

# Guía clínica de consenso en el uso de desbridamiento enzimático en quemaduras con NexoBrid®

## Consensus guideline about the use of the enzymatic debridement in burn injuries with NexoBrid®

José-Ramón MARTÍNEZ-MÉNDEZ\*, Jordi SERRACANTA-DOMÈNECH\*\*, Enrique MONCLÚS-FUERTES\*\*\*, Dolores PÉREZ DEL CAZ\*\*\*\*, Eugenia LÓPEZ-SUSO\*\*\*\*\*  
Juan de Dios GARCÍA-CONTRERAS\*\*\*\*\*, José-María PIQUERAS-PÉREZ\*\*\*\*\*



Martínez Méndez, J.R.

### Resumen

### Abstract

**Introducción y Objetivo.** El desbridamiento precoz es la base del tratamiento de las quemaduras. La retirada de la escara durante las primeras 72 horas es la mejor opción para reducir la estancia hospitalaria y los eventos infecciosos. Sin embargo, en muchas ocasiones se compromete la dermis viable necesaria para obtener los mejores resultados estéticos y funcionales, obligando a injertar el lecho. Hay numerosa evidencia acerca de la reducción de las tasas de injerto, la pérdida hemática y el número de intervenciones cuando se utiliza un desbridante enzimático, NexoBrid®.

El objetivo de esta publicación es establecer una guía clínica basada en la opinión de los expertos españoles.

**Material y Método.** Se diseñó un panel de 7 expertos de las principales Unidades de Quemados españolas, con más de 350 pacientes tratados, que discutió las diferentes fases del tratamiento con NexoBrid® para obtener una guía clínica de consenso acerca de la indicación, uso y manejo del desbridamiento enzimático.

**Resultados.** Se alcanzó un alto nivel de consenso, con más del 70% de acuerdo en cada una de las fases de tratamiento. Todos los aspectos del tratamiento con NexoBrid® fueron discutidos durante la reunión, así como las indicaciones y limitaciones de su uso, incluyendo todas las nuevas evidencias publicadas hasta el momento. También las diversas opciones utilizadas por los diferentes centros de quemados españoles, alcanzando una recomendación global sobre su uso.

**Conclusiones.** Se redactó un documento como guía clínica preliminar sobre el uso de NexoBrid® hasta que se creen nuevas guías basadas en evidencia. No existe ningún otro consenso similar publicado hasta el momento.

**Background and Objective:** Early debridement is considered the keystone of the burn injuries treatment. It is well known that the eschar removal during the first 72 hours is the best option to reduce the hospital stay and the infectious events. However this treatment compromise the preservation of viable dermis, needed to reach the best functional and aesthetic outcome, therefore grafting the wound bed is mandatory. There is increasing evidence that enzymatic debridement with NexoBrid® is showing a reduction in the grafting rate, the blood loss and the number of surgical excisions.

The objective of this consensus meeting is providing guidelines based in Spanish experts experiences.

**Methods.** A panel of 7 experts from the main Spanish Burn Units were design, with more than 350 patients treated by them, where the different statements were discussed, trying to get a consensus guideline of the indication, use and management of NexoBrid®.

**Results.** A high level agreement was stated. All the aspects of NexoBrid® treatment were discussed showing an agreement of 70%, as well as the indications and limitations of its use. All new evidence published so far this paper was included. Different treatment options used by the Spanish Burn Centers were discussed, showing a global recommendation in their use.

**Conclusions.** A consensus document was created as a preliminary guideline for the NexoBrid® use until further guidelines are available. There is no other consensus guideline published so far this document.

**Palabras clave** Quemaduras, Tratamiento quemaduras, Desbridamiento quemaduras, Desbridamiento enzimático.

**Nivel de evidencia científica** 5 Teerapéutico

**Recibido (esta versión)** 2 febrero/2017

**Aceptado** 12 junio/2017

**Key words** Burns, Burns treatment, Burns debridement, Enzymatic debridement

**Level of evidence** 5 Therapeutic

**Received (this version)** 2 february/2017

**Accepted** 12 june/2017

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo. El Dr. Martínez Méndez y el Dr. Monclús Fuertes son ponentes ocasionales para la empresa Mediowound®.

\* Cirujano Plástico, Jefe de Sección de la Unidad de Quemados, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

\*\* Cirujano Plástico, Jefe de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

\*\*\* Cirujano Plástico, Coordinador de la Unidad de Quemados, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

\*\*\*\* Cirujano Plástico, Jefe de Sección de la Unidad de Quemados, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, España.

\*\*\*\*\* Cirujano Plástico, Coordinadora de la Unidad de Quemados, Complejo Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España.

\*\*\*\*\* Cirujano Plástico, Jefe del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

\*\*\*\*\* Cirujano Plástico, Coordinador de la Unidad de Quemados, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

## Introducción

Las quemaduras constituyen uno de los traumatismos que asocian mayor morbilidad, no sólo por su gravedad, sino por las graves secuelas estéticas que conllevan. Su tratamiento se centra en la superficie afectada así como en la profundidad de la lesión. De hecho, aquellas quemaduras que son dérmico-intermedias o dérmico-profundas constituyen la barrera de la indicación quirúrgica, siendo en la mayoría de los casos necesario su desbridamiento para proceder luego a elegir la mejor cobertura posible para el defecto creado. Se acepta hoy día que el desbridamiento precoz, en las primeras 48-72 horas, es el tratamiento estándar puesto que diferentes autores han demostrado que la retirada precoz mediante dermatomo de la escara permite reducir la tasa de infección, sepsis y estancia hospitalaria de los pacientes quemados<sup>(1)</sup> así como la colonización bacteriana, cuando se compara con el desbridamiento más tardío.<sup>(2)</sup> Sin embargo, este desbridamiento precoz constituye una fuente de morbilidad en sí mismo, especialmente asociado a la pérdida hemática<sup>(3)</sup> así como a la pérdida de tejido sano debido a la escasa selectividad de esta técnica. De esta forma, la eliminación del tejido viable lleva consigo la pérdida de potencial para la reepitelización del lecho quirúrgico así como la eliminación de dermis viable necesaria para un mejor resultado estético y funcional de las cicatrices resultantes.<sup>(4)</sup>

Diferentes autores han publicado sus resultados con el uso de desbridamientos enzimáticos, sin embargo los resultados hasta el momento han sido erráticos o bien han necesitado demasiado tiempo para eliminar el tejido necrótico, por lo que nunca, se ha estandarizado ni universalizado su uso.<sup>(5)</sup> La aparición de un nuevo producto para el desbridamiento enzimático ha supuesto un nuevo horizonte para esta técnica poco invasiva para el tratamiento de las quemaduras.

