, la epidermis cultivada podría almacenarse sin perder su capacidad de crecimiento (35); logrando con esto la producción en serie de aloinjertos de queratinocitos humanos cultivados, favoreciendo la disponibilidad en forma ilimitada de éste recurso para poder ser utilizados en pacientes que así lo requieran (33). Actualmente, los aloinjertos de queratinocitos cultivados se congelan a -70°C para su conservación, bajo estas condiciones tienen una vida útil de un año. Se producen en México por la empresa Bioskinco S. A. de C. V. y lo podemos encontrar en el mercado con el nombre comercial de Epifast® (36).

## **Proceso de regeneración epidérmica con aloinjertos de epidermis cultivada**

El estudio del seguimiento de los pacientes a los que se les aplicó aloinjertos de células cultivadas en pacientes con quemaduras, se llevó a cabo por Carolyn C. Compton y sus colegas del Instituto Shriners Burns en un periodo de cinco años, donde descubrieron que los diferentes elementos de la estructura normal regresaron a diferentes velocidades. En una semana las capas granulares y cornificadas de la epidermis reaparecieron y la organización celular se volvió más regular, en poco tiempo los melanocitos y las células de Langerhans aparecieron. Los melanocitos que se cultivaron en un medio aislado no crecieron tan bien como los queratinocitos. Sin embargo, Michele DeLuca del Instituto de Cancerología en Génova, demostró que la tasa de crecimiento de los melanocitos mejora cuando se cultivan en presencia de queratinocitos. Después del injerto, los melanocitos se multiplican y migran para ocupar sus posiciones normales dispersos en la capa basal de la epidermis regenerada. Las células de Langerhans se originan en la médula ósea y no pueden multiplicarse por medio de cultivo, sin embargo, estas células que son transmitidas por la sangre reaparecen en la epidermis regenerada a partir de los injertos cultivados porque tienen la capacidad de invadir la epidermis desde la dermis subyacente. Una semana después de que se coloca el injerto de cultivo de queratinocitos, la membrana basal comienza a aparecer en parches locales y se completa después de tres a cuatro semanas. Las fibras de anclaje que mantienen unida la membrana basal a la dermis también se pueden detectar en una semana. Con el tiempo los queratinocitos se hacen más grandes y numerosos y en uno o dos años se vuelven similares en número y tamaño a los de la piel normal. Un año después de haber colocado los injertos de cultivos epidérmicos, el límite entre la epidermis y el tejido conectivo se une por la formación de papilas dérmicas y epidérmicas entrelazadas como en la piel normal. Entre dos y cinco años después del injerto, el tejido conectivo subyacente adquiere una estructura muy similar a la de la dermis normal, mientras que el tejido conectivo que se encuentra cerca del epitelio se diferencia en una fina dermis papilar fibrosa (31).

Con el paso del tiempo la dermis se vuelve fibrosa, gruesa y reticular. En la dermis reticular aparecen fibras elásticas y en la dermis papilar los vasos sanguíneos adoptan un patrón arqueado típico, por lo que la aplicación de cultivos epidérmicos no solo logra acelerar la regeneración de la epidermis, sino también de la dermis subyacente (figura 5) (31).

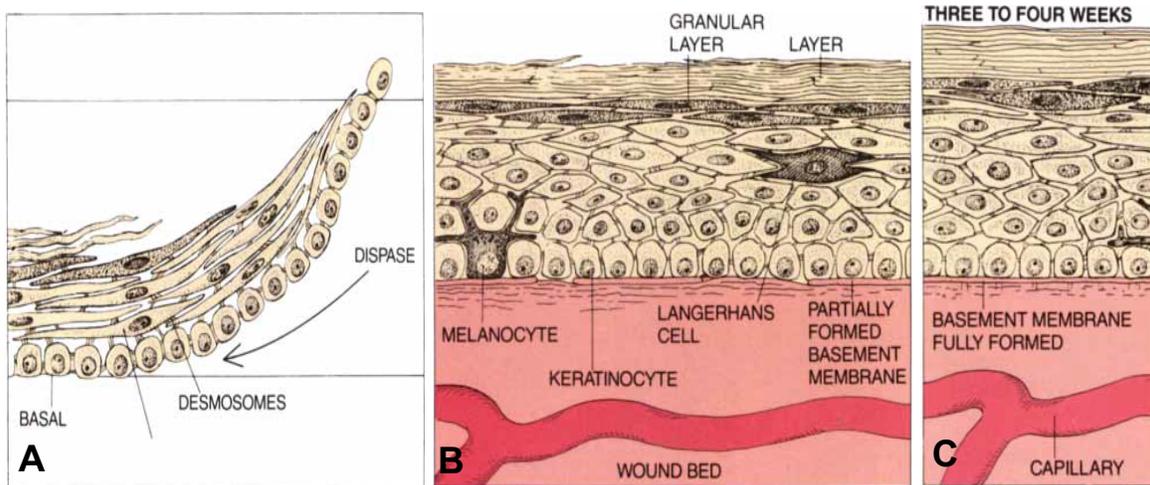


Figura 5. El injerto del epitelio cultivado es seguido por la regeneración de la piel. **A)** Dentro de una semana, la epidermis contiene capas granulares y cornificadas, **B)** Poco después, se llena de melanocitos, así como con células de Langerhans. **C)** La membrana basal se completa entre tres y cuatro semanas (31).

Cada queratinocito tiene toda la información necesaria para organizar una epidermis, ya que una sola célula aislada en cultivo y desarrollada en un epitelio, cuando se injerta generará una epidermis. Los otros tipos celulares cuando repueblan la epidermis, reciben instrucciones de los queratinocitos, sin embargo, los queratinocitos no parecen tomar instrucciones de otras células, ya que cuando los queratinocitos de las palmas y plantas cuando crecen en cultivo, tienen especificidad de sitio, es decir, su estructura histológica es distintiva y producen queratinas de un tipo que no se produce en otro lugar y cuando se trasplantan a otras superficies corporales, mantienen su especificidad original de sitio (31).

Por otro lado, los resultados que se observaron en las heridas por quemaduras las cuales fueron injertadas con la epidermis cultivada alogénica, pueden explicarse principalmente por una rápida epitelización estimulada por los aloinjertos cultivados y un reemplazo gradual del aloinjerto con queratinocitos autólogos recién formados (35). Lo que podría traducirse como un proceso de aceleración en la re-epitelización. Un estudio en México con cultivos de queratinocitos humanos, pero en modelos animales, llevado a cabo en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN) por Elisa Tamariz y colaboradores, desarrolló un ensayo basado en la velocidad de reparación de heridas de profundidad total en ratones inmunocompetentes NMR1 para analizar los mecanismos de acción de la epidermis humana cultivada sobre el proceso de reparación tisular. Utilizando queratinocitos de epidermis humana cepa HE-120, obtenidos de un prepucio de recién nacido; las cuales cultivaron serialmente con el método de Rheinwald y Green, con modificaciones de Bolívar Flores y colaboradores, demostrando que las heridas en ratones NMR1 tratadas con epidermis cultivada de humano, epitelizaron por completo en 10 días, en las que el epitelio murino migró a una velocidad de 267  $\mu\text{m}/\text{día}$ , es decir 76% más rápido que las heridas controles, las cuales tardaron 16 días en cicatrizar completamente, demostrando un efecto estadísticamente significativo a partir del segundo día ( $p < 0.05$ ) (37).

