

Ultrasonografía cutánea: una herramienta objetiva para la toma de decisiones tras desbridamiento enzimático en pacientes quemados

Cutaneous ultrasonography: and objective tool for decision making after enzymatic debridement in burned patients



Fakih Gómez, I.

Ibrahim FAKIH GÓMEZ*, Adrián SÁNCHEZ BALADO**
Elena LORDA BARRAGUER***

Resumen

Introducción y Objetivo. El desbridamiento enzimático es hoy una herramienta útil en el tratamiento precoz de las quemaduras profundas. Tras el mismo, existen diferentes protocolos de manejo de la herida en las distintas unidades de quemados, consiguiendo en algunos casos la curación espontánea y en otros necesitando injertos de piel.

A día de hoy no existe ninguna herramienta objetiva para asegurar el éxito del desbridamiento, ya que el lecho de herida que deja se asemeja a una escara que puede generar confusión sobre la eficacia del producto y el manejo del paciente. El desarrollo de una técnica fiable y objetiva para la medición de la dermis remanente podría ayudar en la toma de decisiones postdesbridamiento y en consecuencia a lograr mejores resultados.

Material y Método. Realizamos ultrasonografía (US) cutánea a tiempo real con sondas de alta frecuencia en 15 pacientes, 12 horas tras desbridamiento enzimático con Nexobrid®, proporcionando imágenes precisas del remanente dérmico. Medimos el grosor de la dermis en regiones que no han sufrido quemaduras y las comparamos con áreas similares desbridadas.

Resultados. Todas las US de piel demostraron menor grosor dérmico en las áreas desbridadas que en las zonas no quemadas del mismo paciente. A pesar de que en todos los casos el diagnóstico visual del lecho fue similar a una escara, en un caso la US demostró la práctica ausencia de dermis y en otro persistencia de la escara. A los pocos días, ambos pacientes necesitaron injertos de piel. Todos los casos con suficiente dermis remanente curaron por epitelización espontánea.

Conclusiones. La evaluación del lecho de la herida con ultrasonografía tras desbridamiento enzimático, es un método objetivo para valorar la respuesta al tratamiento. Asimismo, la medición de la dermis remanente podría proporcionar parámetros reales para predecir las oportunidades de epitelización espontánea o la necesidad de injertos de piel en pacientes quemados.

Abstract

Background and Objective. Enzymatic debridement is an important tool in early treatment of deep burns nowadays. After it, different protocols in management of the wound bed is done in burn care units getting in some cases spontaneous healing and in others needing skin grafts.

To date, there is no objective tool to ensure the success of debridement, since the remaining wound bed resembles an eschar that can generate confusion about the efficacy of the product and patient's management.

The development of a reliable and objective technique for the measurement of the remaining dermis could help in the postdebridement decision making and consequently, to achieve better results.

Methods. Real-time ultrasonography (US) with high-frequency probes was performed in 15 patients 12 hours after enzymatic debridement with Nexobrid®, providing accurate images of the dermal remnant. We measured dermis thickness in non-burned regions and compared them with similar debrided areas.

Results. All the US skin showed less skin thickness in the debrided areas than in the non-burned areas of the same patient. Despite the fact that in all cases the visual diagnosis resembled an eschar, in one case the US showed the absence of dermis and in another persistence of the eschar. Within a few days, both patients needed skin grafts. All cases with enough remaining dermis healed by spontaneous epithelialization.

Conclusions. The evaluation of the wound bed with ultrasonography after enzymatic debridement is an objective method to assess the response to treatment. Also, the measurement of the remaining dermis could provide real parameters to predict chances for spontaneous epithelialization or the need for skin grafts in burned patients.

Palabras clave Quemaduras, Desbridamiento enzimático, Ultrasonografía.

Nivel de evidencia científica 4b Diagnóstico
Recibido (esta versión) 15 noviembre/2017
Aceptado 25 abril/2018

Key words Burns, Enzymatic debridement, Ultrasonography.

Level of evidence 4b Diagnostic
Received (this version) 15 November/2017
Accepted 25 April /2018

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.

Financiación: No hubo fuentes externas de financiación para este trabajo.

