

Análisis comparativo de morbilidad en grandes quemados tratados con sesiones de autoinjertos frente a cultivo de queratinocitos

Comparative morbidity analysis severely burned patients treated with autografts versus cultured keratynocites



Rubio Yanchuck, M.

Rubio-Yanchuck, M.*, Martínez-Méndez, J.R.**, González-Miranda, A***

Resumen

La cobertura rápida y eficaz de las lesiones es un factor limitante en el tratamiento de grandes quemados. Los autoinjertos siguen siendo el tratamiento de elección pero no están exentos de riesgos. El uso de sustitutos de piel cultivada (SPC) puede llegar a reducir la morbilidad implícita en el uso de autoinjertos.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis comparativo de la morbilidad asociada al uso de queratinocitos y autoinjertos en pacientes tratados inicialmente con autoinjertos como cobertura temporal.

Realizamos un análisis retrospectivo de morbilidad en 21 pacientes con una superficie corporal quemada (SCQ) mayor o igual al 40% en el Hospital Universitario La Paz, Madrid (España) entre 2011 y 2015. Fueron divididos en 2 grupos según la cobertura definitiva utilizada: un primer grupo con sesiones de autoinjerto, y un segundo grupo con cultivos de queratinocitos y áreas menores de autoinjertos. Fueron 5 mujeres y 16 varones con media de edad de 40,38 años, SCQ del 60,43% y SCQ dérmico profunda-subdérmica del 59,05%.

La media de cirugías necesarias en pacientes tratados con autoinjertos y SPC fue 5,36 y 6,7 respectivamente. La incidencia de sepsis fue 80 frente a 50%; el fracaso renal agudo del 63,6 frente al 50%; y de neumonía del 27,3 frente al 40%. Entre los pacientes que sobrevivieron la estancia media en Unidad de Cuidados Intensivos fue de 66,16 frente a 50,6 días, la estancia media hospitalaria fue de 75,6 frente a 63,3 días y la media del número de transfusiones fue de 75,6 frente a 63,3. La complicación del lecho quirúrgico en el grupo de autoinjertos fue del 63% frente al 0% en los tratados con queratinocitos, y las necesidades medias de noradrenalina fueron de 0,1 frente a 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Los pacientes con lecho quirúrgico complicado tuvieron unos requerimientos medios de noradrenalina de 0,117 frente a 0,044 en pacientes con lecho quirúrgico no complicado.

Como conclusión, los pacientes tratados con autoinjertos precisaron mayor aporte de drogas vasoactivas para mantener la presión de perfusión y tuvieron mayor incidencia de complicaciones del lecho quirúrgico. Los pacientes con lecho quirúrgico complicado tuvieron mayor aporte de noradrenalina durante su ingreso. El resto de variables analizadas fueron peores en los pacientes tratados solo con autoinjertos, aunque sin demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave Quemados, Morbilidad grandes quemados, Autoinjertos, Cultivo de queratinocitos.

Nivel de evidencia científica 3

Abstract

Rapid and effective closure of full-thickness burn wounds is a limiting factor in severely burned patients. Autografts remain the treatment of choice, but not without risks. The use of cultured skin substitutes (CSS) can reduce morbidity implicit in the use of autografts.

The aim of this study is to conduct a comparative analysis of the use of keratinocytes and autografts in patients who were initially treated with allograft as temporal coverage.

We conduct a comparative retrospective analysis of morbidity in 21 patients with a total burned body surface area (TBSA) greater than or equal to 40% at the Hospital Universitario La Paz, Madrid (Spain), between 2011-2015. Two groups were collected: treated with autografts versus CSS+autografts. Patients included 5 women and 16 men with a mean age of 40,38, TBSA 60,43% and TBSA – Full-thickness of 59,05%.

The average surgical interventions in patients treated with autograft and CSS was 5,36 and 6,7 respectively. The incidence of sepsis was 80 vs 50%; acute renal failure was 63.6 vs 50%; and 40 % vs 27.3 pneumonia. Among patients who survived the average Intensive Care Unit stay was 50,6 days vs 66,16, the average hospital stay was 75,6 vs 63,3 days and the average number of transfusions was 75,6 vs 63,3. The complication of surgical wound bed in the autograft group was 63% vs 0% in those treated with keratinocytes and the average needs of noradrenaline were 0,1 vs 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Patients with complicated surgical wound bed had means noradrenaline requirements of 0,117 vs 0,044 in patients with epithelialized DS.

In conclusion, patients treated with autograft were greater in contribution of vasoactive drugs to maintain perfusion pressure and had a higher incidence of complication of surgical wound bed. Patients with surgical wound bed complicated had higher intake of noradrenaline during admission. The remaining outcomes were worse in patients treated only with autografts, but not were shown statistically significant differences.

Key words Burns, Severe burns, Autografts, Cultured skin substitutes.

Level of evidence 3

* Médico Interno Residente

** Jefe de Sección de la Unidad de Quemados

*** Médico Adjunto

Introducción

El tratamiento de las quemaduras ha experimentado una rápida evolución en los últimos 50 años. La mortalidad de los grandes quemados ha disminuido significativamente gracias a las mejoras logradas en su rápida resucitación, el control de la infección, la nutrición, la atenuación de la respuesta hipermetabólica y los avances y mejoras en las técnicas quirúrgicas (1). La escisión temprana de la escara seguida de la cobertura precoz ha supuesto uno de los principales cambios para la mejoría en la morbimortalidad del paciente quemado (2). A pesar de la existencia de varios tipos de sustitutos cutáneos, los injertos de piel autóloga continúan siendo el tratamiento de elección para la cobertura de las quemaduras profundas (1). Sin embargo, en el contexto del gran quemado, la falta de zonas donantes, el riesgo implícito en la utilización de zonas sanas y/o la existencia de un lecho receptor inestable, hacen que esta técnica no sea factible en un primer momento.

