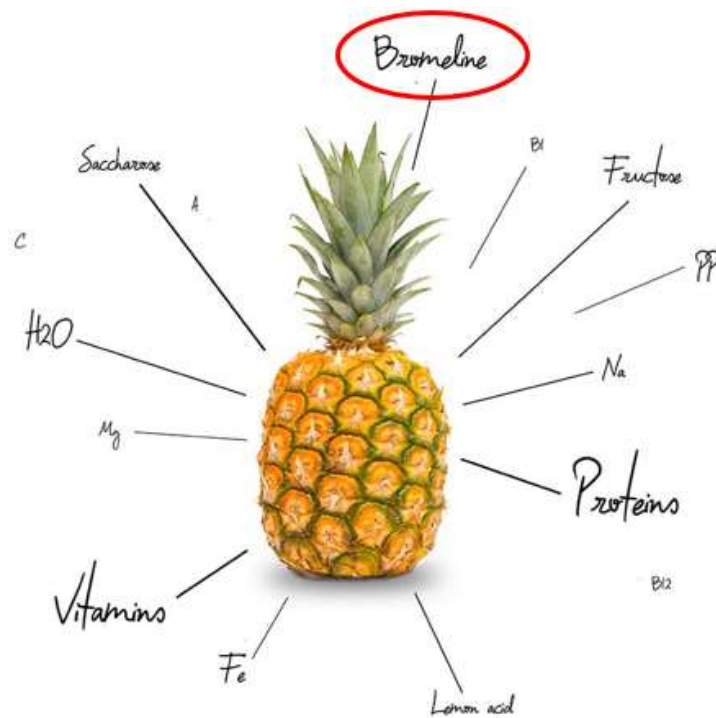




UNIVERSIDAD DE
SEVILLA



FACULTAD DE
FARMACIA



USO EN QUEMADURAS DE BROMELINA, UN COMPLEJO ENZIMÁTICO OBTENIDO DE *ANANAS COMOSUS*

Presentado por: Matías López Rodríguez

Tutora: M^a Ángeles Fernández Arche



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**USO EN QUEMADURAS DE BROMELINA, UN COMPLEJO ENZIMÁTICO
OBTENIDO DE *ANANAS COMOSUS***

Revisión bibliográfica

Autor: Matías López Rodríguez

Tutora: M^a Ángeles Fernández Arche

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, 8 de julio de 2020

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 Enzimas proteolíticas vegetales.	2
1.2 Enzimas proteolíticas de la familia <i>Bromeliaceae</i>	2
1.3 Bromelina o Bromelaína: Extracto acuoso extraído del tallo o del fruto	4
1.3.1. <i>Composición del extracto acuoso extraído del tallo: Bromelina del tallo</i> 6	
1.3.2. <i>Aplicaciones del extracto acuoso extraído del tallo: Bromelina del tallo</i> 8	
1.4 QUEMADURAS	10
1.4.1. <i>Definición de quemadura</i>	10
1.4.2. <i>Clasificación</i>	11
1.4.3. <i>Tratamiento según el tipo de quemadura</i>	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo general	15
2.2 Objetivo específico	15
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSIÓN	22
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFÍA.....	27

RESUMEN

Las enzimas proteolíticas vegetales desempeñan un papel decisivo en muchos procesos, tanto biológicos, como fisiológicos a lo largo del ciclo de vida de la planta. Una de las especies rica en este tipo de enzimas es *Ananas comosus*, proporcionándole numerosas propiedades a la especie botánica que favorecen su uso a nivel culinario, medicinal y en la industria farmacéutica. Estas enzimas se encuentran en un extracto acuoso presente en el tallo y/o fruto de la piña conocido como Bromelina y concretamente el extracto acuoso extraído del tallo presenta propiedades muy interesantes para el ámbito farmacéutico, donde destacamos su aplicación tópica en quemaduras, donde ejerce un papel como desbridante, eliminando el tejido dañado o necrótico. La aprobación en 2014 por la AEMPS de un medicamento huérfano llamado NexoBrid®, basado en un concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido en Bromelina, demuestra el potencial clínico de Bromelina en quemaduras, ya que actualmente se está empezando a emplear como posible alternativa al desbridamiento quirúrgico en el tratamiento de ciertas quemaduras.

El objetivo general de este trabajo es investigar el uso tópico de Bromelina en quemaduras, analizando su eficacia y seguridad como agente desbridante, así como las ventajas e inconvenientes frente a otros tratamientos similares, y de manera más específica, recopilar y analizar la información existente, sobre la utilidad clínica y la seguridad de NexoBrid®.

Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas sobre los estudios más destacados que evaluaran la efectividad y seguridad de NexoBrid® en quemaduras, acotando dicha búsqueda a los últimos 5 años. Tras introducir las palabras clave en las bases de datos y aplicar los criterios de inclusión y de exclusión, se seleccionaron finalmente 10 artículos para su estudio.

Según los artículos revisados, se concluye que NexoBrid® ha demostrado ser un medicamento seguro y eficaz en quemaduras de origen térmico, profundas, de segundo (espesor parcial), de tercer grado (espesor total) y mixtas, presentando una serie de ventajas potenciales frente al desbridamiento quirúrgico, confirmando los beneficios de este producto natural. De esta manera, demuestra ser una posible alternativa al desbridamiento convencional empleado en este tipo de quemaduras.

Palabras clave: enzimas proteolíticas, *Ananas comosus*, desbridamiento, quemadura, NexoBrid®.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Enzimas proteolíticas vegetales.

Las enzimas proteolíticas, también conocidas como proteasas, peptidasas o proteinasas, son enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces peptídicos de las proteínas (Barrett et al., 2001).

Estas desempeñan diferentes funciones que son vitales para el buen funcionamiento de las células, entre las que destacan: el recambio proteico, basado en la hidrólisis de proteínas mal plegadas, dañadas o simplemente innecesarias, para que los aminoácidos que quedan libres sean utilizados para la síntesis de nuevas proteínas, y por otro lado, la degradación proteica en sitios específicos de proteínas para que éstas sean funcionalmente activas (Errasti, 2013).

En los vegetales las enzimas proteolíticas ejercen un papel decisivo en muchos procesos tanto biológicos como fisiológicos a lo largo del ciclo de vida de la planta como:

- Germinación.
- Crecimiento.
- Abscisión de alguna parte de la planta.
- Maduración de frutos.
- Envejecimiento.
- Homeostasis de N.
- Respuesta al estrés que puede sufrir la planta frente a factores externos (patógenos, plagas, frío...) (Martinez et al., 2019).

Una de las familias botánicas ricas en enzimas proteolíticas y con mayor aplicación a nivel industrial es la familia *Bromeliaceae*; por las diversas propiedades que presentan algunas de las peptidasas presentes en las especies que la conforman.

1.2 Enzimas proteolíticas de la familia *Bromeliaceae*

La familia *Bromeliaceae* está constituida por 58 géneros y alrededor de 3140 especies y es una de familias, dentro del reino vegetal, que presenta una mayor riqueza y diversidad desde el punto de vista ecológico y morfológico (Givnish et al., 2011).

La familia de las bromeliáceas se distribuyen principalmente por la región tropical del continente americano (Errasti, 2013), a excepción de una especie que crece en África Occidental; hablamos de *Pitcairnia feliciana* (A. Chev.) Harms & Mildbr (Oliveira et al., 2020) (Figura 1)



Figura 1: Distribución mundial especies de *Bromeliaceae* (Errasti, 2013).

Inicialmente se clasificaron en tres subfamilias: *Pitcairnioideae*, *Tillandsioideae* y *Bromelioideae*, pero se descubrió recientemente que la subfamilia *Pitcairnioideae* no representa a un único grupo monofilético (Oliveira et al., 2020), por lo que se propuso una nueva clasificación dividiendo la familia *Bromeliaceae* en ocho subfamilias: *Brocchinioideae*, *Lindmanioideae*, *Tillandsioideae*, *Hechtioideae*, *Navioideae*, *Pitcairnioideae*, *Puyoideae* y *Bromelioideae* (Department of Plant Biology, 2009).

Las especies incluidas en estas subfamilias son altamente valoradas por su valor ornamental, pero hay que destacar algunas de las que conforman la subfamilia *Bromelioideae* ya que a parte de su valor ornamental, presentan numerosas propiedades fitoterapéuticas (Zanella et al., 2012).

La subfamilia *Bromelioideae* es la más estudiada a día de hoy con respecto a las enzimas proteolíticas presentes en las especies que la conforman. Dentro de ella diferenciamos varios géneros que son: *Ananas*, *Bromelia*, *Hohenbergia* y *Pseudananas*, donde hay que destacar la especie *Ananas comosus* (Figura 2), conocida popularmente como la piña o ananás, que es rica en enzimas proteolíticas que le proporcionan numerosas propiedades que favorecen su uso a nivel culinario, medicinal y en la industria farmacéutica (Errasti, 2013).