Así mismo, encontraron que la epidermis cultivada también promovió la formación temprana del tejido de granulación y factores de crecimiento como el factor de Crecimiento Transformador alfa ( $\text{TGF}\alpha$ ) y las isoformas del Factor de Crecimiento Transformador beta ( $\text{TGF}\beta$ ) 1, 2 y 3, los cuales localizaron en los epitelios cultivados que se aplicaron sobre el área cruenta. Estos resultados sugieren que el  $\text{TGF}\alpha$  producido por la epidermis cultivada, promueve la reparación tisular al estimular la migración y proliferación de los queratinocitos murinos. Por otra parte, el  $\text{TGF}\beta$  podría inducir la expresión de componentes de matriz extracelular como la colágena tipo IV y la laminina en la epidermis cultivada o en los fibroblastos localizados en el área cruenta. La colágena tipo IV y la laminina podrían contribuir también a la migración más rápida de los queratinocitos murinos (37).

Estos estudios demuestran los beneficios del uso de aloinjertos de epidermis cultivada sobre las heridas al promover y acelerar no solo el crecimiento celular de la epidermis, sino también la formación de factores de crecimiento que repercute en un menor tiempo de recuperación de las heridas.

### **Aplicaciones clínicas de cultivos de epidermis**

En 1979 y 1980 Nicholas E. O'Connor y John Mulliken probaron por primera vez injertos cultivados en adultos gravemente quemados en Boston, en el Hospital Peter Bent Brigham (38), ahora Brigham and Women's, se tomaron biopsias de piel de estos pacientes, las células se disociaron con tripsina y se cultivaron hasta confluencia en pequeñas placas de petri. Luego se separó el epitelio con dispase, se lavó sin proteínas extrañas, se unió a un respaldo de gasa y se aplicó a los pacientes, de los cuales alrededor del 50 % de los cultivos injertados generaron epidermis. Posteriormente G. Gregory Gallico III y O'Connor ampliaron la escala de este trabajo cuando trataron a niños en el Instituto Shriners Burns de Boston donde trataron a pacientes con quemaduras en más del 90 % de superficie corporal. En una notable serie de ensayos hasta la mitad de la epidermis de estos niños fue regenerada a partir de cultivos de su propia piel. Desde entonces, los pacientes han recibido injertos cultivados en Leiden, Génova, Estocolmo y Ciudad de México, así como en otros centros en los Estados Unidos, Europa y Canadá (31).

Después de que se utilizaron con éxito en el tratamiento de extensas quemaduras de tercer grado, el uso de los cultivos de epidermis también se empezó a utilizar para el tratamiento de otras afecciones en las que es necesario regenerar la epidermis. Por ejemplo, en el tratamiento de niños y niñas con nevus peludos gigantes, estos se resecan y las heridas se cubrían con injertos de piel no afectada de espesor parcial, sin embargo, en ocasiones los nevus cubrían demasiada superficie corporal que era difícil encontrar suficiente piel no afectada para proporcionar los injertos necesarios, por lo que se tomaba una pequeña cantidad de piel no afectada, esta se cultivaba y proporcionaba una gran cantidad de injertos cultivados para poder ser aplicados (31).

También se utilizaron para la eliminación de cicatrices, particularmente aquellas tan extensas como para limitar el movimiento. Los queratinocitos orales cultivados se han utilizado para regenerar el epitelio en la boca, y los queratinocitos uretrales cultivados se han utilizado para reparar defectos congénitos del pene. En países de Europa como Inglaterra, se han utilizado para generar un revestimiento epitelial para las cavidades mastoideas infectadas crónicamente asociadas con enfermedades del oído medio, así como para tratar las úlceras crónicas de la piel de las extremidades inferiores (31).

Este hallazgo alentó la idea de que las células epidérmicas cultivadas podían sobrevivir en un receptor extraño. Pero cuando se usaron marcadores cromosómicos o de ADN para distinguir las células del donante y el receptor, quedó claro que dentro de poco tiempo después de la aplicación de aloinjertos cultivados, no se pudieron identificar células del donante en la epidermis que cubre la úlcera curada (31), sin embargo no se han reportado efectos que puedan sugerir respuesta antígeno anticuerpo contra los aloinjertos de queratinocitos cultivados.

En México los primeros reportes que se tienen documentados acerca del uso de queratinocitos epidérmicos cultivados fueron los realizados por el Doctor J. Bolívar Flores en 1990, para el tratamiento de cinco niños con quemaduras extensas en el Hospital Pediátrico de Tacubaya. Las quemaduras de espesor total de la piel se injertaron con cultivos de queratinocitos humanos alogénicos obtenidos del prepucio de recién nacidos, con lo cual las heridas injertadas con el epitelio alogénico cultivado sanaron a los 10-15 días (35).

La Doctora María Teresa Rivas Torres y colaboradores, describieron el uso de aloinjertos de epidermis cultivados en bancos para tratar áreas donadoras de injertos cutáneos, con ello demostraron una aceleración en el proceso de epitelización de las heridas en un promedio de 6.9 días, 37.8 % más rápido que las áreas donadoras donde no se usaron aloinjertos de epidermis cultivada, las cuales tardaron un promedio de 11.1 días ( $p < 0.005$ ) (39).

El Doctor Héctor Núñez Gutiérrez y colaboradores, describieron una terapia combinada de aloinjertos cultivados con autoinjertos cutáneos. Los aloinjertos de cultivos epidérmicos los utilizaron en áreas donadoras injertos de piel y en

quemaduras de espesor parcial profundo, las cuales epitelizaron completamente en 7 días; este tratamiento lo combinaron con autoinjertos para tratar las quemaduras de espesor total, con lo cual redujeron la estancia hospitalaria en aproximadamente un 20 a 50 % en comparación con los pacientes tratados sin epidermis cultivada, siendo más evidente en aquellos pacientes con más del 49 % de superficie corporal quemada, en quienes la duración de la estancia hospitalaria se redujo en aproximadamente un 46 % ( $p < 0.005$ ), así mismo la tasa de mortalidad para pacientes con quemaduras extensas disminuyó en el grupo tratado con la terapia combinada. De 10 pacientes con más del 50 % de superficie corporal quemada que trataron con autoinjertos cutáneos de forma convencional de espesor dividido, solo 2 sobrevivieron (40).

En contraste de 10 pacientes que tenían más del 49 % de superficie corporal quemada y que fueron tratados con la terapia combinada con epidermis cultivada, 7 sobrevivieron y 3 murieron, mostrando una disminución del 63 % en la tasa de mortalidad. En los pacientes que recibieron epidermis cultivada, no encontraron complicaciones relacionadas con el uso de la epidermis cultivada (40).

En pacientes con quemaduras extensas donde las áreas donadoras de injertos cutáneos se encuentran limitadas se utilizan los autoinjertos cutáneos mallados, los cuales epitelizan desde los bordes del mallado; entre mayor sea la expansión, mayor será la dificultad para epitelizar el área cruenta entre el mallado. En expansiones mayores de 6 a 1 puede no presentarse la epitelización con riesgo de pérdida del injerto. El uso de aloinjertos de epidermis cultivada colocados sobre los injertos mallados permite la completa epitelización entre el mallado (41). Esta terapia de tratamiento combinado con autoinjertos cutáneos mallados cubiertos con aloinjertos de epidermis cultivada también se ha empleado para el tratamiento de quemaduras extensas de espesor total donde se ha observado una epitelización completa en 12 días (figura 6) (42). En procedimientos reconstructivos de lesiones de espesor total, en pacientes politraumatizados donde las áreas donadoras tratadas con los aloinjertos de epidermis cultivada epitelizaron 60% más rápido que las tratadas de forma convencional y los intersticios de los autoinjertos mallados utilizados para proporcionar cubierta cutánea a los colgajos musculares y a las

áreas donadoras de colgajos fasciocutáneos re-epitelizaron seis días después de la cirugía con el tratamiento con aloinjertos de epidermis cultivada (33).