En la década de los 70, Reinwald y Green desarrollaron la técnica del cultivo de queratinocitos (3). El entusiasmo inicial se vio truncado por la baja tasa de éxito en cuanto al prendimiento, la alta tasa de infección y la excesiva contractura de la cicatriz resultante, fenómenos que se asociaron a la falta de una matriz dérmica (4). Burke y Yannis (5) trabajaron en la regeneración de una lámina dérmica y Bell y col. (6) buscaron una reconstrucción de la piel *bicapa in vitro*. Brown y col. (7) en 1953 fueron los primeros en popularizar la utilización de aloinjertos como cobertura temporal en pacientes con quemaduras extensas y falta de zonas donantes. Además de disminuir la tasa de infecciones bacterianas, observaron que se estimulaba el crecimiento de la vascularización dérmica desde el lecho. Cuono, en 1987 (8), publicó la utilización secuencial de aloinjerto seguida de la aplicación de láminas de queratinocitos cultivados. El aloinjerto como cobertura temporal crea una superficie estable sobre el área de quemadura desbridadada. La inmunosupresión asociada al gran quemado evitaría el rechazo permitiendo su integración y creando un lecho firme y vascularizado. Medawar (9) en 1945, mostró que el componente dérmico era menos activo inmunológicamente que la epidermis debido a que es en esta última capa donde residen las células de Langerhans (que expresan HLA II) responsables del rechazo del aloinjerto. Inspirándose en la técnica de Cuono, se han logrado en estas últimas 3 décadas numerosos avances en la técnica *in vitro* de reconstrucción de la piel total (10,11). Sin embargo, en el momento actual, el tratamiento estándar sigue incluyendo las técnicas de sesiones sucesivas de autoinjertos (retomas), así como el uso combinado de cultivos de queratinocitos. Ambas técnicas han sido comparadas por diversos autores, sin embargo los resultados no aportan datos concluyentes acerca de la morbilidad asociada a ambas, como tampoco las comparan entre sí (12, 13).

El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis comparativo de la morbilidad asociada al uso de queratinocitos y autoinjertos en pacientes grandes quemados que han sido tratados inicialmente con aloinjertos criopreservados como cobertura temporal.

Material y Método

Incluimos en el estudio 21 pacientes grandes quemados con una superficie corporal quemada (SCQ) mayor o igual del 40% tratados en el centro de quemados del Hospital Universitario La Paz (HULP) en Madrid, España, entre enero de 2011 y enero de 2015. Fueron tratados inicialmente mediante desbridamiento y cobertura temporal con aloinjertos criopreservados. Dividimos el grupo total en 2 subgrupos según su cobertura definitiva: autoinjertos frente a láminas de queratinocitos cultivados (con o sin autoinjertos posteriores). Recogimos los datos de las historias clínicas de forma retrospectiva. Comprobamos la homogeneidad de los grupos en cuanto a edad y sexo, SCQ y superficie corporal con quemadura dérmica profunda o subdérmica, y el índice de gravedad mediante el *Abbreviate Burn Severity Index* (ABSI) (14).

Definimos la morbilidad evaluada como: neumonía durante el ingreso o asociada a ventilación mecánica, sepsis, fracaso renal agudo, complicaciones de zonas donantes, infección de la quemadura y *éxitus*. Para detectar diferencias en términos de morbilidad, las variables empleadas fueron el número total de cirugías, tiempo medio entre cirugías, tiempo medio intraoperatorio, número de transfusiones, días de ventilación mecánica, días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), días de estancia hospitalaria, complicación del lecho quirúrgico y dosis media de noradrenalina (NAD) requerida durante el ingreso (recogida el día posterior a cada intervención quirúrgica).

Por último, definimos el lecho quirúrgico complicado como profundización del mismo, áreas donantes subsidiarias de cirugía o con retraso en la cicatrización (mayor de 21 días). Para ello analizamos las variables que pudieran influir en la complicación del lecho: desarrollo de sepsis, colonización por microorganismos multirresistentes, y dosis medias de NAD requeridas durante el ingreso.

Desde su ingreso hospitalario, los pacientes grandes quemados fueron tratados siguiendo las pautas establecidas en el protocolo existente al respecto en la Unidad de Quemados del HULP. En el momento de la admisión, los pacientes son estabilizados hemodinámicamente mediante la resucitación adecuada de fluidos de acuerdo a la fórmula de Parkland. A continuación se realiza una valoración exhaustiva de las quemaduras en bañera específicamente acondicionada para el paciente quemado y se establece la SCQ usando la gráfica de Lund y Browder. Se valora la necesidad de realizar escarotomías y se lleva a cabo la cura de las quemaduras mediante lavado de arrastre con suero salino fisiológico y clorhexidina, se-

guida de cobertura con apósitos impregnados con pomada de sulfadiazina argéntica. A las 24-48 horas se realiza una nueva valoración de las quemaduras y desbridamiento (2°-3° día de ingreso), así como cobertura con homoinjertos criopreservados procedentes del Banco de Tejidos del Hospital La Paz. En la misma intervención, en los pacientes con una SCQ mayor o igual al 50%, se toma una muestra de tejido que se envía al Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias (en Oviedo, España) para cultivo de queratinocitos. Esta biopsia de entre 4-8 cm² se toma de una zona de piel sana y sin usar agentes vasoconstrictores. La primera cura se realiza al 2° día tras esta primera intervención y posteriormente a días alternos. Continuamos el desbridamiento cada 5-7 días, realizando cobertura con autoinjertos si es posible o cultivos de queratinocitos cuando las zonas donantes son escasas.

Cultivo de queratinocitos

Las láminas de cultivo de queratinocitos se fabrican en la Unidad de Ingeniería de Tejidos del Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias. Se trata de un equivalente autólogo y bicapa. La capa interna está compuesta por plasma y plaquetas autólogas gelificadas en presencia de cloruro cálcico asociado a fibroblastos del propio paciente para mejorar el prendimiento y las características biomecánicas finales. Sobre esta capa se siembran queratinocitos autólogos en distinto grado de maduración (15). A los 20 días de la biopsia de piel recibimos las láminas de queratinocitos para su siembra. (Fig. 1).

