

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

EFICACIA DEL CULTIVO AUTÓLOGO DE QUERATINOCITOS EN LA TERAPIA DE QUEMADURAS,  
POR CALOR, FLAMA O CONTACTO:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA

---

**Área de investigación :**

Educación en Ciencias de la Salud

**Autor:**

Br. Ucañay Carrasco, Dany Daniel

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Moreno Láraro, Alberto de la Rosa

**Secretario:** Bustamante Cabrejo, Alexander David

**Vocal:** Villena Ruiz, Miguel Angel.

**Asesora:**

Lozano Peralta, Katherine Yolanda

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9011-6116>

**TRUJILLO – PERÚ**

**2020**

**Fecha de Sustentación :** 01/10/2020



## DEDICATORIA

A Dios.

A Luz E. Carrasco Ojeda, mi madre, amiga, guía y mecenas.

A Paul y Jose Ucañay Carrasco, hermanos, amigos, protectores y aliados.

A la memoria del Dr. Cicero Parker Meek, pionero en el tratamiento a quemados.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Ronny Azabache Díaz, quien, sabiéndome neófito, me dignó con su amistad y consejería.

Al Servicio de Cirugía Plástica, Reconstructiva y Quemados del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, liderado por la Dra. Jacqueline Benavides Rubio, con quienes tuve la oportunidad de intercambiar impresiones y experiencias, materia de la presente tesis, y cuya amistad guardo en lo más profundo de mí.

A la Dra. Rosa Urrutia M., gran profesional, consejera y amiga; quien me facilitó el acceso a las Bases de Datos, fuste del presente estudio.

A todas las personas implicadas de modo directo, o no, en el desarrollo de esta tesis, mi asesora, la Dra. Katherine Lozano Peralta, los científicos que dejaron los resultados de sus estudios, mis docentes de pregrado, mi revisora, el jurado evaluador y hasta el personal administrativo; el mundo es una serie de convergencias, y esta tesis es el producto de muchas.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia del Cultivo Autólogo de Queratinocitos frente a otros manejos en el tratamiento de Quemaduras.

**Materiales y Métodos:** Se hizo esta Revisión Sistemática utilizando Ovid Cochrane Library, EBSCO y PubMed. Los investigadores, independientemente realizaron la selección de publicaciones científicas, valoración de riesgo de sesgo y extrapolación de datos. La eficacia se basó en la calidad de la Cicatrización, medida por Escala POSAS para Observador y Paciente, el Índice de Eritema y Melanina, y la Elasticidad de la Piel.

**Resultados:** Se revisaron 2169 estudios en título y resumen, cuatro en texto completo y seleccionamos uno para análisis cualitativo. El cierre de heridas fue tras 5-7 días, se evaluó la calidad de la cicatriz por Puntuación de Cicatriz (POSAS), color de Piel (DermaSpectrometer®) y elasticidad (Cutometer®). La epitelización fue mejor para Células Epiteliales Autólogas Cultivadas - CEAC (71%) comparado con el Tratamiento Estándar – Trasplante con Autoinjerto de Piel Dividida en Malla - SSG (67%) ( $p=0.034$ , Wilcoxon). La calidad de la cicatriz se evaluó a los 3 y 12 meses siendo mejores en CEAC; hubieron mejoras entre el 12 y 33% ( $p\leq 0.010$ , Wilcoxon) para enrojecimiento, pigmentación, grosor, alivio y flexibilidad. El índice de Melanina y Eritema a los 12 meses estuvieron más cerca de la piel normal para el CEAC que para SSG ( $p\leq 0.025$ , t-Student pareado). La elasticidad fue mayor ( $p=0.030$ ) en CEAC a los 3 meses de seguimiento.

