

Papel del banco de piel en el tratamiento del paciente con quemaduras graves

M^a Esther Rendal Vázquez¹, Olvido Fernández Mallo², Inmaculada Míguez Torre², Teresa Bermúdez González², Natalia Ponte Velasco², Jacinto Sánchez Ibáñez³

¹Bióloga, ²Diplomada en Enfermería, ³Facultativo Especialista en Cirugía

^{1,2,3} Banco de Tejidos. Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. España

³Oficina de Coordinación de Trasplantes. Servicio Galego de Saúde. España

E-mail: Esther.Rendal.Vazquez@sergas.es

La piel es el tejido más extenso y delgado y uno de los de mayor relevancia del cuerpo humano y está constituida por los tejidos que recubren la mayor parte de la superficie corporal. Compuesta por dos láminas principales: epidermis, más superficial y fina, y dermis, más profunda y gruesa, por debajo de la cual se encuentra una capa subcutánea, laxa, rica en grasa, que se denomina hipodermis.

Las funciones de la piel son esenciales para mantener el correcto equilibrio en la actividad de todo el organismo y, por tanto, para la propia supervivencia: protección contra agentes externos físicos, químicos y biológicos; regulación de la temperatura; síntesis de importantes sustancias químicas y hormonas, y

eliminación de agua y sales. Además, alberga los receptores que permiten detectar un gran número de sensaciones táctiles, térmicas y dolorosas.

En este sentido, la piel es uno de los tejidos humanos más versátiles y, por lo mismo, con un número mayor y más variable de aplicaciones, ya que es posible tanto conservar aloinjertos de piel de cadáver, como diversos tipos celulares para su uso alogénico o autólogo, lo que posibilita una amplia gama de tratamientos médicos.

Actualmente, las técnicas de preservación y almacenamiento de tejidos permiten que estos sean conservados por largos períodos de tiempo, manteniendo muchas de sus funcio-

nes y facilitando su aplicación clínica.

Se puede conservar de diferentes formas:

- Piel Criopreservada

Fragmento de piel desde 25 cm² hasta 300 cm² de superficie y grosor clasificado en tres grados (fina-media-gruesa). Posibilidad de disponer de injertos mallados o enteros. El procesamiento en forma de malla o red ofrece una mayor cobertura de la superficie lesionada.

- Almacenada a -190°C de temperatura, hasta 5 años, utilizando un crioprotector (dimetilsulfóxido) y una congelación programada (1°C/min).

- Posee menor poder antigénico que el producto fresco.

- El congelado no elimina los microorganismos.

- Piel Glicerolizada

Fragmento de piel desde 25 cm² hasta 300 cm² de superficie y grosor clasificado en tres grados (fina-media-gruesa). Posibilidad de disponer de injertos mallados o sin mallar.

- Células deshidratadas mediante inmersión en glicerol (solución alcohólica al 85% a 4°C).

- Tejido desvitalizado que conserva su estructura anatómica y su fuerza.

- Menor poder antigénico que el producto fresco.

- La exposición prolongada al glicerol al 85% elimina bacterias, hongos y virus

Las **opciones terapéuticas** que ofrece la disponibilidad de piel procedente de un banco son numerosas:

1. Tratamiento de quemaduras.

2. Tratamiento de úlceras de distinto origen (post-infecciosas, venosas, arteriales, diabéticas, leprosas, etc.).

3. Otros tratamientos:

- Oclusión de heridas como cubierta biológica transitoria.

- Cierre de heridas como sustitutos de piel de largo plazo.

- Heridas crónicas no cicatrizadas o de cicatrización lenta post-desbridamiento.

Las quemaduras son un tipo de lesión traumática causada por energía térmica, eléctrica, química o electromagnética. La causa principal de lesiones por quemadura entre los adultos es el fuego, mientras que en el caso de los niños, la causa principal es la escaldadura. Los bebés y los ancianos son quienes tienen un riesgo mayor de lesiones por quemaduras.

Una quemadura grave puede ser tremendamente devastadora, y no sólo físicamente sino también en el plano emocional. Puede afectar no sólo a la persona que la sufre sino a toda la familia. Las personas con quemaduras graves pueden perder ciertas capacidades físicas, quedar desfiguradas, perder una extremidad o movilidad, quedar llenas de cicatrices o sufrir infecciones. Además, las quemaduras graves pueden penetrar en las capas profundas de la piel, causando daños en los músculos o en los tejidos que pueden afectar a todos los sistemas del cuerpo.

