



Efectividad de la bromelaína tópica en el desbridamiento de escaras en adultos con quemaduras térmicas



Estudiante: Ahlam Hachmaoui Ridaoui

Tutora: Sandra Flores Moreno

Facultad de Farmacia - Universidad de Sevilla



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA – Grado en farmacia

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2017-18

*Efectividad de la Bromelaína tópica en el desbridamiento de
escaras en adultos con quemaduras térmicas*

Área de realización: Prácticas Tuteladas del Hospital Universitario Virgen del Rocío

Tipología de proyecto: Trabajo de carácter experimental

Lugar y fecha presentación: Sevilla, junio 2018

GLOSARIO ABREVIATURAS

- HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- STQ: Superficie total quemada
- SCQ: Superficie corporal quemada
- DS: Quemaduras de segundo grado superficial
- DP: Quemaduras de segundo grado profundo
- SD: Quemaduras de tercer grado o subdérmica
- A.B.A: American Burn Association
- EMA: Agencia Europea del Medicamento
- EVA: Escala analógica visual
- DDD/paciente: Dosis diaria definida por paciente.
- H: Hombre
- M: Mujer
- D: Derecha
- I: Izquierda
- EP: Epitelización
- IN: Cobertura con injertos
- CIC: Cicatrización hipertrófica

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **Eficacia:** Probabilidad de que un individuo se beneficie de un tratamiento bajo unas condiciones ideales de utilización (ensayos clínicos).
- **Efectividad:** Probabilidad de que un individuo se beneficie de un tratamiento en un entorno concreto (práctica habitual).
- **Eficiencia:** Relación entre el efecto beneficioso de un medicamento utilizado en condiciones de práctica habitual y el coste económico que supone alcanzarlo.
- **Exitus:** muerte.
- **Traumatismo térmico:** Lesiones producidas por mecanismos físicos (calor, electricidad, radiación).
- **Población anciana:** Rango de población con una edad superior a los 65 años.
- **Comorbilidad:** Proceso en el que se desarrollan patologías asociadas a la patología principal de estudio.
- **Tratamiento quirúrgico estándar o escarectomía:** Incisión quirúrgica que se realiza sobre un tejido necrótico producto de una quemadura grave, con el objetivo de evitar la aparición de edemas.

- **Desbridamiento:** Extirpación de un tejido quemado que permite la reepitelización de la piel lesionada.
- **Desbridamiento enzimático:** Extirpación de un tejido quemado mediante enzimas proteolíticas.
- **Injertos:** Implantación de fragmentos de dermis sana en la zona de la quemadura.
- **Autoinjertos:** Fragmentos de dermis del propio paciente que se implantan en las zonas de las quemaduras.
- **Cicatrización hipertrófica:** Cicatriz que se forma alrededor de la quemadura de aspecto eritematoso.
- **Queloides:** Cicatriz que sobrepasa los límites de la lesión originaria, de aspecto nodular.
- **Medicamento huérfano:** Son aquellos que no son desarrollados ampliamente por la industria farmacéutica por razones económicas ya que van destinados a un reducido grupo de pacientes, sin embargo, responden a necesidades de salud pública.
- **Reepitelización:** Proceso en el cual las células de la piel migran hacia la zona afectada por la quemadura favoreciendo su recuperación.
- **Desensibilización:** Pérdida de efecto por parte de un medicamento.
- **Bromelaína:** Principio activo de la piña.
- **Hipertermia:** Aumento de la temperatura corporal.
- **Leucopenia:** Disminución del número de leucocitos en sangre.
- **Plaquetopenia:** Disminución del número de plaquetas en sangre.
- **Escaras:** Porciones de tejidos necrosados que aparecen en la piel como consecuencia de la quemadura.
- **Escarotomos:** Utensilios empleados para la realizar la escarectomía.
- **DDD/Paciente:** Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos.

GLOSARIO DE FIGURAS

- **Figura 1:** Número de pacientes quemados anual atendidos por el Hospital Virgen del Rocío según datos del Ministerio de Sanidad.
- **Figura 2:** Regla de los nueve.
- **Figura 3:** Clasificación de las quemaduras según la profundidad.
- **Figura 4:** Distribución de los pacientes del estudio por sexo del Nexobrid®.
- **Figura 5:** Distribución de los pacientes del estudio por sexo del grupo control.
- **Figura 6:** Número de pacientes por tramo de edad tratados con Nexobrid®
- **Figura 7:** Número de pacientes por tramo de edad tratados con el tratamiento control.
- **Figura 8:** Distribución porcentual de las quemaduras según su localización.
- **Figura 9:** Días hasta el uso del Nexobrid®.
- **Figura 10:** Porcentajes de epitelización de los pacientes del grupo Nexobrid®.
- **Figura 11:** Porcentajes de epitelización de los pacientes del grupo control.
- **Figura 12:** Porcentajes de pacientes con cobertura con injertos del grupo Nexobrid®
- **Figura 13:** Porcentajes de pacientes con cobertura con injertos del grupo control.
- **Figura 14:** Porcentajes de pacientes con cicatrización hipertrófica del grupo Nexobrid®
- **Figura 15:** Porcentajes de pacientes con cicatrización hipertrófica del grupo control.
- **Figura 16:** Localización de las zonas desbridadas con Nexobrid®.

RESUMEN

Introducción: Las quemaduras son una de las principales causas de accidentes domésticos. El tratamiento de éstas es el manejo inicial del paciente basado en aseos quirúrgicos, curaciones y escarectomías en unidades especializadas respetando las condiciones de asepsia, aunque se ha estudiado que éste posee una serie de desventajas para el paciente, por eso, las nuevas investigaciones van encaminadas a la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de las quemaduras. Para ello, aparece el Nexobrid®, producto a base de proteínas enzimáticas cuya función es el desbridamiento enzimático.

Objetivos: Evaluar la efectividad del tratamiento con Nexobrid ® en pacientes con quemaduras superficiales e intermedias y comparar los resultados de eficacia y seguridad frente a una cohorte retrospectiva de pacientes con similares características.

Métodos y materiales: Estudio de cohortes, retrospectivo y descriptivo realizado en un hospital de tercer nivel (HU Virgen del Rocío). Las variables demográficas y clínicas fueron recogidas tras el consentimiento informado a los pacientes mediante la Historia Clínica (DIRAYA) y analizados estadísticamente mediante el programa SPSS v.22.

Resultados: El grupo Nexobrid® formado por 14 pacientes mientras que el grupo control por 42 pacientes. Los requerimientos sanguíneos y la tasa de cobertura con injertos mostraron grandes diferencias significativas entre las dos cohortes estudiadas mientras que el resto de las variables clínicas recogidas no difirieron unas de otras.

Discusión: Este fármaco permite el tratamiento de quemaduras superficiales e intermedias debido a su selectividad, evitando el uso de métodos agresivos mejorando la recuperación del paciente.

Conclusión: El tratamiento con Nexobrid® es seguro y eficaz para la eliminación de las escaras post-quemadura, permitiendo la conservación de la dermis sana.

PALABRAS CLAVES: quemados, desbridamiento enzimático, Nexobrid®, reepitelización, injertos.

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	10-16
1.1. Antecedentes.....	10
1.2. Factores determinantes	11-14
1.3. Tratamiento de las quemaduras.....	15-16
1.4. Justificación.....	16
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivo principal.....	17
2.2. Objetivo secundario.....	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18-23
3.1. Diseño del estudio y variables del estudio.....	18-19
3.2. Análisis estadístico.....	19
3.3. Aplicación de la bromelaína (Nexobrid®)	20-22
3.4. Aplicación del tratamiento de soporte	23
4. RESULTADOS.....	24-34
4.1. Características de las muestras.....	24-29
4.2. Tabla con datos de las variables de los pacientes del grupo Nexobrid®.....	30
4.3. Tabla con datos de las variables de los pacientes del grupo estándar.....	31-34
5. DISCUSIÓN.....	35-37
6. LIMITACIONES E IMPLICACIONES DEL ESTUDIO.....	38
6.1. Posibles recomendaciones para investigaciones futuras.....	38
7. CONCLUSIONES.....	39
8. BIBLIOGRAFÍA.....	40-42

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

Las quemaduras son una de las principales causas de accidentes domésticos (*Corrales-Benítez C, Martínez-Méndez JR, González-Miranda Álvaro, Serrano-Alonso M, Casado-Pérez C.*) en el mundo produciendo lesiones importantes y discapacidades en los pacientes que las sufren.

Las quemaduras son una de las situaciones más devastadoras de la medicina y su tratamiento necesita la participación de diferentes equipos multidisciplinares, no solo por las grandes agresiones que producen sino también por las futuras secuelas producidas (tanto físicas, psicológicas, estéticas y funcionales), los elevados costes económicos y recursos sanitarios.

Según datos del Ministerio de Sanidad, la incidencia por quemaduras en España se estima en 300 quemados por 100.000 habitantes generando un 15-20% de ingresos hospitalarios (*Tratamiento & Estado, 2012*).