El pasado 25 de noviembre de 2016 se llevó a cabo en Madrid, España, una reunión de Jefes y Coordinadores de las Unidades de Quemados españolas en la que tuvieron oportunidad de compartir experiencias y establecer criterios para el manejo del paciente quemado con el desbridante enzimático NexoBrid® (Mediowound, Germany).

Nexobrid® es un fármaco innovador, huérfano y biológico, indicado para la retirada de escaras en quemaduras de origen térmico de espesor parcial profundo y espesor completo. Su principio activo es un concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, y se presenta en forma de polvo y gel que se mezclan para formar un gel (2 g/22 g ó 5 g/55 g). Diferentes estudios han mostrado resultados prometedores en este campo gracias a la especificidad del mecanismo de acción de este producto. Rosenberg mostró una reducción en la tasa de injerto de los pacientes tratados con él, así como una reducción de la superficie total injertada, reduciendo la morbilidad de la zona donante pero alargando el tiempo de epitelización.<sup>(6,7)</sup>

El principal objetivo de esta reunión de Jefes y Coordinadores de Unidades de Quemados españolas fue compartir experiencia clínica y recopilar criterios para el abordaje del paciente quemado; compartir también dudas y poner en común los casos clínicos, para establecer de esta manera un consenso preliminar que sirva de guía para todos los profesionales con acceso al producto y facilitar el manejo y aplicación de NexoBrid® como una nueva técnica de desbridamiento.

## Material y método

La reunión de consenso se dividió en dos partes: una primera parte en la que los Jefes y Coordinadores de las Unidades de Quemados españolas expusieron las principales propuestas de consenso sobre las necesidades terapéuticas actuales del paciente quemado y el estado del conocimiento sobre las aplicaciones y utilidades de NexoBrid®; y, a continuación, una segunda parte en la que se realizó una actualización sobre las últimas publicaciones al respecto. Por último, se llevó a cabo una discusión conjunta con la presentación de casos clínicos por parte de los participantes que permitiera comentar las indicaciones del producto y elaborar unas recomendaciones para su uso.

### RESULTADOS

#### 1. Necesidades terapéuticas actuales del paciente quemado y estado del conocimiento sobre NexoBrid®

En esta primera parte los participantes en la reunión definieron los criterios actuales de consenso sobre el manejo del paciente quemado, las aplicaciones actuales de NexoBrid® y establecieron las principales aportaciones desde su experiencia en la práctica clínica. Se señaló el nuevo concepto que supone la aparición de NexoBrid®, como cirugía enzimática, que no es más que el uso de una diana terapéutica específica sobre la que es efectiva un determinado enzima o conjunto de enzimas.<sup>(5)</sup> Se trata de una tecnología en desarrollo, sobre la cuál se está progresando en el momento actual y que aporta posibles ventajas sobre el tratamiento convencional. A saber:

- Disminución de la escisión quirúrgica, lo que facilita la logística de las unidades de quemados.
- Desbridamiento menos traumático y más selectivo, lo que permite retirar las escaras de forma selectiva sin dañar el tejido sano circundante.
- Diagnóstico precoz de la profundidad real de la quemadura al facilitar la retirada precoz de las escaras, lo que redundará en una mejor indicación de la cobertura postdesbridamiento.

Esta premisa inicial planteada en el panel fue aceptada de forma unánime por los presentes, pasando a definir las indicaciones de NexoBrid®.

#### 2. Indicaciones principales de NexoBrid®

Las definidas hasta el momento incluyen:

- Es un producto que está solo aprobado para tra-

tamiento de adultos, por lo que su aplicación en edad infantil está pendiente de resultados del ensayo clínico en curso.

- Actualmente, no se recomienda su uso generalizado en quemaduras químicas.
- Escasa experiencia hasta el momento en quemaduras eléctricas.
- Indicación por ficha técnica de un máximo de 15% de superficie corporal quemada (SCQ).
- Se debe preparar la escara mediante cura húmeda previamente a la aplicación del producto para permitir el contacto de los enzimas con el lecho necrótico, y para disminuir la temperatura que genera la reacción enzimática.
- En la actualidad, experiencia limitada en cara, con trabajos en curso para la expansión de esta indicación.
- No definida la posibilidad de repetir su aplicación en el mismo paciente, debido al riesgo de sensibilización posterior.
- Es importante establecer el tipo de analgesia y la pauta de tratamiento del dolor durante el tratamiento.

Con un 100% de consenso los expertos consideran como indicaciones para la utilización de NexoBrid®:

- Quemaduras profundas, en las que favorece la epitelización gracias a la dermis sana conservada con el desbridamiento.
- Grandes quemados: por encima del 20% de SCQ.
- Quemaduras circulares, en la que evita la necesidad de escarotomía.
- Áreas especiales.
- Quemaduras de profundidad intermedia o áreas con mezcla de quemadura superficial y profunda de forma geográfica.

En cuanto al concepto o definición del producto como desbridamiento enzimático frente al quirúrgico, los expertos presentan sus puntos de vista:

El Dr. Martínez explica que se trata de un tipo de desbridamiento más específico en el que solo se desbrida el tejido dañado sin necesidad de usar un dermatomo, que es más inespecífico, resultando más fácil, más específico y menos agresivo que la cirugía estándar. Es un proceso quirúrgico específico del tejido necrosado por calor, siendo menos agresivo sobre el tejido sano, por lo que provoca menos sangrado que el desbridamiento tangencial estándar.