Análisis estadístico

Todos los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics®). Para analizar si ambos grupos eran comparables utilizamos la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el test chi-cuadrado para las cualitativas. En el estudio de morbilidad, comparamos las diferencias encontradas en las variables cualitativas analizadas utilizando el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando los números eran pequeños ($n < 5$ en alguna casilla) y en las variables cuantitativas la prueba U de Mann-Whitney. La significación estadística se estableció para un valor de p de 0.05.

RESULTADOS

Datos demográficos (Tabla I)

Desde enero de 2011 hasta enero de 2015, ingresaron en el Centro de Quemados del HULP 681 pacientes quemados. En base al protocolo establecido, un total de 21 casos fueron tratados con aloinjertos criopreservados. De estos, 5 fueron mujeres y 16 varones, con una media de edad de 40,38 años (rango de 18 a 44, desviación estándar (DS) 13,44). La media de SCQ fue del 60,43% (40-90, DS 17,4%) y la media de superficie corporal con quemadura profunda (dérmica profunda y subdérmica) fue del 59,05% (26-90, DS 18,99%). El principal mecanismo de quemadura fue la llama (en 16 casos, 76,2%), seguido de la escaldadura (3 casos, 14,3%) y de la quemadura eléctrica (2 casos, 9,5%).



Fig. 1. Varón de 24 años de edad con SCQ 70%. A : 2° día postoperatorio de desbridamiento de quemadura en miembros inferiores y cobertura con láminas de queratinocitos. B: 10 ° día postoperatorio. Miembros inferiores epitelizados.

Tabla I. Datos demográficos y clínicos de los pacientes del grupo de estudio

p	H/M	Edad	Mecanismo	SCQ (%)	SCQ DP-SD (%)	ABSI	Días 1° desbridamiento	N° aloinjertos	Aloinjertos (cm ³)	Cobertura definitiva	Éxito
1	H	74	Llama	50	50	10	2	1	3322	A	Si
2	M	21	Llama	90	90	14	3	3	3314	Q	Si
3	M	18	Llama	80	80	11	1	5	16874	Q	Si
4	H	40	Eléctrico	41	51	9	2	2	6097	A	No
5	M	31	Llama	51	42	8	3	2	2687	A	No
6	H	29	Llama	60	60	10	3	1	3000	A	No
7	H	47	Llama	44	44	11	1	1	3300	A	Si
8	H	24	Llama	70	70	12	3	3	11400	Q	No
9	H	45	Escaldadura	83	83	155	4	1	5164	A	Si
10	H	24	Llama	84	84	13	4	1	5562	Q	No
11	H	52	Llama	52	52	12	2	2	13712	Q	Si
12	H	52	Llama	45	26	10	2	1	1740	A	Si
13	H	47	Llama	75	75	13	1	4	14360	Q	No
14	H	35	Eléctrico	40	40	8	1	1	4885	A	No
15	H	50	Escaldadura	84	84	13	2	3	6900	Q	Si
16	M	38	Llama	50	50	9	4	4	5670	Q	Si
17	H	52	Escaldadura	76	76	13	4	3	8450	A	Si
18	M	42	Llama	64	63	10	2	4	7550	A	Si
19	H	43	Llama	50	50	11	3	3	8160	Q	Si
20	H	32	Llama	40	40	8	1	1	4980	Q	No
21	H	52	Llama	40	40	9	1	2	4790	A	No

SCQ: Superficie corporal quemada; ABSI: *Abbreviate Burn Severity Index*; Cobertura definitiva: A= Autoinjertos; Q= Queratinocitos.
H: hombre; M: mujer.

Tabla II. Comparación de pacientes con autoinjertos frente a queratinocitos (con o sin autoinjertos posteriores) como cobertura definitiva.

	Autoinjertos	Queratinocitos	Valor p
Número de pacientes	11	10	-
Hombre/mujer	2/9	3/7	0,635
Edad	45 (35-52)	35 (23-47)	0,114
SCQ (%)	50 (41-64)	72,5 (50-84)	0,077
Superficie DP-SD (%)	44 (40-60)	72,5 (50-84)	0,048
ABSI	10 (9-11)	12 (10-13)	0,114
Éxito	6 (54 %)	6 (60%)	0,513

SCQ: Superficie corporal Quemada. DP-SD: Dérmico profundo-subdérmico. ABSI: *Abbreviate Burn Severity Index*. Los datos se han presentado como número (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico) según el tipo de variable.

Todos los pacientes fueron hospitalizados dentro de las primeras 24 horas desde la quemadura. Cinco pacientes (23,8%) presentaron criterios de síndrome de inhalación de humo a su llegada y 16 (76,2%) presentaron signos de síndrome compartimental que necesitaron es-

carotomías de urgencia (realizadas en el mismo día del ingreso).

El índice de gravedad ABSI presentó una mediana de 11 (entre 9 y 13). Los días hasta la primera cirugía de desbridamiento fueron como media 2,33 (entre 1-4, DS 1,11).

La indicación del uso de aloinjertos tras el primer desbridamiento se hizo como cobertura temporal en todos los casos.

De los 21 pacientes que habían recibido aloinjertos, 10 recibieron queratinocitos con algunas áreas de autoinjertos como cobertura definitiva a lo largo de su evolución y 11 solo autoinjertos.

Comparamos ambos grupos en base a las variables: edad, sexo, SCQ (%), superficie con quemaduras profundas (dérmicoprofundas y subdérmicas), el ABSI y la mortalidad. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos salvo en la superficie corporal quemada profunda, que fue mayor en el grupo de pacientes tratados con láminas de queratinocitos. (Tabla II) (Fig. 2). Los grupos fueron homogéneos en SCQ, sin embargo se trata de un hallazgo estadístico debido al bajo número de pacientes, puesto que la indicación del uso de queratinocitos se da más en pacientes con mayor superficie.

Análisis comparativo de la morbilidad

La media del número de cirugías totales resultó ser mayor en el grupo tratado con queratinocitos (5,36 frente a 6,7), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. El intervalo de tiempo entre cirugías así como el

tiempo medio quirúrgico fue muy similar entre ambos grupos.