Los datos actuales demuestran una disminución en la incidencia de quemaduras, así como la morbi-mortalidad produciendo una mejora en la supervivencia y secuelas producidas tras el traumatismo térmico (*P. De et al., 2009*). Esto se debe a la mejora de las técnicas de cuidado, tratamiento de quemaduras y medidas de soportes así como un mejor conocimiento fisiopatológico de la situación (*Maldonado, Kintscher, & Sillero, 2012*).

Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)

1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Total
225	228	238	229	246	245	294	268	1.973

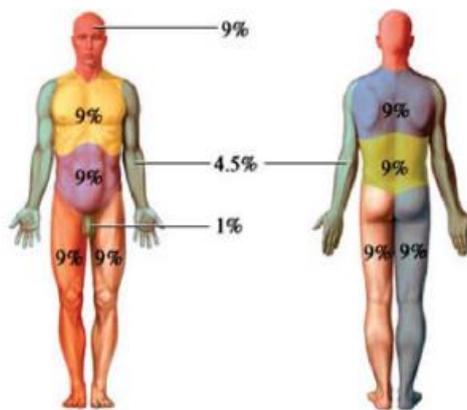
(Figura 1): N.º Quemados Anual (*P. De et al., 2009*)

Años atrás han sido investigados una serie de procedimientos no quirúrgicos, pero no fueron aceptados debido a la demostración de la lenta recuperación del paciente, al aumento de las infecciones y la aparición de complicaciones en las quemaduras, por tanto, se mantuvo como tratamiento principal, el estándar, que destaca por la reducción en las complicaciones fisiopatológicas (*Schulz et al., 2017*).

1.2. Factores determinantes en la evolución de las quemaduras

Las quemaduras afectan a toda la población predominando en pacientes adultos. El pronóstico de este grupo de pacientes es variable y depende de:

- **Superficie Total Quemada (STQ):** Es un parámetro que nos indica la gravedad de la quemadura, indicándonos el porcentaje de piel que ha sido dañada por el traumatismo térmico. A mayor porcentaje de superficie total quemada, mayor es la gravedad de las heridas del paciente y peor es el pronóstico, que conllevan a graves secuelas. Los especialistas determinan el porcentaje de superficie quemada a través del método conocido como “Regla de los nueve” (Figura 2), aunque es poco fiable en determinados grupos de pacientes como niños (*Tratamiento & Estado, 2012*). Esta regla permite estimar las proporciones en la superficie corporal afectadas por el traumatismo térmico en los diferentes intervalos de edades.

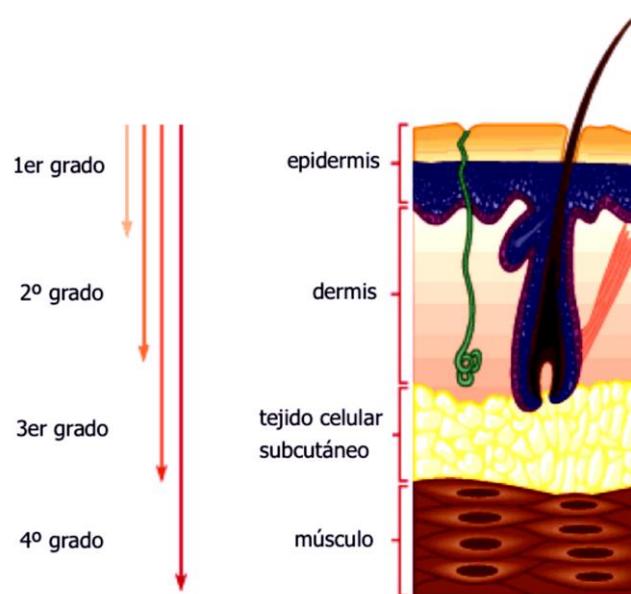


(Figura 2): “Regla de los nueve” (*Tratamiento & Estado, 2012*)

- **Dimensiones y profundidad de las lesiones producidas:** La gravedad de las quemaduras dependen de la profundidad de éstas. Las quemaduras se clasifican según la profundidad en:
 - ✓ **Quemaduras epidérmicas de primer grado:** Afectan a la capa más externa de la piel, presentando un buen pronóstico.
 - ✓ **Quemaduras dérmicas de segundo grado:** Afectan a la epidermis y dermis. Se subdividen en:
 - **Segundo grado superficial (DS):** Suelen producirse mediante agente causal de escaldaduras.
 - **Segundo grado profundo (DP):** Es típico en las quemaduras por llamas.

- ✓ **Quemaduras de tercer grado o subdérmica (SD):** Afectan a la dermis e incluso a estructuras subdérmicas. Presentan una lenta curación por lo que requiere de procedimientos quirúrgicos.
- ✓ **Quemaduras de cuarto grado:** Producen afectación de todas las estructuras corporales como músculos, huesos.

A mayor superficie corporal y profundidad afectadas por la quemadura, peor es el pronóstico del paciente (*Tratamiento & Estado, 2012*).



(Figura 3): Clasificación quemaduras según profundidad (*Tratamiento & Estado, 2012*)

- **Gravedad de las quemaduras:** Según la American Burn Association (A.B.A) existen una serie de criterios que determinan la gravedad de los quemados:
 - Quemaduras en zonas críticas: Son la cara, genitales, manos, extremidades inferiores.
 - Quemaduras con lesiones asociadas o riesgos asociados como inhalación, inmunodepresión, etc.
 - Quemaduras químicas y eléctricas en gran proporción.

Según la gravedad las quemaduras se pueden clasificar en:

- **Leves:** Abarcan las quemaduras de primer o segundo grado superficiales con % SCQ menor al 15% y de segundo grado profundas o tercer grado con % SCQ menor al 1%.
- **Moderadas:** Formadas por quemaduras de segundo grado superficial con 15-30% de SCQ, de segundo grado profundo o tercer grado con menos de 10% y quemaduras químicas o eléctricas.

- **Graves:** Son las quemaduras de segundo grado superficiales con más del 30% de SCQ, de segundo grado profundas o tercer grado mayor al 10%, quemaduras con afectación respiratoria asociada y quemaduras eléctricas profundas.
- **Quemado crítico:** Quemaduras superiores al 50% de la SCQ.

(*Tratamiento & Estado, 2012*)

- **Edad:** La población anciana suele tener un pronóstico más grave (*Asistencial, s. f.*) debido a que estos pacientes poseen otros tipos de patologías que genera un empeoramiento y retraso en la curación de las heridas.
- **Sexo:** determina la probabilidad de muerte de un paciente después de sufrir un traumatismo térmico (*Maldonado, Küntscher, & Sillero, 2012*). Dependiendo de las características fisiopatológicas de los pacientes, así como sus distintas características funcionales influirán en el pronóstico favorable o desfavorable tras el traumatismo térmico.
- **Concentraciones de aniones HCO^{3-} y Cl^- junto al anión Na^+ :** La alteración de los niveles de estos iones genera una mayor gravedad del paciente, ya que esto conlleva a una disminución de los niveles de proteínas generando un peor pronóstico del paciente durante las primeras 48 horas. Los quemados tienden a desarrollar acidosis después del traumatismo térmico, pero aquellos que tienen una situación de alcalosis tienen un mayor riesgo de mortalidad (*Maldonado, Küntscher, & Sillero, 2012*).
- **Valor del pH en plasma y la concentración de magnesio (Mg^{2+}) durante las primeras 48 horas tras la quemadura:** Diversos estudios han demostrado que la mortalidad de los pacientes quemados disminuye gracias al estudio de estos parámetros bioquímicos juntos otros parámetros clínicos, ya que el magnesio es uno de los iones que más influye tras un traumatismo térmico. Grandes variaciones entre los valores de pH y de Mg^{2+} produce un empeoramiento del estado patológico del paciente y mayor es la probabilidad de muerte. Los quemados tienden a tener grandes variaciones del valor del pH debido a la gran pérdida de proteínas tras la quemadura, con respecto a los valores normales de los pacientes que no presentan traumatismo térmico (*Maldonado, Küntscher, & Sillero, 2012*). A su vez la pérdida de proteínas genera la aparición de edemas alcanzando su máximo horas después del traumatismo y que va desapareciendo 1 o 2 días después (*Tratamiento & Estado, 2012*).
- **Localización de las quemaduras:** La aparición de las quemaduras pueden aparecer en cualquier lugar; pero se ha observado que la localización de las lesiones en manos es un buen factor pronóstico.

- **Tipo de agente casual:** Las quemaduras aparecen por diferentes tipos etiología:
 - ✓ Quemaduras térmicas:
 - Quemaduras por contacto: Con un sólido candente o líquido caliente.
 - Quemaduras por llama: Son las más predominantes.
 - ✓ Quemaduras químicas
 - ✓ Quemaduras eléctricas: Debido a flashes eléctricos.