El Dr. Monclús acota que no es igual que un proceso quirúrgico estándar, siendo más correcto hablar de tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo.

La Dra. Pérez del Caz añade el término más preciso de desbridamiento enzimático ya que, a su criterio, se trata de una técnica que limpia la zona basándose en la aplicación de un enzima. El Dr. Piqueras está de acuerdo con el término ya que actualmente es una técnica que no requiere su realización en quirófano, simplifica la necesidad de

aparataje e instrumentación que requiere la cirugía, y supone además una forma de abordaje menos lesiva para el paciente.

El panel de expertos estableció con un 100% de consenso considerar el término desbridamiento enzimático, y lo definen como una opción más fácil, más específica y menos lesiva que la cirugía estándar. Una de las principales cualidades de esta técnica es la posibilidad de utilizarla fuera de quirófano, puesto que con una correcta sedoanalgesia, es posible llevar a cabo el desbridamiento sin precisar el uso de la sala quirúrgica durante su aplicación. Sin duda esta cualidad permite su uso de forma precoz fuera del área quirúrgica, disminuyendo la carga quirúrgica sobre la Unidad de Quemados y los pacientes.

### 3. Método de cura previo al tratamiento con NexoBrid®

La Dra. Pérez del Caz hace una presentación sobre su experiencia y actualización en la implantación de esta nueva técnica de desbridamiento enzimático. Inicia su presentación exponiendo sus dudas sobre el protocolo de actuación en las curas previas al tratamiento con NexoBrid®. Se exponen a los expertos 2 posibles situaciones clínicas: uso precoz de NexoBrid® el mismo día de la quemadura o uso diferido 24-48 horas después del ingreso hospitalario. Igualmente se plantean a los expertos las diferentes opciones terapéuticas que se utilizan en las Unidades de Quemados.

El objetivo de la cura pretratamiento es mantener la humedad de la escara para favorecer el acceso de la enzima a la misma. El Dr. Martínez considera que el uso de productos de coste excesivo puede suponer una carga económica sin que se haya demostrado su mayor eficacia frente a otros más económicos. La Dra. Pérez del Caz explica que en su hospital, el paciente ingresa y se deja con la cura un mínimo de 2 horas, a lo que otros expertos añaden que por razones organizativas, en sus centros se deja hasta el día siguiente para comenzar el desbridamiento a primera hora de la mañana.

El Dr. Monclús combina clorhexidina o Prontosan® (Polihexanida 0.1%, Braun Melsungen AG, Alemania), como antiséptico local aplicado en gasa, tanto en el pre como en el post. Se aclara también que no existe contraindicación para el uso de productos con plata, puesto que no interfiere en la actividad enzimática del producto. El Dr. Serracanta expone el uso de Mepilex® (Mölnlycke Health Care, Suecia) como apósito de espuma de gran absorción, extendido no sólo al manejo de quemaduras previo a la aplicación de NexoBrid®, sino también en el tratamiento estándar tanto en adultos como en niños. El Dr. Monclús considera que Mepilex® es un producto con coste elevado, siendo coste-efectivo cuando se mantiene más de 48 horas, permitiendo combinarlo con otros antisépticos de forma efectiva y facilitando la retirada del mismo, lo que reduce a su vez el dolor y el disconfort del paciente durante los cambios de curas.

Finalmente, el panel de expertos estableció con un

100% de consenso que en la cura previa a la aplicación de NexoBrid®:

- Debe mantenerse siempre la humedad de la quemadura; mínimo 2 horas antes de la aplicación del producto.
- En caso de que la aplicación de NexoBrid® se vaya a realizar de forma inmediata, se dejará la quemadura durante un mínimo de 2 horas con antiséptico líquido (clorhexidina 0.5% o polihexanida 0.1%).
- En caso de que la aplicación se vaya a diferir más de un día, se elige como alternativas el Mepilex®, Prontosan® o la gasa vaselinada con nitrofurazona como alternativa.

En el paciente gran quemado, los expertos recomiendan no utilizar sulfadiazina ni cremas con yodo. En aquellos pacientes grandes quemados que vayan a ser trasladados a otra unidad para el tratamiento definitivo, el panel de expertos propone el uso de productos que eviten la seudoesquama, como puede ser la gasa vaselinada combinada con un antiséptico como la polihexanida 0.1% en gel. El tul debe limitarse a aquellos traslados de 48-72 horas, y se señala un límite de 4-7 días para el uso de NexoBrid®. En aquellos casos en los que no esté disponible la polihexanida, se propone como alternativa la nitrofurazona, evitando el uso de sulfadiazina que genera seudoesquama.

El panel estableció con un 100% de consenso que es importante que los Servicios de Emergencias, así como las Urgencias Hospitalarias conozcan estos protocolos de actuación y los tenga implantados. En aquellos centros donde exista Servicio de Cirugía Plástica, debería ser este servicio el que coordine la actuación y la aplicación del producto; y en aquellos en los que no exista, el paciente debería ser derivado a un centro de quemados o, en su defecto, con Servicio de Cirugía Plástica.

#### 4. Aplicación de NexoBrid®.

Actualmente la ficha técnica del producto marca el 15% de SCQ como límite de indicación para su uso. Sin embargo, sabemos hoy que este límite se ha rebasado con tasas de efectividad y seguridad equivalentes a las de superficies menores.

Respecto al límite de extensión, la experiencia del Dr. Monclús indica una media del 40% de SCQ, y en grandes quemados ha aplicado el producto hasta en un 80% distribuido en 3 sesiones. Considera que el límite debería ser un 30% por sesión, espaciando las aplicaciones en días sucesivos. El Dr. Serracanta propone un límite del 70-80% en 2 sesiones.