El número de transfusiones requeridas en los pacientes tratados con autoinjertos fue menor (52 frente a 70), así como los días de ventilación mecánica (31,81 frente a 45,4), los días de estancia en UCI (44,63 frente a 57,6) y los días de estancia hospitalaria global (53 frente a 57,9), sin encontrar diferencias significativas.

La incidencia de sepsis, fracaso renal agudo y neumonía fue mayor en el grupo de pacientes con autoinjertos.

Sí encontramos diferencias significativas en la incidencia de complicación del lecho quirúrgico (7 casos, 63,6% frente a 0%; $p=0,04$), así como en los requerimientos medios de NAD a lo largo de la estancia hospitalaria, que fueron mayores en el grupo tratado solo con autoinjertos (0,1 frente a $0,0397 \mu\text{g}/\text{kg peso}/\text{min}$; $p=0,026$) (Tabla III) (Fig. 3)

Análisis de morbilidad de pacientes que han sobrevivido (Tabla IV)

Al excluir a los pacientes fallecidos, observamos que en los pacientes en los que se había realizado la cobertura definitiva solo con autoinjertos el número de días de estancia en UCI y la estancia hospitalaria era mayor (66,16 y 75,66 frente a 50,66 y 63,33 respectivamente). Lo

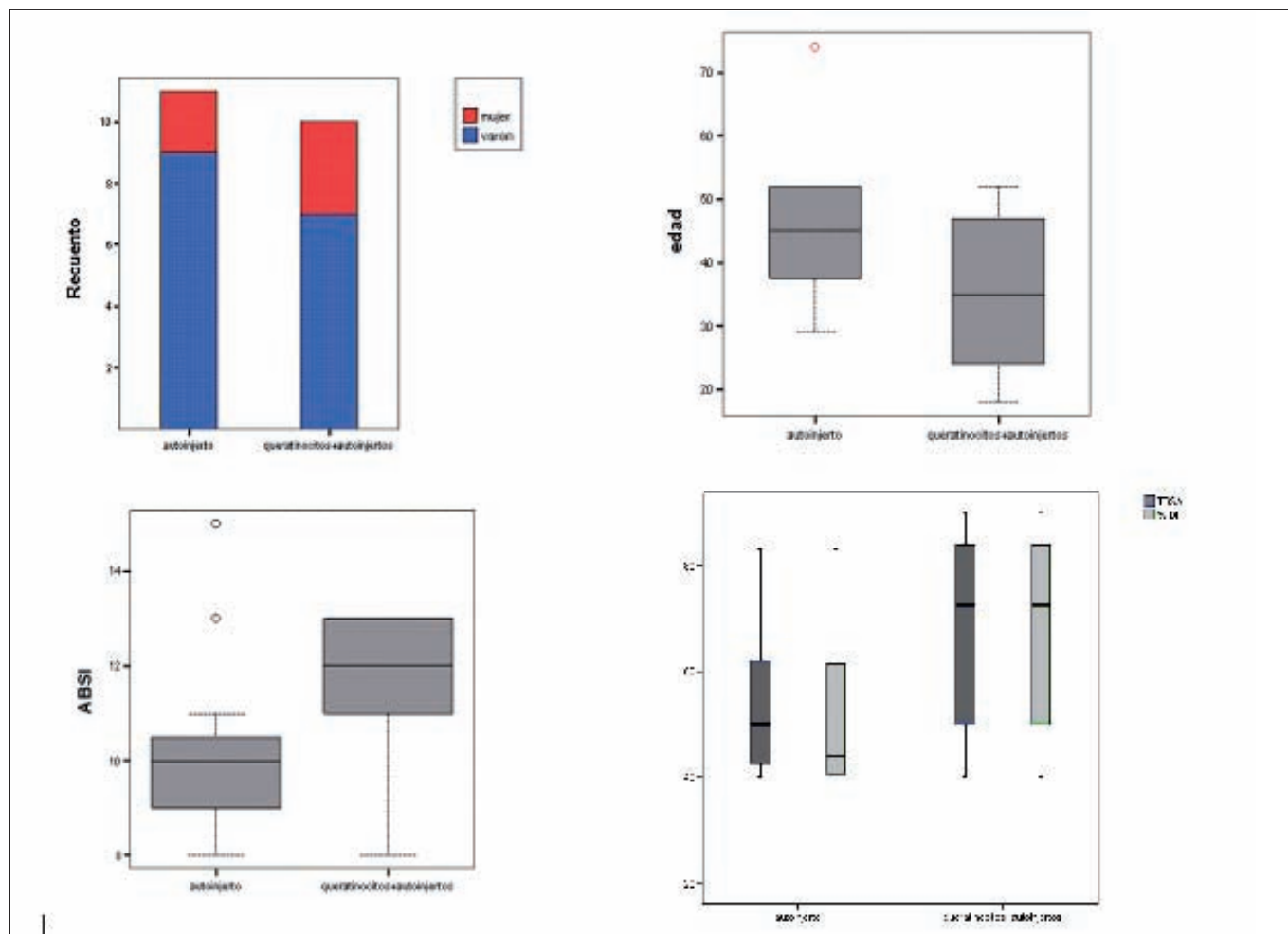


Fig. 2. Distribución de pacientes según su cobertura definitiva atendiendo a las variables género, edad, ABSI, SCQ (%) y SCQ con quemaduras DP-SD (%)

Tabla III. Análisis comparativo de la morbilidad

	Autoinjertos	Queratinocitos	p
Nº total cirugías	5,36 ± 2,29	6,7± 2,26	0,236
Nº cirugías con aloinjertos	1,72 ± 1,009	2,27 ± 1,25	0,061
Nº cirugías cobertura definitiva (autoinjertos/queratinocitos)	3 ± 1,73	4 ± 1,63	0,198
Intervalo medio interoperatorio	6,27 ± 1,84	6,4 ± 1,07	1
Tiempo medio intraoperatorio (minutos)	90 (77-140)	120 (90-140)	0,801
Nº transfusiones	52 ±21,04	70,2± 35,16	0,231
Días de ventilación mecánica	30,81± 17,61	45,4 ± 19,20	0,159
Estancia en UCI-quemados (días)	44,63 ±23,45	57,6 ± 16,20	0,148
Estancia hospitalaria (días)	53 ± 32,54	57,9± 17,51	0,219
Sepsis	4 (80%)	2 (50%)	0,481
Fracaso renal agudo	7 (63,6%)	5 (50%)	0,670
Neumonía	3 (27,3%)	4 (40%)	0,659
Colonización microorganismos multirresistentes	7 (63,6%)	7 (70%)	1
Complicación del lecho quirúrgico	7 (63,6%)	0	0,04
Media noradrenalina	0,101± 0,064	0,0397 ± 0,027	0,026

Los datos se han representado como número (porcentaje), media desviación típica y mediana (rango intercuartílico) según el tipo de variable.