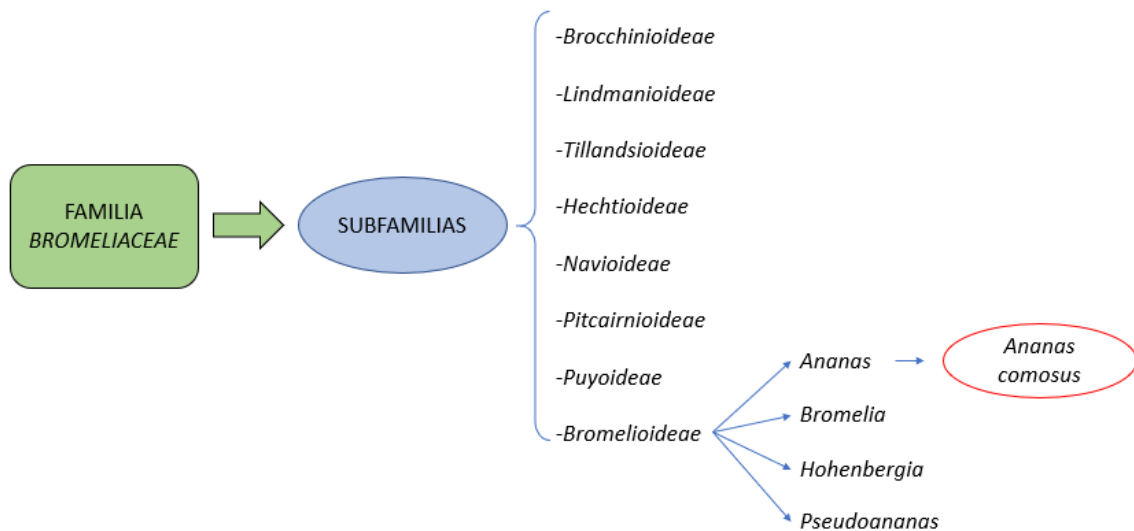


Figura 2: Clasificación de las subfamilias de *Bromeliaceae* y principales géneros de la subfamilia *Bromelioideae*, donde destaca la especie *Ananas comosus*.

Las enzimas proteolíticas presentes en *Ananas comosus*, son del tipo cisteína peptidasas y las más estudiadas son: Bromelina de tallo, Bromelina de fruto, Ananaína y Comosaína. Todas ellas están presentes en un extracto acuoso obtenido del tallo y/o fruto de la piña conocido como Bromelina (Pérez et al., 2006).

Estas cisteína peptidasas han demostrado tener actividades antiedematosas, antiinflamatorias, antitrombóticas y antitumorales, entre otras, por lo que se usan como agentes fitoterapéuticos (Ramli et al., 2018).

Además de las peptidasas anteriormente comentadas, también se han aislado otros tipos de enzimas proteolíticas en otras especies y géneros de *Bromeliaceae*, como: Hemisfericina, Pinguinina, Acrodontaínas I y II, Balansaína I, Hieronymaina I y II y Fastuosaína, las cuales a fecha de hoy se está estudiando su composición y propiedades (Natalucci et al., 2009).

1.3 Bromelina o Bromelaína: Extracto acuoso extraído del tallo o del fruto

Se conoce como Bromelina o también Bromelaína (término que se utiliza más actualmente) al extracto acuoso y crudo que se extrae del tallo, o bien, del fruto de *Ananas comosus* (Pavan et al., 2012).

Este extracto, como ya se ha citado anteriormente, contiene una mezcla de enzimas proteolíticas, pero además presenta otras enzimas no proteolíticas como fosfatasa, glucosidasas, peroxidasa, escarasas y celulasas y otros componentes como glucoproteínas, inhibidores de proteasas, calcio, carbohidratos (Muhammad, Ahmad, 2017) y la lectina similar a la jacalina llamada “Anlec” (Gross et al., 2020).

Anteriormente se conocía como Bromelina, aparte del extracto acuoso, a la enzima proteolítica extraída y purificada del tallo de la piña, pero, posteriormente, se descubrió su presencia también en el fruto, por lo que se tuvo que diferenciar entre “Bromelina de tallo” a la enzima extraída, en mayor medida, del tallo y “Bromelina de fruto” a la extraída en mayor medida del fruto de ananás, aunque ambas se encuentran en proporciones diferentes (Di Pietro, 2016). Por lo que hoy en día hay que saber diferenciar entre Bromelina (extracto enzimático acuoso), “Bromelina de tallo” y “Bromelina de fruto” (enzimas proteolíticas purificadas del tallo y/o el fruto).

Es importante diferenciar entre ambas peptidasas ya que, según diversos informes, “Bromelina de tallo” muestra una mayor actividad enzimática que “Bromelina de fruto” (Journal et al., 2017) (Tabla 1), es por ello, como condición principal, que el extracto acuoso (Bromelina) extraída del fruto no está disponible comercialmente, a diferencia del extracto acuoso (Bromelina) extraída del tallo crudo de la piña (Larocca et al., 2010).

Sample	Actual amount of NaOH rundown (ml)	Normality of NaOH (N)	Conc. of enzymes (mg/ml)	Enzyme activity (GDU/gram) (n=3)
Crude stem bromelain	1.05	0.1	0.70	2.100 ± 340
Crude fruit bromelain	1.15	0.1	1.11	1.450 ± 450
Stem bromelain (2000 rpm)	1.00	0.1	0.40	3.500 ± 480
Stem bromelain (4000 rpm)	1.01	0.1	0.51	2.772 ± 350
Stem bromelain (6000 rpm)	1.02	0.1	0.63	2.266 ± 330
Fruit bromelain (2000 rpm)	0.97	0.1	0.87	1.560 ± 500
Fruit bromelain (4000 rpm)	0.82	0.1	0.72	1.594 ± 500
Fruit bromelain (6000 rpm)	0.73	0.1	0.52	1.965 ± 400
Stem bromelain (2 nd eluate)	0.85	0.1	0.08	14.875 ± 500
Stem bromelain (4 th eluate)	0.95	0.1	0.14	9.500 ± 600
Fruit bromelain (2 nd eluate)	0.55	0.1	0.39	1.974 ± 280
Fruit bromelain (4 th eluate)	0.60	0.1	0.14	6.000 ± 290

Tabla 1: Actividad enzimática de “Bromelina de tallo” y “Bromelina de fruto” (peptidasas) en Bromelina aislada de *Ananas comosus* (Journal et al., 2017).

Por ello, nos centramos en el extracto acuoso extraído del tallo (Bromelina) que se conoce también como Bromelina fitoterapéutica, que es la que presenta una alta actividad proteolítica y la que se emplea a nivel industrial.

1.3.1. Composición del extracto acuoso extraído del tallo: Bromelina del tallo

Se diferencian tres clases principales de proteínas presentes en el extracto de Bromelina del tallo con relevancia a nivel terapéutico (Gross et al., 2020) (Figura 3) :

1. Enzimas proteolíticas

Las enzimas proteolíticas presentes en Bromelina son del tipo cisteína peptidasas (también conocidas como tior endopeptidasas) y son las responsables de la actividad proteolítica del extracto (Natalucci et al., 2009). Es por ello que se atribuye a estas enzimas el uso de Bromelina en numerosas industrias como la textil o la alimentaria, al igual que cabe destacar su empleo en odontología, en cosmética así como con fines medicinales, siendo esto último lo que justifica esta revisión bibliográfica (Yongqing et al., 2019).

Se ha demostrado que Bromelina extraída del tallo contiene al menos 4 cisteína peptidasas que se diferencian en las secuencias de aminoácidos que la componen, así como en la especificidad proteolítica y en la sensibilidad a la inactivación (Hale et al., 2005).

Las principales cisteína peptidasas que componen el extracto de Bromelina del tallo son las siguientes:

- Bromelina de tallo o Bromelina madre: Representa el 90% de las proteínas totales presentes en el extracto (Errasti, 2013).
- Ananaína: Representa menos del 10% de total en el extracto, pero produce la mayor parte de la actividad proteolítica de la Bromelina. Las diferencias entre Ananaína y Bromelina de tallo implican que el papel de ambos pueda ser distinto en las diversas aplicaciones terapéuticas de Bromelina (Yongqing et al., 2019).
- Comosaína: Representa menos del 1% de las proteínas totales presentes en el extracto de Bromelina (Errasti, 2013). Diversos análisis estructurales y cinéticos demostraron que Comosaína estaba estrechamente relacionada con Bromelina de tallo, sin embargo, se observaron diferencias en la composición de aminoácidos (Rawlings et al., 2013).