Los expertos señalan con un 100% de consenso que, aunque las indicaciones actuales de uso de NexoBrid® se limitan a un área del 15% de SCQ, la experiencia con superficies superiores abre la posibilidad de aplicarlo en áreas mayores. Sin embargo, en aquellos pacientes con SCQ más grande, se recomienda aplicarlo en sucesivas intervenciones para alcanzar el desbridamiento completo

de forma secuencial. Esta forma de aplicación implica dejar lesiones en cura húmeda pre mientras existen otras zonas en cura húmeda post, precisando en esos casos un tratamiento activo contra la hipotermia. Igualmente existe una recomendación general acerca del uso sucesivo en el mismo paciente por posibilidad de sensibilización frente a NexoBrid®; sin embargo, existe suficiente experiencia actualmente en las diferentes unidades con el uso repetido, e incluso en la misma zona por desbridamiento incompleto.

El Dr. Monclús considera posible llevar a cabo aplicaciones sucesivas incluso en el mismo día, y señala que en su Unidad de Quemados dejan húmedas tanto la zona a tratar como la zona tratada. Especifica que todos los pacientes que ha tratado de esta manera presentaron hipotermia con el tratamiento, balanceando así el riesgo de hipotermia creado por la cura húmeda. Se puede esperar 24 horas para la siguiente aplicación, aspecto que el Dr. Serracanta aclara que se trata, por un lado, de una razón organizativa del equipo, y por la propia organización del ayuno prequirúrgico de los pacientes.

El panel de expertos considera como segura, con un consenso del 100%, la posibilidad de más de una aplicación en base a sus propias experiencias. La aplicación en sucesivas fases debe quedar subordinada a la posibilidad organizativa del centro asistencial, a la experiencia del equipo, y a la estabilidad hemodinámica del paciente.

#### 5. Método de aplicación del NexoBrid®

El producto se prepara de forma simultánea o previa a la preparación de la quemadura. Se usan como regla general 2 g de NexoBrid® polvo para un 1% de SCQ a tratar, o bien 5 g para 2.5% de SCQ. Esta preparación de la mezcla la puede hacer personal facultativo o personal auxiliar experto de la Unidad. Los expertos señalan un tiempo medio de preparación de 15 minutos en el que se deben implicar más miembros del equipo cuando el área a tratar sea grande, para lograr la completa disolución de los posibles grumos. Proponen que sería práctico incrementar la dosis del envase del producto para poder realizar aplicaciones más amplias. A nivel práctico, los expertos recomiendan preparar el producto en el mismo bote en el que viene comercializado, ya que en el cristal el producto desliza adecuadamente y se aprovecha al 100%, o en su defecto, dentro de un guante estéril puesto que el envase en el que se suministra no lo es. Para su aplicación sobre la zona a tratar recomiendan usar los dedos con guante estéril o la espátula.

La Dra. Pérez del Caz añade la importancia de aplicar vaselina en los límites de aplicación del producto para que sirva de contención del mismo en la zona a tratar.

Tras su aplicación, se cubrirá el producto con un apósito transparente e impermeable. Posteriormente se puede cubrir toda la zona para evitar el disconfort del paciente, así como evitar que este pueda ver cómo se va produciendo el desbridamiento, generando en algunos casos

sugestión o ansiedad. Sin embargo para otros expertos es importante poder observar a través del apósito transparente dónde se localiza el gel de NexoBrid® para tener la posibilidad de movilizarlo si es necesario, permitiendo su recolocación y mejorando el desbridamiento que perdería eficacia si el gel deja de tener contacto con las áreas a tratar. Igualmente se comenta que durante el procedimiento sería recomendable revisar de vez en cuando el transcurso del desbridamiento sin retirar el film transparente, para optimizar el tratamiento.

La ficha técnica del producto especifica que tras su aplicación, se debe cubrir la zona con un apósito de película oclusiva estéril, y se debe dejar durante 4 horas, tras las cuales se retira junto con el apósito y la escara. Para la retirada de NexoBrid®, se frota la zona tratada con una gasa húmeda estéril hasta la aparición de una superficie rosada con puntos hemorrágicos o de un tejido blanquecino. Después, se aplica un apósito impregnado en solución antibacteriana que se mantiene durante 2 horas.

El grupo de expertos aprueba con un consenso del 100% establecer el tiempo de retirada del producto en 4 horas.

La Dra. Pérez del Caz especifica que lleva a cabo la retirada del producto con espátula y procede a realizar una cura húmeda a seca, para la cual utiliza una gasa empapada en Prontosan® líquido o clorhexidina jabonosa que deja en contacto con el paciente durante un periodo de 18-24 horas. El Dr. Martínez señala que para la retirada del producto utiliza clorhexidina jabonosa al 0.5%, quedando seca al día siguiente. El Dr. Monclús cambia de cura cada 8 horas para facilitar la retirada total del producto, sin tener en consideración el tránsito de cura húmeda a seca. Para este proceso se plantea la necesidad de control analgésico del paciente, puesto que la retirada activa es dolorosa, precisando que en ocasiones el tratamiento intravenoso con analgésicos convencionales es también suficiente.

El grupo de expertos concluye que el control analgésico está condicionado por el tamaño de la superficie tratada, y que suelen ser necesarias 18-24 horas de cura con antiséptico para conseguir la retirada completa del producto.

En cuanto a las incidencias o complicaciones en la fase de aplicación del producto, el Dr. Monclús explica que los estudios señalan que en la cura húmeda el uso de Prontosan® y clorhexidina en lugar de suero fisiológico disminuye un 30% el riesgo de hipertermia posterior. Concretamente, en su Unidad, presentaron 2 casos de pequeños quemados con una temperatura corporal de 39 °C en los que se había empleado suero fisiológico. En otras Unidades se han encontrado casos de hipertermia en grandes quemados durante el desbridamiento que no estaba presente previamente, y que por tanto atribuyeron al tratamiento y no a la quemadura en sí misma.

La Dra. Pérez del Caz señala que en su Unidad un porcentaje alto de pacientes tratados con NexoBrid® presentó hipertermia, particularmente los pacientes jóvenes, durante el tratamiento y al día siguiente del mismo. Ade-

más, algunos tuvieron elevación de creatinfosfoquinasa (CPK), leucopenia y plaquetopenia. La Dra. López Suso especifica que el daño térmico puede elevar la CPK. Además, varios expertos puntualizan que los niveles de CPK aumentan después del ingreso en muchos pacientes.