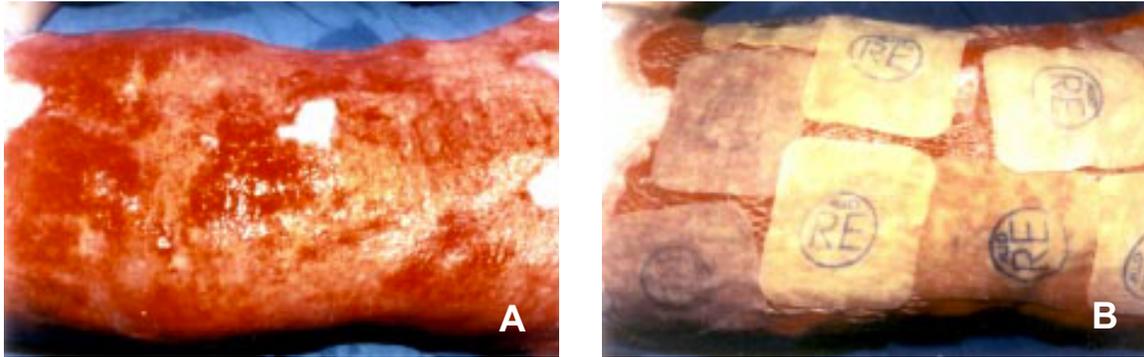


Figura 6. Quemadura de tercer grado en tórax y abdomen: **A)** Aspecto de la lesión en abdomen y tórax anterior previo al injerto, se observa tejido de granulación. **B)** Autoinjertos mallados cubiertos con aloinjertos de epidermis cultivada (42).

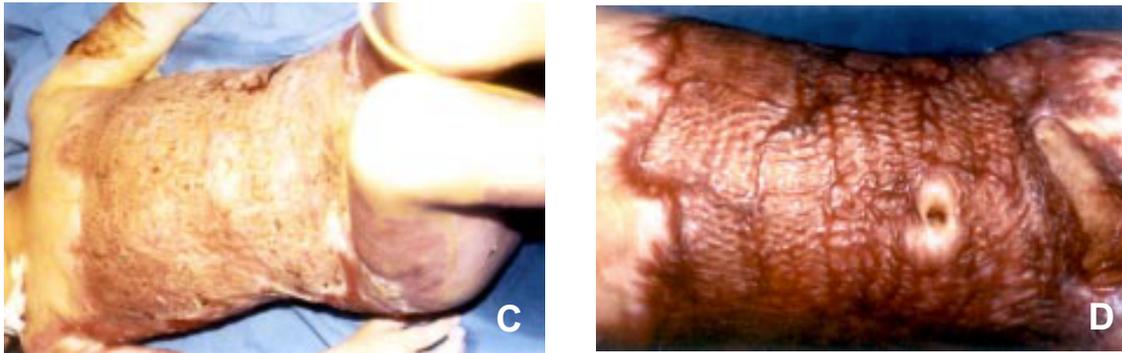


Figura 6. Continuación. **C)** Epitelización completa del área tratada 12 días después de la cirugía. **D)** Aspecto de la lesión 84 días después de la cirugía (42).

Recientemente a través de un comunicado de prensa de la página oficial del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) anunciaron que El IMSS, a través del Hospital General “Doctor Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva Pediátrica, trató con éxito un caso de Necrólisis Epidérmica Tóxica mediante el uso de piel cultivada (43), sin embargo, no hay reportes en la literatura médica científica acerca del uso de aloinjertos de epidermis cultivada para el tratamiento de esta enfermedad motivo por el cual se realizó el presente trabajo.

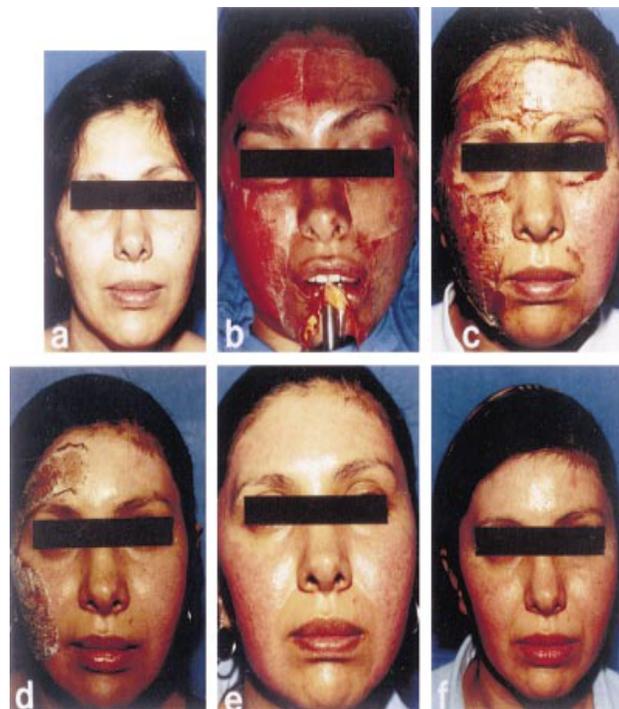


Figura 7. **A)** Dermoabrasión facial en una mujer de 30 años con cicatrices de acné. **B)** El lado izquierdo se trató con cultivos congelados y el lado derecho recibió un vendaje seco como control. **C)** Curación completa a los 6 días del lado tratado con cultivos congelados, y curación completa del lado de control al día 10; **D)** La fotografía se tomó unas horas antes de retirar el apósito de control. **E)** Resultados cosméticos a los 13 días. **F)** Resultados cosméticos a los 20 días (45).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El objetivo principal del estudio fue “Estimar la diferencia en la mortalidad, tiempo de re-epitelización y los días de estancia en unidad de cuidados intensivos de los pacientes pediátricos que presentaron Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica que fueron tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados para el tratamiento del desprendimiento epidérmico comparado con aquellos que fueron manejados con tratamiento convencional”.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo, observacional descriptivo en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se revisaron los registros de pacientes atendidos por los servicios de Cirugía Plástica Pediátrica, Medicina Interna Pediátrica y Dermatología pediátrica, posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos que desarrollaron Síndrome de Stevens-Johnson, Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica o Necrólisis Epidérmica Tóxica que fueron atendidos en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza”. Se seleccionaron los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, los cuales se observan en el (cuadro 3).

### **Descripción del estudio**

1. Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo, observacional y descriptivo, para estimar la diferencia en la evolución de los pacientes pediátricos que desarrollaron Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica, durante su estancia hospitalaria en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el periodo de abril del 2015 a abril del 2020 que fueron tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados comparado con aquellos que fueron tratados de forma convencional para el manejo del desprendimiento epidérmico.
2. Se buscaron los registros de pacientes atendidos por los servicios de Cirugía Plástica Pediátrica, Medicina Interna Pediátrica y Dermatología pediátrica en el

periodo comprendido entre abril de 2015 y abril de 2020, de donde se obtuvieron los números de seguridad social.

3. Previa identificación de pacientes con el número de seguridad social, se buscaron y se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos que desarrollaron Síndrome de Stevens-Johnson, Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica o Necrólisis Epidérmica Tóxica que fueron atendidos en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, tanto en expediente físico como en el expediente electrónico.

4. Los pacientes se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

5. Los datos se registraron en el instrumento de recolección de datos.

6. La información obtenida en la hoja de recolección de datos se pasó a una base de datos de Microsoft® Excel®.

7. La información se pasó a la base de datos del software SPSS® versión 24 para MAC®, donde se determinaron las diferencias mediante el análisis estadístico.

Cuadro 3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes de ambos sexos.	Pacientes mayores de 16 años con Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica.
De 16 años de edad o menos.	Que recibieron tratamiento con autoinjertos.
Que desarrollaron Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica.	Tratados con otro tipo de apósito biológico. (Alloderm, Biobrane, Xenoinjertos Porcinos, Membrana Amniótica)
Que hayan sido tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados o que hayan sido tratados con manejo convencional para el desprendimiento epidérmico	Quienes fallecieron por alguna causa no asociada al Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica.