**Conclusiones:** CEAC (Cultivo Autólogo de Células Epiteliales: Queratinocitos y Melanocitos, combinado con SSG) tiene mayor eficacia en Cicatrización, Eritema, Melanina y Elasticidad, comparado al SSG (Trasplante con tejido autólogo de piel dividida en malla) en el manejo terapéutico de pacientes con quemaduras.

**Palabras Clave:** Quemaduras, cicatrización, autólogo, injerto, células epiteliales.

## ABSTRACT

**Objective:** To compare the efficacy of Autologous Keratinocyte Culture against other treatments in the treatment of Burns

**Materials and methods:** A Systematic Review of Clinical Trials was made using the Ovid Cochrane Library, EBSCO and PubMed. The independent researchers carried out the selection of scientific articles, assessment of risk of bias and data extraction. The efficacy result was based on the quality of the Healing, measured by the POSAS Scale for Observer and Patient, the Erythema and Melanin Index, and the Skin Elasticity.

**Results:** 2169 studies were reviewed in Title and abstract, 4 in Full text and one was selected for qualitative analysis. Wound closure was after 5-7 days, the quality of the scar was evaluated by Scar Score (POSAS), Skin color (DermaSpectrometer®) and elasticity (Cutometer®). Epithelialization was better for Autologous Cultured Epithelial Cells - CEAC (71%) compared to the Standard Treatment - Meshed Split Skin Autograft Transplantation - SSG (67%) ( $p = 0.034$ , Wilcoxon). The quality of the scar was evaluated at 3 and 12 months, being better in CEAC; There were improvements between 12 and 33% ( $p \leq 0.010$ , Wilcoxon) for redness, pigmentation, thickness, relief and flexibility. The Melanin and Erythema index at 12 months were closer to normal skin for CEAC than for SSG ( $p \leq 0.025$ , paired t-Student). The elasticity was greater ( $p = 0.030$ ) in CEAC at 3 months of follow-up.

**Conclusions:** CEAC (Autologous Epithelial Cell Culture: Keratinocytes and Melanocytes, combined with SSG) has greater efficacy in Scarring, Erythema, Melanin and Elasticity, compared to SSG (Transplantation with autologous tissue divided into mesh) in the therapeutic management of patients with burns.

**Keywords:** Burns, Scarring, Autologous, Graft, Epithelial Cells.

## **PRESENTACIÓN**

Cumpliendo el Reglamento de la Universidad Privada Antenor Orrego, sobre Grados y Títulos, presento la Tesis Titulada “EFICACIA DEL CULTIVO AUTÓLOGO DE QUERATINOCITOS EN LA TERAPIA DE QUEMADURAS, POR CALOR, FLAMA O CONTACTO, REVISIÓN SISTEMÁTICA”, la misma que tiene por fin comparar la eficacia del Cultivo Autólogo de Queratinocitos versus otros tratamientos, aportando así, conocimiento científico para el manejo terapéutico de pacientes con quemaduras, por calor, flama o contacto; mejorando este método la cobertura en Gran Quemados en los que no se puede realizar Autoinjerto de Piel por tener mayor eficacia en Cicatrización, Eritema, Melanina y Elasticidad.

Así, presento, ante este jurado Jurado, mi tesis, para obtener el título de Médico Cirujano.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	3
PRESENTACIÓN.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	18
III. HIPÓTESIS.....	18
IV. OBJETIVOS.....	19
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
5.1 Diseño de Investigación.....	20
5.2 Criterios de Selección.....	20
5.3 Muestra.....	22
5.4 Operalización de las variables.....	23
5.5 Procedimiento.....	26
5.6 Procesamiento y Análisis.....	28
5.7 Aspectos Éticos.....	28
VI. RESULTADOS.....	29
VII. DISCUSIÓN.....	34
VIII. CONCLUSIONES.....	38
IX. RECOMENDACIONES.....	39
X. REFERENCIAS.....	40
XI. ANEXOS.....	43

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, en nuestro país, tenemos una gran necesidad de un manejo más beneficioso en la terapia de quemaduras; con un número creciente de pacientes quemados, proporcional al crecimiento poblacional, no podemos abarrotar nosocomios y quirófanos con técnicas terapéuticas [cada vez más] en desuso; la globalización nos permite empaparnos, de primera mano, en cuáles son los mejores métodos intervencionistas en pro de la mejora de nuestros pacientes.