La bibliografía sugiere que los pacientes tratados con NexoBrid® tienden a desarrollar hipertermia, particularmente los tratados con suero. El desbridamiento enzimático es capaz de desencadenar hipertermia en un 5% de los casos, y está en relación con la reacción del producto por un lado, y por otro con el fenómeno inflamatorio que genera el desbridamiento. Por este motivo se recomienda usar curas húmedas con antiséptico para reducir la exposición bacteriana y reducir también la temperatura corporal. Igualmente se observó elevación de CPK en relación con el tamaño de la quemadura. De hecho en el ensayo clínico del producto se vio que el 5% de los pacientes presentaban elevación de CPK.

El Dr. Martínez considera que la elevación de CPK podría estar asociada al uso de NexoBrid® mientras que la leucopenia podría responder a otros factores, puesto que no se ha reportado en la literatura. Respecto a la hipertensión, el panel de expertos señala una posible asociación con el dolor del paciente durante el desbridamiento.

Un 50% del grupo de expertos recomienda el uso de antibióticos y existe una tendencia a considerar dicha profilaxis como útil.

Respecto a la fluidoterapia, se recomienda una pauta más agresiva de fluidos en cualquier patología con alteración de la CPK, como en el caso de quemaduras profundas o en grandes quemados.

Una vez completada la retirada total del producto, los expertos discuten sobre el proceso de cobertura postdesbridamiento. La cura húmeda de la herida se basa en mantener el lecho aislado del exterior, preservando a su vez la humedad del tejido y favoreciendo así la formación del nuevo tejido. Tras la retirada de NexoBrid®, para realizar la cura húmeda, la Dra. Pérez del Caz señala que en su Unidad emplean Suprathel® (Polymedics Inc, Alemania) para la cura de aquellas heridas que presentan aspecto con potencial de reepitelización, mientras que si el aspecto es muy exudativo recomiendan curas cada 24 horas con apósito hidrocólicoide. El Dr. Monclús apunta que si las curas post-NexoBrid® se realizan cada 12 horas se obtiene un lecho más limpio. Posteriormente se elige el mejor apósito para la cobertura según profundidad, localización y extensión. La indicación acerca de la necesidad de injertar o no se decide en función del lecho resultante del desbridamiento, precisando 3-5 días para poder llevar a cabo la cobertura definitiva con piel autóloga.

Los expertos también remarcan que se ha producido un cambio en el abordaje de los pacientes quemados, que se debe fundamentalmente al cambio en la disponibilidad de herramientas para el tratamiento, infraestructuras (pautas en horas) y procedimientos diagnósticos, si bien no todas las Unidades de Quemados cuentan con ellas.<sup>(8)</sup>

Los expertos manifiestan de forma consensuada (100%) que el diagnóstico de presunción ha sido sustituido por un diagnóstico visual preciso del lecho tras el desbridamiento (Tabla I) (Fig. 1).

El grupo de expertos establece con un 100% de consenso una pauta de un mínimo de 5 días tras el tratamiento en aquellos pacientes que se van a someter a injerto. Se emplea un criterio visual para determinar si se procede a realizar el injerto y, en aquellos casos que presentan tejido adiposo, los expertos recomiendan el injerto. También se obtiene consenso del 100% respecto a evitar el uso de curas que puedan desecar el lecho dérmico viable, o bien que provoquen pseudoescaras.

### 6. Necesidad o no de injerto tras desbridamiento enzimático.

La cobertura de la lesión tras el tratamiento con NexoBrid® se establece en función de si se prevé una adecuada cicatrización o se plantea un posible injerto. La mayoría de los expertos recomiendan el uso del apósito

biosintético de poliláctico (Suprathel®) en aquellos pacientes en los que se prevé epitelización rápida, teniendo en consideración no remitirlo al Servicio de Atención Primaria hasta la retirada del apósito biosintético. El Dr. Piqueras explica su experiencia con hidrofibras con plata (Aquacel®, Convatec Inc, EEUU) y considera que este producto presenta la ventaja de un menor coste y un fácil uso. En su Unidad se utiliza Suprathel® en cara, cuello y manos, pero en áreas como la espalda se prefiere el Aquacel® por su menor coste.

En aquellos pacientes en los que se van a usar injertos, los expertos plantean el uso de hidrocoloides (consenso del 100%). Otras posibles opciones en estos pacientes y en aquellos que presentan quemaduras con exudado son el uso de Mepitel® (Mölnlycke, Suecia) con o sin nitrofurazona (con un consenso del 70%).

Además de estas recomendaciones, y detallando su práctica concreta, la Dra. López Suso especifica que utiliza de forma regular polihexanida junto con hidrocoloide durante 1 semana, pero adaptando las curas a las regiones anatómicas concretas. El Dr. Monclús utiliza hidrocoloides en los pacientes en los que va a realizar injertos días después, o miel de manuca cuando se trata de caras, al igual que la Dra. Pérez del Caz, quien plantea abiertamente el uso de Mepilex® en aquellos pacientes muy exudativos, pero con la precaución de evaluar la posible desecación del tejido.

En cuanto al uso de Biobrane® (Smith & Nephew, Londres, Reino Unido) como cobertura postaplicación de NexoBrid®, el Dr. Monclús especifica que en su experiencia presenta las desventajas de que puede necesitar desbridamiento posterior y de que tiene una aplicación dolorosa, por lo que necesita anestesia. El Dr. Martínez con-

Tabla I. Diagnóstico postaplicación y pronóstico de resolución o tratamiento

DIAGNÓSTICO VISUAL POST-NEXOBRID®	PRONÓSTICO
Rojo violáceo intradérmico 2A Rojo superficial uniforme	Epitelización probable
2AB Blanco punteado fino 2B Blanco dérmico intermedio	Probabilidad de epitelización Intermedia
2C Blanco deprimido (con escalón circundante) 3A Grasa	Injerto



Fig. 1. Imágenes de quemaduras según la clasificación propuesta en la Tabla I.

sidera que presenta la ventaja de una fácil aplicación bajo anestesia, pero con una tasa de fracasos no desdeñable. La Dra. Pérez del Caz considera que Biobrane® y Suprathel® responden a conceptos distintos, teniendo este último un efecto analgésico que favorece el confort del paciente.