- Bromelina de fruto: Aunque se encuentra en mayor proporción en el fruto (30-40% de las proteínas totales) (Errasti, 2013), en el tallo también está presente, donde su contenido es menor del 10% (Chobotova et al., 2010).

2. Inhibidores de las peptidasas

Otro componente proteico presente en el extracto de Bromelina son los inhibidores de las peptidasas, que podría considerarse como un excipiente farmacéutico natural en Bromelina, ya que protege las enzimas contra la autólisis (Gross et al., 2020).

3. Lectina: "Anlec"

Las lectinas son proteínas o glicoproteínas de origen no inmune capaces de unirse de forma reversible a carbohidratos (Van Driessche et al., 2000).

En cuanto al papel fisiológico de las lectinas en plantas, no se conoce con exactitud a día de hoy, pero hay indicios de que puede desempeñar un papel defensivo frente a microorganismos patógenos.

La lectina "Anlec", abreviatura que procede de Ananas lectina, o también conocida como AcmJRL, abreviatura que procede de *Ananas comosus* manosa lectina relacionada con la jacalina, es específica de unión a la manosa del tallo de *Ananas comosus* (Azarkan et al., 2018). Se identificó y cuantificó su contenido presente en el extracto de Bromelina, y correspondía a un 5% de las proteínas totales presentes en el extracto.

Un dato muy importante es que parece ser muy resistente a la lisis por las enzimas proteolíticas de Bromelina y por las enzimas gastrointestinales, por ello se piensa que podría actuar en el propio intestino o incluso podría ser absorbido (Gross et al., 2020).

Todo esto sigue siendo especulativo y debe llevarse a cabo más experimentos y análisis, debido a que no hace mucho que se descubrió su presencia en Bromelina.

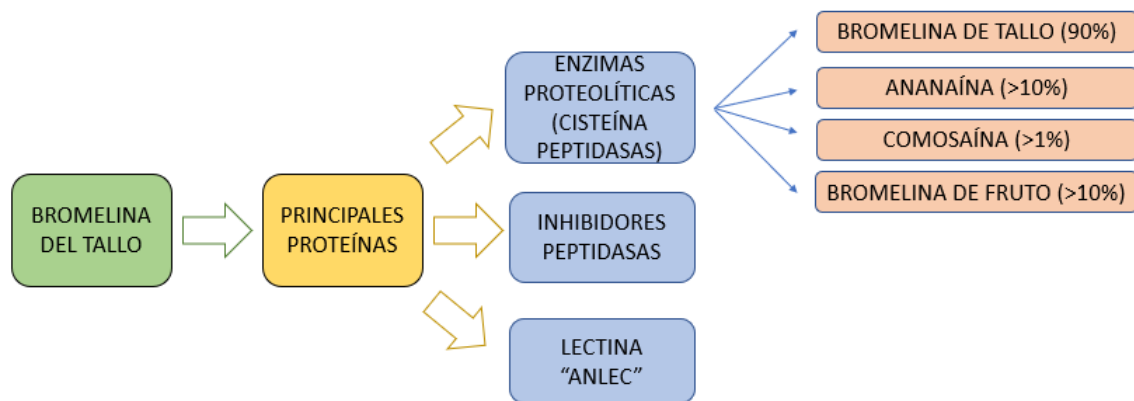


Figura 3: Clasificación de las principales proteínas presentes en el extracto de Bromelina del tallo.

1.3.2. Aplicaciones del extracto acuoso extraído del tallo: Bromelina del tallo

Bromelina extraída del tallo de la piña por su contenido en cisteína peptidasas posee propiedades muy interesantes para el ámbito farmacéutico, mientras que Bromelina extraída del fruto, tiene una mayor aplicación dentro de la industria alimentaria (Muhammad, Ahmad, 2017).

Las diferentes propiedades farmacológicas de Bromelina que se han referenciado en bibliografía son las siguientes:

- Efecto antiagregante plaquetario y anticoagulante (Torres et al., 2008).
- Actividad fibrinolítica (Pavan et al., 2012).
- Acción antiinflamatoria (Gómez et al., 2011).
- Aumento de la absorción de otros medicamentos (Carvajal et al., 2003).
- Actividad antimicrobiana (Rathnavelu et al., 2016).
- Acción analgésica (Muhammad, Ahmad, 2017).
- Actividad antitumoral (Carvajal et al., 2003).
- Eliminación del tejido dañado de heridas o quemaduras (Carvajal et al., 2003).

A partir del conocimiento de estas propiedades farmacológicas, Bromelina puede llegar a emplearse como adyuvante en diferentes tratamientos:

- Bromelina como adyuvante podría ser utilizada para prevenir o disminuir la gravedad de la angina de pecho, el ataque isquémico transitorio y la tromboflebitis por su efecto fibrinolítico (Pavan et al., 2012).

- Puede llegar a aliviar el dolor y reducir la inflamación en pacientes con osteoartritis, generalmente de rodilla, en combinación de otras enzimas orales por su efecto proteolítico sobre las enzimas inflamatorias (Akhtar et al., 2004).
- La suplementación alimentaria con Bromelina protege a los animales frente a la diarrea causada por la enterotoxina de algunos patógenos intestinales, debido a su actividad antimicrobiana. También puede llegar a ejercer actividad antihelmíntica y actuar como agente antifúngico.

Cabe destacar su éxito en el tratamiento de trastornos intestinales (dispepsias sobre todo) (Rathnavelu et al., 2016).

- Resultados obtenidos en estudios permiten pensar que Bromelina se dirige y actúa en las vías que están involucradas en el inicio, crecimiento y progresión del cáncer, es por ello que se le atribuye actividad antitumoral (Chobotova et al., 2010).
- De todas las aplicaciones citadas hasta ahora, los resultados obtenidos en la mayoría de los estudios las avalan, pero existe una aplicación farmacológica de Bromelina con la que existe cierta controversia a día de hoy. Esta es la terapia oral con Bromelina para el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias, virales, malignas y autoinmunes crónicas, al ser considerada por ciertos autores como “inconsistente” (Barth et al., 2018).

Por otro lado, una de las aplicaciones más recientes y con mayor potencial clínico es la eliminación de tejido dañado en heridas o quemaduras (desbridamiento). Se considera un tratamiento alternativo al quirúrgico (Hirche et al., 2017) ya que su aplicación es beneficiosa para la eliminación del tejido necrótico y la aceleración de la cicatrización (Pavan et al., 2012). En este sentido, en el año 2014 fue aprobado por la AEMPS un medicamento huérfano llamado NexoBrid® (Figura 4). Este medicamento tiene como principio activo un concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelina en una solución de ácido acético y sulfato de amonio (Soldado et al., 2018), presentado en forma de polvo y gel, los cuales se deben mezclar antes de su administración. NexoBrid® está indicado para la retirada de escaras en quemaduras de origen térmico de espesor parcial profundo y de espesor completo (García, 2018) (Figura 5), como máximo en un 15% de la superficie corporal total y en un tiempo inferior a 24 horas desde que se produce la quemadura (Babió, Campos, 2016).



Figura 4: Presentación de los viales de NexoBrid® (Babió, Campos, 2016).



Figura 5: Tratamiento de una quemadura con NexoBrid®: Quemadura antes de la administración de NexoBrid®, quemadura tras administración de NexoBrid® y quemadura tras 20 días de tratamiento con NexoBrid® (Soldado et al., 2018).

1.4 QUEMADURAS

1.4.1. Definición de quemadura

Se conoce como quemadura a la lesión en la piel u otros tejidos causada por agentes físicos o químicos, o ambos, que en función de la gravedad, puede provocar desde un leve daño tisular a provocar la destrucción del tejido (Castañeda, 2012).

Las quemaduras siguen siendo a día de hoy una de las principales causas de accidente (Corrales-Benítez et al., 2016), representando más de 300.000 muertes cada año, siendo una causa importante de fallecimiento a nivel global, ya que puede afectar a toda la población (Vivó et al., 2016), especialmente en edades extremas de la vida.

1.4.2. Clasificación

Podemos clasificar las quemaduras en función de su etiología, profundidad o extensión del quemado. A partir de estas clasificaciones, posteriormente se tratará la quemadura de una manera u otra, siguiendo unos procedimientos de cuidados acordes a su gravedad (Jimenez, García, 2018).

Clasificación de las quemaduras en función del agente etiológico

- Quemadura térmica: Puede producirse por llama o, o bien, por contacto con líquidos o sólidos calientes. También se puede originar en casos de hipotermia o congelación (Bueno et al., 2004).
- Quemadura eléctrica: La corriente eléctrica causante de una quemadura puede proceder de una fuente de corriente alterna o de una fuente de corriente continua (Vivó et al., 2016). Es importante conocer esto ya que la corriente alterna es tres veces más peligrosa que la continua, por lo que las quemaduras serían mucho más graves (Dávalos et al., 2009).
- Quemadura química: Producidas por un agente químico (Iribarren, González, 2001).
- Quemadura solar o por radiación: Producida por la exposición de la piel a la radiación UV (Vol et al. 2010) o por la exposición a la radiación en radioterapia (Kim et al., 2016).
- Quemadura por rozamiento: Por fricción o rozamiento de la piel con superficies duras (Castañeda, 2012).