* Facultativo Especialista Adjunto

** Médico Interno Residente

*** Jefe del Servicio

Servicio de Cirugía Plástica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España



Introducción

Las quemaduras profundas provocan una gran morbilidad en el paciente por el daño intrínseco que conllevan y por la necesidad, en la mayoría de las ocasiones, de recurrir al uso de una zona dadora de piel para su resolución.

Desde hace unos años disponemos de un tratamiento conservador, no quirúrgico, que es el desbridamiento enzimático mediante productos como Nexobrid® (Mediowound Ltd., Israel), que en 4 horas consigue eliminar el tejido desvitalizado.⁽¹⁾ Tras la aplicación del producto, habitualmente aparece un lecho de herida con una capa blanquecina que a simple vista podría confundirse con una escara (Fig. 1). En los últimos años, han aparecido diferentes protocolos de valoración y manejo del lecho en el paciente quemado tratado con Nexobrid® según cada experiencia personal y la valoración clínica de cada Unidad de Quemados, consiguiendo en algunos casos la curación espontánea, mientras que en otros se acaba necesitando un injerto de piel⁽²⁾ (Fig. 2).



Figura 1. Varón de 43 años con quemadura por fuego. Lecho de herida al 4º día tras aplicación de Nexobrid®.

En la actualidad, no existe ningún método de valoración objetivo, fiable y reproducible que permita predecir la futura evolución del lecho quemado tras la aplicación del desbridante enzimático.

El grosor de la dermis remanente es el factor más influyente en la buena evolución de la cicatrización post-quemadura. El desarrollo de una técnica a través de la cual se pudiera medir la dermis remanente tras el desbridamiento enzimático, podría ayudar en la toma de decisiones sobre el manejo posterior de la herida y en consecuencia, ayudar a lograr mejores resultados.

La ultrasonografía cutánea ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de ciertas enfermedades, como la esclerodermia, melanomas, dermatofibromas o en alteraciones del espesor cutáneo.⁽³⁻⁵⁾ Dado que la quemadura es una alteración de la integridad cutánea, se podría extrapolar el uso de la ultrasonografía cutánea para ayudar a valorar la evolución de la quemadura tras desbridamiento enzimático.

Aplicamos así el conocimiento de la ecografía cutánea en un campo totalmente novedoso, el del manejo de quemaduras tras desbridamiento enzimático con Nexobrid®, con el fin de predecir el potencial de epitelización espontánea mediante la medición de la dermis remanente y valorar la evolución favorable o desfavorable de la quemadura y con ello, intentar establecer un diagnóstico y tratamiento más precisos de los pacientes quemados.

Material y método

Realizamos ecografía cutánea con sonda de 18 MHz en 15 pacientes con quemadura de segundo grado y tratados mediante desbridamiento enzimático con Nexobrid® (Mediowound Ltd. Israel).

El estudio incluyó 10 hombres y 5 mujeres, con edades comprendidas entre los 17 y los 66 años (media de



Figura 2. Quemadura profunda al ingreso. Epitelización espontánea a los 40 días tras tratamiento con Nexobrid®.

39.6 años). La etiología de las quemaduras fue variable: 4 pacientes con escaldadura, 4 pacientes por aceite hirviendo y 7 pacientes por fuego. No incluimos pacientes con quemaduras químicas.

La superficie media corporal afectada de los pacientes fue del 4.13% (1-8%). Las regiones afectadas fueron

terponer suficiente material de gel conductor (2 cm de grosor). La sonda debe reposar sobre el gel sin que sea necesario ejercer ninguna presión, de lo contrario, la dermis se aplasta y no es posible su visualización y medida de forma correcta.

Tabla I. Datos demográficos de los 15 pacientes de la muestra de estudio.

EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN	SUPERFICIE	AGENTE
35	Hombre	Antebrazo	3%	Escaldadura
43	Mujer	Muslo anterior	6%	Aceite
66	Hombre	Pierna	5%	Fuego
44	Hombre	Brazo y antebrazo	6%	Escaldadura
29	Mujer	Hombro escapular	6%	Fuego
40	Hombre	Dedo	<1%	Escaldadura
43	Mujer	Muslo	8%	Fuego
42	Mujer	Muñeca derecha	1%	Aceite
17	Hombre	Dorso mano	>1%	Fuego
32	Hombre	Antebrazo y muñeca	3%	Aceite
35	Hombre	Tobillo izquierdo	2%	Fuego
46	Mujer	Muslo anterior	7%	Escaldadura
35	Hombre	Brazo	4%	Fuego
29	Hombre	Antebrazo	3%	Aceite
58	Hombre	Cara posterior muslo	6%	Fuego

miembros superiores, tórax, espalda y miembros inferiores. No registramos ningún caso de afectación facial (Tabla I).