(Tratamiento & Estado, 2012)

- **Número de días en la Unidad de Quemados:** Tras el traumatismo térmico, los quemados permanecen en la unidad un determinado periodo dependiendo de la profundidad y dimensiones de las quemaduras, así como las complicaciones que desarrollan durante el proceso y según la recuperación de sus heridas.
- **Comorbilidades:** Agrupan a aquellas patologías que el paciente padece antes de sufrir el traumatismo térmico que pueden influir en el progreso del paciente tras las quemaduras.
- **Complicaciones pulmonares:** Son la principal causa de empeoramiento de los pacientes quemados, que puede desencadenar ventilación mecánica, aumento de la morbilidad e incluso la muerte. El tratamiento del síndrome inhalatorio se realiza mediante medidas de soporte *(Tratamiento & Estado, 2012)*.
- **Infecciones y complicaciones sépticas:** Son el principal problema vital en los quemados. La quemadura actúa como foco séptico, pero gracias a los grandes avances en el tratamiento se ha conseguido disminuir, pasando a las complicaciones pulmonares como principal foco séptico y mayor causa de mortalidad. Existen una serie de factores de riesgo para la producción de las infecciones como la destrucción de la piel, inmunodepresión, intervenciones quirúrgicas, transfusiones sanguíneas, inhalación, sondaje urinario, catéteres intravenosos. Las quemaduras generan un rico medio para el crecimiento de microorganismos gram-negativos (como enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*) y *Staphylococcus aureus* *(Tratamiento & Estado, 2012)*.

1.3. Tratamiento de las quemaduras

Las quemaduras superficiales se suelen tratar mediante un tratamiento conservador que consiste en la eliminación de las escaras formadas sobre la piel durante el accidente mediante un proceso quirúrgico; ya que la piel no se encuentra gravemente lesionada y es capaz de reepitelizar; mientras que las lesiones más importantes son las quemaduras intermedias y profundas, ya que pueden ser focos para el crecimiento de microorganismos y la producción de riesgos funcionales y estéticos para el paciente.

La técnica convencional para el tratamiento es la eliminación de las escaras mediante el proceso quirúrgico estándar y el uso de injertos sustitutos de piel artificial o autoinjertos (*Tratamiento & Estado, 2012*) para una cobertura definitiva de la zona afectada, produciendo una disminución de la mortalidad de pacientes. El procedimiento quirúrgico se debe realizar si es posible durante las primeras 48-72 horas, con el objetivo de disminuir la formación de focos inflamatorios, acelerar la curación del paciente y disminuir la cicatrización hipertrófica y queloides (*Lorente, 2000*).

Diversos estudios han mostrado que los pacientes tratados con este proceso quirúrgico suelen desarrollar nuevas escaras requiriendo un posterior procedimiento de desbridamiento quirúrgico (*Krieger et al., 2012*); este procedimiento por tanto da lugar a una mayor agresividad quirúrgica y una gran pérdida de sangre, así como la pérdida de tejido no dañado por la quemadura debido a la baja selectividad de esta técnica. Es necesario que el proceso de cicatrización pase por las tres fases, la inflamatoria, proliferativa y remodelamiento hasta alcanzar el reparo tisular completo (*Araújo, Silva, Carmona, Araújo, & Lima, 2014*).

En diciembre de 2012, la European Agency Medicine (EMA) (*NexoBrid®*, 2012), aprobó como medicamento huérfano el Nexobrid® en pacientes adultos para la eliminación de escaras producidas por quemaduras térmicas intermedias y superficiales de espesor total o parcial (*Babb & Emery, 2017*).

El principio activo es un concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína que se extrae del tallo de la piña (*Ananas comosus*). La bromelaína destaca por poseer varias funciones como la antiinflamatoria, antioxidante, fibrinolítica y proteolítica (*Sahbaz et al., 2015*). La mezcla de enzimas disuelve la escara producida por quemaduras. En ensayos clínicos, ha mostrado la capacidad para desbridar las escaras producidas por las quemaduras intermedias y actualmente se está iniciando el empleo de este procedimiento para tratar las quemaduras de profundidad profundas. Diversos estudios han mostrado efectividad de este procedimiento en el tratamiento de quemaduras intermedias y poco profundas (también conocidas como quemaduras de segundo grado); mientras que en las quemaduras muy profundas (quemaduras de tercer o cuarto grado) no es adecuado la utilización de este método y sigue siendo de elección el proceso estándar junto a la aplicación de injertos.

Nexobrid® es un medicamento de origen biológico, novedoso que se encuentra sometido a seguimiento adicional y diversos estudios han mostrado su eficacia, seguridad y efectividad en estudios experimentales y en pacientes con quemaduras sometidos a ensayos clínicos controlados (Rosenberg et al., 2012). Éste se caracteriza por tener una de las aplicaciones más importante en farmacia, concretamente para el desbridamiento enzimático de quemaduras (Amid, Ismail, Yusof, & Salleh, 2011).

El medicamento se caracteriza por llevar a cabo un proceso rápido y específico de los tejidos necrosados sin alterar la zona de piel no afectada por la quemadura (Krieger et al., 2012) mientras que otros tipos de desbridamiento enzimático se caracterizan por ser procesos con acción muy lenta, inespecíficos sobre tejidos sanos y generan la formación de escaras y el desarrollo de cicatrices hipertróficas (Rosenberg et al., 2012). Tras el uso del Nexobrid® en pacientes con quemaduras intermedias y poco profundas se ha observado la disminución del uso de injertos, aunque genera un prolongamiento del tiempo de cicatrización produciendo mayor porcentaje de reepitelización. Aunque el método también adolece de una serie de desventajas como la aparición de infecciones microbianas debido al largo tiempo que se necesita para la reepitelización (hay que recordar el bajo estado inmunitario de los pacientes), lo que puede dar lugar a colonias de enterobacterias y microorganismos de la piel como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc, produciendo un aumento de la estancia hospitalaria del paciente y la imposibilidad de su utilización en lesiones muy profundas (quemaduras de tercer grado).

Aunque el aumento de la supervivencia de los quemados es bastante alto, hay que recordar una serie de aspectos como la morbilidad, la calidad de vida y capacidad de los pacientes para llevar a realizar las actividades diarias (Tratamiento & Estado, 2012).

1.4. Justificación

Los ensayos clínicos llevados a cabo para la aprobación del fármaco fueron de baja calidad metodológica, al tener un diseño abierto, con bajo número de pacientes evaluados (362) y periodos de seguimiento cortos (Babb & Emery, 2017). Además, debido al poco tiempo desde su comercialización, no se dispone de resultados de estudios post-autorización llevados a cabo en grandes poblaciones. (NexoBrid®, 2012).

Por todo ello, parece necesario evaluar la efectividad, seguridad y eficiencia del tratamiento con este fármaco en condiciones de práctica clínica habitual.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

- ✓ Evaluar la eficacia y seguridad de la bromelaína tópica (Nexobrid®) en pacientes con un traumatismo térmico que da lugar a una superficie corporal quemada superficial e intermedia de la Unidad de Quemados del Hospital Virgen del Rocío durante un año.

2.2. Secundario

- ✓ Comparar los resultados de eficacia y seguridad frente a una cohorte retrospectiva de pacientes con similares características.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio y variables de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de dos cohortes de pacientes diseñado para evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia del tratamiento con Nexobrid® en pacientes quemados frente al tratamiento estándar (mejores cuidados de soporte).

Los criterios de inclusión cohorte 1 (grupo Nexobrid®) son los siguientes:

- Tratamiento con Nexobrid® en la Unidad de Quemados del HU Virgen del Rocío (Sevilla) desde enero de 2016 a diciembre de 2017 según las condiciones de ficha técnica.
- Mayores de 18 años.
- Superficie corporal quemada inferior al 15%.
- Que hayan dado su consentimiento para participar en este estudio.

Los criterios de inclusión cohorte 2 (grupo control) son los siguientes:

- Pacientes ingresados en la Unidad de Quemados del HU Virgen del Rocío (Sevilla) desde enero de 2014 a diciembre de 2015.
- Mayores de 18 años.
- Superficie corporal quemada inferior al 15%.
- Que hayan dado su consentimiento para participar en este estudio.

Al ser el número de pacientes reducido, se optó por no incluir ningún criterio de exclusión.

Los datos de cada uno de los pacientes se obtuvieron de la revisión de la Historia Clínica Digital (DIRAYA). El registro de pacientes fue facilitado por la Unidad de Quemados del Hospital Virgen del Rocío tras el consentimiento informado y firmado de los pacientes para realizar estudios de investigación biomédica. Para todos los pacientes se recogieron las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Agente causal de la quemadura
- Zonas afectadas por quemaduras
- % SCQ y % SCQ total
- Estancia hospitalaria (días)

- Analgesia utilizada
- Grado de dolor (según la escala EVA)
- Uso Nexobrid® (días)
- Transfusión sanguínea: Número de concentrados de hematíes
- Epitelización: Si/No
- Necesidad de injertos: Si/No
- Desarrollo de cicatrización hipertrófica: Si/No
- Comorbilidades asociadas al pronóstico
- Complicaciones durante el ingreso

3.2. Análisis estadístico

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no se ha realizado un cálculo formal del tamaño muestral, es decir, solo se han analizado los datos disponibles.