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo en el software SPSS® versión 24 para MAC®. Para las variables demográficas, se calcularon las medidas de tendencia central (media, mediana, moda) así como medidas de dispersión (rango de variación, varianza y desviación estándar).

Las variables categóricas se midieron mediante porcentajes.

Se calcularon la media, mediana, moda, rango de variación, varianza, desviación estándar y coeficiente de variación para todas las variables cuantitativas incluidas en el estudio.

Para estimar la normalidad de las variables se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk

Se realizó análisis bivariado para las variables categóricas con prueba de  $Ji^2$  para todas las variables del estudio de ambos grupos.

Se realizó análisis bivariado para las variables cuantitativas dependiendo del resultado de las pruebas de normalidad. Para las variables que tuvieron una distribución cercana a la normal, se aplicó la prueba de t de Student para grupos independientes y para las variables que presentaron una distribución libre, se realizó análisis estadístico mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Se realizó análisis estadístico mediante diferencia de proporciones donde se estimó la diferencia en mortalidad de ambos grupos.

Para estimar la diferencia en los días de estancia hospitalaria se compararon ambos grupos mediante diferencia de medias para grupos independientes.

## RESULTADOS

Se obtuvieron 19 pacientes, de los cuales, para evitar sesgo, en las variables: días de estancia intrahospitalaria, días de estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos, choque hipovolémico, choque séptico, sobrevivencia, infecciones cutáneas y desequilibrio hidroelectrolítico, únicamente se compararon los que desarrollaron Necrólisis Epidérmica Tóxica que fueron manejados de forma convencional y todos los pacientes tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados debido a que todos los de este grupo desarrollaron Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Para la edad, se obtuvo una media de 8.05 años, mediana de 8 años y moda de 8 años, el rango de variación fue de 15, varianza de 21.83 y desviación estándar de 4.67.

Para el género el 47.4 % (9 pacientes) fueron pacientes femeninos y 52.6% (10 pacientes) fueron pacientes masculinos. Tabla 1.

La localización de las lesiones fue del 36.8 % (7 pacientes) en cara, tronco anterior, tronco posterior y en cara anterior y posterior de las extremidades, del 31.6 % (6 pacientes) en tronco anterior, tronco posterior y cara anterior de las extremidades, el 15.8 % (3 pacientes) en la cara y en ambas caras de las extremidades, el 10.5 % (2 pacientes) en ambas caras de las extremidades y el 5.3 % (1 paciente) solo en cara. Ver Tabla 1.

Las comorbilidades asociadas fueron: epilepsia en 42.1 % (8 pacientes), trastorno del espectro autista en el 5.3% (1 paciente), leucemia linfoblástica aguda en el 5.3% (1 paciente), autoagresividad en el 5.3% (1 pacientes), alergias múltiples en el 5.3% (1 paciente) y retraso psicomotor en el 5.3% (1 paciente).

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio

CASOS	EDAD	GENERO	IMC <sup>1</sup>	SCA <sup>2</sup>	PATOLOGÍA	DEIH <sup>3</sup>	DEUTIP <sup>4</sup>	RE-EPITELIZACIÓN (DÍAS)	CHOQUE HIPOVOLEMICO	CHOQUE SÉPTICO	TIPO DE TRATAMIENTO	FÁRMACO DESENCADENANTE	COMORBILIDAD
1	2	Fem.	18.89	63	NET	12	5	6	NO	NO	ALOINJERTOS	LAMOTRIGINA	EPILEPSIA
2	6	Masc.	8.32	45	NET <sup>5</sup>	17	14	7	NO	NO	ALOINJERTOS	LAMOTRIGINA	EPILEPSIA
3	11	Fem.	19.00	70	NET <sup>5</sup>	18	15	7	NO	NO	ALOINJERTOS	LAMOTRIGINA	EPILEPSIA
4	5	Fem.	22.25	86	NET <sup>5</sup>	15	12	8	NO	NO	ALOINJERTOS	TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL	LEUCEMIA LINFBLASTICA AGUDA
5	8	Fem.	15.87	61	NET <sup>5</sup>	34	28	23	SI	SI	CONVENCIONAL	TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL	EPILEPSIA
6	8	Masc.	20.41	52	NET <sup>5</sup>	40	25	24	SI	SI	CONVENCIONAL	ÁCIDO VALPROICO	EPILEPSIA
7	6	Fem.	17.53	10	SSJ <sup>6</sup>	16	-	15	NO	NO	CONVENCIONAL	DIFENILHIDANTOINA	EPILEPSIA
8	4	Fem.	12.94	8	SSJ <sup>6</sup>	10	-	10	NO	NO	CONVENCIONAL	VACUNA CONTRA DIFTERIA, TOSFERINA Y TETANOS	-
9	8	Fem.	19.65	90	NET <sup>5</sup>	25	18	26	SI	SI	CONVENCIONAL	LAMOTRIGINA	EPILEPSIA
10	14	Masc.	20.81	20	SSJ/NET <sup>7</sup>	11	-	15	NO	NO	CONVENCIONAL	CARBAMAZEPINA	TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA
11	12	Masc.	16.60	9	SSJ <sup>6</sup>	12	-	10	NO	NO	CONVENCIONAL	TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL	-
12	1	Masc.	16.82	60	NET <sup>5</sup>	16	10	18	SI	NO	CONVENCIONAL	AMOXICILINA	-
13	15	Masc.	25.56	18	SSJ/NET <sup>7</sup>	15	-	14	NO	NO	CONVENCIONAL	LAMOTRIGINA	RETRASO PSICOMOTOR
14	16	Masc.	23.11	87	NET <sup>5</sup>	22	22	22	SI	SI	CONVENCIONAL	LAMOTRIGINA	EPILEPSIA
15	8	Masc.	21.05	68	NET <sup>5</sup>	32	21	18	SI	SI	CONVENCIONAL	CEFALOXINA	-
16	2	Masc.	14.57	45	NET <sup>5</sup>	15	12	14	NO	NO	CONVENCIONAL	PARACETAMOL	-
17	10	Fem	15.88	50	NET <sup>5</sup>	21	17	16	SI	NO	CONVENCIONAL	LAMOTRIGINA	AUTOAGRESIVIDAD
18	14	Fem	19.05	73	NET <sup>5</sup>	23	19	14	SI	SI	CONVENCIONAL	PARACETAMOL	ALERGIAS MÚLTIPLES
19	3	Masc.	16.27	15%	SSJ <sup>6</sup>	10	-	14	NO	NO	CONVENCIONAL	PARACETAMOL	-

1. IMC: Índice de masa corporal, 2. SCA: Superficie corporal afectada, 3. DEIH: Días de estancia intrahospitalaria, 4. DEUTIP: Días de estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos, 5. NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica, 6. SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson, 7. SSJ/NET: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica

Los fármacos asociados al desarrollo de Síndrome de Stevens-Johnson, Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica y Necrólisis Epidérmica Tóxica fueron: la lamotrigina en el 36.8% (7 pacientes), trimetoprima/sulfametoxazol en el 15.8% (3 pacientes), paracetamol en el 15.8% (3 pacientes), difenilhidantoina en el 5.3% (1 paciente), cefalexina en el 5.3% (1 paciente), vacuna contra difteria, tosferina y tétanos (DPT) en el 5.3% (1 paciente), ácido valproico en el 5.3% (1 paciente) y carbamazepina en el 5.3% (1 paciente).

Se llevaron a cabo pruebas de normalidad para las variables cuantitativas, obteniéndose distribución no paramétrica para la variable días de estancia intrahospitalaria (tabla 2, gráfico 1) y distribución paramétrica para las variables días de estancia en unidad de cuidados intensivos y días de re-epitelización (tabla 2, gráfico 2 y gráfico 3).