La aplicación del producto se realizó al ingreso del paciente, con una variabilidad de entre 3 a 24 horas dependiendo del momento en que el paciente llegó a nuestro hospital. La llevamos a cabo tras cura húmeda con clorhexidina y se mantuvo durante 4 horas. Posteriormente limpiamos el producto junto con los restos del desbridamiento y aplicamos nuevamente cura húmeda hasta completar 12 horas tras el tratamiento inicial. Finalmente, transcurridas esas 12 horas, realizamos una valoración ecográfica del lecho de la quemadura para obtener imágenes ultrasonográficas precisas del remanente dérmico y objetivar así su espesor. Asimismo, medimos el espesor de la dermis en regiones anatómicamente idénticas del mismo paciente pero no quemadas, con el fin de comparar ambos valores. La medición de las zonas sanas no quemadas se puede llevar a cabo en cualquier otro momento durante el ingreso, dado que el espesor en la dermis íntegra no se modificará sustancialmente. En nuestro caso, hicimos todo en el mismo momento por disponibilidad del aparato ecográfico.

Para la visualización correcta de la piel en la zona focal óptima de la sonda del ecógrafo, es necesario in-

Resultados

Tras el tratamiento enzimático, todos los pacientes de nuestro grupo de estudio presentaron menor espesor dérmico en el área tratada que en el área sana (Fig. 5).

Los pacientes presentaron los siguientes grosores medios de remanente dérmico, evaluando primero la zona quemada en comparación con la sana: brazo quemado 2.0 mm, brazo sano 2.7 mm; antebrazo quemado 2.07 mm (2.0-2.1), antebrazo sano 2.57 mm (2.5-2.7); muñeca quemada 1.7 mm (1.3-2.1), muñeca sana 2.3 mm (2.1-2.5); muslo quemado 2.52 mm (2.1-2.9), muslo sano 3.25 mm (2.9-3.5); pierna quemada 2.25 mm (2.2-2.3), pierna sana 2.85 mm (2.8-2.9).

La disminución de la dermis la analizamos también en porcentaje, obteniendo una disminución media de 26.6% (13-93%) (Tabla II).

Discusión

Los estudios de ecografía cutánea han demostrado que el espesor de la piel varía según la edad del ser humano, siendo menor en niños y mayor en adultos. Asimismo la maduración de la piel genera variaciones en la intensidad de la ecogenicidad.⁽⁶⁾ En nuestra experiencia,

Tabla II. Muestra demográfica con mediciones de dermis en lado sano y en lado quemado tras tratamiento con Nexobrid®. Nótese que en todos los casos hay una disminución del remanente dérmico. Asimismo, mostramos la evolución final del paciente.

EDAD	SEXO	LOCALIZACION	Grosor dermis sana (mm)	Grosor dermis tras Nexobrid® (mm)	Porcentaje de disminución(%)	Evolución
35	Varón	Antebrazo	2.5	2.1	16	EPITELIZACIÓN
43	Mujer	Muslo anterior	3.2	2.5	22	EPITELIZACIÓN
66	Varón	Pierna	2.9	2.2	24	EPITELIZACIÓN
44	Varón	Brazo y antebrazo	2.7	2.0	26	EPITELIZACIÓN
29	Mujer	Hombro escapular	3.2	0.2	93	INJERTO
40	Varón	Dedo	2.4	2.1	13	EPITELIZACIÓN
43	Mujer	Muslo	2.9	2.1	27	ESCARA. INJERTO
42	Mujer	Muñeca derecha	2.1	1.3	38	EPITELIZACIÓN
17	Varón	Dorso mano	1.9	1.5	21	EPITELIZACIÓN
32	Varón	Antebrazo y muñeca	2.5	2.1	16	EPITELIZACIÓN
35	Varón	Tobillo izquierdo	2.8	2.3	18	EPITELIZACIÓN
46	Mujer	Muslo anterior	3.4	2.6	23	EPITELIZACIÓN
35	Varón	Brazo	2.7	2	26	EPITELIZACIÓN
29	Varón	Antebrazo	2.6	2.1	19	EPITELIZACIÓN
58	Varón	Cara posterior muslo	3.5	2.9	17	EPITELIZACIÓN