La población más afectada por quemaduras de calor es la pediátrica, principalmente luego del contacto con sustancias calientes; el manejo de grandes quemados pediátricos continúa siendo un reto por las áreas afectadas, el número de donantes de injertos, la expansión y la sepsis que podría acarrear dicha afección (1) (2), nuestros hospitales deberían estar en capacidad resolutive de esta problemática, por este motivo estudiamos el Injerto Autólogo de Piel (aún utilizado en nuestro medio) contrastándolo con otros procedimientos que se han venido realizando, por su utilidad y sus características (3), siendo muy prometedores los manejos desde la elección correcta de los pacientes.

Para una mejor comprensión de las intervenciones realizadas en los respectivos Artículos de Investigación analizados, sobre sus grupos poblacionales [por limitados que estos resulten], se ha dividido los procesos con los que se trató a los pacientes, como sigue:

### A. Selección de Pacientes

Es importante la evaluación inicial de los pacientes, para Ello se prefiere usar el índice de severidad de las quemaduras (ABSI), por sobre el Baux, por ser fácil de calcular y de resultados aceptables en complicaciones y mortalidad; este se usa como Valor Predictivo de Mortalidad y, dada su evaluación, se ha recomendado excluir al sexo, disminuir la calificación de

la edad y aumentar la puntuación de la obesidad, quemaduras por inhalación y perineales, y el valor de las enfermedades preexistentes.

## B. Desbridamiento

Luego, es esencial la valoración del tipo de desbridamiento que se va a utilizar, comúnmente, el cuidado estándar (SOC), utiliza la dermoabrasión, hidrocirugía y el desbridamiento por escisión tangencial, siendo este último el más común de los desbridamientos intervencionistas, realizado por personal calificado, en quirófano y bajo anestesia general, implica traumatismo y pérdida de sangre y calor; eclipsado por ÉI, en los últimos años, ha surgido el Desbridamiento Enzimático o NEXO-BRID® (EDNX), un compuesto de proteínas proteolíticas purificadas con Bromelina (un derivado del tallo de la planta de piña) como ingrediente activo, realizado en los tres primeros días (72 horas) posteriores a la abrasión y que se puede realizar bajo sedación/analgesia, Bloqueo del Plexo o Anestesia Local, elimina escaras de un modo rápido y efectivo, y disminuye la necesidad de cirugía, además de haber resultado muy provechoso en el desbridamiento de quemaduras en manos; estas, a la exposición de flamas, con intención de proteger el rostro, terminan siendo severamente afectadas, así, EDNX es selectivo, rápido, seguro, práctico y permite el buen cumplimiento del paciente. Posteriormente se colocó apósitos temporales, hasta la llegada del complemento externo permanente, en un principio Suprathel® y, posteriormente, una silicona, Vivanomed® o Prontosan® (4).

## C. Elección del Injerto

Respecto al tipo de tejido que se colocará en la zona desbridada, el pionero en autoinjerto fue el Dr. Cicero Parker Meek, creador del Microdermatomo, útil para quemaduras de hasta un 75% de superficie corporal, que permite mayor cobertura y epitelización, su invento ha tenido modificaciones hasta lograr una expansión de tejido de 1:9, altamente eficaz en Gran Quemados (1); olvidado, posteriormente, por el uso de expansores de malla que