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados. Las variables cuantitativas se describen mediante media y mediana, y su desviación estándar. Las variables cualitativas se describen mediante análisis de frecuencia. Para el análisis de comparación de dos variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-cuadrado y el análisis de regresión simple cuando las dos variables son cuantitativas. Se estudió las posibles modificaciones o confusiones mediante un análisis multivariable.

Se evaluarán las posibles diferencias en las características basales de ambas cohortes comparándolas mediante los test estadísticos más adecuados a cada una de ellas.

La efectividad del tratamiento con Nexobrid® versus el tratamiento convencional se realizó analizando comparativamente los resultados de estancia hospitalaria (días), epitelización, necesidad de injertos, desarrollo de cicatrización hipertrófica, grado de dolor, analgesia utilizada, transfusión sanguínea. Se asume la distribución normal de todas las variables y, por tanto, se utilizan métodos paramétricos para el análisis de los datos, concretamente los siguientes:

- El Test de Student para contrastar la hipótesis nula de igualdad de medias.
- La prueba de Chi-cuadrado para contrastar si las variables cualitativas son independientes.

Tras recoger todos los datos en una hoja de cálculo Excel, se empleó el programa estadístico SPSS v.22 para el análisis de las distintas variables.

3.3. Aplicación de la bromelaína (Nexobrid®) a los pacientes

Los pacientes fueron divididos según la profundidad de la quemadura, donde se distinguieron pacientes con quemaduras intermedias y superficiales de otros con quemaduras muy profundas. Aquellos pacientes con quemaduras intermedias-superficiales, las cuales, la mayoría de ellas se localizaban en las manos, antebrazos y zonas faciales, fueron propuestos al tratamiento con Nexobrid®, teniendo en cuenta que este tratamiento solo es válido para quemaduras con un porcentaje del 15% SCQ como máximo. Diversos estudios (*Martínez-méndez, Sección, & Cirugía, 2016*) demostraron el empleo de la bromelaína en superficies mayores al 15%, pero con la condición de que su uso se realice en varias intervenciones para conseguir un desbridamiento completo; aunque aparece un inconveniente como la desensibilización frente al Nexobrid®. Aunque la efectividad es baja en pacientes con quemaduras de gran profundidad y en las quemaduras eléctricas, por ello, se optó por ser tratados con proceso quirúrgico y desbridamiento con cobertura de injertos.

El uso del tratamiento se realizó en base al modelo de Rosenberg y a la ficha técnica, los cuales detallan el modo en el cual se aplica el Nexobrid® sobre las quemaduras con el objetivo de obtener un alto porcentaje de reepitelización, disminuyendo el uso de injertos y evitar la aparición de cicatrices hipertróficas (*Rosenberg et al., 2012*).

El medicamento se comercializa en forma de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas con bromelaína, que se encuentran en forma liofilizadas formando parte de un polvo, que se resuspende con un gel formado una crema transparente e incolora que se aplica sobre las zonas quemadas con una SCQ menor al 15%, en un área de alrededor de 100 cm³.

Con anterioridad a la aplicación de Nexobrid®, es necesario controlar el dolor que sufre el paciente mediante el uso de un catéter de anestesia a nivel local o central, en función de donde se localiza la quemadura, que se coloca dos horas antes de proceder a realizar el desbridamiento enzimático. Se empleó antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para tratar el dolor leve-moderado mientras que para el tratamiento del dolor de mayor intensidad se utilizaron los analgésicos opiáceos. Algunos pacientes precisaron la ketamina como sedante durante la pre y post-cura y a veces, fue necesario el uso de ansiolíticos como las benzodiazepinas para poder controlar los estados de ansiedad de los pacientes (*Lorente, 2000*).

Tras la colocación del catéter, se realizó una pre-cura de la zona para permitir que el área que se va a tratar con Nexobrid® se encuentre humedecida generando una mayor absorción del medicamento. La cura húmeda se realizó mediante un apósito semipermeable, extrafino y flexible conocido con el nombre comercial de Comfeel® Plus (*Transparente, s. f.*) y también se suele emplear clorhexidina; aplicándolo al paciente tras su ingreso en la unidad, manteniéndolo durante un tiempo mínimo de dos horas o hasta el día siguiente para poder realizar el desbridamiento a primera hora, dependiendo del % SCQ y del estado clínico de los quemados. La ventaja de la cura es el impedimento de la penetración de microorganismos o líquidos en la herida. Una vez que el apósito entra en contacto con la quemadura genera la formación de un gel viscoso que permite que la herida se mantenga húmeda para poder evitar su desecación.

Antes de la aplicación del medicamento, es necesario aplicar cierta cantidad de vaselina sobre la zona de piel sana para evitar que la crema se desplace por el resto de la superficie cutánea produciendo disminución de la efectividad de la crema (*Rosenberg et al., 2012*).

Tras la aplicación de la anestesia y las curas húmedas, se aplicó el Nexobrid® sobre las quemaduras en un tiempo máximo de 15 minutos. Tras su aplicación, se cubre con un apósito impermeable y transparente, que se une actuando como una barrera protectora impidiendo la entrada de aire. Posteriormente, se colocó encima un apósito estéril oclusivo, manteniéndolo durante 4 horas sobre la quemadura. Después de las 4 horas, se retiró el apósito de manera aséptica y la escara de forma cuidadosa. La crema se retiró mediante el frote de la superficie con una gasa húmeda estéril impregnada de solución isotónica estéril de NaCl o clorhexidina, produciendo la aparición de una serie de manchas rosadas sobre la zona de la quemadura o un tejido blando de color blanco, siempre con la aplicación de analgésicos para evitar el dolor en el paciente durante la retirada. A continuación, se colocó un apósito de solución antibacteriana durante 2 horas, para evitar la aparición de infecciones y a veces se administran antibióticos, aunque en menor proporción ya que algunos de ellos interactúan con la bromelaína. Normalmente la retirada completa del producto suele durar entre 24-48 horas dependiendo de la extensión de la quemadura.

Tras la retirada del producto, se han observado en algunos pacientes, sobre todo, en jóvenes la aparición de hipertermia como efecto secundario. Algunas fuentes bibliográficas como la de la Unidad de Quemados del Hospital de la Paz de Madrid (*Ojeda-regidor, Martínez-Méndez, González-miranda & Casado-Pérez, 2017*) han demostrado que la utilización de clorhexidina en lugar de suero fisiológico ha disminuido el porcentaje de pacientes que sufren hipertermia. Además, como efecto derivado de la hipertermia, se produce la aparición de leucopenia y plaquetopenia. Incluso otros pacientes han sufrido un aumento de la tensión arterial debido al dolor que sufre durante el desbridamiento enzimático.

La post-cura húmeda se realizó después con el objetivo de mantener la herida aislada del exterior evitando la aparición de nuevas escaras e infecciones y mantener la humedad de ésta facilitando la formación de nuevo tejido cutáneo. La cura húmeda se realizó con apósitos del tipo Comfeel® o Suprathel® (varios estudios demostraron que este tipo de apósito presentaba ventajas como la disminución del tiempo de curación, daño y aumento de la movilidad del miembro) (*Schulz et al., 2017*), generando un mejor resultado sobre las quemaduras, en un tiempo de 12-24 horas.

Tras las curas y el desbridamiento enzimático se pudo observar en la quemadura un aspecto de color rosado, que demuestra que la herida está reepitelizando de manera adecuada mientras que si es de color blanquecino se va a deber a una inadecuada epitelización, por tanto, va a ser necesario la implantación de injertos o autoinjertos (*Lorente, 2000*).

A veces se puede aplicar una pomada de corticoides para mejorar la adherencia del injerto y facilitar la epitelización de la piel quemada, a fin de evitar el desarrollo de tejido de granulación (*Rosenberg et al., 2012*), (*Martínez-Méndez et al., 2017*).

En cuanto a la seguridad del Nexobrid®, se han detectado muy pocas reacciones adversas ligadas a este medicamento. Suele producirse una serie de interacciones con otros medicamentos, la bromelaína inhibe a los citocromos (CYP2C8 y CYP2C9) que participan en la metabolización de algunos fármacos como antibióticos. En cuanto a las reacciones adversas, se produjeron con mayor frecuencia hipertermia, pirexia (fiebre) y dolor local, aunque este último disminuye gracias a la aplicación de los analgésicos. A largo plazo se ha demostrado no se han observado efectos adversos grave (*Martínez-Méndez et al., 2017*).

Finalmente, se evaluaron a los pacientes de manera diaria valorando la progresión de las quemaduras y el grado de reepitelización de las heridas, decidiendo en el caso de que fuera necesario nuevas intervenciones quirúrgicas debido a la inadecuada reepitelización de la herida o aparición de cicatrices hipertróficas.

Aparte de la curación de las quemaduras, es necesario aportar al paciente una serie de ayudas para la rehabilitación física de las zonas afectadas mejorando su calidad de vida del paciente, así como ayuda emocional para las secuelas que pueden persistir en los pacientes tras los accidentes.