la ecografía cutánea ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico y evaluación de la respuesta al desbridamiento enzimático gracias a la precisión que nos ofrece del remanente dérmico y su comparación con una región equivalente de piel sana. Debido a esto podemos predecir, con un alto índice de éxito, la futura evolución de la quemadura y valorar una actitud terapéutica, expectante o quirúrgica.⁽⁷⁾

El tratamiento de las quemaduras profundas con Nexobrid® ha supuesto una revolución en el tratamiento del paciente quemado ya que disminuye su morbilidad al minimizar la necesidad de emplear zonas donantes. Sin embargo, existen amplias diferencias en el tratamiento posterior, con diferentes modos de actuación basados en la experiencia individual de cada Unidad de Quemados.⁽⁸⁾ Hasta el momento, todas las decisiones sobre el plan de actuación posterior se siguen tomando sobre una base subjetiva de conocimientos personales, basados en la experiencia personal y en la valoración clínica del lecho de la quemadura tras la aplicación del desbridante enzimático⁽⁹⁾. La ultrasonografía cutánea permite hacer mediciones objetivas de gran importancia en el proceso de toma de decisiones terapéuticas, tanto para esperar una reepitelización de la herida o para injertar de manera precoz.

A pesar de que el aspecto clínico o visual del lecho de la herida tras el desbridamiento con Nexobrid® suele ser el mismo en la mayoría de casos, el grosor de la dermis remanente es el factor más influyente en la buena evolución de la cicatrización. La ausencia de dermis o la persistencia de la escara auguran una necesidad de injertos

posteriores, por lo que realizarlos a los pocos días tras el tratamiento enzimático sería la opción más aconsejable. A pesar de que es posible la reaplicación del producto, en nuestro estudio no hemos considerado realizar esta pauta. Es posible que algunos casos en los que exista escara remanente tras el desbridamiento inicial, puedan beneficiarse de esta forma de aplicación del tratamiento desbridante.

El espesor de la piel normal suele oscilar entre 1.4 +/- 0.3 mm en el dorso de la mano, hasta los 4.8 +/- 0.6 mm en el talón, con un valor medio de 2.4 +/- 1.0 mm.⁽⁶⁾

Para la ultrasonografía, la frecuencia óptima de la sonda debe ser superior a 15 MHz. La utilización de una sonda de 20 MHz permite visualizar estructuras hasta 6-7 mm de profundidad, lo cual supone la posibilidad de medir la epidermis, la dermis y una porción del tejido celular subcutáneo.⁽⁷⁾

En la ecografía de piel sana, normalmente la epidermis corresponde a la interfase con el gel que se expresa como una línea altamente ecogénica. El grosor de esta línea también dependerá de fenómenos de hiperqueratosis y atrofia cutánea. La dermis puede mostrar dos niveles bien diferenciados: una zona hipoeoica superficial y otra más hiperecoica de localización más profunda, que se correlacionan con la dermis papilar y reticular respectivamente, con un grosor aproximado de entre 2 y 4 mm. La hipodermis o tejido celular subcutáneo se representa como un tejido hipocogénico con estrías lineales ecogénicas que representan las fibras que separan los lobulillos adiposos (Fig. 3).