lograron la reconstrucción de áreas extensas, conservando el color y la textura, se logra una buena distensión y viabilidad, y se aconseja un masaje mecánico días antes de la reexpansión para aumentar la permeabilidad y vascularización, pero tiene sus limitantes, retarda la epitelización y falla la completa epitelización de tejido, por eso, basados en cinco años de experiencia con el Injerto Meek, se lo prefiere sobre los injertos de malla (3). En aquellos pacientes con Superficie Corporal Quemada mayor al 50% se pueden utilizar el Cultivo Autólogo de Queratinocitos, dada su buena funcionalidad y resultado estético, además disminuye superficie de la herida y el consumo metabólico, estimula la cicatrización y facilita la supervivencia del paciente (5), otros estudios sugieren utilizarlo en un porcentaje total de superficie corporal (TBSA) mayor de 40 % y destacan su eficacia en jóvenes (menores de 50 años), aumentando el número de células epiteliales cultivadas y disminuyendo el número de cirugías necesarias (6), además, al comparar una bicapa de piel autóloga conseguida por ingeniería (BTES), es más eficaz que la lograda sólo por uno de sus componentes, sólo queratinocitos (SITES-K) o sólo fibroblastos (SLTES-F); luego, en un sustituto de piel por ingeniería (ESS), se evidenció reticulaciones, queratinocitos y colágeno con fibroblastos lo que resulta en un cierre extenso y beneficios ante quemadura de espesor total y disminución de la comorbilidad de estos pacientes (7), las ventajas del tejido alogénico es que cortan el tiempo de decisión y recomiendan su uso antes de cumplir los 10 días de haberse producido la lesión, con una superficie corporal quemada mayor a 40% y en pacientes con quemaduras de hasta tercer grado (8); la bioingeniería cutánea reduce el tiempo de hospitalización, disminuye el dolor y produce citoquinas antiinflamatorias y factores de crecimiento que conllevan a una unión dermo-epidérmica (9); el Sustituto de Piel Autoensamblada Autóloga (SASS), usado para sitios donantes escaso, espesor completo y abrasión mayor al 50%, es un sustituto protector ideal para cobertura permanente, limita hipertrofia, es sencillo, disminuye efectos debilitantes, es sencillo, aumenta la tasa de toma de injerto, disminuye la

tasa de infección y dota de funcionalidad, además disminuye la morbilidad y aumenta la calidad de vida de los pacientes (10); cuando se estudió el dispositivo autólogo ReCell® se halló que resultó exitoso en lesiones de espesor parcial, soluciona las intervenciones de manera más temprana, mejora el sitio del donante hay una acelerada regeneración 80:1, resultando en una mayor supervivencia y disminución de la estancia hospitalaria, de la cicatriz hipertrófica, de la duración del dolor y de las complicaciones relacionadas con este último (11); la Suspensión de Piel Autóloga de Células no Cultivadas (CTCN) se puede aplicar en 10 minutos y se evita la aplicación directa de Tripsina (como se hace en la cosecha del CAEC) por sus efectos adversos en la fisiología celular y mejoró la epitelización, regeneración, maduración, rapidez y calidad de tejido, además de disminuir la morbilidad (12); sobre el nuevo método de micropiel con autoinjerto en base húmeda de Vaselina, ayuda a una mayor granulación del injerto, disminuyendo el sangrado y los costes, lográndose sin anestesia general y con mejor calidad de cicatriz, y una mejor apariencia, dirigido a ancianos, quemaduras crónicas y áreas en desarrollo, teniendo en cuenta que toma más tiempo su granulación y hay que estar más pendientes de las infecciones oportunistas, llevados al campo pediátrico, su estética y funcional podrían superar al injerto de malla, con una menor hipertrofia y mayor duración además de su gran posibilidad de expansión (13); cuando se comparó el Aloinjerto de fibroblastos con el Injerto Autólogo Mesh, se halló preferencia al tejido de Ingeniería por la limitación del autoinjerto, el riesgo de dolor, infección, cicatrices y una curación lenta, así, los beneficios del trasplante son: mejor supervivencia, mejora en depósitos de colágeno, remodelación y unión Dermo-Epidérmica, además de disminución de los Fibroblastos y de la contracción de la herida (14); uno de los tratamientos más recientes es el que incluye el uso de Nanofibras Biomiméticas para la reparación de heridas de espesor total, estas permiten una rápida formación de piel funcional, protagonizando la reepitalización con migración de queratinocitos desde el borde de la herida con intervención de factores