Uno de los aspectos importantes en el manejo quirúrgico del paciente quemado es la cobertura cutánea tras la exéresis quirúrgica. Los procedimientos de cobertura pueden clasificarse en: temporales y definitivos, siendo posible también la cobertura con productos sintéticos o con productos biológicos.

La cobertura ideal de una herida que no puede epitelizar por sí misma en menos de 20 días son los injertos de piel parcial tomados del propio paciente. Las zonas donantes se epitelizan, cuando son convenientemente tratadas, en menos de 20 días, pudiendo reutilizarse en ocasiones sucesivas. Cuando un autoinjerto

cutáneo prende, es permanente.

Hasta la fecha, el tratamiento estándar para quemaduras severas se basa en el injerto de piel obtenida de una zona no dañada del cuerpo del propio paciente (técnica conocida como autoinjerto). Este método es el de elección siempre que el daño no sea demasiado extenso y el paciente disponga de suficiente piel sana. Generalmente, la piel se toma del mismo sitio donante varias veces y se permite que regenere entre tomas. Este procedimiento es lento y da como resultado una piel con un efecto cosmético muy deficiente en el sitio de la quemadura debido a que, para expandir su superficie 3-4 veces, la piel procedente del sitio donante se somete a un proceso de mallado y estiramiento. Por otra parte, este método es de difícil aplicación en paciente con quemaduras en más del 50-60% de la superficie corporal.

Los apósitos temporales se utilizan en lugar de los autoinjertos cuando estos no están disponibles o no son suficientes. Los injertos tomados de un donante, convenientemente procesados y conservados en un banco de piel, constituyen una alternativa fundamental al autoinjerto cutáneo. No obstante, los homoinjer-

tos cutáneos son considerados como una medida temporal de cobertura de la herida, dado que posteriormente se produce una reacción de rechazo provocada fundamentalmente por la antigenicidad de las células de Langerhans cutáneas. Sin embargo, durante el tiempo en el que los homoinjertos cutáneos permanecen viables, se comportan igual que los autoinjertos, participando en la supervivencia de los pacientes.

La piel es el más grande de los órganos humanos, y también es el primero que ha sido posible duplicar a través de programas de biotecnología muy precisos que permiten cultivar "piel bioartificial" para poderla aplicar a diferentes lesiones, por ejemplo las úlceras de los diabéticos, o las personas con quemaduras extensas de 2º y 3º grado.

A mediados de la década de los sesenta, Howard Green y colaboradores desarrollaron métodos para el cultivo en serie y la expansión de queratinocitos epidérmicos, basados en el uso de un *cocktail* de factores de crecimiento específicos y la presencia de fibroblastos de ratón letalmente irradiados como *feeder layer* (*monocapa alimentadora*). Asimismo, el laboratorio de Green reportó posteriormente

la persistencia en estos cultivos de queratinocitos con capacidades proliferativas características de células mesenquimales (CMEs). La técnica para la expansión de queratinocitos *in vitro* propuesta por Rheinwald y Green y el uso de la dispasa, una proteasa capaz de desprender del frasco de cultivo la lámina entera de células epidérmicas (en vez de desprender células individuales como hace la tripsina), constituyeron un importante avance técnico que convirtió en una realidad clínica el injerto de láminas epidérmicas obtenidas mediante el cultivo de queratinocitos primarios. Así, en 1981, O'Connor y colaboradores fueron los primeros en preparar y transplantar, con éxito, láminas de queratinocitos autólogos, para pacientes con quemaduras extensas. Estudios posteriores de los mismos autores demostraron que las células injertadas persisten indefinidamente en el paciente. Este hallazgo tiene gran relevancia ya que demuestra que es posible mantener las CMEs en las condiciones de cultivo establecidas. A pesar de que el injerto de láminas de células epiteliales ha contribuido a salvar la vida de pacientes con quemaduras graves en todo el mundo, esta estrategia mostró varios problemas tales como el tiempo