3.4. Tratamiento de soporte

Este procedimiento conocido con el nombre de escarectomía consiste en la extirpación de las zonas quemadas mediante unos utensilios llamados escarotomos. Tras la eliminación de las escaras con el proceso quirúrgico, va a ser necesario la cobertura con injertos ya que es complicado que se produzca una reepitelización de forma espontánea. A veces la evolución de las quemaduras no es la adecuada para realizar cobertura con injertos, por ello, se realizan una serie de curas mediante la impregnación con pomadas permitiendo la formación de tejido de granulación que nos va a permitir una nueva intervención quirúrgica para proceder a colocación de los injertos (*Virgen & Quemados, 2004*).

La escarectomía puede realizarse de forma temprana y tardía dependiendo de la situación clínica del paciente. La tardía mantiene el tejido dañado con una alta probabilidad de infecciones y no se produce la formación de tejido de granulación, necesitando el uso de injertos. En cuanto a la escarectomía temprana permite la cobertura con injertos disminuyendo las infecciones nosocomiales, tiempo de quirófano y costes económicos (*Ruiz-ortega, 2017*).

Este procedimiento se acompaña por la aparición de una serie de complicaciones que impiden la rápida reepitelización de la piel y recuperación del paciente. Las principales complicaciones descritas fueron las hemorragias, infecciones y cicatrices (*Virgen & Quemados, 2004*).

4. RESULTADOS

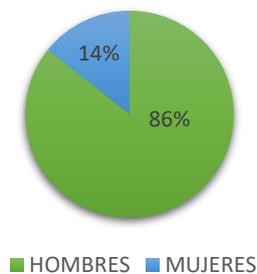
4.1. Características de las muestras

El grupo Nexobrid® incluyó 14 pacientes, 12 hombres (86%) y 2 mujeres (14%) (Figura 4). La edad media del grupo tratamiento fue de $42,5 \pm 15,6$ años. El rango de edad fue de 18 años a 71 años.

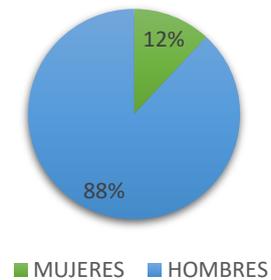
Respecto al grupo control, está formado por 42 pacientes, entre los que se encuentran 5 mujeres (12%) y 37 hombres (88%) (Figura 5). La edad media de los pacientes fue de $42,12 \pm 15,24$ años, con una mediana de 45 años.

Ambas cohortes son comparables ($p > 0,05$) en términos de edad y sexo.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

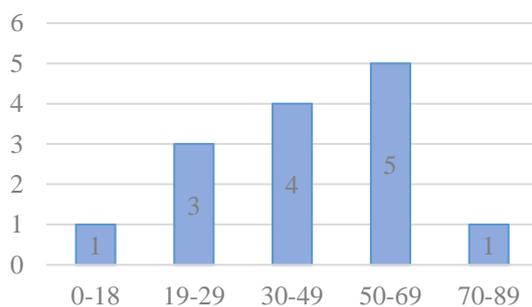


DISTRIBUCIÓN POR SEXO

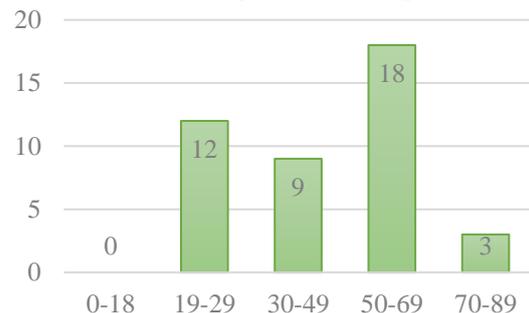


(Figuras 4 y 5): Distribución de los pacientes del estudio por sexo del grupo Nexobrid® y control

TRAMO DE EDADES



TRAMO DE EDADES



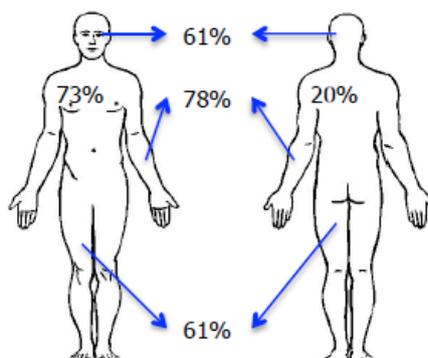
(Figuras 6 y 7): Número de pacientes por tramo de edad tratados del grupo Nexobrid® y control

- **AGENTE CASUAL DE LA QUEMADURA**

El mecanismo de quemadura más frecuente, con un 72% de los casos, son las llamas, seguido traumatismos térmicos mediante flash eléctrico (21%) y, por último, las explosiones de gas butano (7%). El mecanismo frecuente en el grupo control fueron las llamas con un 74 % de los casos y un 26% por flash eléctrico. Por tanto, se puede decir que las dos cohortes son comparables ($p>0,05$).

- **LOCALIZACIÓN DE LAS QUEMADURAS**

Las zonas afectadas por las quemaduras son variables según las situaciones de cada paciente. El 100% de los pacientes sufrieron afectación en las extremidades superiores (manos y antebrazos), cuyo pronóstico tiende a ser favorable. Las siguientes localizaciones en orden decreciente de frecuencia fueron extremidades inferiores (piernas, muslos y rodillas) junto a espalda, abdomen, región facial, cuello y tórax (Figura 8).



(Figura 8): Distribución porcentual de las quemaduras según su localización
(*Tratamiento & Estado, 2012*)

El 71% de los pacientes del grupo control sufrieron quemaduras en las extremidades superiores mientras que el 29% restante las tuvieron en otras zonas corporales como cara, cuello y extremidades inferiores.

- **SUPERFICIE CORPORAL QUEMADA (%SCQ)**

El grupo Nexobrid® presentó quemaduras superficiales e intermedias en un 36% mientras que los que padecieron quemaduras de mayor profundidad (2° grado profundo o 3° grado) se limitaron al 57%. En todos los casos el Nexobrid® se empleó en quemaduras intermedias.

La superficie corporal quemada total se encuentra entre los valores de 3-40% de SCQ, con un promedio de $13,43 \pm 10,16\%$, con una de mediana de 11,5% y de ésta la superficie tratada con Nexobrid® fue del $9,86 \pm 4,49\%$ de % SCQ (con un rango de valores oscila entre 1% como mínimo hasta un 15% como máximo).

La superficie corporal quemada total del grupo control osciló entre 3-31%, con un valor medio de $11,1 \pm 7\%$, con una mediana de 10,5%. El 72% de los pacientes de esta serie presentó quemaduras superficiales e intermedias mientras el resto sufrieron quemaduras de mayor grado.

- **ESTANCIA HOSPITALARIA**

El rango de días de hospitalización osciló entre 4-30 días aproximadamente, con un promedio de $17 \pm 8,7$ días y con una mediana de 14 días.

Los pacientes del grupo estándar permanecieron ingresados un tiempo medio de $15,11 \pm 13,06$ días, con una mediana de 11,5 días. El rango de días en la Unidad de Quemados fue entre 1-48 días.

Ambas cohortes no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

- **GRADO DE DOLOR (EVA) Y ANALGESIA**

El rango de dolor en la escala EVA osciló entre 1-5 con un valor medio de $2,93 \pm 1,1$; con una mediana de 3, independiente del día post-ingreso.

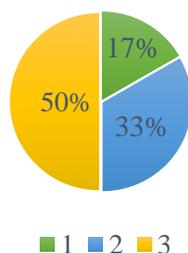
Los pacientes fueron tratados con mórficos (71,4%), mayoritariamente morfina y en menor medida fentanilo. Solo dos pacientes recibieron paracetamol y 1 AINE durante el ingreso. Fue imposible conocer la DDD/paciente de cada uno de los fármacos, debido a que no existía el registro detallado en la historia clínica y la Unidad de Quemados no disponía en ese momento de la prescripción electrónica.

Al igual que el grupo Nexobrid®, el rango de dolor según la escala EVA del grupo control osciló entre 1-5 con un valor promedio $3 \pm 0,94$, con una mediana de 3. El 81% de los pacientes fueron tratados con paracetamol, mientras que el 9% con mórficos y otro 9% con AINEs.

▪ **DÍAS HASTA USO NEXOBRID**

El tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente en la Unidad de Quemados y el inicio de tratamiento con Nexobrid® osciló entre 1-3 días, (Figura 9) con una media de $2,36 \pm 0,72$ días, con un valor de mediana de 2,5. No se localizaron factores determinantes, más a la propia evolución del paciente, para justificar la variabilidad entre los pacientes.

DÍAS HASTA USO NEXOBRID



(Figura 9): Días hasta el uso de Nexobrid®

▪ **REQUERIMIENTOS DE TRANSFUSIÓN SANGUINEA**

A pesar del uso de Nexobrid®, 2 pacientes (14,2%) requirieron transfusiones sanguíneas, con 4 concentrados y en cada uno de los casos, siendo el paciente con mayor necesidad el que presentaba la SCQ mayor de toda la serie. Mientras que el 35% de los pacientes del grupo control requirieron concentrados de hematíes debido a la agresividad de la técnica.