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Días de Estancia en Unidad de Cuidados intensivos pediátricos (DEUTIP)	.179	18	.132	.913	18	.096
Días de estancia intra hospitalaria	.190	18	.087	.881	18	.027
Días Re-epitelización	.117	18	.200 <sup>*</sup>	.945	18	.354
*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.						
a. Corrección de la significación de Lilliefors						

Tabla 2. Pruebas de normalidad

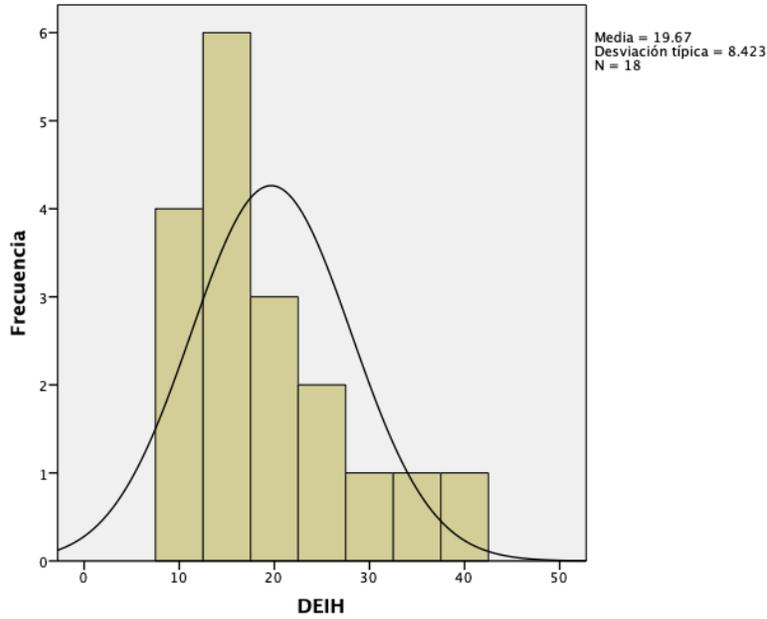


Gráfico 1. Distribución no paramétrica en días de estancia intrahospitalaria (DEIH).

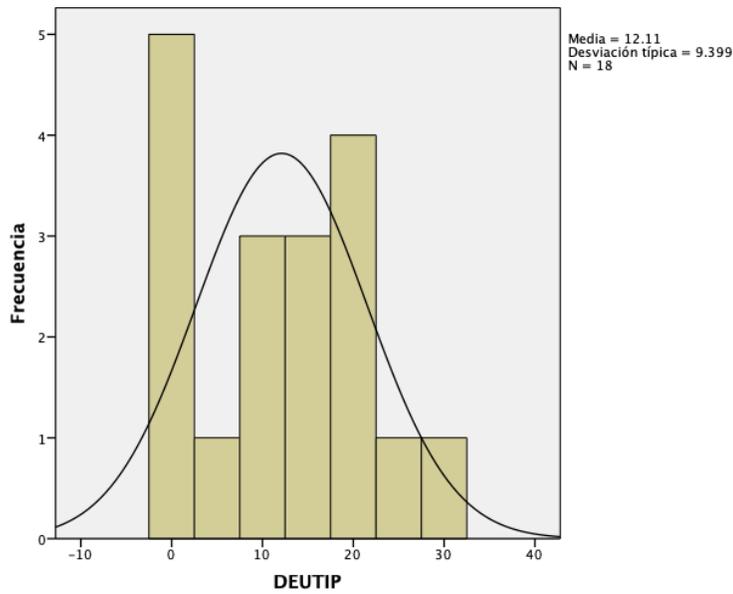


Gráfico 2. Distribución paramétrica en días de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica (DEUTIP).

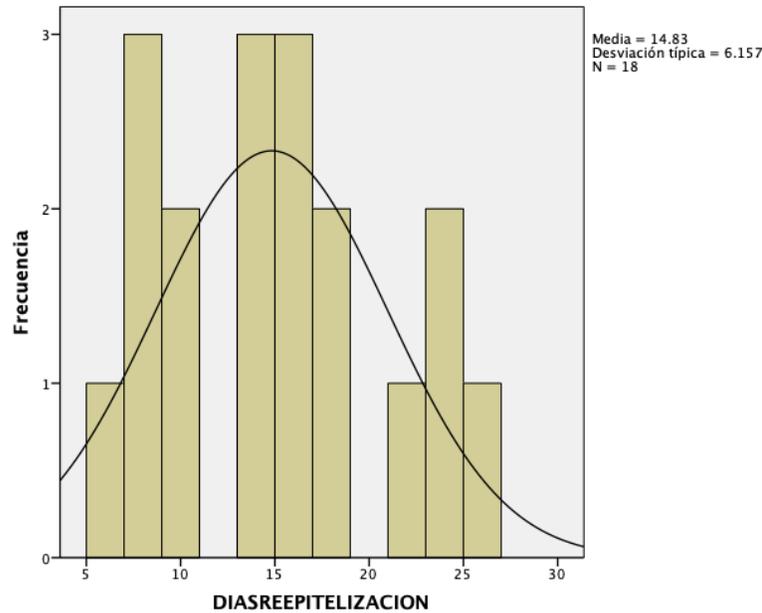


Gráfico 3. Distribución paramétrica en días de re-epitelización (DIASREEPITELIZACIÓN)

Para la variable días de estancia intrahospitalaria, se realizó prueba de U de Mann-Whitney. De los pacientes que recibieron tratamiento convencional, el rango promedio de días de estancia fue de 8.5 y de 3.63 días para los que recibieron tratamiento con aloinjertos de queratinocitos cultivados. en la cual hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos ( $p < 0.05$ ) (tabla 3).

Estadísticos de contraste <sup>a</sup>	
	Días de estancia intrahospitalaria
U de Mann-Whitney	4.500
Sig. asintót. (bilateral)	.037
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.034 <sup>b</sup>
a. Variable de agrupación: TRATAMIENTO	

Tabla 3. Estadístico de contraste: U de Mann-Whitney

Para la variable días de estancia en unidad de cuidados intensivos, se realizó prueba t de Student para grupos independientes. De los pacientes que recibieron tratamiento convencional, el promedio de días de estancia fue de 18.8 ( $\pm 6.1$ ) días y de 11.50 ( $\pm 4.5$ ) días para los que recibieron tratamiento con aloinjertos de queratinocitos cultivados. Se realizó un análisis estadístico entre ambos grupos encontrando diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (tabla 4).

Prueba de T para muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Días de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica	Se han asumido varianzas iguales	.322	.582	-2.327	11	.040	-7.611	3.271	-14.810	-.412
	No se han asumido varianzas iguales			-2.571	7.450	.035	-7.611	2.960	-14.526	-.696

Tabla 4. Prueba de t para muestras independientes para la variable días de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica

Para la variable días de re-epitelización, se realizó prueba de t de Student para grupos independientes, el promedio de los días de re-epitelización fue de 16.87 ( $\pm 4.8$ ) días para los pacientes que recibieron tratamiento convencional y de 7 ( $\pm 0.8$ ) días para los que recibieron tratamiento con aloinjertos de queratinocitos cultivados. Se realizó análisis estadístico entre ambos grupos encontrando diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (tabla 5).

Prueba de T para muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Días de re-epitelización	Se han asumido varianzas iguales	6.481	.021	-3.934	17	.001	-9.867	2.508	-15.159	-4.575
	No se han asumido varianzas iguales			-7.426	16.247	.000	-10.071	1.329	-12.680	-7.053

Tabla 5. Prueba de t para muestras independientes para la variable días de re-epitelización.