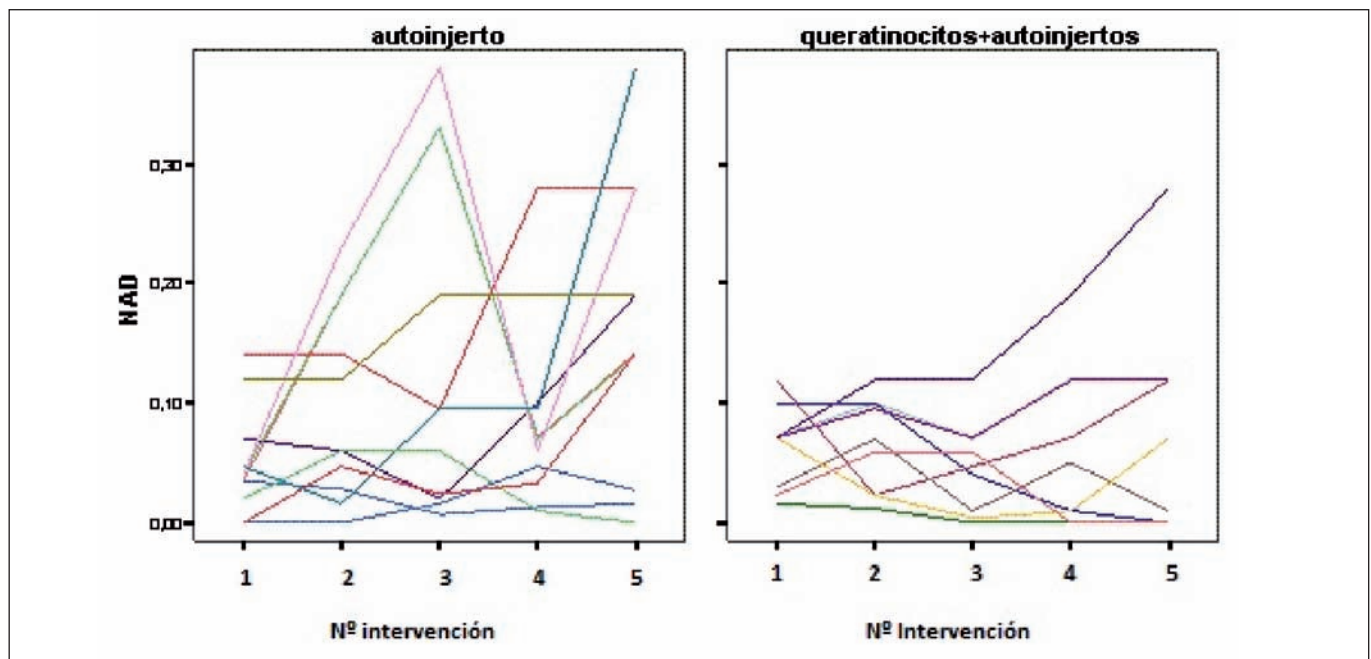


Fig. 3. Representación de la media de dosis de noradrenalina (microgramo/kg/minuto) requerida por paciente. A la izquierda los pacientes que han recibido autoinjertos y a la derecha aquéllos que han recibido queratinocitos.

mismo ocurrió con el número de transfusiones requeridas (61,5 frente a 40,33), la incidencia de sepsis (4 casos, 80% frente a 2 casos, 50%), de fracaso renal agudo (1 caso, 20 frente a 0%), de neumonía (2 casos, 40% frente a 1 caso, 25%), de colonización de la piel quemada por microorganismos multirresistentes a antibióticos (5 casos; 83,3 frente a 2 casos, 66,7%), de complicaciones del lecho quirúrgico (3 casos, 50% frente a 0%) y de necesi-

sidades medias de NAD (0,046 frente a 0,0156 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso/ minuto), aunque ninguna de las diferencias observadas fue estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño número de casos.

Análisis de la complicación del lecho quirúrgico

En el estudio de las variables que pudieran influir en la complicación del lecho quirúrgico no detectamos di-

Tabla IV. Análisis comparativo de la morbilidad en pacientes que han sobrevivido

	Autoinjertos	Queratinocitos	p
Nº total cirugías	6,5 ± 1,6	6,6 ± 2,8	0,786
Intervalo medio interoperatorio	7 ± 0,89	6,66 ± 1,54	0,581
Tiempo medio intraoperatorio (minutos)	90 (85-195)	120 (90-140)	0,588
Nº transfusiones	61,5 ± 22,04	40,33 ± 8,96	0,806
Días de ventilación mecánica	30 ± 18	35,33 ± 17,61	0,517
Estancia en UCI-quemados (días)	66,16 ± 17,29	50,66 ± 10,06	0,364
Estancia hospitalaria (días)	75,66 ± 26,53	63,33 ± 17,01	0,219
Sepsis	4 (80%)	2 (50%)	0,524
Fracaso renal agudo	1 (20%)	0	1
Neumonía	2 (40%)	1 (25%)	1
Colonización microorganismos polirresistentes	5 (83,3%)	2 (66,7 %)	1
Complicación del lecho quirúrgico	3 (50%)	0	0,464
Media noradrenalina	0,046 ± 0,028	0,0156 ± 0,0117	0,217

Los datos se han representado como número (porcentaje), media, desviación típica y mediana (rango intercuartílico) según el tipo de variable.