Estos resultados demostraron diferencias significativas entre ambas cohortes ($p < 0,05$).

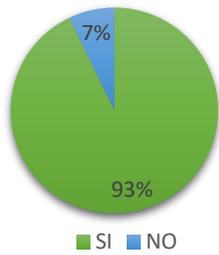
▪ **EPITELIZACIÓN**

Los pacientes del grupo Nexobrid® fueron tratados con tan solo una aplicación de dicho fármaco mientras que un único paciente requirió la intervención quirúrgica para poder eliminar las escaras de las quemaduras que reaparecieron, ya que la actividad enzimática de la bromelaína ha sido poco efectiva en este caso.

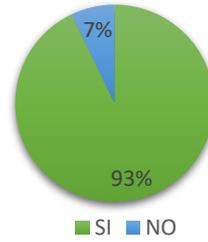
El 93% de los casos desarrollaron una reepitelización espontánea sin la necesidad de una nueva intervención (Figura 10). Los pacientes del grupo control tratados presentaron un grado de epitelización del 93% al igual que el grupo Nexobrid® (Figura 11).

Por tanto, se puede decir que las 2 cohortes son comparables ($p > 0,05$) en términos de epitelización.

EPITELIZACIÓN



EPITELIZACIÓN



(Figuras 10 y 11): Porcentajes de epitelización de los pacientes del grupo Nexobrid® y control

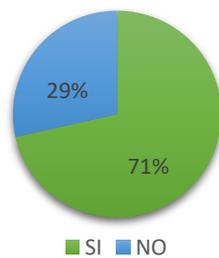
▪ **NECESIDAD DE COBERTURA CON INJERTOS**

Los injertos se utilizaron en determinados pacientes tras la eliminación de las escaras producidas por las quemaduras y el post- desbridamiento. La cobertura con injertos se realizó mediante porciones de piel de otras zonas del propio paciente.

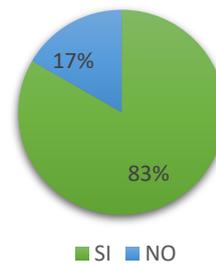
Tras el desbridamiento enzimático solo 4 pacientes no requirieron la cobertura con injertos (29%) respecto al 71% que si lo necesitaron debido a que en la lesión permanecieron pequeños restos de quemaduras que ha generado la aparición de nuevas escaras o por cuestiones meramente estéticos (Figura 12).

El 83% de los quemados del grupo estándar necesitaron la implantación con injertos mientras el resto no precisaron de ellos (Figura 13).

COBERTURA CON INJERTOS



COBERTURA CON INJERTOS



(Figuras 12 y 13): Porcentajes de pacientes con cobertura con injertos del grupo Nexobrid® y control

▪ CICATRIZACIÓN HIPERTRÓFICA

De los 14 pacientes tratados, solo 3 de ellos (21%) desarrollaron cicatrización hipertrófica en la zona de las quemaduras. En ningún caso se observaron la aparición de queloides. Todos los que desarrollaron cicatrices hipertróficas presentaban menos de 15 de %SCQ, excepto un paciente con un 15% SCQ (Figura 14).

La aparición de las cicatrices hipertróficas se puede deber al crecimiento de colonias de microorganismos y por la presencia de restos dérmicos ocasionando un nuevo foco para el desarrollo de escaras. En nuestra serie no ha sido posible conocer las causas concretas.

Del grupo control, 12 pacientes desarrollaron cicatrices hipertróficas (24%) y al igual que el grupo Nexobrid®, en ningún caso se detectaron queloides (Figura 15).

Los datos obtenidos no muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,05$).



(Figuras 14 y 15): Porcentajes de pacientes con cicatrización hipertrófica del grupo Nexobrid® y control

▪ COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO

Tras el ingreso, el 28,5% de los pacientes desarrollaron complicaciones asociadas a las quemaduras, principalmente neumonías y bacteriemias por microorganismos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Al igual que el grupo Nexobrid®, algunos pacientes de grupo control desarrollaron complicaciones, el 11% sufrieron bacteriemias por microorganismos como *Pseudomonas fluorescens*; *Enterobacter cloacae*; *Staphylococcus aureus* y con mayor gravedad fueron exitus de 2 pacientes debido a la aparición de complicaciones a las que se le sumaron las quemaduras.

4.2. Tabla con datos de las variables de los pacientes del grupo Nexobrid®

<i>PAC</i>	<i>EDAD</i>	<i>SEXO</i>	<i>%SCQ</i>	<i>DÍAS</i>	<i>EVA</i>	<i>AGENTE CASUAL</i>	<i>ANALGESIA</i>	<i>DÍAS HASTA USO NEXOBRID</i>	<i>ZONAS QUEMADAS</i>	<i>EP</i>	<i>INJ</i>	<i>CIC</i>	<i>HEMATÍES</i>
1	58	H	4	4	2	Electricidad	Morfina	3	Cara y manos	S	N	N	0
2	57	M	1	14	1	Llama	AINE	1	Cara y manos	S	S	S	0
3	27	H	15	30	3	Llama	Morfina	3	Espalda y manos	N	S	S	4
4	22	H	6	23	4	Llama	Metamizol, paracetamol	3	Cara, manos y abdomen	S	S	N	0
5	51	H	14	20	3	Llama	Morfina	3	Brazos y cara	S	S	N	3
6	53	H	12	29	3	Llama	Morfina	2	Manos, cara y abdomen	S	S	N	0
7	30	H	9	8	4	Llama	AINE	3	Mano D y tórax	S	N	N	0
8	57	H	12	11	3	Llama y electricidad	Morfina	3	Mano D y cara	S	S	N	0
9	28	H	14	10	5	Electricidad	Paracetamol	1	Rodillas, cara y manos	S	N	N	0
10	45	H	15	28	2	Llama	Fentanilo	2	Manos y cara	S	S	N	0
11	32	M	11	30	2	Llama	Fentanilo	2	Manos y cara	S	S	N	0
12	71	H	6	14	5	Electricidad	Cloruro mórfico	2	Rodillas, cara y manos	S	S	N	0
13	18	H	14	11	2	Llama	Morfina	3	Mano I, abdomen y espalda	S	S	N	0
14	47	H	5	12	3	Llama	Cloruro mórfico	2	Brazo D y cara	S	N	S	0

4.3. Tabla con datos de las variables de los pacientes del grupo control

<i>PAC</i>	<i>EDAD</i>	<i>SEXO</i>	<i>%SCQ</i>	<i>DÍAS</i>	<i>EVA</i>	<i>AGENTE CASUAL</i>	<i>ANALGESIA</i>	<i>ZONAS QUEMADAS</i>	<i>EP</i>	<i>IN</i>	<i>CIC</i>	<i>HEMATÍES</i>
1	52	H	5	3	4	Llamas	Paracetamol, metamizol	Abdomen, antebrazo derecho	S	S	S	0
2	54	H	5	11	4	Llamas	Morfina	Brazos y piernas I y D	N	S	S	0
3	50	H	6	1	2	Escaldadura	Paracetamol y metamizol	Cara y miembros superiores	S	N	N	0
4	57	M	4	1	2	Escaldadura	Paracetamol y metamizol	Glúteos, antebrazo y mano	S	N	N	0
5	56	M	1	1	3	Escaldadura	Paracetamol y metamizol	Brazos, piernas y glúteos	S	S	S	0
6	57	M	3	23	5	Escaldadura	Paracetamol y metamizol	Brazo y pierna I	S	S	S	0
7	27	H	10	12	3	Llamas	Paracetamol	Cara, manos	S	S	S	3
8	29	H	11	27	3	Llamas	Paracetamol y metamizol	Piernas y mano I	S	S	N	4
9	27	H	9	24	4	Escaldadura	Cloruro mórfico	Manos, cara, cuello y tórax	S	S	S	3
10	23	H	4	48	5	Electricidad	Ibuprofeno	Brazo D; abdomen y piernas	S	S	S	4
11	22	H	7	2	3	Llamas	Paracetamol	Cara, tórax, manos y axila	S	S	S	0
12	22	H	0	1	2	Llamas	Paracetamol	Cara, cuello y tórax	S	S	N	0