como la matriz subyacente, citoquinas y factor de crecimiento, y el sustituto autólogo de piel por ingeniería Tisular (TE) en el espesor completo minimiza contracción (15); hay una gran adherencia entre la dermis y el tejido subcutáneo, para lo que se plantea como una buena solución la escisión tangencial, por ser rápida y de menor daño tisular, aún habiendo temas importantes como la pérdida de sangre y la antibioticoterapia, se considera la terapia sobre la Quemadura Extensa de Grosor Completo (EFTB) practicable y eficaz (16); la lesión, tras una quemadura, independientemente del tipo que esta sea expone al paciente a desarrollar una infección posterior por la barrera comprometida; al principio, los organismos de interés, especialmente en la fase aguda, son las bacterias Gram-positivas de la piel, hecho que se complica si estas son en áreas próximas a glúteos o periné, aún tratados con Dispositivo de Gestión Fecal Flexiseal® tienen mayor riesgo de infección por un patógeno entérico y requieren procesos de revisión, por lo que se necesitan protocolos para áreas complicadas.

Sobre los injertos.

- Cultivo autólogo de Queratinocitos.

Se toma biopsia de piel sana, sin uso de vasoconstrictor, después de un exhaustivo lavado y aclarado, en medida de 8x1 cm, aproximadamente 150 cm<sup>2</sup>, equivalentes a 1% de la Superficie Corporal Total del Paciente; se traslada al Banco de Tejidos y, tras su crecimiento en Piel Dividida, se siembra en el lecho del paciente (hasta entonces cubierto con apósitos) (17,18).

- Autoinjerto.

Se obtiene, previo lavado y enjuagado exhaustivos, por microdermátomo, fragmentos de 5mm, generalmente de miembros inferiores y, en la misma intervención quirúrgica, se aplican en el lecho

cubierto con apósitos; puede requerirse una segunda aplicación después de 90 días (10).

- Aloinjerto.

Se obtiene una muestra de piel desde el muslo de un donante, con los procedimientos antisépticos adecuados, en cortes rectangulares, de aproximadamente 10x20 cm; luego, se les trata con perforaciones y/o somete al Microdermatomo o expansores, según la necesidad de piel del paciente quemado; acto seguido, se aplica sobre la superficie quemada, limpia y cuidada con apósitos, por lo general en sectores cuadrados y anclando sus bordes en superficies más fuertes (19).

- Aloinjerto de Fibroblastos.

Se obtiene la muestra con los procedimientos antisépticos debidos, luego cultivamos la herida y realizamos una prueba de sensibilidad; la cubrimos con Alloskin y hacemos una evaluación de una pequeña área (10x10cm), teniendo un cambio diario de apósitos por 5 días y se evalúa la pigmentación (14).

- Sustituto de Piel por Ingeniería.

Se obtiene, previo lavado y enjuagado exhaustivos, muestra de queratinocitos, se aísla con Tripsina, se disuelve y fija en Cultivo, aíslan los queratinocitos, se aplican en una base de Vaselina y, luego de 5 a 7 días en que propagan in vitro hasta que proliferen y tomen forma del epitelio final (9).

- Sustituto de Piel Autóloga Autoensamblado.

Se realiza la escisión del tejido necrótico, se cubre con Bicapa autoensamblada y se viste la superficie donante con Autoinjerto de Cultivo Epitelial, desbridamos y aplicamos Sustituto de Piel Autóloga

Autoensamblada y lo fijamos con Histoacryl o grapas, seguido de su ferulización (10).