Clasificación de las quemaduras según la profundidad

- Quemaduras superficiales de primer grado: Son quemaduras dolorosas que afectan únicamente a la epidermis (Boluda et al., 2016).
- Quemaduras de segundo grado: Podemos diferenciar entre:
 - Quemaduras dérmicas superficiales: Afectan a la epidermis y al 50% de la dermis y son muy dolorosas.
 - Quemaduras dérmicas profundas: Afectan a la epidermis y a más del 50% de la dermis, a lo que se suma la destrucción de fibras nerviosas, glándulas sebáceas y folículos pilosos, por lo que generalmente son menos dolorosas que las anteriores (Bibiano, 2018).
- Quemaduras de tercer grado: Afecta por completo a todo el espesor de la piel y al tejido celular subcutáneo (Vol et al., 2010).

- Quemaduras de cuarto grado: Además de afectar a la piel, dañan al tejido subyacente (tejido subcutáneo, los músculos, tendones y huesos) (Zapata-Sirvent, 2015) (Figura 6).

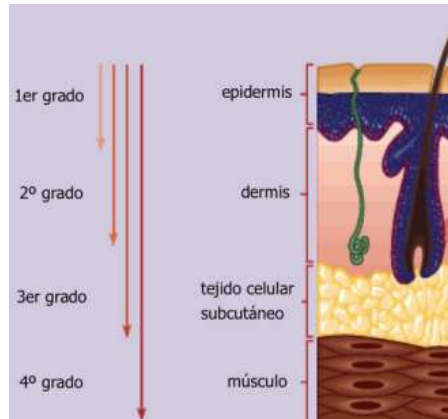


Figura 6: Clasificación de las quemaduras según la profundidad. Imagen adaptada de (Domínguez, 2012).

Clasificación de las quemaduras según la extensión

Antes de clasificar las quemaduras según la extensión, se debe conocer el valor del parámetro “Superficie Corporal Quemada” (SCQ), que indica el porcentaje de piel que ha sido dañada por la quemadura. A mayor porcentaje de SCQ, mayor es la gravedad de las heridas del paciente (Campos, 2000). Para calcular la SCQ se emplean una serie de métodos y los más conocidos son los siguientes:

- “Regla de los nueve de Wallace”: Considera que las distintas regiones anatómicas representan un 9% o un múltiplo del 9 de la superficie corporal total (SCT). Se usa en niños > 14 años y adultos (Santervás, 2019) (Tabla 2). No puede ser utilizada en niños por su mayor superficie craneal y por tener las extremidades inferiores más cortas (Vol et al., 2010).

Cabeza y cuello	9%
Tronco	18%
Espalda	18%
Extremidad superior	9% (x 2)
Extremidad inferior	18% (x 2)
Área genital	1%

Tabla 2: Regla de los nueve de Wallace para el cálculo de la SCQ (Santervás, 2019).

- “Regla de la palma de la mano”: Donde la palma de la mano del paciente representa 1% de la superficie corporal y esto se compara con el área quemada (Del Gorordo et al., 2015). A diferencia de la anterior, se puede utilizar a cualquier edad (Boluda et al., 2016).
- “Esquema de Lund-Browder”: Se basa en asignar porcentajes a las distintas partes del cuerpo y establece diferencias si el paciente quemado es un lactante, un niño o un adulto, siendo el método más preciso para determinar la SCQ (Bibiano, 2018) (Tabla 3).

EDAD (AÑOS)	MENOS DE 1	2 a 4 años	5 a 9 años	10 a 14 años	15 años	Adulto
CABEZA	19%	17%	13%	12%	9%	7%
MUSLO	4.5%	6,5%	8%	9%	9%	9,5%
PIERNA	5%	5%	5.5%	6%	7,5%	6%

Tabla 3: Esquema de Lund-Browder para determinar la SCQ en pacientes diferenciando entre lactante, niño o adulto (Bibiano, 2018).

1.4.3. Tratamiento según el tipo de quemadura

A día de hoy existen varios tratamientos para las quemaduras en función de su gravedad:

- Quemaduras de primer grado: Limpiar la piel con agua o suero salino e hidratarla.
- Quemaduras de segundo y tercer grado:
 - Limpiar piel con agua o suero salino y utilizar clorhexidina en los pasos de la curación
 - Tratamiento tópico: Antimicrobianos, apósitos, desbridantes enzimáticos y sulfadiazina argéntica (quimioterápico tópico).
 - Desbridamiento quirúrgico o escarectomía seguido de la cobertura con autoinjertos (Boluda et al., 2016) (Liu et al., 2017).

Este tipo de desbridamiento se basa en la eliminación del tejido quemado (escaras) mediante una escisión tangencial con un dermatomo (Figura 7), hasta la obtención de un lecho de tejido sano que permita la cobertura de los autoinjertos (Martínez et al., 2017).



Figura 7: Desbridamiento quirúrgico empleando un dermatomo para la eliminación de las escaras formadas tras la quemadura. Imagen adaptada de (Farías, 2018).

Por todo lo expuesto anteriormente, el presente trabajo, se va a centrar en investigar las evidencias científicas sobre los beneficios del uso tópico de Bromelina en el desbridamiento de quemaduras, incluyendo para ello en dicho estudio, el medicamento huérfano, NexoBrid®, que como hemos señalado anteriormente, contiene un concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido en Bromelina.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- El objetivo del presente trabajo es investigar el uso tópico de Bromelina en quemaduras, analizando su eficacia y seguridad como agente desbridante, así como las ventajas e inconvenientes frente a otros tratamientos similares, mediante una revisión bibliográfica.

2.2 Objetivo específico

- Recopilar y analizar la información existente, sobre la utilidad clínica y la seguridad de NexoBrid[®], un nuevo agente desbridante enriquecido en Bromelina.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo de revisión bibliográfica ha sido realizado entre los meses de febrero y junio de 2020. La búsqueda de material se realizó, entre otros, en el motor de búsqueda “Google Académico”, y en algunas de las principales guías científicas y biomédicas como “PubMed” y “Science Direct”. Algunos de estos artículos no tenían acceso libre, pero gracias a la suscripción de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (Catálogo FAMA) a las bases de datos, pudimos obtener estos artículos y complementar más detalladamente la información para la realización del trabajo.

Para ello introdujimos en los distintos buscadores, antes citados, los términos “bromelain”, “enzymatic debridement”, “burn” y “NexoBrid”, obteniendo 219 artículos. Acotamos desde 2015 hasta ahora para obtener información más reciente, recopilando así 190 artículos, y posteriormente eliminamos aquellos artículos que estaban duplicados, obteniendo 148 artículos. Excluimos los que no podíamos acceder al texto completo, seleccionando 85 artículos. Aquellos artículos que no fueran resultados de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, subestudios de ensayos clínicos, estudios observacionales o meta análisis, también fueron excluidos. Nos quedaron 26 artículos. Por último, seleccionamos aquellos artículos en los que se evaluara la eficacia y/o seguridad de Nexobrid® en quemaduras, recopilando finalmente 10 artículos (Figura 8).

Para completar el resto de apartados del trabajo, se realizaron búsquedas adicionales en otras bases de datos como “Dialnet” y en repositorios como “Scielo”.

Todos los artículos, capítulos de libros y tesis recopiladas las almacenamos en la aplicación web “Mendeley”, el cual organiza el trabajo usando gestores de referencia y permite tener la información guardada a la palma de la mano.

Esta aplicación web facilitó mucho la elaboración del TFG a la hora de citar las diferentes fuentes de información a lo largo de todo el trabajo y para que, en la sección de bibliografía, apareciesen ordenadas alfabéticamente y redactadas todas las referencias siguiendo las normas de Vancouver, concluyendo así con la revisión bibliográfica.