Para las variables categóricas, se realizó prueba de Ji Cuadrado, obteniéndose los siguientes resultados:

De los pacientes que fueron manejados con tratamiento convencional, 8 pacientes presentaron choque hipovolémico y de los que fueron manejados con aloinjertos de queratinocitos cultivados, ninguno presento choque hipovolémico. Se realizó un análisis estadístico entre ambos grupos encontrando diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (tabla 6).

Pruebas de Ji-cuadrado					
Choque Hipovolémico	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Ji-cuadrado de Pearson	9.244 <sup>a</sup>	1	.002		
a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.					

Tabla 6. Prueba de Ji Cuadrado para la variable choque hipovolémico.

De los pacientes que desarrollaron Necrólisis Epidérmica Tóxica y fueron manejados con tratamiento convencional, 6 pacientes presentaron infecciones cutáneas y de los que fueron manejados con aloinjertos de queratinocitos cultivados ninguno presentó infecciones cutáneas. Se realizó un análisis estadístico entre ambos grupos encontrando diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) (tabla 7).

Pruebas de Ji-cuadrado					
Infecciones cutáneas	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Ji-cuadrado de Pearson	4.952 <sup>a</sup>	1	.026		
a. 4 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.					

Tabla 7. Prueba de Ji Cuadrado para la variable infecciones cutáneas.

De los pacientes que fueron manejados con tratamiento convencional, 1 paciente falleció y de los que fueron tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados ninguno falleció. Se realizó un análisis estadístico entre ambos grupos en donde no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos ( $p > 0.05$ ) (tabla 8).

Pruebas de Ji-cuadrado					
Sobrevivencia	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Ji-cuadrado de Pearson	.481 <sup>a</sup>	1	.488		
a. 3 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.					

Tabla 8. Prueba de Ji Cuadrado para la variable sobrevivencia.

De los pacientes que desarrollaron Necrólisis Epidérmica Tóxica y fueron manejados con tratamiento convencional, 6 presentaron choque séptico y de los que fueron tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados, ninguno presentó choque séptico. Se realizó un análisis estadístico entre ambos grupos encontrando diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (tabla 9).

Pruebas de Ji-cuadrado					
Choque séptico	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Ji-cuadrado de Pearson	4.952 <sup>a</sup>	1	.026		
a. 4 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.					

Tabla 9. Prueba de Ji Cuadrado para la variable choque séptico.

De los pacientes que fueron manejados con tratamiento convencional, 8 presentaron desequilibrio hidroelectrolítico y de los que fueron tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados, ninguno presentó desequilibrio hidroelectrolítico. Se realizó un análisis estadístico entre ambos grupos encontrando diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (tabla 10).

Pruebas de Ji-cuadrado					
Desequilibrio hidroelectrolítico	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Ji-cuadrado de Pearson	9.244 <sup>a</sup>	1	.002		
a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.					

Tabla 10. Prueba de Ji Cuadrado para la variable desequilibrio hidroelectrolítico.

Tabla 11. Pruebas estadísticas de los grupos estudiados

Variable	Grupo 1*	Grupo 2**	Estadístico de contraste	Significancia estadística	Intervalo de confianza
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	3.63	8.50	U de Mann-Whitney	0.037	-
<b>Días de estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos</b>	11.50 (±4.5)	18.8 (± 6.1)	T de Student	0.040	-14.81 a -0.412
<b>Días de re-epitelización</b>	7 (± 0.8)	16.87 (± 4.8)	T de Student	0.001	-15.15 a -4.57
<b>Choque hipovolémico</b>	0	8	Ji Cuadrado	0.002	-
<b>Infecciones cutáneas</b>	0	6	Ji Cuadrado	0.026	-
<b>Sobrevivencia</b>	4	8	Ji Cuadrado	0.488	-
<b>Choque séptico</b>	0	6	Ji Cuadrado	0.026	-
<b>Desequilibrio hidroelectrolítico</b>	0	8	Ji Cuadrado	0.002	-

\*Pacientes tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados

\*\*Pacientes tratados con manejo convencional

## DISCUSIÓN

El Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica siguen representando un reto en el manejo de estos pacientes, ya que hasta el momento no hay un tratamiento cutáneo estandarizado que evite el desarrollo de complicaciones asociadas a la pérdida de la barrera cutánea en este grupo de pacientes.

De acuerdo con Hamilton y Fish (13), los medicamentos más frecuentemente asociados al desarrollo de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica son los antiepilépticos. Gerull et al. (6), encontraron una fuerte asociación de riesgo para desarrollar Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica con el uso de lamotrigina, en nuestro estudio encontramos que la lamotrigina fue el fármaco más frecuentemente asociado al desarrollo de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica en un 36.8 %, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

El desprendimiento epidérmico condiciona áreas extensas de piel desnuda sobre todo en la Necrólisis Epidérmica Tóxica, donde la superficie corporal afectada es mayor al 30 %, las cuales comparten características a nivel histológico con las heridas por quemadura de espesor parcial según lo reportado por Bull (20) y Cabriales et al. (5), por lo que el paciente presenta un comportamiento similar a un gran quemado.

Cuando no se logra restablecer una cobertura cutánea de forma rápida, el paciente presenta un riesgo elevado de pérdida de líquidos y electrolitos, pérdida sanguínea, riesgo de infecciones, entre otros; trayendo como consecuencia que el paciente presente complicaciones como choque hipovolémico, choque séptico, tiempos prolongados en unidad de cuidados intensivos o incluso la muerte. De acuerdo con Cabriales et al. (5), los tratamientos se centran en frenar la respuesta inmunológica, a través del manejo médico, principalmente con inmunoglobulina intravenosa y esteroides, con tiempos variables de tratamiento dependiendo de la gravedad del paciente, en ese sentido, los resultados obtenidos en este estudio, son similares en cuanto a lo reportado por Tartarone et al. (1) y Tran et al. (2), cuya evolución de los pacientes que presentaron Síndrome de Stevens-Johnson y superposición

Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (SSJ/NET), tuvieron una evolución favorable con el tratamiento médico convencional.

Según las Guías de Práctica Clínica, el enfoque del tratamiento de los pacientes que desarrollan Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica se ha centrado en frenar la respuesta inmunológica y han dejado de lado el tratamiento cutáneo y por ende, han desarrollado complicaciones asociadas a la piel desnuda. Nuestro estudio se centró en la búsqueda por restablecer la barrera cutánea de una forma más rápida encontrando con esto una disminución en las complicaciones.

Basándose en la premisa de que las características de las áreas de desprendimiento epidérmico y las áreas desnudas en pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica presentan las mismas características y evolución que el paciente con quemaduras de espesor parcial y de acuerdo con los hallazgos de Rivas Torres et al. (39), Nuñez Gutiérrez et al. (40) y Cuenca Pardo et al. (41), quienes observaron una disminución significativa en el tiempo de re-epitelización usando aloinjertos de piel cultivada (reducción en el tiempo de re-epitelización de 10 - 12 días a 6 - 8 días), fue que decidieron utilizar en el servicio de Cirugía Plástica los aloinjertos de queratinocitos cultivados en pacientes pediátricos con Necrólisis Epidérmica Tóxica, con la finalidad de acelerar el proceso de re-epitelización y con esto, restablecer la barrera cutánea, observando que presentaban una evolución más favorable sin presentar ninguna reacción secundaria ni de rechazo (43).

De acuerdo con Green et al. (31) esto se explica, porque en los aloinjertos de queratinocitos cultivados, no hay presencia de células de Langerhans, ya que dichas células, se originan en la médula ósea y reaparecen en la epidermis regenerada por su capacidad de invadir la epidermis a partir de la dermis del receptor. De igual manera, Thivolet et al. (32), demostró que los antígenos del Sistema Antígeno Leucocitario Humano (HLA), se encuentran ausentes. Por lo tanto, hasta el momento no existen reportes de reacciones antígeno-anticuerpo. Lo anterior concuerda con nuestro estudio, ya que de igual manera no se reportaron reacciones antígeno-anticuerpo ni complicaciones asociadas al uso de aloinjertos de queratinocitos cultivados.