- Suspensión de Piel Autóloga de Células no Cultivadas.

Se cosecha tejido sano y se empapa en Solución Salina con Fosfato, lava con Etanol, desmenuza y separa homogéneamente; realizamos el Análisis de Inmunoabsorción ligado a Enzimas (ELISA) con una degradación, luego es sometido a Estreptavidina-Peroxidasa y cuantificado; el barrido de microscopía electrónica nos dirá qué tan resistente resulta después del secado al aire, la deshidratación y la fijación respectiva; finalmente, haremos un corte de nuestra necesidad, lo incubaremos en Tripsina y lo aplicaremos en la superficie quemada (12).

- Microinjerto.

Se preparó , trasplantó al receptor, cubrió con Silverlon® y, luego de retirar el apósito, se lavó y aplicó Hipoclorito de Sodio; cuando la escara estuvo reducida, aplicaron el aloinjerto y, luego, el microinjerto (13).

- Nanofibras Biomiméticas.

Aíslan células del prepucio y las incuban en Dispasa II, separando así dermis de epidermis, se incuba en Tripsina y se corta dermis en trozos (de 2-3mm), se mantiene en una solución de Tripsina II (0,25%) y Coagulasa I (0,75%) por dos horas, se cultivaron Fibroblastos en “Dulbecco Medio Modificado Eagle” y se subcultivaron por confluencia (70-80%); para el Electrospun, se sembró Fibroblastos o Queratinocitos en “Nanoelectrospun”, se lavó con Solución Salina Tamponada con Fosfato y se fijó en Formaldehído para su análisis bajo el microscopio y posterior inmunotinción; para la proliferación celular, se aclaró con Solución Salina tamponada en Fosfato, se incubó con “Sistema de Ensayo de Materiales 858” por 3 horas, se pipetea y lee las microplacas;

luego se ensambla las Nanofibras y se siembra los Fibroblastos, se cultivan: Dulbecco Medio Modificado Eagle, Suero Bovino Fetal y Penicilina/Estreptomicina, preparando 15 capas; realizan la prueba mecánica a una deformación máxima de 5mm, una deformación constante de 0,5 mm/s, a los 7 y 14 días; se realiza el Ensayo Bioquímico Digerido (Proteinasa K) y Analizado (Total de Colágeno, Glicosaminoglicanos y ADN); estudiamos el Grado de integración del injerto (0-3, de integración) y analizamos su histología, luego de la fijación, con Hematoxilina Eosina (15).

#### D. Otros factores en quirófano

Al analizar los Factores Quirúrgicos y Anestesiológicos sorprendió una fuerte asociación entre los coloides y el fallo de Injerto, no evidenciado (20).

#### E. Curaciones y controles

Luego del anclaje del autoinjerto hay un largo proceso de curaciones y controles, Versajet® es un apósito efectivo para la efectiva eliminación selectiva que preserva dermis sana, además Biobrane® es oportunamente eliminado o sustituido (21). Al evaluar la presión negativa como adyuvante para la Gestión de Quemaduras, se concluyó que esta ayuda a limitar lesión inflamatoria, acelera la integración del sustituto dérmico, mejora la reepitelización del sitio donante y resulta eficaz el apósito integrado (22).

#### F. Sobre la cicatriz

Respecto a la cicatriz, fin supremo del tratamiento; exclusivamente en pacientes pediátricos, dada su susceptibilidad al hipermetabolismo hay una pérdida de masa muscular y densidad ósea, Ello interfiere con la cicatrización; aunque hay pocos casos reportados, una de las complicaciones del Injerto Meek es la Cicatrización Hipertrófica (3); en heridas tratadas con EDNX eliminar la escara en menor tiempo y se encuentra una cicatrización espontánea en una media de 23,3 días (3); en