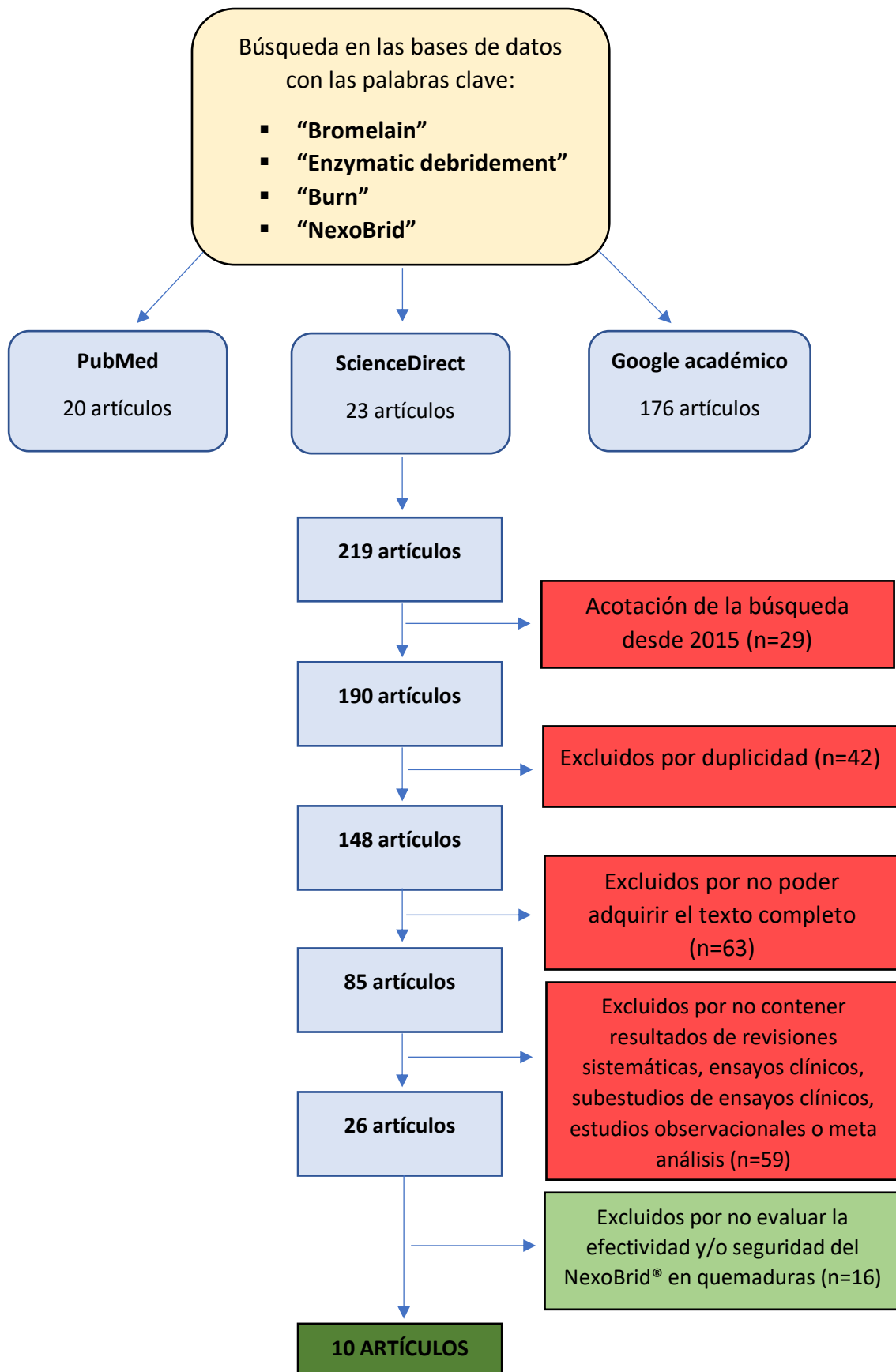


Figura 8: Diagrama de flujo del proceso de elección de los artículos.

4. RESULTADOS

En la presente tabla se exponen los artículos seleccionados de donde se ha obtenido la información necesaria para, posteriormente, evaluar la eficacia y seguridad de Bromelina tópica en su uso como desbridante enzimático (NexoBrid®) en quemaduras (Tabla 4).

ARTÍCULO	TÍTULO	OBJETIVOS	DISEÑO DEL ESTUDIO	CONSECUENCIAS
(Cordts et al., 2016)	Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities – early single center experiences	Evaluar la efectividad de NexoBrid® en función de los resultados obtenidos tras su aplicación en quemaduras profundas de manos y antebrazos, así como los problemas encontrados durante el desbridamiento, evaluando de esta manera también la seguridad.	Estudio retrospectivo que evalúa datos recogidos entre abril de 2014 y mayo de 2015, en el que se incluyen 16 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de Quemaduras, con quemaduras profundas de espesor parcial a total en las extremidades superiores que fueron tratados con NexoBrid®.	Los resultados obtenidos en el tratamiento de este tipo de quemaduras con el desbridante enzimático, mostraron un beneficio potencial, pero en el caso de quemaduras de espesor total pueden requerir de ajustes en el tratamiento, en el que se vean afectados los beneficios aportados por este desbridamiento.
(Corrales-Benítez et al., 2016)	Disminución de la necesidad de cobertura con injertos y baja tasa de cicatrización hipertrófica en quemaduras tras desbridamiento enzimático	Evaluar la efectividad de NexoBrid® en quemaduras mixtas y dérmicas profundas.	Estudio retrospectivo en el que se evalúan datos obtenidos entre enero de 2015 y febrero de 2016, de 36 pacientes que fueron tratados con NexoBrid®.	A partir de los datos obtenidos, NexoBrid® se debe considerar como una alternativa potencial al desbridamiento estándar, ya que el mayor porcentaje de pacientes tratados con él, mostraron una eliminación completa de la escara, necesitaron una menor cobertura de injertos, hubo una reducción de la superficie injertada y muy pocos pacientes desarrollaron cicatrización hipertrófica.

(Schulz et al., 2016)	Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned hands.	Conocer la efectividad de NexoBrid® en quemaduras profundas en las manos y presentar el procedimiento fundamental y las dificultades existentes durante el desbridamiento.	Ensayo clínico prospectivo observacional de un solo centro, compuesto por 20 pacientes con quemaduras profundas en las manos que son tratados con NexoBrid®.	La introducción de un tratamiento de desbridamiento alternativo al tradicional, mejoró el manejo de NexoBrid® en este tipo de quemaduras (más fácil, rápido, rentable y seguro), además de resultados prometedores en cuanto a la efectividad y selectividad.
(Schulz et al., 2017)	Enzymatic debridement of deeply burned faces: Healing and early scarring based on tissue preservation compared to traditional surgical debridement	Evaluar la efectividad y seguridad de NexoBrid® en quemaduras faciales y el resultado estético tras desbridamiento, comparándolo con el tratamiento estándar.	Ensayo clínico prospectivo observacional de un solo centro, compuesto por 26 pacientes que presentan quemaduras faciales. La mitad de ellos son tratados con NexoBrid® y la otra mitad fueron tratados con el desbridamiento estándar.	Los pacientes tratados NexoBrid® mostraron mejores resultados en cuanto a la selectividad del desbridamiento, la preservación del tejido viable y el resultado estético del tejido cicatricial.
(Ou et al., 2017)	Bromelain-based enzymatic debridement and minimal invasive modality (mim) care of deeply burned hands	Evaluar la efectividad y seguridad de NexoBrid® en quemaduras profundas de manos, comparándolo con el tratamiento estándar (desbridamiento quirúrgico precoz seguido de la cobertura con autoinjerto de piel).	Dos estudios: -Estudio retrospectivo de un solo brazo (tratamiento con NexoBrid®) de 154 pacientes con 401 quemaduras en la mano, y un subconjunto separado de 57 pacientes con 69 heridas en la mano. -Estudio de fase III, prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con dos brazos (tratamiento con NexoBrid® y tratamiento estándar asignados al azar 1:1) de 182 pacientes, de los cuales 52 sufrieron 72 quemaduras profundas en la mano, y un subconjunto separado de 45 manos quemadas.	NexoBrid® como posible alternativa menos invasiva, en el tratamiento de quemaduras profundas en la mano, debido a los buenos resultados obtenidos en los estudios, en referencia a la eliminación temprana de las escaras, la menor necesidad de injertos y la mayor preservación de la dermis viable.