El Dr. Martínez resume su práctica en función de la profundidad de la quemadura, empleando Suprathel® o hidrocoloide en las quemaduras superficiales, e hidrocoloides en las áreas que van a precisar injerto.

La sulfadiazina argéntica no está recomendada en el preoperatorio debido a la formación de seudoescara. Sin embargo, en el postoperatorio, puede tener cierta utilidad. Por ello, el panel de expertos recomienda evitar las curas secas y la formación de seudoescaras, y por tanto el uso de sulfadiazina. Sin embargo en fases posteriores próximas a la epitelización completa, podría tener indicación para el control local de la colonización o la infección, si esta ocurre.

Los expertos recomiendan con un 100% de consenso utilizar un apósito que mantenga la dermis muy húmeda. En los casos de epitelización dirigida, emplear sustituto cutáneo laminar tipo Suprathel® y en los casos de necesidad de injerto emplear hidrocoloide (100% de consenso), o bien alternativas como la nitrofurazona con Mepitel® o el Mepilex® (60% de consenso).

## 7. Experiencia en áreas especiales y otras indicaciones.

Las manos y la cara quemadas son consideradas por los expertos como las zonas más beneficiadas con el uso de NexoBrid®. La mayoría de los expertos han tenido experiencia en el uso de este producto para el tratamiento de caras quemadas. En todas las Unidades se recomienda la cobertura tras el desbridamiento con cremas de miel de manuca, basándose en los trabajos del Dr. Monclús. La Dra. Pérez del Caz destaca los buenos resultados de la aplicación de NexoBrid® en las manos evitando en ocasiones la escarotomía. Los expertos expresan buenos resultados en cuero cabelludo o periné, si bien el número de pacientes con estas indicaciones en las que se ha empleado es aun escaso.

El panel de expertos estableció con un 100% de consenso considerar las manos, caras y pies como áreas de especial indicación para el desbridamiento enzimático, para así conservar el máximo de dermis viable, favoreciendo la potencial reepitelización. El resto de áreas especiales necesitan un mayor número de tratamientos para establecer una indicación.

En el momento actual la ficha técnica del producto recoge la indicación para edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. Sin embargo, se han tratado bajo uso compasivo numerosos pacientes fuera de este rango de edad con resultados prometedores, siendo común la experiencia aunque con número diferente de pacientes, en todas las Unidades de Quemados representadas en el panel de expertos. Por esto motivo, concluyen con el 100% de consenso que estas indicaciones se beneficia-

rían de la ampliación de uso, pero que hacen falta estudios multicéntricos que aún en estos casos para poder establecer una recomendación general. Igualmente algunos de los expertos se encuentran inmersos en un ensayo clínico multicéntrico para su uso en población pediátrica.

## 8. Control analgésico del paciente.

El panel de expertos especifica con el 100% de consenso, que la aplicación de NexoBrid® no precisa de quirófano, pero sí precisa de sedoanalgesia del paciente, siendo aconsejable la aplicación del producto en un Área de Cuidados Críticos o Intermedios con la correspondiente posibilidad de monitorización.

En general los expertos señalan la indicación de practicar un control anestésico del paciente durante las 4 horas de aplicación del producto, con una primera hora bajo sedación más intensa y luego residual. El Dr. Monclús señala la posibilidad de dejar analgesia por catéter durante 8 horas (en axila o neuroeje). Para la retirada del producto también suele ser necesario el control analgésico. Los expertos consideran relevante establecer protocolos en cada centro hospitalario, teniendo la sedoanalgesia y el control locorregional como pilares del tratamiento anestésico durante el desbridamiento enzimático.

## 9. Medio de uso de NexoBrid®.

El panel de expertos considera que NexoBrid® solo debe emplearse en centros especializados, en pacientes quemados y por profesionales sanitarios instruidos para su uso. De hecho, en la ficha técnica del producto se señala que algunos de los efectos adversos observados, como el retraso en la cicatrización completa de las heridas, puede haber estado relacionado con el manejo post-desbridamiento de las lesiones.

Las recomendaciones especificadas con un 100% de consenso incluyen:

1. El paciente debe ser seguido en Unidad de Quemados hasta alcanzar la epitelización completa o casi completa.
2. Deben darse recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes en consultas externas.
3. Cada Unidad de Quemados debe tener una Unidad de Curas Externas que permita el manejo de las lesiones sin necesidad de que el paciente permanezca ingresado hasta alcanzar la epitelización completa.
4. En pacientes tratados en su localidad de residencia o reclamados por la mutua laboral:
  - El especialista debe decidir el protocolo de seguimiento tras NexoBrid®.
  - Entregar un protocolo de seguimiento adaptado a cada paciente.
  - Mantener, en la medida de lo posible, contacto con los centros que van a continuar el tratamiento del paciente para facilitar el correcto seguimiento de la evolución de sus lesiones, similar al que em-

plean los sistemas de coordinación con Atención Primaria que existen en centros como la Unidad de Quemados del Hospital La Fe en Valencia.

## Discusión

Las quemaduras de espesor parcial profundo y espesor completo son lesiones complejas cuyo tratamiento conlleva una gran morbimortalidad. El tratamiento estándar de estas quemaduras se basa fundamentalmente en el desbridamiento tangencial y la cobertura con autoinjertos. Sin embargo, ya hay publicaciones que muestran la falta de especificidad de esta técnica debido a que en un 41.2% del espesor del tejido desbridado es tejido sano.<sup>(4)</sup> Por esta razón, la aparición del desbridamiento enzimático basado en la especificidad por el tejido desnaturalizado por efecto térmico, constituye una alternativa prometedora.