de cultivo necesario para obtener un tamaño de superficie adecuada, la fragilidad del producto, la limitada eficacia de los injertos y la ultraestructura anormal de la unión dermo-epidérmica, que causa la formación de ampollas, genera contracturas y redundancia en un beneficio limitado. Se hizo evidente que era necesario un sistema de reemplazo cutáneo más robusto. La carrera para desarrollar y comercializar estos productos comenzó en los años ochenta y continúa hoy. Buena parte de los problemas que presentaban los cultivos del tipo Rheinwald y Green eran probablemente debidos a que estos cultivos generaban una monocapa de queratinocitos, estructura que dista mucho de la complejidad de la piel interfolicular. Por ello, el siguiente paso consistió en generar cultivos *in vitro* que tuvieran los dos compartimentos característicos de la piel, la epidermis y la dermis, y que se denominan equivalentes o sustitutos cutáneos.

El procedimiento del banco de tejidos funciona de la siguiente manera: se obtienen las células vivas de la muestra de piel sana del paciente y se aumentan "in vitro" durante 10 o 12 días para luego ser montadas en estructura tridimensional, de plasma humano coagulado

donde están inmersas las células, que se parece mucho a la piel. La matriz generada a base de plasma tiene la particularidad de recrear el proceso fisiológico de reparación de una herida, en donde un coágulo de fibrina rico en citoquinas dispara la respuesta reparadora, que se traduce, a nivel del epitelio, en la proliferación y migración de los queratinocitos hasta cubrir el lecho temporal. Una vez que los queratinocitos han tapizado la matriz dérmica de epitelio, la piel artificial está lista para ser trasplantada. Esto permite multiplicar hasta por 2 mil o 3 mil la cantidad inicial de piel, con lo que se podría reponer un alto porcentaje de la superficie del organismo humano. El último paso es colocar el tejido recién creado sobre la parte quemada, ya limpia, sobre la que se fija por las propias células que van "reconquistando" la herida a través de un proceso de vascularización. La edad del paciente y el deterioro de la piel juegan un papel fundamental a la hora de recibir el injerto. La nueva piel comienza a ser asimilada por el cuerpo normalmente en una semana, y los fragmentos que han sido rechazados pueden ser repuestos.

El cultivo de queratinocitos en láminas a partir de una biopsia cutánea tomada del propio

paciente ha demostrado su utilidad en casos extremos, aunque su elevado coste, inestabilidad de la cobertura conseguida y elevado porcentaje de rechazo, ha dificultado su utilización generalizada.

En los últimos años los avances en este campo han sido grandes, se ha generado por ejemplo, una capa de fibrina (la estructura que facilita la cicatrización) más gruesa que la que originalmente se hacía.

Pero pese a que la inmensa mayoría de los tejidos cultivados funcionan muy bien, en el caso de los quemados aparecen dos complicaciones en algunas ocasiones, que son las infecciones y la formación de vasos sanguíneos o neoangiogénesis. Y el aspecto cosmético tampoco resulta "perfecto", dado que en los casos de grandes quemaduras, a veces debe realizarse el trasplante directamente en el músculo profundo.

Para superar esos inconvenientes, los científicos ensayan con tejido adiposo, con células endoteliales, y en la alteración genética de las células que se van a trasplantar, para que incluya un factor de crecimiento de los vasos sanguíneos. Además, ensayan modelos que incluyen péptidos antimicrobianos para ayudar

a combatir las infecciones.

No obstante, todavía queda mucho para conseguir una piel perfecta. Necesita reproducir otras características: folículos pilosos, glándulas sebáceas y, lo más complejo, la formación de vasos sanguíneos para el riego.

Más información en:

Lohmeyer JA, Liu F, Krüger S, et al. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:543-50.

Yang L, Shirakata Y, Tokumaru S. Living skin equivalents constructed using human amnions as a matrix. *J Dermatol Sci.* 2009;56:188-95.

Zhang CP, Fu XB. Therapeutic potential of stem cells in skin repair and regeneration. *Chin J Traumatol.* 2008;11:209-21.

Llames SG, Del Rio M, Larcher F, et al. Human plasma as a dermal scaffold for the generation of a completely autologous bioengineered skin. *Transplantation*. 2004;77:350-5.

Bravo D, Rigley TH, Gibran N, et al. Effect of storage and preservation methods on viability in transplantable human skin allografts. *Burns*. 2000;26:367-78.