(Di Lonardo et al., 2018)	Enzymatic escharolysis with NexoBrid® on partial thickness burn wounds: histological assessment	Evaluar la efectividad y seguridad de NexoBrid® mediante la observación histológica de biopsias tomadas de las quemaduras antes y después del desbridamiento y comparar los resultados con el desbridamiento quirúrgico.	Estudio retrospectivo de datos recopilados entre diciembre de 2015 y mayo de 2016, en el que se incluyen 8 pacientes con heridas de quemaduras profundas o intermedias que fueron tratadas con NexoBrid®	Los resultados histológicos de las biopsias recogidas, mostraron que el desbridamiento enzimático juega un papel muy importante en heridas más severas, debido a que es menos invasivo, hay menor pérdida de sangre y su selectividad para el tejido necrótico, reduce la necesidad de autoinjertos de piel, a diferencia del quirúrgico.
(Pérez et al., 2018)	Eficacia del desbridamiento enzimático con NexoBrid® en quemaduras circulares en extremidades para la prevención del síndrome compartimental	Comparar la efectividad del NexoBrid® como tratamiento de quemaduras térmicas circulares en extremidades, frente a la realización de escarotomías.	Revisión retrospectiva de 33 pacientes atendidos en una Unidad de Grandes Quemados, desde enero de 2014 a enero de 2017 por quemaduras de segundo grado profundo y tercer grado con afectación circular de extremidades. 25 de estos pacientes fueron tratados con el tratamiento estándar y 8 con NexoBrid®.	Las quemaduras de segundo grado tratadas con NexoBrid® permitieron un desbridamiento precoz de la quemadura que se reflejó en una disminución de la presión intracompartimental por lo que no se necesitó realizar escarotomías, a diferencia de las tratadas con desbridamiento quirúrgico. En el caso de las quemaduras de tercer grado se tienen que realizar escarotomías indistintamente de la aplicación posterior del desbridante enzimático.
(González-porto et al., 2018)	Experiencia en el desbridamiento con Nexobrid® y cura húmeda con Prontosan® wound gel en el paciente quemado	Evaluar la efectividad y seguridad de NexoBrid® combinado con la utilización de Prontosan® Wound (agente antimicrobiano) en quemaduras de segundo y tercer grado de cara, extremidades y tronco.	Estudio retrospectivo de datos obtenidos entre diciembre de 2015 y febrero de 2017, en el que se incluyeron 17 pacientes que fueron tratados con NexoBrid® y Prontosan®. A 3 de estos pacientes le realizaron una biopsia antes y después del desbridamiento para un estudio histológico.	NexoBrid® como buena alternativa al desbridamiento quirúrgico, ya que en el estudio se obtuvieron buenos resultados, tales como la eliminación completa y selectiva de la escara, la disminución de la necesidad de injertos y la obtención de buenos resultados estéticos. Por otro lado, las biopsias revelaron una buena correlación entre la valoración clínica de la profundidad de la quemadura con los resultados histológicos.

(Fischer et al., 2019)	Feasibility and safety of enzymatic debridement for the prevention of operative escharotomy in circumferential deep burns of the distal upper extremity	Analizar la efectividad y seguridad del desbridamiento enzimático (NexoBrid®) en quemaduras circunferenciales profundas de extremidades superiores distales (que pueden conducir al síndrome compartimental), comparándolo con el estándar.	Estudio retrospectivo, de datos obtenidos entre 2015 a 2017 de 24 pacientes con 35 extremidades superiores distales con quemaduras circunferenciales, tratadas con NexoBrid®, o bien, recibieron una escarotomía operatoria inmediata.	De las quemaduras tratadas con el desbridante enzimático, ninguna de ella precisó de escarotomía operatoria adicional, demostrando la eficacia y seguridad de NexoBrid®. También estos buenos resultados demostraron que el desbridamiento enzimático, en este tipo de quemaduras, puede prevenir el síndrome compartimental, sin necesidad de cirugía.
(Harats et al., 2020)	A retrospective review of an off-label bromelain-based selective enzymatic debridement (NexoBrid®) in the treatment of deep, partial, and full thickness burns and hard to heal wounds.	Evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación del desbridante enzimático selectivo a base de Bromelina (NexoBrid®), más allá de las pautas del fabricante para el uso en quemaduras > 48 horas, así como en quemaduras químicas, eléctricas y pediátricas, y en heridas crónicas.	Revisión retrospectiva que abarca datos recopilados entre enero de 2017 y abril de 2019, de 33 pacientes, con edades comprendidas entre 8 meses y 99 años con quemaduras profundas o heridas tratadas con NexoBrid®.	Los buenos resultados obtenidos tras el uso de NexoBrid® fuera de las pautas establecidas en pacientes con heridas y quemaduras, sugieren la posibilidad de tener en cuenta una ampliación de su indicación a la hora de tomar una decisión en el tratamiento de heridas o quemaduras.

Tabla 4: Descripción de los artículos seleccionados para la elaboración del trabajo de revisión bibliográfica.

5. DISCUSIÓN

Nueve de los diez artículos seleccionados para la realización del trabajo, ponen de manifiesto el potencial de NexoBrid® como posible alternativa al tratamiento estándar (desbridamiento quirúrgico tangencial seguido de la cobertura con autoinjertos) en quemaduras de origen térmico, profundas y de espesor parcial (de segundo grado), total (de tercer grado) o mixtas, sobre todo por su capacidad de eliminar de forma precoz, selectiva y completa el tejido necrótico, preservando el tejido viable.

Uno de estos nueve artículos (Cordts et al., 2016) señala que en el caso de quemaduras de espesor total o de tercer grado, pueden requerir de ajustes en el tratamiento, ya que a menudo, tras el tratamiento con el desbridante enzimático, no se producía la epitelización espontánea del tejido afectado con éxito, o bien, se observaba una intensa vascularización o decoloración de la cicatriz, por lo que se tomó la decisión de combinar el desbridamiento enzimático con la implantación de injertos en este tipo de quemaduras.

Por otro lado, en el caso de las quemaduras de espesor parcial o mixtas, el tratamiento con NexoBrid® reflejó una disminución muy significativa, frente a las tratadas con el estándar, de la necesidad de la cobertura con autoinjertos, y por consiguiente de la superficie injertada (Corrales-Benítez et al., 2016) (Schulz et al., 2016) (Schulz et al., 2017) (Ou et al., 2017) (Pérez et al., 2018)(Fischer et al., 2019). Los artículos donde se realizaron biopsias antes y después del desbridamiento (Di Lonardo et al., 2018) (González-porto et al., 2018) corroboraron esta afirmación, pero añaden que esto dependerá de cómo se trate el tejido viable de la dermis que queda tras la eliminación de las escaras frente a la desecación y la cantidad de dermis viable, ya que en el caso de quemaduras muy profundas o de espesor total la cantidad de dermis viable es insuficiente y por ella requerirán de desbridamiento quirúrgico y autoinjertos.

La selectividad del desbridamiento enzimático para la eliminación exclusiva del tejido necrótico, es un paso muy importante en el tratamiento de quemaduras, ya que, en el caso de las quemaduras tratadas con desbridamiento quirúrgico, el tejido eliminado puede llevar incluido tejido viable (González-porto et al., 2018), y por lo tanto como se ha comentado anteriormente se precisará de autoinjertos para completar la cura, o bien, por el contrario, dejar tejido necrótico en algunas zonas si la escisión es conservadora, aumentando el riesgo de infección que esto conlleva (Corrales-Benítez et al., 2016). Esto se debe a que las enzimas activas del desbridante enzimático rico en Bromelina, no pueden penetrar la queratina intacta (Ou et al., 2017).

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta es que las quemaduras profundas tras el tratamiento con NexoBrid®, han demostrado ser más superficiales de lo estimado inicialmente una vez eliminadas las escaras (Schulz et al., 2016)(Schulz et al., 2017)(Corrales-Benítez et al., 2016), por lo que esto influye posteriormente en la decisión de cómo continuar con el tratamiento (menor necesidad de cirugía y cobertura con autoinjertos).

La eliminación precoz con el desbridante enzimático de la escara, al igual que con el estándar, reduce el riesgo de infección de la zona afectada por el traumatismo, disminuye la respuesta inflamatoria asociada a la escara (Corrales-Benítez et al., 2016), reduce la cicatrización tardía (Schulz et al., 2017) y disminuye los días del paciente en el hospital (Harats et al., 2020), pero cabe diferenciar que en las quemaduras tratadas con NexoBrid® se han obtenido mejores resultados. La eliminación del tejido no viable por parte del desbridante enzimático es significativamente más temprana, rondando el día, mientras en el caso del desbridamiento quirúrgico, la eliminación completa de la escara, generalmente asciende a los 6 días, reflejándose posteriormente en los días de estancia hospitalaria hasta el alta (Ou et al., 2017).

Respecto a los resultados obtenidos en la cura de la quemadura, se observó cierta discrepancia en cuanto al tiempo de curación para el cierre completo de la herida tras tratamiento enzimático, ya que un estudio (Schulz et al., 2017) obtuvo resultados en el que el tiempo era significativamente inferior frente al de cierre en heridas tras desbridamiento quirúrgico, pero en la mayoría de los artículos revisados (Cordts et al., 2016) (Ou et al., 2017) (Corrales-Benítez et al., 2016), el tiempo era ligeramente menor o igual para el cierre de las heridas, independientemente del tratamiento aplicado.