13	51	M	15	41	3	Llamas	Paracetamol	Cara, brazos y glúteos	S	S	N	2
14	51	H	4	23	2	Llamas	Paracetamol y metamizol	Cara, antebrazos y manos	S	S	N	0
15	51	H	5	27	3	Llamas	Paracetamol	Cara, muslos, caderas, manos	S	S	N	2
16	52	H	11	31	5	Llamas	Paracetamol	Abdomen, glúteos, pierna I y cara	S	S	S	0
17	53	H	19	23	4	Llamas	Paracetamol	Antebrazos, manos, piernas y pies	S	S	N	2
18	53	M	0,5	1	2	Escaldadura	Paracetamol y metamizol	Cara, cuello, manos	S	S	N	0
19	30	H	10	3	3	Llamas	Metamizol	Pierna D, cara, cuello	S	S	N	0
20	30	H	12	1	3	Llamas	Paracetamol y metamizol	Cara, cuello manos	S	S	N	0
21	30	H	14	4	2	Llamas	Paracetamol	Cara, tórax, manos	S	N	N	0
22	56	H	13	5	3	Llamas	Paracetamol y metamizol	Mano I, pierna I glúteos	S	N	N	0
23	59	H	11	5	2	Llamas	Paracetamol y metamizol	Miembros inferiores	S	S	N	0
24	57	H	3	17	4	Llamas	Paracetamol y metamizol	Cara, abdomen y manos	S	S	S	0

25	28	H	3	31	3	Llamas	Paracetamol	Cara, manos y codos	S	S	N	4
26	29	H	0	10	1	Llamas	Paracetamol y metamizol	Brazos	S	N	N	0
27	28	H	3	2	2	Escaldadura	Paracetamol y metamizol	Piernas	S	N	N	0
28	45	H	4	31	3	Llamas	Metamizol	Pierna D, antebrazo I y mano I	S	S	N	3
29	45	H	3	16	3	Llamas	Paracetamol y cloruro mórfico	Cuello	S	S	N	2
30	45	H	2	4	2	Electricidad	Paracetamol y cloruro mórfico	Manos, antebrazo D y nalgas	S	S	N	0
31	32	H	16	4	34	Llamas	Paracetamol	Antebrazo D, cuello piernas.	S	S	S	4
32	32	H	14	3	45	Electricidad	Cloruro mórfico	Tórax, genitales, cara, muslo I	S	S	N	0
33	32	H	19	2	16	Llamas	Paracetamol y metamizol	Antebrazo, abdomen, piernas	S	S	N	0
34	70	H	11	3	19	Llamas	Paracetamol	Cara, antebrazos, pies, espalda	S	S	N	4
35	76	M	4	4	42	Llamas	Paracetamol y cloruro mórfico	Cara, espalda, pierna I	S	S	S	5
36	70	H	0	3	5	Escaldadura	Paracetamol y metamizol	Cuello, tronco y brazo I	S	S	N	0

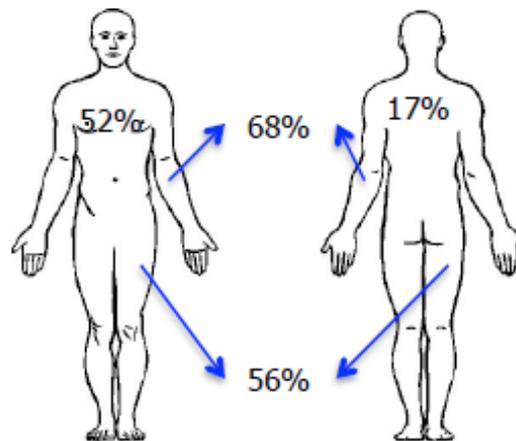
37	20	H	0	3	17	Llamas	Paracetamol	Cara, manos y muslos.	S	S	N	0
38	19	H	0	2	13	Llamas	Paracetamol y metamizol	Cara, tórax derecho y mano D	S	S	N	0
39	19	H	0	4	5	Llamas	Cloruro mórfico	Abdomen, brazos y mano D	S	S	N	3
40	42	H	0	2	10	Llamas	Metamizol	Miembro superior D y espalda	S	S	N	2
41	46	H	5	3	7	Electricidad	Paracetamol y metamizol	Cara, brazo I y mano D	S	N	N	0
42	49	H	1	2	6	Llamas	Paracetamol y metamizol	Cabeza, cuello y cara	S	S	N	0

5. DISCUSIÓN

La mayor parte de los pacientes tratados fueron hombres, debido que en la actualidad los varones se encuentran más expuestos a trabajos relacionados con las llamas y electricidad respecto a las mujeres. Aunque no se puede decir que este dato sea significativo ya que éste no influye en la aparición de la patología.

El tratamiento de las quemaduras ha ido cambiando con el paso de los años. Actualmente, se sigue utilizando el tratamiento estándar, que incluye tanto el desbridamiento precoz de la quemadura con la cobertura con injertos en las primeras 48-72 horas tras el accidente. Aunque este protocolo ha demostrado eficacia en la reducción del número de infecciones, muertes y tasa de cicatrización hipertrófica; sin embargo, no es siempre es posible la utilización de la cirugía ya que ésta depende del estado patológico y funcional del paciente. Para ello, la aparición de Nexobrid® ha sido una de las novedades en el campo médico y en el tratamiento de las quemaduras. Gracias a su función desbridante, éste ha permitido de los quemados quienes presentaban quemaduras superficiales e intermedias, a su vez también destaca por su gran rapidez y selectividad.

En los distintos estudios publicados, los especialistas destacan la alta incidencia de quemaduras en las extremidades superiores seguido de cara y extremidades inferiores (*Martínez-Méndez et al., 2017*). A su vez, Nexobrid® es utilizado como desbridante para las manos, cara y pies (Figura 16) ya que existe una alta probabilidad de la conservación de la dermis viable, permitiendo una rápida reepitelización.



(Figura 16): Localización de las zonas desbridadas con Nexobrid®
(*Tratamiento & Estado, 2012*)

La estancia hospitalaria debido al desbridamiento enzimático se calcula en base de un día por %SCQ. Debido a que son pacientes críticos, es poco probable que una única intervención sea capaz de desbridar toda la superficie corporal afectada, por ello, es necesario nuevas reintervenciones durante el ingreso. Además, otro factor de prolongamiento de los días en el hospital es debido a la aparición de infecciones nosocomiales y neumonías (*Martínez-méndez, Sección, & Cirugía, 2016*).

A la vista de los resultados, el dolor fue tratado con analgésicos opiáceos y AINEs; empleando como primera opción los analgésicos opiáceos, por tanto, sería necesario revisar el protocolo de actuación en el manejo del dolor según las pautas establecidas por la escala de la OMS. Por otro lado, hubiera sido adecuado tener los datos sobre la DDD/paciente y compararlos entre sí, pero por motivos de falta de información en las historias clínicas no se han podido obtener.

Los pacientes tratados con el tratamiento estándar han sufrido una gran pérdida de sangre antes y después de la intervención quirúrgica. Por ello, el uso de Nexobrid® ha demostrado una disminución significativa de transfusiones sanguíneas, evaluada mediante los niveles de concentrados de hematíes y de hemoglobina.

El procedimiento estándar precisa de la implantación de injertos o apósitos que permiten la rápida epitelización, por eso, es necesario varias intervenciones quirúrgicas para facilitar la cobertura completa. El empleo de Nexobrid® ha permitido conservar la dermis viable ya que solo elimina la zona afectada por la quemadura generando una mayor epitelización. Además, ha demostrado una disminución del número de pacientes que necesitan injertos, así como la superficie injertada.

En base a los resultados obtenidos, la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos en las necesidades sanguíneas y la tasa de cobertura con injertos permite determinar la evolución clínica del paciente.

El 71% de los pacientes tratados con Nexobrid® han precisado injertos, aunque estos datos no concuerdan con otros publicados previamente en la literatura (*Martínez-méndez, Sección, & Cirugía, 2016*), esta diferencia puede deberse a motivos meramente estéticos.

A la vista de los resultados, se ha demostrado una disminución en la tasa de cicatrización hipertrófica y éstas solo aparecieron en aquellos pacientes con % SCQ menores del 15%. Este hecho puede deberse a la presencia de restos dérmicos de la quemadura que no han sido desbridados de manera adecuada, generando la aparición de cicatrices e incluso infecciones.

La evolución de los quemados es variable dependiendo de su estado clínico, pero también se ha observado, que la presencia de patologías no relacionadas con la quemadura produce un empeoramiento de la situación clínica del paciente dificultando su recuperación.

Según referencias bibliográficas, la tasa de mortalidad aumenta con la edad y porcentaje de SCQ (*Tratamiento & Estado, 2012*). En nuestro caso, la tasa de mortalidad se sitúa alrededor del 5%. Este dato es muy poco similar con lo descrito en otras publicaciones, esto es debido a la presencia al pequeño tamaño muestral y al poco período de tiempo para realizar el estudio (*Martínez-méndez, Sección, & Cirugía, 2016*). Además, se estima que los pacientes ingresados presentan lesiones por inhalación produciendo un aumento de la morbi-mortalidad del quemado.

Gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las quemaduras y las mejoras introducidas en los últimos años en el tratamiento clínico y quirúrgico de los pacientes quemados, el tratamiento de los grandes quemados se ha convertido en una carrera de fondo en la que hay que sortear graves complicaciones, principalmente de origen infeccioso, que acechan continuamente la vida del paciente (*Tratamiento & Estado, 2012*).

Según los resultados, el desbridamiento enzimático con la bromelaína ha demostrado un éxito en el 93% de los pacientes. Aunque nuestros resultados pueden diferir de otros estudios debido a diversos factores como el número de pacientes incluidos, la edad de los pacientes y el tiempo utilizado para llevar a cabo el estudio y por las características fisiopatológicas.