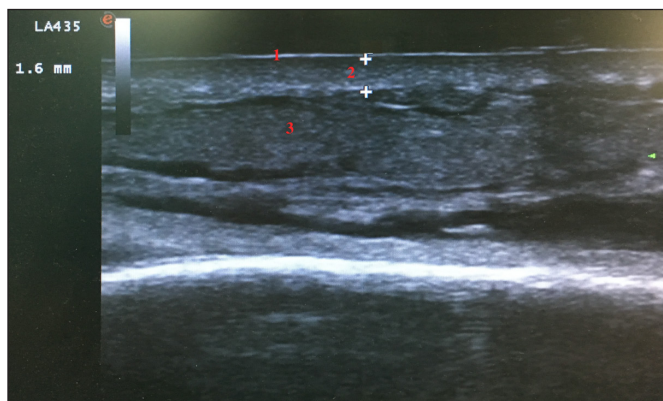


Figura 3. Ecografía de piel normal que muestra la epidermis (numero 1), dermis (espacio comprendido entre las dos cruces y marcado con el número 2) e hipodermis (numero 3).

En la piel quemada, antes de la aplicación de Nexobrid®, tan solo podremos observar la pérdida de integridad de la epidermis y cambios en la ecogenicidad de la dermis, aunque su espesor no se verá afectado (Fig. 4 y 5).

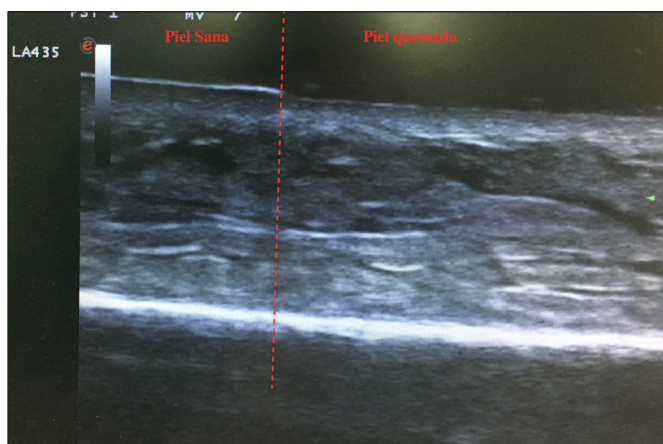


Figura 4. Zona de interfase entre piel sana y piel quemada antes de la aplicación del desbridante enzimático. Ausencia de epidermis en la piel quemada.

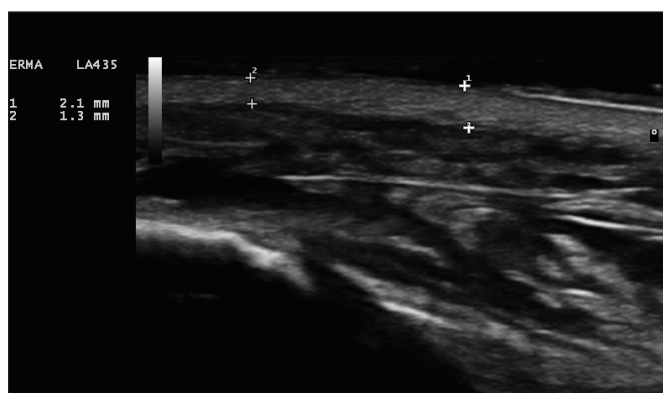


Figura 5. Zona de transición entre piel sana y piel quemada tras tratamiento con Nexobrid®. Menor espesor dérmico en la zona tratada (número 2) respecto a la zona sana (número 1).

La paciente de la Fig. 6, ingresó por quemadura profunda en espalda y brazo. Tras la aplicación de Nexobrid® observamos una clara mejoría clínica y visual en la espalda y un lecho blanquecino en el brazo, lo que nos llevó a pensar que la espalda tiene cierto potencial de

epitelización espontánea, mientras que el brazo precisaría de injerto. En cambio, la ecografía demostró dermis remanente en el brazo y práctica ausencia de esta en la espalda, con potencial de epitelización por lo tanto en el brazo y ausencia del mismo en la espalda. La evolución de la herida confirmó el diagnóstico ecográfico sobre el visual. Se produjo por tanto en este caso una discordancia clínico-ecográfica gracias a la cual pudimos predecir una epitelización espontánea en la zona del brazo mientras que la región de la espalda tuvo que ser tratada con escarectomía e injerto.