Por otra parte, la cicatrización también mejora en aquellas quemaduras tratadas con NexoBrid®, y esto se debe a lo anteriormente comentado sobre la preservación de mayor tejido viable de la dermis, ya que potencia la epitelización del tejido afectado, favoreciendo una buena cicatrización teniendo en cuenta las siguientes características: mejor pigmentación, menor relieve, mayor flexibilidad, menor rigidez y menor irregularidad. Por ejemplo, en quemaduras faciales o en las manos, la cicatrización de la quemadura es muy importante (incluso a nivel psicológico) viéndose muy favorecido el resultado estético con el desbridante enzimático (Schulz et al., 2017) (Schulz et al., 2016).

Continuando con la importancia de ciertos aspectos a tener en cuenta en el tratamiento de manos y caras tras un trauma de este nivel, hay que destacar el avance que supone encontrar un desbridamiento diferente al quirúrgico, ya que tanto una cara como una mano, presentan una anatomía especial, que concentra una gran cantidad de nervios, vasos, tendones y músculos

en un espacio muy reducido, además de un tejido subdérmico y una piel muy delgada, que podrían dañarse fácilmente con la escisión tangencial quirúrgica (Schulz et al., 2016) (Ou et al., 2017) (Schulz et al., 2017).

Otra indicación potencial de NexoBrid®, se basa en su aplicación en quemaduras circulares o circunferenciales en extremidades, donde hay un mayor riesgo de que se produzca el síndrome compartimental, basado en un aumento de la presión intracompartimental que produce una extravasación de fluidos a la que hay que sumar la limitación de la dilatación tisular producida por la escara, que pone en peligro la perfusión de los tejidos locales (Pérez et al., 2018). En este caso el desbridamiento enzimático es capaz de reducir esta presión intracompartimental mediante la eliminación del tejido necrótico, sin necesidad de ningún tipo de cirugía, reduciendo de esta manera el riesgo de que se produzca el síndrome compartimental (Fischer et al., 2019).

Por otro lado, una de las ventajas que se ha repetido en la mayoría de los artículos revisados, es la menor pérdida de sangre en el tratamiento con NexoBrid® al tratarse de un tratamiento menos invasivo que el quirúrgico.

Además, otro aspecto importante es la no necesidad de quirófano, reflejándose en una disminución del personal sanitario necesario, ya que el desbridante enzimático se aplica al paciente en la propia cama.

Los pacientes tratados con NexoBrid® precisan únicamente de los analgésicos adecuados para controlar el dolor, mientras que, en el caso de los pacientes pasados a quirófano, los intuban y los sedan.

Uno de los pocos inconvenientes en el tratamiento con NexoBrid®, es el coste, ya que aunque se necesite menor personal sanitario y se ahorre tiempo al no necesitar un quirófano, el coste de adquisición del agente enzimático es elevado, y en el caso de que una herida precisase de autoinjertos, estos costes aumentarían aún más (Fischer et al., 2019).

Por último, en uno de los artículos (Harats et al., 2020), se empleó NexoBrid® para el tratamiento de quemaduras de origen diferente al térmico, y no se siguieron las pautas establecidas por los especialistas en cuanto al tiempo máximo de intervención desde que se produjo el traumatismo (máximo 48 horas), ni tampoco para el máximo de superficie corporal quemada (15%). Sin embargo, se obtuvieron resultados prometedores en los pacientes, que hacen pensar a día de hoy que las indicaciones del NexoBrid® en el tratamiento de quemaduras, puedan verse ampliadas.

Después de todo lo expuesto, NexoBrid® presenta muchas ventajas frente al desbridamiento quirúrgico en el tratamiento de quemaduras de origen térmico, profundas, de segundo y tercer grado y mixtas, e incluso parece ser que su aplicación fuera de las pautas establecidas por los especialistas, puede llegar a tener buenos resultados para el paciente. No obstante, hay que recordar que NexoBrid® es un medicamento relativamente nuevo por lo que existe la necesidad de más estudios que corroboren los resultados obtenidos tras su aplicación. Es por ello que a día de hoy se sigue empleando el desbridamiento quirúrgico como el desbridamiento estándar, aunque se está empezando a demostrar el potencial del desbridante rico en Bromelina para nuevas indicaciones futuras.

6. CONCLUSIONES

1. NexoBrid® ha demostrado ser un medicamento seguro y eficaz en quemaduras de origen térmico, profundas, de segundo (espesor parcial), de tercer grado (espesor total) y mixtas.
2. La acción del desbridante enzimático rico en Bromelina, disminuye la necesidad de la cobertura de autoinjertos en el tratamiento de quemaduras de espesor parcial y mixtas. En el caso de las quemaduras de tercer grado, al no quedar la suficiente dermis viable, se requiere siempre de autoinjertos para el cierre de la herida.
3. NexoBrid® induce la eliminación temprana, completa y selectiva de la escara favoreciendo la preservación del tejido viable. Esta eliminación selectiva demostró que las heridas profundas eran más superficiales, reflejándose en una menor necesidad de autoinjertos.
4. La aplicación de NexoBrid® reduce el riesgo de infección, la respuesta inflamatoria asociada a la escara, la cicatrización tardía, los días de hospitalización, del personal sanitario, de la necesidad de un quirófano y de la pérdida de sangre.
5. NexoBrid® mejora el resultado estético en quemaduras faciales y de manos.
6. NexoBrid® disminuye la presión intracompartimental en quemaduras circulares y circunferenciales de extremidades superiores, sin necesidad de cirugía, disminuyendo el riesgo del síndrome compartimental.
7. Las múltiples ventajas de este medicamento enriquecido en Bromelina, confirman nuevamente los beneficios de este producto natural y demuestran su efectividad y su enorme potencial, en el tratamiento de quemaduras.

7. BIBLIOGRAFÍA

Akhtar NM, Naseer R, Farooqi AZ, Aziz W, Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee - A double-blind prospective randomized study. *Clin. Rheumatol.* 2004;23(5):410-5.

Azarkan M, Feller G, Vandenameele J, Herman R, El Mahyaoui R, Sauvage E, et al. Biochemical and structural characterization of a mannose binding jacalin-related lectin with two-sugar binding sites from pineapple (*Ananas comosus*) stem. *Sci. Rep.* 2018;8(1):1-14.

Babió D, Campos ME. Desbridamiento enzimático con NexoBrid® en la práctica enfermera. *Proy. Lumbre Rev. Multidiscip. Insufic. Cutánea Aguda.* 2016;12:45-50.

Barrett AJ, Rawlings ND, O'Brien EA. The MEROPS database as a protease information system. *J. Struct. Biol.* 2001;134(2-3):95-102.

Bibiano C. Manual de URGENCIAS 3ª edición. 2018.

Boluda MTP, Torreblanca PM, Santos LP, Núñez FC. Guía De Práctica Clínica Para El Cuidado De Personas Que Sufren. Artefacto. 2016.

Bueno CM, Vergara JM, Bufo A, Rodríguez C. Atención al paciente con quemaduras. *Soc. Iberoam. Inf. Científica.* 2004;1-38.

Campos RP. Describir las distintas causas de las quemaduras. 73. *Enferm. Medico-Quirurgical.* 2000;2:1123-37.

Carvajal C, Hernández M, Pérez A, Báe R, Márquez M, Chávez M. Caracterización Cinética de un Preparado de Bromelina para el Tratamiento del Cáncer. *ResearchGate.* 2003;3(1):114-22.

Castañeda MA. Revisión del tratamiento de las quemaduras. *Rev. SEAPA.* 2012;12(12):12-7.

Chobotova K, Vernallis AB, Majid FAA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. *Cancer Lett. Elsevier Ireland Ltd;* 2010;290(2):148-56.

Cordts T, Horter J, Vogelpohl J, Kremer T, Kneser U. Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities – early single center experiences. *BMC Dermatol. BMC Dermatology;* 2016;16(8):1-7.

Corrales-Benítez C, Martínez-Méndez JR, González-Miranda Á, 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.

Dávalos PA, Dávila LI, Manzano D. Quemadura eléctrica, a propósito de un caso clínico quirúrgico. *Cir. Plast. Ibero-Latinoamericana*. 2009;35(3):233-6.

Del Gorordo LA, Hernández-lópez GD, Zamora-gómez SE, García-román MTA, Jiménez-ruiz A, Tercero-guevara BI. Atención inicial del paciente quemado en UCI : revisión y algoritmo. *Rev Hosp Jua Mex*. 2015;82(1):43-8.

Department of Plant Biology. *Genetics and Genomics of Cotton*. Ming R, editor. *Plant Genet. Genomics Crop. Model*. Cham, Suiza: Springer Nature Switzerland; 2009.

Di Lonardo A, Nardini V, De Rosa M, Pascone C, Graziano A, Criscuoli AM, et al. Enzymatic escharolysis with NexoBrid[®] on partial thickness burn wounds: pre- and post-debridement histological assessment. 2018;XXXI(March):23-7.