Según Bolívar Flores et al. (35), los aloinjertos de queratinocitos cultivados, aceleran el proceso de re-epitelización llevando a cabo un reemplazo gradual del aloinjerto con queratinocitos autólogos recién formados; mientras que, Tamariz et al. (37), comenta que la migración de los queratinocitos se favorece por los factores de crecimiento del aloinjerto, los cuales estimulan la migración y proliferación de células epidérmicas a través del TGF $\alpha$  y la inducción de la expresión de componentes de matriz extracelular como la colágena tipo IV y la laminina a través del TGF $\beta$ . Por lo tanto, con base en lo antes mencionado, deducimos que cuando se aplica un aloinjerto de queratinocitos cultivados, no se lleva a cabo un proceso de integración entre el aloinjerto y el receptor, más bien, solo se acelera el proceso de re-epitelización.

Núñez Gutiérrez et al. (40), quienes utilizaron los aloinjertos de epidermis cultivada en pacientes quemados, encontraron que el proceso de re-epitelización se llevó a cabo en un periodo de 7 días y Sosa Serrano et al. (42), encontraron que el tiempo de re-epitelización en las áreas donadoras de injerto en pacientes con quemaduras extensas fue de 8 días, en lugar de los 15 a 20 días en los que habitualmente epitelizan estas lesiones. En nuestro estudio encontramos que el uso de aloinjertos de queratinocitos cultivados en pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica acortó de manera significativa el tiempo de re-epitelización, restableciendo la barrera cutánea en un periodo de tiempo más corto, siendo la media de 7 ( $\pm 0.8$ ) días contra 16.87 ( $\pm 4.8$ ) días en pacientes que recibieron manejo convencional; lo cual concuerda con lo reportado en estudios previos que utilizaron aloinjertos de queratinocitos cultivados en pacientes quemados (40) (42). De igual manera, encontramos que tal beneficio, disminuyó el desarrollo de complicaciones asociadas a la pérdida de la barrera cutánea, tales como: el desequilibrio hidroelectrolítico, infecciones cutáneas, choque hipovolémico, choque séptico; así como una disminución significativa ( $p=0.037$ ) en los días de estancia intrahospitalaria en los pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica que fueron tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados (rango 3.63) comparado con aquellos que fueron tratados de forma convencional (rango 8.5), así como una disminución del 38.8% en los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos con una media de 11.5 ( $\pm 4.5$ ) días

para quienes fueron tratados con aloinjertos contra 18.8 ( $\pm$  6.1) días en quienes fueron tratados de forma convencional. Siendo este resultado similar a lo reportado por Núñez Gutiérrez et al. (40), quienes reportaron una disminución del 20-50% de los días de estancia hospitalaria y en la unidad de quemados en los pacientes tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados.

A pesar de que en nuestro estudio no encontramos significancia estadística entre el grupo tratado de forma convencional (0.09%) comparado con aquellos que fueron tratados con aloinjertos de queratinocitos cultivados (0%) es importante recalcar que Hsu et al. (12), encontró que la septicemia es uno de los principales predictores de mortalidad con un OR=30.45 IC 95% (7.91-117.19), por lo que nuestro enfoque de tratamiento debe ser encaminado a reducir dicho riesgo; esto se puede lograr restableciendo la barrera cutánea en un periodo de tiempo más corto. Nuestro estudio demostró que dicho objetivo se puede lograr con el uso de aloinjertos de queratinocitos cultivados en este grupo de pacientes.

De acuerdo con Cienfuegos et al. (33), Núñez Gutiérrez et al. (40), Cuenca Pardo (41) y Sosa Serrano et al. (42), los aloinjertos de queratinocitos cultivados, se han utilizado de forma segura en el tratamiento de pacientes con quemaduras extensas y áreas cruentas por trauma, entre otros y hasta el momento no hay reportes de efectos adversos ni de complicaciones asociadas. De la misma manera, al no contar con reportes en la literatura acerca del uso de aloinjertos de queratinocitos cultivados en pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica, nuestros resultados los podemos comparar con lo reportado en el manejo de los pacientes con áreas cruentas por quemaduras y por trauma, los cuales son similares, ya que tampoco encontramos reportes de complicaciones ni de efectos adversos asociados al uso de los aloinjertos de queratinocitos cultivados en el manejo de la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Dentro de los procedimientos que le competen al servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, se encuentra el manejo de las áreas cruentas, no solo asociadas al trauma o a algún agente físico externo, sino también aquellas áreas cruentas extensas de cualquier etiología que requieran tratamiento quirúrgico, cuyo objetivo sea restablecer de forma rápida la barrera cutánea con el fin de evitar

complicaciones, como lo es en el Síndrome de Stevens-Johnson y La Necrólisis Epidérmica Tóxica, cuyo manejo, además de frenar la respuesta inmunológica, debe enfocarse en lograr restablecer la barrera cutánea lo antes posible y para lograr dicho objetivo, hacemos uso de los recursos terapéuticos actuales.

Los autoinjertos siguen representando la primera línea de tratamiento. Sin embargo, en pacientes con áreas cutáneas afectadas muy extensas en donde no se tiene disponibilidad de dicho recurso, como en los pacientes con quemaduras extensas, Shpichka et al. (44), recomienda el uso los aloinjertos basados en células cultivadas, de igual manera, en pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica, la afección cutánea puede ser tan extensa que puede limitar la disponibilidad de tejido autólogo, por lo que planteamos el uso de aloinjertos de queratinocitos cultivados como un tratamiento novedoso y seguro para los pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica con el fin de mejorar el pronóstico en la morbimortalidad de esta patología.

## **CONCLUSIONES**

El uso de Aloinjertos de queratinocitos cultivados en pacientes pediátricos con Necrólisis Epidérmica Tóxica, es una modalidad de tratamiento que acelera el proceso de re-epitelización, al lograr restablecer la barrera cutánea en un periodo de tiempo más corto, mejora considerablemente la evolución de los pacientes, disminuye el desarrollo de complicaciones asociadas tales como: desequilibrio hidroelectrolítico, infecciones cutáneas, choque hipovolémico y choque séptico; así mismo, reduce de manera significativa los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tartarone A, Lerosé R. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: What Do We Know? *Ther Drug Monit.* 2010 december; 32(6).
2. Tran AK, Sidhu S. Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis – an Australian analysis of treatment outcomes and mortality. *Journal of Dermatological Treatment.* 2019; 30: p. 718-772.
3. Wang F, Ma Z, Wu X. Allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis featuring almost 60% skin detachment. *Medicine.* 2019 May 17; 98(25).
4. Alerhand S, Cassella C, Koyfman A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population A Review. *Pediatric Emergency Care.* 2016 July; 32(7): p. 472-478.
5. Cabriaes SAM, Flores MG, Candiani JO. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gaceta Médica de México.* 2015; 151: p. 777-87.
6. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med.* 2011; 39(6): p. 1521-1532.
7. Wentz HS, Seiple HH. Stevens-Johnson Syndrome, A Variation of Erythema Multiforme Exsudativum (HEBRA): A Report of two cases. *Annals of Internal Medicine.* 1947 February 1; 26(2): p. 277-283.
8. Carrasquillo OY, Vazquez MS, Cardona R, Manzano MC, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *International Journal of Dermatology.* 2019.
9. Lerch M, Mainetti C, Terzirol B. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2017 November 29.
10. Hsu DY, Brieva J, Silverber NB. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2016; 136(7): p. 1387-1397.
11. Kinoshita Y, Saeki H. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan. *Allergology International.* 2016.
12. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *Journal American Academy Dermatology.* 2017; 1(2): p. 1-7.
13. Hamilton GM, Fish J. Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis: An Institutional Review of Patients Admitted to an Intensive Care Unit. *Journal of Burn Care & Research.* 2013 December; 34(6): p. e351-58.
14. Nizamoglu M, Ward JA, Frew Q, Gerrish H, Martin N, Shaw A, et al. Improving mortality outcomes of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A regional burns centre experience. *Burns.* 2017;(5376): p. 1-9.