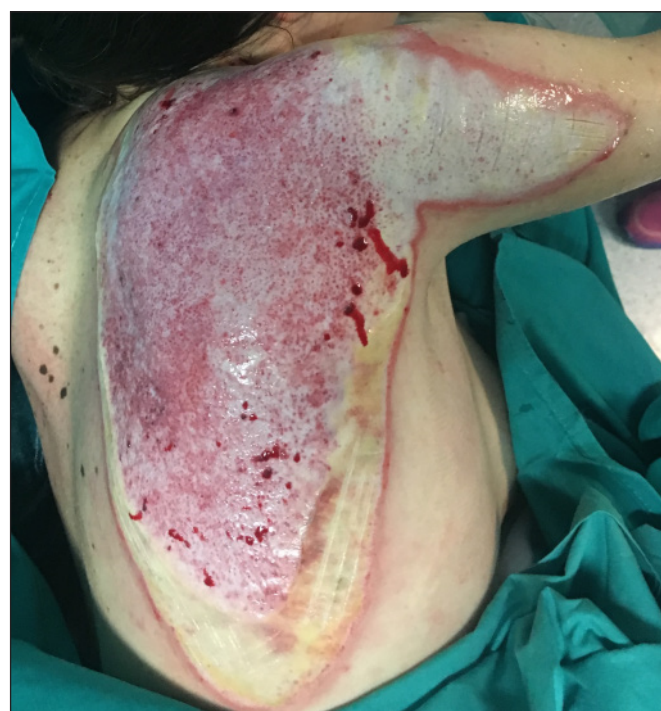


Figura 6 A. Quemadura profunda en espalda y cara posterior de brazo al ingreso y tras tratamiento con Nexobrid®. La espalda tiene un aspecto clínico más favorable que el brazo para la epitelización espontánea.

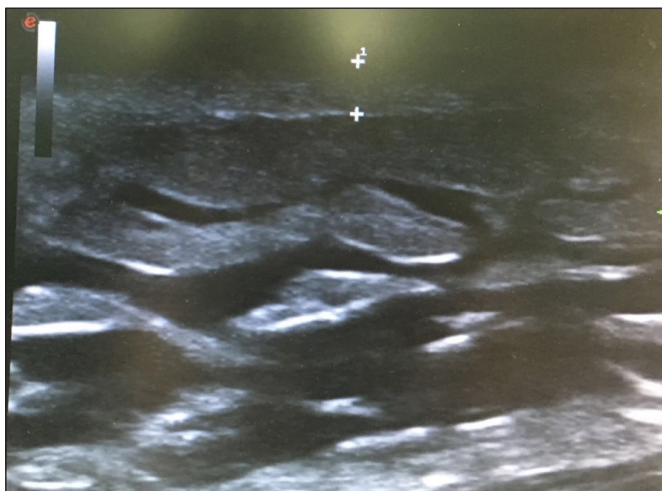


Figura 6 B. Ecografía cutánea que muestra la práctica ausencia de dermis en la espalda (derecha de la imagen). Las cruces marcan el grosor de la dermis del lado sano.



Figura 6 C. Evolución a los 20 días tras tratamiento con Nexobrid®. Quemadura del brazo en proceso de reepitelización y ausencia de progresión de la quemadura de la espalda, por lo que se decide cobertura con injertos de piel.

En el caso de la Fig. 7, la paciente presentaba el lecho de herida blanquecino habitual tras el tratamiento con Nexobrid®. La ecografía demostró una línea ecogénica densa concordante con diagnóstico de posible persistencia de escara. La evolución del lecho fue hacia escara, por lo que acabó precisando un injerto de piel.



Figura 6 D. Evolución a los 27 días tras tratamiento con Nexobrid®. Quemadura del brazo totalmente curada por epitelización espontánea, e injertos de piel de la espalda prendidos.



Figura 6 E. Resultado a los 3 meses.

Por el momento, el diagnóstico de las quemaduras tras tratamiento enzimático con Nexobrid® nos ha ayudado a predecir el potencial de epitelización espontánea. Asimismo, basándonos en los resultados presentados en la Tabla II, podemos apreciar que una reducción de la dermis por encima del 40%, así como la presencia de escara tras el uso del producto se asocian a una ausencia de potencial de curación espontánea. Consideramos por tanto que un remanente dérmico mayor del 60% de la dermis sana (que implica una pérdida de menos del 40% de dermis en la quemadura) se asocia a una mejor evolución y a un pronóstico favorable para el paciente. No obstante, somos conscientes de que el volumen de nuestra muestra es limitado y de que quizá un estudio con más pacientes podría concretar el porcentaje asociado a una mejor evolución.