Los trabajos publicados por Rosenberg<sup>(7)</sup> y que culminan con el ensayo clínico aleatorizado de 2008, muestran como el tratamiento con este tipo de alternativa enzimática supone la reducción de la necesidad de cirugía de entre un 24.5% a un 70%, así como la necesidad de autoinjertos de un 34.1% a un 17.9%, con áreas medias de injerto de un 21.5% a un 8.4%.<sup>(6)</sup>

Recientemente se han publicado resultados en áreas especiales que muestran como el tratamiento con desbridamiento enzimático ha supuesto un nuevo avance en el tratamiento de las mismas. Krieger mostró como su uso en manos traía consigo la reducción de la necesidad de injerto a un 36%, con el uso de autoinjertos sólo en el 28.6% de los pacientes con una profundidad estimada de la quemadura como dérmico profunda.<sup>(9)</sup> En esta línea, Schulz publicó en 2017 su curva de aprendizaje en el tratamiento de las manos quemadas con un 90% de desbridamientos completos bajo anestesia regional, con epitelizaciones completas en 28 días de media, con buena función de las manos tratadas y buen resultado estético. Sin embargo una de las limitaciones del estudio es el bajo número de pacientes tratados, que fue sólo de 20 casos.<sup>(10)</sup> Este autor modificó el protocolo de aplicación de NexoBrid<sup>®</sup>, recogiendo los cambios en las curas húmedas tanto pre como postaplicación del producto. Estas recomendaciones quedaron recogidas en el consenso propuesto por los autores de este panel de expertos, alargando la cura húmeda pre desde el ingreso hasta el día siguiente, cuando es posible.

Igualmente Schulz recoge el uso de bloqueos axilares para el tratamiento con NexoBrid<sup>®</sup> en miembro superior, reduciendo el tiempo de estancia y facilitando el manejo de la aplicación y retirada del producto. En esta línea, otros autores como Cordts han mostrado resultados similares.<sup>(11)</sup> El panel de expertos mostró un consenso del 100% acerca del uso de bloqueos regionales, cuando es posible, para facilitar la aplicación del producto, su manejo y retirada. Sin embargo, en aquellas circunstancias en las que no es posible, se recurre a diferentes combinaciones de sedoanalgesia para garantizar el control del

dolor y el confort del paciente durante todo el proceso, pudiendo llegar a ser necesaria la anestesia general, como en el caso de los desbridamientos en cara.<sup>(12)</sup>

Cordts mostró sus resultados en 16 pacientes de miembro superior tratados con desbridamiento enzimático, encontrando una reducción de la necesidad de nueva cirugía del 53.8%, con reducción de las áreas injertadas en un 37% en comparación con la evaluación pretratamiento. Presentó una media de 28 días para la epitelización completa, con reducción en todos los índices de evaluación funcional (DASH y PRWE-G). Sin embargo muestra una baja tolerancia a las fuerzas de cizallamiento en 3 de los casos recogidos. Emplea un algoritmo de tratamiento basado en la reevaluación del paciente a los 14 días para decidir si es necesario el injerto o no, y así reducir el tiempo hasta la epitelización completa.<sup>(12)</sup> En esta línea encontramos dos referencias nacionales en España. Corrales mostró como el tratamiento de 36 pacientes consecutivos con quemaduras de profundidad intermedia o dérmico profundas consiguió reducir la tasa de injertos a un 36.1%, con una media de 25.7 días para epitelizar, y un 11.1% de cicatrices hipertróficas. El manejo del lecho quirúrgico postdesbridamiento se realizó mediante el uso de hidrocoloides o apósito biosintético (Suprathel<sup>®</sup>).<sup>(13)</sup> Por otro lado Sampietro publicó en 2016 sus resultados en cara, con 10 pacientes tratados mediante desbridamiento enzimático tras quemaduras de diferentes etiologías, que fueron tratados posteriormente con gel de miel de manuca (Medihoney<sup>®</sup> Wound Gel, Derma Sciences Ltd, EE.UU), alcanzando epitelización completa en 13.9 días, sin presentar ningún evento infeccioso durante su evolución, ni precisar de cobertura con autoinjertos.<sup>(12)</sup> Estos trabajos muestran la evidencia existente a día de hoy del tratamiento de las quemaduras en áreas especiales y su cobertura, aspectos que también quedan recogidos por los expertos en su consenso. Se estableció así con un 100% de consenso el uso de los geles de miel de manuca para el tratamiento en cara, así como los hidrocoloides y los apósitos biosintéticos para el resto de localizaciones. Sin embargo se ofrecen otras alternativas para aquellos casos en los que o bien estos productos estén contraindicados, o no estén disponibles en el centro que realiza el tratamiento, refiriendo también buena experiencia con las alternativas.

En algunas circunstancias, durante el período de epitelización, el lecho de la herida muestra un tejido de hipergranulación. Es bien conocida esta circunstancia en las quemaduras, en ocasiones por retraso en la cicatrización o bien por pérdida de injertos. Sin embargo, los expertos muestran como en su experiencia, este tejido también aparece en algunas ocasiones durante el periodo de epitelización. Algunos autores ya han referido el control de este tipo de tejido favoreciendo la epitelización de las heridas por confluencia mediante el uso de corticoides tópicos.<sup>(14)</sup> Los expertos utilizan de forma habitual cremas de beta-metasona 1 mg/g para el control del tejido de hipergranulación que se produce en algunas ocasiones a partir de los



10-12 días de epitelización dirigida mediante curas locales con diferentes tipos de apósitos. El uso de corticoides con o sin asociación antibiótica se ha mostrado eficaz y seguro por otros autores, a lo que se suma el panel de expertos con un consenso del 100%.<sup>(15)</sup>

Respecto al uso de NexoBrid® para el tratamiento de quemaduras químicas, el panel de expertos señala que la experiencia es escasa y se encuentra fuera de la ficha técnica del producto en el momento actual. De todo el grupo, solo los centros del Dr. Serracanta y del Dr. Monclús presentaron su experiencia. El consenso entre expertos fue que cuanto más grosor y dureza de la escara, peor capacidad del producto para alcanzar un desbridamiento completo, alcanzando 60-70% de eficacia.

## Conclusiones

En base a la experiencia del panel de expertos español, el tratamiento con NexoBrid® es seguro y eficaz para la retirada de la escara postquemadura cuando esta es de origen térmico, incluso dentro de las 24 horas postquemadura, y permite acortar el intervalo de tiempo entre la quemadura y el desbridamiento.