- 15 Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2014 March; 33: p. 10-16.
- 16 Logan IT, Zaman S, Hussein L, Perrett CM. Combination Therapy of Ipilimumab and Nivolumab-associated Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in a Patient With Metastatic Melanoma: A Case Report and Literature Review. *Journal Immunotherapy*. 2019; 00(00): p. 1-4.
- 17 Sibbald C, Putterman E, Michelett R. Retrospective review of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution. *Pediatric Dermatology*. 2020; 00: p. 1-6.
- 18 Paquet P, Jacob E, Damas P, Piérard GE. Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative  $\beta$ -lactam cross-reactivity: Case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Critical Care Medicine*. 2002; 30(11): p. 2580–2583.
- 19 Gross TZV, Vern AK. Erythema Multiforme, Stevens Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome in Patients Undergoing Radiation Therapy A Literature Review. *American Journal of Clinical Oncology*. 2014 October; 37(5).
- 20 Bull JP. Burns. *Postgraduate Medical Journal*. 1963; 39: p. 717-23.
- 21 Borchers AT, Lee JL, Naguma SM, Cheema GS, Gersh ME. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmunity Reviews*. 2008; 7(8): p. 598-605.
- 22 Nagy N, McGrath JA. Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology. *Histopathology*. 2010; 56: p. 91-99.
- 23 Wu X, Liu W, Zhou W. Association of CYP2C9\*3 with phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 00: p. 1-6.
- 24 Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal American Academy of Dermatology*. 2011 April; 65(1): p. 65-68.
- 25 Widgerow AD. Toxic epidermal necrolysis - management issues and treatment options. *International Journal of Burns and Trauma*. 2011 September; 1(1): p. 42-50.
- 26 Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of Extensive Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Pediatrics*. 2001; 108(5): p. 1162-68.
- 27 Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica en el Adulto. Guía de Práctica Clínica. Gobierno Federal, Consejo de Salubridad; 2010. Report No.: ISBN 978-607-8290-18-5.
- 28 Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *Journal Academy of Dermatology*. 2014 July 30; 71(5): p. 941-947.

- 29 Gavigan GM, Kanigsberg ND, Ramien ML. Pediatric Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis Halted by Etanercept. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2018; 00(0): p. 1-2.
- 30 Rheinwatd JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation keratinizin colonies from single cells. *Cell*. 1975; 6(3): p. 331-343.
- 31 Green H. Cultured Cells for the Treatment of Disease. *Scientific American*. 1991; 265(5): p. 96-102.
- 32 Thivolet J, Faure M, Demidem A, Mauduit G. Long-Term Survival and Immunological Tolerance of Human Epidermal Allografts Produced in Culture. *Transplantation*. 1986; 42(3): p. 274-280.
- 33 Cienfuegos-Monroy R, Sierra-Martínez , Juárez-Aguilar E, Kuri-Harcuch W. Aoinjertos de epidermis cultivada para áreas donadoras de piel y lesiones de espesor total en pacientes politraumatizados. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2003; 48(2): p. 84-88.
- 34 Cinvestav. [Online].; 2020 [cited 2020 Abril 30. Available from: <https://svt.cinvestav.mx/Productos-Transferidos/Epifast-M%C3%A1s-Informaci%C3%B3n>.
- 35 Bolivar Flores J, Poumian E, Marsch Moreno M, Montes de Oca G, Kuri Harcuch W. Use of cultured human epidermal keratinocytes for allografting burns and conditions for temporary banking of the cultured allografts. *Burns*. 1990; 16(1): p. 3-8.
- 36 La Jornada. [www.jornada.com.mx](http://www.jornada.com.mx). [Online].; 2006 [cited 2020 Abril. Available from: <https://www.jornada.com.mx/2006/12/20/index.php?section=ciencias&article=a03n1cie>.
- 37 Tamariz E, Marsch Moreno M, Castro Muñozledo F, Kuri Harcuch W, Tsutsumi V. Frozen cultured sheets of human epidermal keratinocytes enhance healing of full-thickness wounds in mice. *Cell and Tissue Research*. 1999; 296(3): p. 575-585.
- 38 O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Schlegel S, Kehinde O, Green H. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *The Lancet*. 1981; 317(8211): p. 75-78.
- 39 Rivas Torres MT, Amato D, Arambula Alvarez H, Kuri Harcuch W. Controlled Clinical Study of Skin Donor Sites and Deep Partial-Thickness Burns Treated with Cultured Epidermal Allografts. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1996 August; 98(2): p. 279–287.
- 40 Nuñez Gutierrez H, Castro Muñozledo F, Kuri Harcuch W. Combined use of Allograft and Autograft Epidermal Cultures in Therapy of Burns. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1996; 98(6): p. 929–939.
- 41 Cuenca Pardo J, Álvarez Díaz CdJ. Tratamiento de quemaduras masivas con autoinjertos mallados y aloinjertos de epidermis humana cultivada in vitro. Reporte de un caso. *Cirugía Plástica*. 1999 Mayo-Agosto; 9(2): p. 78-82.

- 42 Sosa Serrano AFdJ, Álvarez Díaz CdJ, Cuenca Pardo J, Juárez Aguilar E, Kuri Harcuch W.  
. Tratamiento de quemaduras de espesor total mediante autoinjertos mallados cubiertos con aloinjertos criopreservados de epidermis humana cultivada in vitro. Reporte de un caso. Cirugía Plástica. 1999 Septiembre-Diciembre; 9(3): p. 126-129.
- 43 Instituto Mexicano del Seguro Social. www.imss.gob.mx. [Online]. Ciudad de México; 2017 [cited 2020 Abril. Available from: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201701/014>.
- 44 Shpichka A, Butnaru , Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala , Burdukovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. Stem Cell Research & Therapy. 2019; 10(94): p. 1-16.
- 45 Arámbula H, Sierra Martínez E, González Aguirre NE, Rodríguez Pérez A, Juarez Aguilar E, Marsch Moreno M, et al. Frozen Human Epidermal Allogeneic Cultures Promote Rapid Healing of Facial Dermabrasion Wounds. Dermatologic Surgery. 1999; 25(9): p. 708–12.

**ANEXOS**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**  
**Centro Médico Nacional “La Raza”**  
**Hoja de recolección de datos**

**Nombre** \_\_\_\_\_ **Afiliación** \_\_\_\_\_

**Fecha de consulta expediente:** \_\_\_\_\_

**Datos Generales**

Edad \_\_\_\_\_ años

Género Masc  Fem

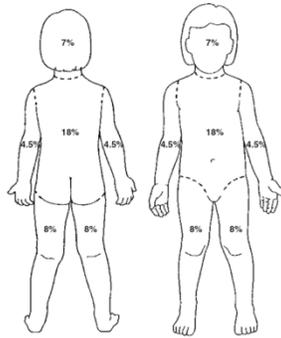
Superficie Corporal Afectada:

Localización de las lesiones:

Peso \_\_\_\_\_

Talla \_\_\_\_\_

IMC \_\_\_\_\_



Tipo de tratamiento

Aloinjertos

Convencional

Sobrevivió:

Murió:

Días de estancia hospitalaria:

Días de estancia unidad de cuidados intensivos:

Infecciones cutáneas

Sí  No

Tiempo en re-epitelización:

Choque hipovolémico:

Sí  No

Desequilibrio hidroelectrolítico:

Sí  No

Choque séptico:

Sí  No