Tabla V. Análisis de variables que podrían influir en la complicación del lecho quirúrgico

	Lecho quirúrgico complicado	Lecho quirúrgico no complicado	p
Sepsis	7 (87,5%)	11 (84,6%)	1
Colonización polirresistentes	4 (50%)	10 (76,9%)	0,34
Media noradrenalina	0,117 ± 0,065	0,0445 ± 0,029	0,027

Los datos se han representado como número (porcentaje), media (desviación típica) según el tipo de variable.

ferencias estadísticamente significativas para las variables sepsis y colonización por microorganismos polirresistentes. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en la dosis media requerida de NAD (0,117 frente a 0,445, $p=0,027$) (Tabla V) (Fig. 4 y 5).

Discusión

En los últimos años se han publicado varios artículos que comparan el uso de autoinjertos frente al uso de láminas de queratinocitos cultivados y autoinjertos como cobertura definitiva en grandes quemados. En su estudio, Boyce y col. (12) sugieren que el uso de sustitutos cutáneos cultivados permite la reducción del requerimiento de autoinjertos, con la disminución de la morbilidad que ello implica en términos de un menor número de cirugías y de disminución de la estancia hospitalaria. Sin embargo estos datos no fueron recogidos en su estudio. Hayashi y col. (13), mediante un estudio con 31 pacientes, confirmaron la contribución del uso de queratinocitos para la reducción del área de zonas donantes, pero con la des-

ventaja de requerir un mayor número de cirugías totales (de forma estadísticamente significativa). Al igual que ellos, en nuestro estudio el número de cirugías también fue mayor en los pacientes tratados con queratinocitos, aunque no se asoció de forma significativa.

El intervalo de tiempo entre cirugías así como el tiempo medio quirúrgico fue muy similar entre ambos grupos. La incidencia de sepsis, fracaso renal agudo y neumonía fue mayor en los pacientes tratados con autoinjertos, sin diferencias estadísticamente significativas.

La media de transfusiones requeridas en los pacientes tratados con autoinjertos fue menor (52 frente a 70), así como los días de ventilación mecánica (31,81 frente a 45,4), los días de estancia en UCI (44,63 frente a 57,6) y los días de estancia hospitalaria global (53 frente a 57,9), sin encontrar diferencias significativas. Atribuimos este hecho a una mortalidad más precoz en los pacientes tratados con autoinjertos (la media de días de estancia media hospitalaria de los pacientes que fallecieron fue de 30 ± 16,09 en los pacientes tratados solo con autoinjertos frente a 56,16 ± 17,9 en los pacientes tratados con que-



Fig. 4. Zona donante complicada al 4º día postoperatorio de paciente con quemaduras en el 40% de la superficie corporal.

ratinocitos). Los pacientes supervivientes que fueron tratados sólo con autoinjertos tuvieron una estancia en UCI y una estancia hospitalaria más prolongadas, así como un mayor número de transfusiones (concentrados de hematíes, plasma y plaquetas).

Los requerimientos de NAD fueron mayores en los pacientes tratados con autoinjertos de manera estadísticamente significativa, lo cual sugiere una mayor inestabilidad hemodinámica en estos pacientes. Asimismo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de profundización del lecho quirúrgico y zonas donantes, siendo mayor en los pacientes tratados solo con autoinjertos. Este hallazgo apoya las hipótesis de la reducción de las complicaciones de las zonas donantes con el uso de cultivos de queratinocitos, sugeridas previamente en otros estudios en los que no se había analizado este hecho de forma directa (12, 13).

En su estudio, Rico y col. (16) demostraron como la sepsis alteraba las fases de inflamación y proliferación del proceso de cicatrización de las heridas localizadas lejos del foco primario. En el nuestro, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con zonas donantes complicadas y no complicadas en cuanto a la incidencia de sepsis y colonización por microorganismos polirresistentes.

Existen varios artículos publicados acerca del efecto deletéreo de los vasoconstrictores en los pacientes quemados. En 1999, Knabl y col. (17) demostraron la progresión del área de estasis de la quemadura hacia la necrosis con la administración de agentes vasoconstrictores. Más tarde Samuelsson y col. (18) estudiaron los efectos de la NAD sobre la dermis en pacientes sanos me-

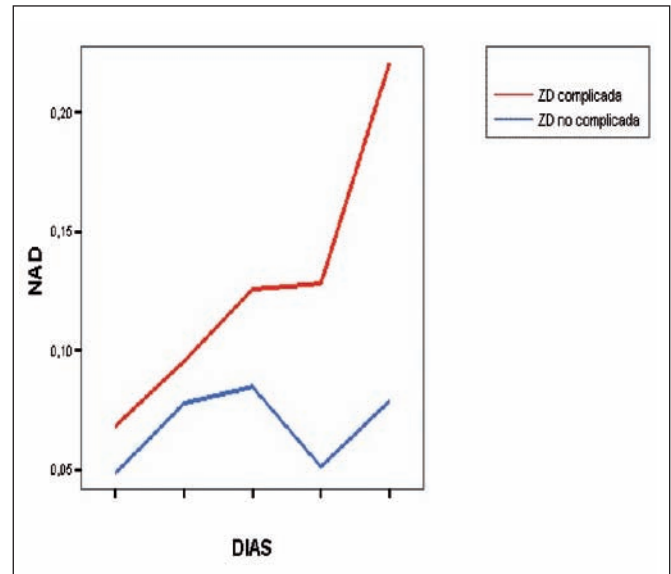


Fig. 5. Noradrenalina (microgramos/kilogramo de peso/minuto) requerida en pacientes con zonas donantes epitelizadas (línea azul) y aquellos con zonas donantes profundizadas (línea roja).

dante la técnica de microdiálisis. Vieron que los efectos de la isquemia reperfusión inducidos por la NAD eran reproducibles y dosis dependientes. La concentración de glucosa a nivel de la dermis disminuía rápidamente en respuesta a la isquemia inducida por la hipoperfusión, pero manteniéndose de forma constante en un rango por encima de cero, lo cual implica una deficiencia en el mecanismo de absorción celular dependiente de energía. Además, vieron que la vasoconstricción se mantenía después de la perfusión de NAD justificada por el vasoespasmo y por una atenuación de la capacidad de autorregulación de los vasos dérmicos.