Supone algunas ventajas frente al desbridamiento estándar, como es la reducción de la necesidad de injertos, la reducción de las áreas a injertar, la reducción de la pérdida hemática y un posible efecto protector para la necesidad de realizar escarotomías. Permite evitar el daño sobre la dermis sana con las implicaciones que esto tiene en los resultados estéticos y funcionales finales. Sin embargo, suele llevar consigo un retraso en la epitelización, pero con tasas bajas de cicatrización hipertrófica.

En este documento se amplían además los conocimientos respecto al tratamiento con NexoBrid® en niños y ancianos, quemaduras químicas, con extensión >15% de la superficie corporal, así como sobre la experiencia en áreas especiales tales como cara, manos, cuero cabelludo, periné etc., y la posibilidad de usarlo varias veces en el mismo paciente.

También se constata la importancia de conservar la humedad a la hora de tratar las lesiones, y se establecen pautas para las curas pre y postratamiento, mejor alternativa postaplicación, y otros aspectos prácticos para un manejo óptimo del producto,

Serán necesarias nuevas revisiones y ajustes del consenso aquí planteado en futuras adaptaciones, incluyendo las nuevas evidencias que se publiquen tanto a nivel nacional como internacional.

## Limitaciones del estudio

Para este panel de expertos se contó con la representación de 7 Unidades de Quemados españolas con experiencia en el uso de NexoBrid® como agente desbridante enzimático. Entre ellas se tratan más de 1.000 pacientes quemados anualmente, y recogen casi toda la casuística

de uso de NexoBrid® en este país, que a fecha del consenso suponía 350 pacientes. Si bien este panel reconoce las limitaciones de constituir sólo un consenso de expertos, supone prácticamente toda la experiencia a nivel nacional con el desbridamiento enzimático de quemaduras.

## Fondos

Mediwound (Germany) proporcionó el apoyo financiero para los gastos de la reunión en Madrid (España) (25 de noviembre de 2016). Durante la misma, los autores acordaron la redacción de este manuscrito. Por su parte Mediwound no ha tenido otro papel en el desarrollo de esta publicación.

## Agradecimiento

A Dña. Alicia Torrenova, Mediwound Business Manager en España, por su apoyo para llevar a cabo este primer consenso conocido acerca del uso de NexoBrid® en pacientes quemados, y poder hacerlo en España. También por facilitar la presencia en la reunión de una redactora médica que recogió los datos que han facilitado el desarrollo de este manuscrito.

## Dirección del autor

Dr. José Ramón Martínez-Méndez  
Servicio de Cirugía Plástica y Quemados  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid, España  
Correo electrónico: josemartinez77@gmail.com

## Bibliografía

1. **Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, Sanford AP, Wolf SE (2002).** Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Archives of surgery* 137(9):1049-1054.
2. **Barret JP, Herndon DN:** Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plast Reconstr Surg* 2003, 111(2):744-750; discussion 751-742.
3. **Kagan, R. J. P, Arenholtz, D. H., Hickerson, W. L., Holmes, J. H., Korentager, R. A., Kraatz, J. J., et al.** In: American Burn Association white paper surgical management of the burn wound and use of skin substitutes, 2009.
4. **Gurfinkel, R., Rosenberg, L., Cohen, S., et al.** Histological assessment of tangentially excised burn eschars. *Can J Plast Surg*, 2010, 18: e33-e36.
5. **Klasen, H. J.** A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds. *Burns*, 2000, 26: 207-222.
6. **Rosenberg, L., Krieger, Y., Bogdanov-Berezovski, A., Silberstein, E., Shoham, Y., & Singer, A. J.** A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: A multi-center RCT. *Burns*, 2014, 40(3): 466-474.
7. **Rosenberg, L., Lapid, O., Bogdanov-Berezovsky, A.** Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement: a preliminary report. *Burns*, 2014, 30: 843-850.
8. **Hoeksema H, Baker RD, Holland AJ, Perry T, Jeffery SL, Verbelen J, Monstrey S.** A new, fast LDI for assessment of burns: a multi-centre clinical evaluation. *Burns*, 2014, 40(7):1274-1282.

9. **Krieger, Y., Bogdanov-Berezovsky, A., Gurfinkel, R., Silberstein, E., Sagi, A., & Rosenberg, L.** Efficacy of enzymatic debridement of deeply burned hands. *Burns*, 2012, 38(1), 108-112.
10. **Schulz, A., Perbix, W., Shoham, Y., Daali, S., Charalampaki, C., Fuchs, P. C., & Schiefer, J.** 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*, 2017, 43(2), 326-336.
11. **Cordts, T., Horter, J., Vogelpohl, J., Kremer, T., Kneser, U., & Hernekamp, J.-F.** Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities – early single center experiences. *BMC Dermatology*, 2016:1-7.
12. **Sampietro de Luis JM, Lopez-Cabrera P, Bernal Martinez AJ, Yuste-Benavente V, Agullo-Domingo A.** Experiencia con Nexobrid® para el desbridamiento enzimático de quemaduras faciales seguido de tratamiento conservador con Medihoney®. *Cir plást iberolatinoam*. 2016, 42(3): 217-225.
13. **Corrales Benitez C, Martinez-Mendez JR, Gonzalez-Miranda C, Serrano Alonso M, Casado Perez C.** Disminución de la necesidad de cobertura con injertos y baja tasa de cicatrización hipertrófica en quemaduras tras desbridamiento enzimático. *Cir plást iberolatinoam* 2017,42 (4): 339-346.
14. **Shalom A, Wong L.** Treatment of hypertrophic granulation tissue with topical steroids: 141. *J Burn Care Res* 2003, 24:S113.
15. **Kornhaber, R., Jaeger, M., Harats, M., Aviv, U., Zerach, A., & Haik, J.** Treatment of hypergranulation tissue in burn wounds with topical steroid dressings: a case series. *International Medical Case Reports Journal*, 2016, 9: 241–245.