6. LIMITACIONES E IMPLICACIONES DEL ESTUDIO

En el estudio hay que señalar que, al ser de tipo retrospectivo, presentan un limitado control sobre la muestra, los datos y el diseño del estudio que si se realizara de forma prospectiva.

Además, debido al corto período de tiempo para recolectar los datos y su posterior análisis, dificultó conocer con mayor exactitud la efectividad, seguridad y consecuencias de este fármaco en un período a largo plazo. También se han perdido algunas variables de interés como el tiempo de quirófano o la dosis de los analgésicos administrados durante el desbridamiento. La dificultad al acceso de los historiales clínicos de algunos pacientes, ya que éstos pertenecen a otras provincias o comunidades autónomas que fueron trasladados a la Unidad de Quemados del HUVR para ser tratados. En la recogida de datos clínicos, en determinados pacientes ha sido complicado la obtención de ellos, debido a que fueron registrados por los especialistas de manera manual, como la recogida de los valores de concentrados de hematíes, del valor del grado de dolor, así como la nula información sobre los niveles de pH y magnesio. Además, ha sido imposible conocer el tiempo de epitelización de cada paciente.

La obtención de un estudio más exhaustivo podría realizarse mediante un estudio de tipo prospectivo, en el cual se pudieran valorar un mayor número de variables y un mayor número de pacientes permitiendo la obtención de resultados más reales.

6.1. Posibles recomendaciones para futuras investigaciones

En estudios futuros, se podría evaluar el impacto económico que implica el Nexobrid® en el Sistema Sanitario y una evaluación de los efectos y seguridad en los pacientes a largo plazo comparando los pacientes tratados con el Nexobrid® y estándar.

Además, se podrían comparar los datos obtenidos a nivel hospitalario con los obtenidos en atención primaria. Además, se podrían poner en marcha una serie de medidas para la evaluación de los pacientes tras ser dado el alta y evaluar su calidad de vida según las capacidades para realizar su actividad diaria.

7. CONCLUSIONES

Los cuidados en el paciente quemado han mejorado con el paso de los años, aunque actualmente se siguen manteniendo alguno de los métodos convencionales agresivos.

Los procedimientos convencionales presentan varios inconvenientes como la pérdida de sangre o el aumento en el tiempo de hospitalización. Para ello, la aparición de Nexobrid® ha permitido la mejora del tratamiento en los quemados mejorando la calidad de vida (*Rosenberg et al., 2012*).

Este medicamento supone una alternativa eficaz y segura en comparación con el tratamiento estándar, por tanto, sería adecuado realizar estudios de mayor tamaño muestral para poder obtener resultados muchos más significativos y poder extrapolar nuestros datos a un mayor número de pacientes.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Sahbaz A, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U, Cengil O, Gun BD, et al. Bromelain: A natural proteolytic for intra-abdominal adhesion prevention. *Int J Surg* 2015; 14:7-11.
2. Lorente JA. Cuidados del paciente quemado. 2000; 555
3. Palao R, Aguilera-Sáez J, Serracanta J, Collado JM, Dos Santos BP, Barret JP. Use of a selective enzymatic debridement agent (Nexobrid®) for wound management: Learning curve. *World J Dermatology*. 2017; 6 (2): 32-41.
4. Normales S. Recomendaciones postoperatorias quemados.
5. De P, Del R, Auricular P. Criterios, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud. 2009; 1-5.
6. Transparente CP. Comfeel ® Plus Transparente.
7. Cell Q, Page D, Cell Q, Introduction D, Variables GG. = N 0 2. 2007; 1-5.
8. Caleffi E, Castri A. INITIAL EXPERIENCE WITH NEXOBRID ENZYMATIC DEBRIDEMENT OF DEEPLY BURNED HANDS (P105). 2015; XXVIII (September): 2015.
9. Berto P, Masellis A, Cherubino M. BUDGET IMPACT ANALYSIS OF NEXOBRID IN THE PERSPECTIVE OF ITALIAN HOSPITALS (P052). 2015; XXVIII (September): 2015.
10. Martínez-méndez JR, Sección J De, Cirugía S De. Asociación Española de Quemaduras y Traumatismo Eléctrico (AEQUE). 2016; 42
11. Early enzymatic debridement of deep dermal burns: first results of using our pain and care protocol for the application of a bromelain based enzymatic debridement. 2015; xxviii (september): 2015.
12. Martínez-Méndez JR, Serracanta-Domènech J, Monclus-Fuertes E, Del Caz DP, López-Suso E, De Dios García-Contreras J, et al. Guía clínica de consenso en el uso de desbridamiento enzimático en quemaduras con NexoBrid®. *Cir Plast Ibero-Latinoamericana*. 2017; 43 (2): 193-202.
13. Rodriguez¹ DB, Campos Oubel² E. Desbridamiento enzimático con NexoBrid ® en la práctica enfermera.: 45-50.
14. Salazar OR, Hernández OR, Zaily DC, Díaz F, Yarelis D. Necrectomía precoz con autoinjerto de piel inmediato en el tratamiento del paciente quemado Precocious necrectomy with immediate skin graft in the burn patients treatment. 2017; 21 (4): 461-8.

15. De C. Curas de zonas dadoras con Suprathel ©: 44-8.
16. Ojeda-regidor Á, Martínez-méndez J-R, González-miranda Á, Casado-pérez C. Evaluación de tiempos quirúrgicos y transfusiones en pacientes quemados tratados con desbridamiento enzimático. 2017; 43.
17. García Fernández FP, Martínez Cuervo F, Pancorbo Hidalgo PL, Rueda López J, Santamaría Andrés E, Soldevilla Agreda JJ, et al. Desbridamiento de úlceras por presión otras heridas crónicas. Gerokomos. 2005;16 (3): 158-65.
18. Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, Gurfinkel R, Silberstein E, Sagi A, Rosenberg L. Efficacy of enzymatic debridement of deeply burned hands. Burns. 2012; 38 (1):108-12.
19. Schulz A, Perbix W, Shoham Y, Daali S, Charalampaki C, Fuchs PC, et al. Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned hands—Management and pit falls of initial treatments and our development of a post debridement wound treatment algorithm. Burns [Internet]. 2017;43(2):326-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.009>
20. Babb BA, Emery RE. October 2017. Fam Court Rev [Internet]. 2017; 55 (4): 491 2. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/fcre.12297>
21. Amid A, Ismail NA, Yusof F, Salleh HM. Expression, purification, and characterization of a recombinant stem bromelain from Ananas comosus. Process Biochem. 2011;46(12):2232-9.
22. NexoBrid. 2012; 44 (0):14-6.
23. Maldonado AA, Küntscher M, Sillero A. Análisis de parámetros bioquímicos en grandes quemados: Nuevos factores pronósticos. De la investigación básica a la clínica. Cir Plast Ibero-Latinoamericana. 2012;38(4):305-12
24. Galeiras Vázquez R. Revista multidisciplinar de insuficiencia cutánea aguda. Proy Lumbre Rev Multidiscip Insufic Cutánea Aguda [Internet]. 2013; 4 (February): 40-5. Disponible en: http://www.proycolumbre.com/documentos/Numero_4.pdf
25. Amid A, Ismail NA, Yusof F, Salleh HM. Expression, purification, and characterization of a recombinant stem bromelain from Ananas comosus. Process Biochem. 2011;46 (12): 2232-9.
26. De P, Del R, Auricular P. Criterios, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud. 2009;1-5.

27. Schulz A, Perbix W, Shoham Y, Daali S, Charalampaki C, Fuchs PC, et al. Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned hands. Management and pit falls of initial treatments and our development of a post debridement wound treatment algorithm. *Burns* [Internet]. 2017; 43 (2): 326-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.009>
28. Rosenberg L, Krieger Y, Silberstein E, Arnon O, SineInikov IA, Bogdanov-Berezovsky A, et al. Selectivity of a bromelain based enzymatic debridement agent: A porcine study. *Burns* [Internet]. 2012;38(7):1035-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2012.02.011>
29. [www.Vademecum.es](http://www.vademecum.es). Disponible en: <http://www.vademecum.es/>
30. Corrales-Benítez C, Martínez-Méndez JR, Gonzalez-Miranda Alvaro, Serrano-Alonso M, Casado-Pérez C. Disminución de la necesidad de cobertura con injertos y baja tasa de cicatrización hipertrófica en quemaduras tras desbridamiento enzimático. *Cir Plast Ibero-Latinoamericana*. 2016; 42 (4): 339-45.
31. Tratamiento C, Estado DEL. Universidad autónoma de Madrid. 2012
32. Virgen U, Quemados G. Documento De Información Clínica Específica Para El Consentimiento Informado Del Procedimiento: 2004; 1-4.
33. Ruiz-ortega MG. Effects of Early and Late Escherectomy in Burned Patients Efeitos da escherectomia precoce e tardia em pacientes queimados. 2017; 3:131-47.