Asimismo, la presencia de escara remanente se asocia a una peor evolución. Como hemos comentado pre-



Figura 7 A. Aspecto del lecho de herida de quemadura profunda en cara anterior del muslo a las 48 horas de tratamiento con Nexobrid®.

viamente, quizá la reaplicación del desbridante enzimático pueda favorecer la eliminación de la posible escara remanente favoreciendo la curación, dado que 1 caso de nuestra muestra, a pesar de que presentaba una pérdida de dermis del 27%, tuvo que ser tratado mediante escarectomía e injerto.⁽¹⁰⁾

No obstante, existen factores ajenos como la presencia de infección subclínica o de patología sistémica del paciente que podrían jugar un papel importante en la evolución de la quemadura y que también hemos de tener en cuenta. Desconocemos también todo lo relativo en cuanto al uso del producto en quemaduras faciales, dado que no incluimos ningún caso en nuestra muestra.⁽¹¹⁾

También nuestra serie se ve limitada por la edad de los pacientes, dado que la media fue de 39.6 años, siendo los pacientes jóvenes más propensos a un mejor pronós-

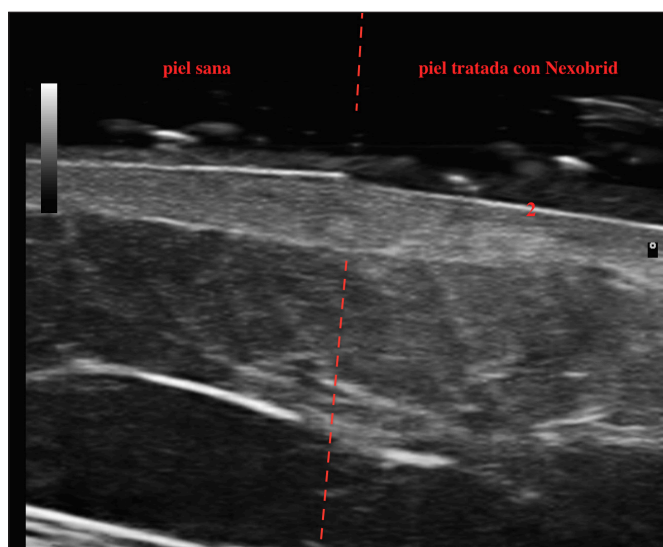


Figura 7 B. Ecografía cutánea: persistencia de línea ecogénica tras desbridamiento, diagnóstico compatible con persistencia de escara (marcada con numero 2).



Figura 7 C. Evolución a los 10 días que apoya el diagnóstico ecográfico, por lo que la paciente fue sometida a intervención quirúrgica con escarectomía e injerto de piel.

tico. A pesar de que el volumen de pacientes no fue elevado para la diversidad de etiologías y zonas afectadas, consideramos que esto no supone una gran limitación al estudio dado que la comparación se hizo con el propio paciente, haciendo él mismo de caso y de control.

Por lo tanto, y en base a la experiencia extraída de nuestro estudio con ultrasonografía cutánea postdesbridamiento enzimático de quemaduras, proponemos el siguiente protocolo de actuación.⁽¹¹⁾ (Fig. 8)