En los pacientes quemados que reciben una adecuada reposición de volumen, la administración de vasoconstrictores puede constituir una ventaja para la perfusión tisular. Sin embargo, en pacientes con hipovolemia, la vasoconstricción conduce a una disminución de la perfusión periférica, con la consiguiente isquemia (19).

En nuestro estudio observamos que la dosis media requerida de NAD en los pacientes con profundización de las zonas donantes fue mayor de forma estadísticamente significativa (0,117 frente a 0,445, $p=0,027$). El empleo de fármacos vasoconstrictores puede comprometer la viabilidad de la piel conduciendo a un aumento de la extensión y profundidad de la quemadura, así como a la complicación isquémica de las zonas donantes que se convertirían asimismo en superficie cruenta.

Conclusiones

Los pacientes tratados con autoinjertos tuvieron mayor incidencia de complicación del lecho quirúrgico y de las zonas donantes, precisando mayor aporte de NAD para mantener la presión de perfusión tisular que los tratados con queratinocitos.

La aparición de complicaciones en las zonas donantes se asoció de forma significativa con las dosis mayores de noradrenalina.

El resto de variables analizadas fueron peores en los pacientes tratados solo con autoinjertos, aunque sin demostrar diferencias estadísticamente significativas, probablemente por el reducido número de pacientes de la muestra. Debido a este hecho y dado el limitado número de centros que tratan pacientes que sufren quemaduras extensas, consideramos necesaria la realización de un estudio multicéntrico.

Dirección del autor

Dra. Mónica Rubio Yamchuck
Calle Mar Rojo N° 32.
28760. Tres Cantos, Madrid, España
Correo electrónico: monicarubio88@gmail.com

Bibliografía

1. **Atiyeh BS, Costagliola M.:** Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns* 2007;33(4):405-413.
2. **Herndon DN, Barrow RE, Rutan RL, Rutan TC, Desai MH, Abston S.:** A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients. *Ann Surg* 1989;209:547-552.
3. **Rheinwald JG, Green H.:** Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1977; 6(3):331-343.
4. **Wood FM, Kolybaba ML, Allen P.:** The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn injuries : a critical review of the literatura. *Burns* 2006; 32(4): 395-401.
5. **Schulz III JT, Tompkins RG, Burke JF.:** Artificial skin. *Annu Rev Med* 2000;51:231-244.
6. **Bell E, Ehrlich HP, Buttle DJ, Nakatsuji T.:** Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science* 1981;211:1052-1054.
7. **Brown J, Fryer M, Randall P, et al.:** Postmortem homografts as biological dressing for extensive burns and denuded areas. *Ann. Surg.* 1953;138:618.
8. **Cuono C, Langdon R, McGuire J.:** Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. *Lancet* 1986;1:1123-1124.
9. **Medawar PB.:** A second study of the behavior and fate of skin homografts in rabbits: A report to the war wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat* 1945; 79(PT 4):157-176.
10. **Gómez C, Galán JM, Torrero V, Ferreiro I, Pérez D, Palao R, et al.:** Use of an autologous bioengineered composite skin in extensive burns: Clinical and functional outcomes. A multicentric study. *Burns* 2011;37(4):580-589.
11. **Auxenfans C, Menet V, Catherine Z, Shipkov H, Lacroix P, Bertin-Maghit M, et al.:** Cultured autologous keratinocytes in the treatment of large and deep burns: a retrospective study over 15 years. *Burns* 2015;41(1):71-79.
12. **Boyce ST, Kagan RJ, Greenhalgh DG, Warner P, Yakuboff KP, Palmieri T, et al:** Cultured skin substitutes reduce requirements for harvesting of skin autograft for closure of excised, full-thickness burns. *J Trauma* 2006; 60(4):821-829.
13. **Hayashi M, Muramatsu H, Nakano M, Ito H, Inoue M, Tomizuka Y, et al.:** Experience of using cultured epithelial autografts for the extensive burn wounds in eight patients. *Ann Plast Surg* 2014; 73(1):25-29.
14. **Tobiansen J, Hieben JM, Edlich RF.:** The abbreviate burn severity index. *Ann Emerg Med.* 1982; 11:260-272.
15. **González Alaña I, Aguilar Barrón P, Torrero López JV, Ferreiro González I, Gabilondo Zubizarreta FJ.:** Cobertura de grandes quemados con cultivo de queratinocitos: casuística de nuestra Unidad y protocolo de tratamiento. *Cir. plást. iberolatinoam.* 2012; 38(3): 257-264.
16. **Rico RM, Ripamonti R, Burns AL, Gamelli RL, Di-pietro LA.:** The effect of sepsis on wound healing. *J Surg Res* 2002; 102(2):193-197.
17. **Knabl JS, Bauer W, Andel H, Schwendenwein I, Dado PF, Mittlbock M, et al.:** Progression of burn wound depth by systemical application of a vasoconstrictor: an experimental study with a new rabbit model. *Burns* 1999; 25(8):715-721.
18. **Samuelsson A, Fernebo S, Magnusson B, Anderson C, Tesselaar E, Zettersten E, et al.:** Implications for burn shock resuscitation of a new in vivo human vascular microdosing technique (microdialysis) for dermal administration of noradrenaline. *Burns* 2012; 38(7): 975-983.
19. **Kramer G.:** Pathophysiology of burn shock and burn edema. In: Herndon DN, ed.. *Total Burn Care*. 4th ed.:Elsevier;2012. Pp. 103-112.

Comentario al artículo "Análisis comparativo de morbilidad en grandes quemados tratados con sesiones de autoinjertos frente a cultivo de queratinocitos"

Dra. María Dolores Pérez del Caz

Especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reparadora

Jefe de Sección de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Quisiera felicitar a la Dra. Rubio y al equipo de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario La Paz por su artículo. Son de agradecer este tipo de trabajos en nuestra revista sobre un tema tan específico de la especialidad, y es meritorio el esfuerzo en el análisis de los datos presentados en una patología que no está al alcance de todos los cirujanos plásticos.