Di Pietro CN. Quemaduras Eléctricas de ALto Voltaje. Revisión bibliográfica. *Rev. Argentina Quemad*. 2016;26(2):23-31.

Domínguez A. ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN CIRUGÍA PRECOZ DEL PACIENTE QUEMADO GRAVE: EFECTO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO. 2012. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/9673>

Errasti ME. Estudio de posibles aplicaciones farmacológicas de extractos de especies de bromeliáceas y su comparación con bromelina. 2013.

Farías F. Guía de Cirugía Plástica CiruplasMedia. 2018. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <http://ffarias-unmsm.blogspot.com/>.

Fischer S, Haug V, Diehm Y, Rhodius P, Cordts T, Schmidt VJ, et al. Feasibility and safety of enzymatic debridement for the prevention of operative escharotomy in circumferential deep burns of the distal upper extremity. *Surgery*. Elsevier; 2019;165(6):1100-5.

García CM. Evidencia de los beneficios de Nexobrid[®] en quemaduras profundas. *Proy. Lumbre Rev. Multidiscip. Insufic. Cutánea Aguda*. 2018;16:76-80.

Givnish TJ, Barfuss MHJ, van Ee B, Riina R, Schulte K, Horres R, et al. Phylogeny, adaptive radiation, and historical biogeography in Bromeliaceae: Insights from an eight-locus plastid phylogeny. *Am. J. Bot*. 2011;98(5):872-95.

Gómez HA, González KN, Medina JD. Actividad antiinflamatoria de productos naturales. *Bol*.

Latinoam. y del Caribe Plantas Med. y Aromat. 2011;10(3):182-217.

González-porto SA, González-rodríguez A, Palacios-garcía P, Rodríguez-pérez E, Yebra-pimentel MT, Porto G. Experiencia en el desbridamiento con Nexobrid[®] y cura húmeda con Prontosan[®] wound gel en el paciente quemado. *Cir. Plast. Ibero-Latinoamericana*. 2018;44(1).

Gross P, Seelert H, Meiser P, Müller R. Characterization of bromelain indicates a molar excess of inhibitor vs. enzyme molecules, a Jacalin-like lectin and Maillard reaction products. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020;181:1-12.

Hale LP, Greer PK, Trinh CT, James CL. Proteinase activity and stability of natural bromelain preparations. *Int. Immunopharmacol.* 2005;5(4):783-93.

Harats M, Haik J, Cleary M, Vashurin I, Aviv U, Kornhaber R. A Retrospective Review of an Off-label Bromelain-based Selective Enzymatic Debridement (NexoBrid[®]) in the Treatment of Deep, Partial, and Full Thickness Burns and Hard to Heal Wounds. *Isr. Med. Assoc. Jorunal.* 2020;22:83-8.

Hirche C, Citterio A, Hoeksema H, Koller J, Lehner M, Martinez JR, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid[®]) in burns: An European consensus. *Burns. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries*; 2017;43(8):1640-53.

Iribarren O, González C. Quemaduras por agentes químicos. *Cuad. Cirugía.* 2001;15(1):61-9.

Jimenez R, García FP. Gerokomos : revista de la Sociedad Española de Enfermería Geriátrica y Gerontológica.- quemaduras. *Gerokomos.* 2018;29(1):45-51.

Journal T, Sciences P, Kumar S, Lambda M. Comparative study of extraction , purification and estimation of bromelain from stem and fruit of pineapple plant. *Thai J. Pharm. Sci.* 2017;34(9):67-76.

Kim J, Park S, Jeon BS, Jang WS, Lee SJ, Son Y, et al. Therapeutic effect of topical application of curcumin during treatment of radiation burns in a mini-pig model. *J. Vet. Sci.* 2016;17(4):435-44.

Larocca M, Rossano R, Santamaria M, Riccio P. Analysis of pineapple [*Ananas comosus* (L.) Merr.] fruit proteinases by 2-D zymography and direct identification of the major zymographic spots by mass spectrometry. *Food Chem. Elsevier Ltd*; 2010;123(4):1334-42.

Liu HF, Zhang F, Lineaweaver WC. History and advancement of burn treatments. *Ann. Plast. Surg.* 2017;78(2):S2-8.

Martínez JR, Serracanta J, Monclus E, Del Caz DP, López E, De Dios 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.

Martinez M, Gómez-Cabellos S, Giménez MJ, Barro F, Diaz I, Diaz-Mendoza M. Plant proteases: From key enzymes in germination to allies for fighting human gluten-related disorders. *Front. Plant Sci*. 2019;10(May):1-8.

Muhammad ZA, Ahmad T. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care — a review. *J. Pak. Med. Assoc*. 2017;67(1):121-5.

Natalucci CL, Payrol JA, Bruno MA, Martín MI, Pardo MF, Pérez AT, et al. Enzimas proteolíticas de vegetales superiores. *Aplicaciones industriales*. ResearchGate. 2009.

Oliveira FMC de, Rodrigues AC, Lusa MG, Melo-de-Pinna GF de A. Androecium and gynoecium anatomy of Bromeliaceae species. *Flora Morphol. Distrib. Funct. Ecol. Plants*. Elsevier; 2020;263(January):1-23.

Ou MIM, Invasive M, Krieger Y, Rubin G, Schulz A, Rosenberg N, et al. Bromelain-based enzymatic debridement and minimal invasive modality (mim) care of deeply burned hands. *Ann. Burns Fire Disasters*. 2017;30(3):198-204.

Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnol. Res. Int*. 2012;2012:1-6.

Pérez AT, Carvajal C, Torres MJ, Martín MI, Pina D, Trujillo R, et al. Actividad proteolítica de extractos enzimáticos obtenidos de plantas de la familia Bromeliaceae. *Rev. Cuba. Plantas Med*. 1999, Editorial Ciencias Médicas; 2006;11(2):1-9.

Pérez MD, Caz DEL, García-sánchez JM, Salmerón-gonzález E, García-vilariño E, Ruíz-vals A, et al. Eficacia del desbridamiento enzimático con Nexobrid® en quemaduras circulares en extremidades para la prevención del síndrome compartimental. *Cir. Plast. Ibero-Latinoamericana*. 2018;44(4).

Ramli ANM, Manas NHA, Hamid AAA, Hamid HA, Illias RM. Comparative structural analysis of fruit and stem bromelain from *Ananas comosus*. *Food Chem. Elsevier*; 2018;266(January):183-91.

Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications (Review). *Biomed. Reports*. 2016;5(3):283-8.

Rawlings ND, Barrett AJ, Woessner J. Handbook of Proteolytic Enzymes. Handb. Proteolytic Enzym. 2013. p. 1877.

Santervás YF. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría: Quemaduras. Soc. Española Urgencias Pediatría. 2019;3:1-10.

Schulz A, Fuchs PC, Rothermundt I, Hoffman A, Rosenberg L, Shoham Y, et al. Enzymatic debridement of deeply burned faces : Healing and early scarring based on tissue preservation compared to traditional surgical debridement. Burns. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2017;43(6):1233-43.

Schulz A, Perbix W, Shoham Y, Daali S, Charalampaki C. 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. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2016;43(2):326-36.

Soldado AM, Serracanta J, Delfa JC. Desbridamiento selectivo en quemaduras térmicas mediante enzimas proteolíticas enriquecidas con bromelaína. El Farm. Hosp. 2018;212(40):4-11.

Torres C, Guzmán L, Moore-Carrasco R, Palomo I. Efecto antitrombótico, una característica poco conocida de las frutas y hortalizas. Rev. Chil. Nutr. 2008;35(1):10-7.

Van Driessche E, De Cupere F, Cruz E, Machado J, Beeckmans S. Lectinas de Origen Vegetal: Definiciones, Metodos de Purificacion y Aplicaciones. Acta Farm. Bonaer. 2000;19(2):147-54.

Vivó C, Galeiras R, del Caz MDP. Initial evaluation and management of the critical burn patient. Med. Intensiva. 2016;40(1):49-59.

Vol V, Lorena D, Martín R. Boletín de Enfermería de Atención Primaria Enfermería ante las quemaduras. Gerenc. Atención Primaria Talavera la Reina. 2010;5(4):1-16.

Yongqing T, Wilmann PG, Pan J, West ML, Brown TJ, Mynott T, et al. Determination of the crystal structure and substrate specificity of ananain. Biochimie. Elsevier Ltd; 2019;166(1):194-202.

Zanella CM, Janke A, Palma-Silva C, Kaltchuk-Santos E, Pinheiro FG, Paggi GM, et al. Genetics, evolution and conservation of Bromeliaceae. Genet. Mol. Biol. 2012;35(4):1020-6.

Zapata-Sirvent RL. Clasificación de las quemaduras y agentes etiológicos. 2015.