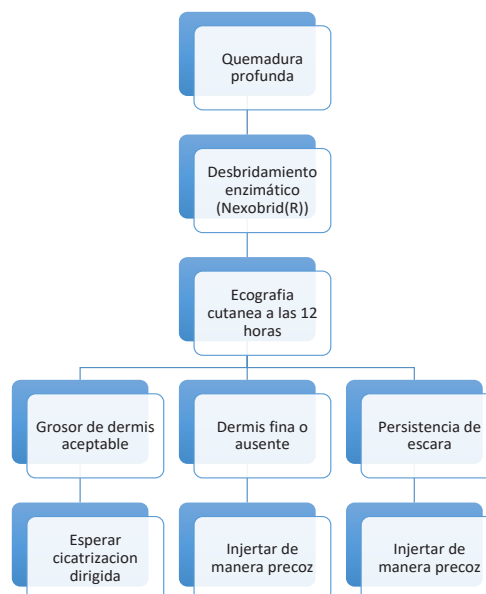


Figura 8. Algoritmo terapéutico tras desbridamiento enzimático con Nexobrid®

Creemos que es de gran importancia que los protocolos de actuación sean evaluados mediante ensayos clínicos para determinar el manejo óptimo después de tratamiento con Nexobrid®. Para evaluar la efectividad de dichos tratamientos es necesario disponer de métodos precisos y fiables que permitan realizar mediciones objetivas. Asimismo, se requieren más valoraciones ecográficas de grosor de dermis remanente para establecer una medida más exacta de esta respecto a la dermis sana ante la cual la decisión terapéutica pueda cambiar. Nuestra muestra ha establecido este valor en un 40%, pero creemos que con más estudios se podría concretar mejor este valor para optimizar el tratamiento tras desbridamiento enzimático.

Conclusiones

La medición mediante ultrasonografía de la dermis remanente tras desbridamiento enzimático de quemaduras profundas podría ser de ayuda para proporcionar datos objetivos, fiables y reproducibles para el diagnóstico y manejo posterior del lecho de la herida.

El objetivo del presente estudio es establecer valores dérmicos de epitelización espontánea para mejorar el tratamiento del paciente quemado tras desbridamiento enzimático, basándolo en un criterio objetivo. En base a nuestros resultados establecemos que la existencia de dermis remanente menor del 60%, así como la presencia de escara, se asocian a la ausencia de potencial de epitelización espontánea.

Dirección del autor

Dr. Ibrahim Fakih Gómez
Servicio de Cirugía Plástica
Hospital General Universitario de Alicante
Pintor Baeza, 11
03010, Alicante, España
Correo electrónico: ibrafakih@gmail.com

Bibliografía

1. Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovski A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns*. 2014;40(3):466-474.
2. Sampietro de Luis JM, Bernal Martínez AJ, Yuste Benavente V, Agulló 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.
3. Rukavina B MN. An approach of ultrasound diagnostic techniques of the skin and subcutaneous tissue. *Dermatologica*. 1979;158(2):81-92.
4. Cole GW, Burnett K. The ultrasonic evaluation of skin thickness in sclerodema. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1981;9(9):501-503.
5. Shafir R IY, Heyman Z, Azizi E, Tsur H, Hiss J. Preoperative ultrasonic measurements of the thickness of cutaneous malignant melanoma. *Journal of Ultrasound In Medicine*. 1984;3(5):205-208.
6. Seidenari S GG, Bertoni L, Magnoni C, Pellacani G. Thickness and echogenicity of the skin in children as assessed by 20-MHz ultrasound. *Dermatology*. 2000;201(3):218-222.
7. Fornage B. Ultrasound of normal skin. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1986;14(8):619-622.
8. Hirche C, Citterio A, Hoeksema H, Koller J, Lehner M, Martínez JR et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid) in burns: An European Consensus. *Burns*. 2017; 43(8) 1640-1653.
9. Rosenberg L, Shoham Y, Krieger Y, Rubin G, Sander F, Koller J et al. Minimally invasive burn care: a review of seven clinical studies of rapid and selective debridement using bromelain-based debriding enzyme (Nexobrid). *Ann Burns Fire Disasters*. 2015;28(4):264-274.
10. Schulz A, Shoham Y, Rosenberg L, Rothermund I, Perbix W et al. Enzymatic Versus Traditional Surgical Debridement of Severely Burned Hands: A comparison of Selectivity, Efficacy, Healing Time, and Three-Month Scar Quality. *J Burn Care Res*. 2017;38(4):e745-755.
11. Sampietro de Luis JM. Experience with Nexobrid in enzymatic debridement of facial burns. Comment to Enzymatic debridement of deeply burned faces: Healing and early scarring based on tissue preservation compared to traditional surgical debridement, *Burns*. 2018; 44(4):1013-1014
12. Schulz A, Perbix W, Shoham Y, Daali S, Charalampaki C et al. Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned-hands. Management and pitfalls of initial treatment and our development of a post debridement wound treatment algorithm. *Burns*. 2017;43(2):326-336.