Los autores abordan el principal problema de los grandes quemados, que es la cobertura cutánea, ya que estos pacientes carecen de zonas donantes lo que nos obliga a recurrir a otras técnicas que van más allá del ideal consolidado: los autoinjertos de piel. Las conclusiones presentadas en el análisis comparativo son interesantes, aunque es importante resaltar la dificultad a la hora de comparar dos tipos de tratamiento, que de inicio, muestran diferencias de base importantes.

Los autores presentan en sus resultados, que las complicaciones son mayores en el grupo de pacientes tratado con autoinjertos que en el grupo tratado con cultivos de queratinocitos, tomando como referencia solamente a los pacientes supervivientes. Al sacar conclusiones a partir de los pacientes que han sobrevivido y no de la muestra general ¿podrían haber incurrido en el famoso sesgo de selección de Neymann? Si por el contrario tomamos la muestra general de pacientes, incluidos los fallecidos, veríamos que el índice de complicaciones fue similar en ambos grupos.

Es indiscutible que desde su aparición, los cultivos de querati-

nocitos han supuesto una herramienta muy útil para el tratamiento del gran quemado. Sus bajas tasas de prendimiento han mejorado con procedimientos asociados, como la preparación del lecho dérmico mediante aloinjertos de piel de banco, tal y como se hace en este estudio. Sin embargo, uno de los problemas con los cultivos de queratinocitos sigue siendo la fragilidad a largo plazo. Es importante promover la investigación en este campo y desarrollar nuevos estudios de ingeniería tisular, concretamente sobre el perfeccionamiento de equivalentes dérmicos que mejoren las tasas de prendimiento y estabilidad de los cultivos de queratinocitos. Hay múltiples trabajos en este campo del desarrollo de equivalentes dérmicos, ya sean sintéticos, biológicos (autógenos o alógenos) o mixtos; y parecen prometedoras las nuevas matrices biológicas sobre las que se realizan expansiones de fibroblastos del propio paciente como soporte para el cultivo de queratinocitos. Todo éste es un campo apasionante y esencial para el tratamiento del gran quemado, del que esperamos ver frutos en los próximos años.

Creo que es crucial que se lleven a cabo estudios como el que nos ocupa y que se recojan datos y resultados tras la aplicación de cultivos de queratinocitos en los grandes quemados; y puesto que una de las limitaciones de este tipo de estudios es el pequeño tamaño muestral analizado, coincidimos con la Dra. Rubio y nos gustaría animar a la comunidad científica implicada a realizar un estudio multicéntrico sobre resultados de los cultivos de queratinocitos.

Respuesta al Comentario de la Dra. Pérez del Caz

Dra. M. Rubio

Queremos agradecer sinceramente el análisis exhaustivo de nuestro estudio por la Dra. Pérez del Caz, así como sus amables comentarios acerca de nuestro trabajo. Sus palabras, alentándonos a continuar en el estudio de esta patología suponen un gran honor, viniendo de uno de los cirujanos plásticos con más experiencia en el campo del empleo de los cultivos de queratinocitos a nivel nacional.

El objetivo del estudio fue el de analizar la morbilidad en dos grupos de pacientes quemados tratados con la misma cobertura temporal al inicio (aloinjerto criopreservado) pero con diferente patrón de cobertura definitiva. La tasa de morbilidad no muestra cifras estadísticamente significativas entre ambos grupos tomados en su conjunto, en ninguna de las variables estudiadas tal y como muestra la tabla 1, con un ligero aumento de las complicaciones en el grupo de autoinjertos. Por tanto el sesgo de Neyman no ocurriría en este caso, puesto que no se seleccionan pacientes dentro de los grupos. No obstante, al analizar los resultados observamos que los días de estancia en el grupo de autoinjertos son menos a pesar de mostrar un ligero aumento de las complicaciones. Al analizar esta variable, se apreció una mortalidad más precoz en el grupo de autoinjertos frente al de queratinocitos. Esta mortalidad precoz explicaría la baja estancia, y se muestra la tabla II analizando las mismas variables, pero sólo de los pacientes que sobrevivieron al tratamiento en cada grupo, en los que podemos encontrar una ausencia de nuevo de significación estadística en las tasas de morbilidad. Tampoco en las variables relacionadas con la estancia, aunque las cifras sean algo más altas en el grupo de autoinjertos. En resumen, no encontramos un sesgo de Neyman en el análisis de morbilidad, sino un sesgo en el resultado estadístico de la estancia hospitalaria, por una mortalidad precoz en el grupo de autoinjertos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar las complicaciones de lecho quirúrgico, que fueron definidas como profundización del lecho quirúrgico postdesbridamiento, o de las zonas donantes de injerto; así como en las medias de la cantidad de drogas vasoactivas utilizadas. Sin duda se trata de un tema controvertido, puesto que el empleo de estas drogas está ampliamente estudiado en otros pacientes críticos, y su uso está estandarizado. Pero en el paciente quemado concurre además una gran superficie cruenta de un territorio sensible a la vasoconstricción. Nuestros resultados apuntan hacia una posible dualidad: por un lado el empleo de la noradrenalina como tratamiento de una inestabilidad hemodinámica que no responde a volumen, y que en sí misma provoca mala perfusión periférica con profundización del lecho quirúrgico; o bien las drogas vasoactivas como agente causal de una vasoconstricción cutánea. Los hallazgos de nuestro estudio se obtienen de un grupo pequeño de pacientes, pero sugieren que la noradrenalina podría ser un factor implicado, sin embargo el estudio no se diseñó para saber si este factor es causal o un factor de confusión. Nuestros resultados precisan del diseño de un estudio prospectivo aleatorizado para poder dirimir el papel que juegan estas drogas en el lecho quirúrgico.

Para terminar, estamos completamente de acuerdo con los comentarios tan acertados de la Dra. Pérez del Caz acerca de la necesidad de plantear estudios multicéntricos sobre esta patología, en los que poder analizar los resultados que obtenemos con los diferentes tratamientos, y que a su vez nos hagan avanzar no sólo en la mejora de la mortalidad, sino también de la morbilidad y la funcionalidad del paciente quemado.