el trasplante de queratinocitos, una de las complicaciones tardías es la contractura de la cicatriz (6); las cepas celulares cutáneas, obtenidas por biogenética producen cicatrices patológicas (9); la Suspensión de Células de Piel Autóloga (ASCS) tiene mayor incidencia de cicatriz hipertrófica (11); CEA, CTCN y el Autoinjerto de Micropiel mejoran la calidad de su cicatriz (5) (12), el Aloinjerto de Fibroblastos tiene una menor formación de cicatriz (14); En un estudio dirigido al efecto de Dermis Artificial se halla una contracción primaria, inmediata a la cosecha, y una secundaria a la misma .Todos los estudios utilizaron la escala de Vancouver, lo que nos permitió uniformizar los datos.

## II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿El Cultivo Autólogo de Queratinocitos es más eficaz que otros manejos en el tratamiento de Quemaduras?

## III. HIPÓTESIS

- **Hipótesis alterna (Ha):**

El Cultivo Autólogo de Queratinocitos es más más eficaz que otros manejos en el tratamiento de Quemaduras.

- **Hipótesis nula (H0):**

El Cultivo Autólogo de Queratinocitos no es más más eficaz que otros manejos en el tratamiento de Quemaduras.

## IV. OBJETIVOS

### General

- Comparar la eficacia del cultivo autólogo de queratinocitos frente a otros manejos en el tratamiento de Quemaduras.

### Específicos

- Evaluar la eficacia del cultivo autólogo de queratinocitos en investigaciones de alta fiabilidad.
- Evaluar los estándares con que se proyecta la eficacia del cultivo autólogo de queratinocitos.
- Evaluar la seguridad del cultivo autólogo de queratinocitos.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 Diseño de Investigación

**Tipo de estudio:** La presente investigación es una Revisión Sistemática

#### **Poblaciones**

- **Población Diana o Universo:**

Estudios de investigación disponibles en las bases de datos que comparen la eficacia del Cultivo Autólogo de Queratinocitos con otras Terapias de Manejo de Quemaduras.

- **Población de Estudio:**

Estudios de Investigación disponibles en las bases de datos que comparen la eficacia del Cultivo Autólogo de Queratinocitos con otras Terapias de Manejo de Quemaduras y que cumplen con los Criterios de Inclusión y Exclusión.

### 5.2 Criterios de Selección

#### **Criterios de inclusión:**

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- Estudios cuya población haya sufrido Quemaduras.
- Estudios que midan la eficacia del Cultivo Autólogo de Queratinocitos en Terapia de Quemaduras, por calor, flama o contacto.
- Estudios en los que se haya un Manejo Integral de las lesiones, en un Centro o Servicio Especializado en Quemaduras.

- Estudios en los que se haya tratado quemaduras, en el mismo Centro Especializado o importados de un Centro de referencia con menor Grado de Especialización.

**Criterios de exclusión:**

- Estudios con una antigüedad mayor a 5 años, en el momento de búsqueda en las Bases de Datos
- Estudios observacionales (casos y controles y estudios de cohorte), reporte de casos o serie de casos.
- Estudios analítico-transversales
- Resúmenes
- Revisiones narrativas.
- Otros estudios no correspondientes a los diseños incluidos.
- Estudios inconclusos o sin resultados publicados.
- Estudios que hayan atentado contra Principios Bioéticos.

### **5.3 Muestra**

#### **Tipo de Muestreo**

Muestreo no probabilístico.

#### **Unidad de Análisis**

Pacientes con Quemaduras por calor, flama o contacto.

#### **Unidad de Muestreo**

Ensayos clínicos controlados aleatorizados.

#### **Tamaño Muestral**

No aplica

## 5.4 Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Índice	Indicador
<b>Independiente</b>				
Cultivo autólogo de queratinocitos	Categórica Dicotómica	Nominal	Registros clínicos	- Eficaz - No eficaz
<b>Dependientes</b>				
Cicatrización	Numérica Discreta	Razón	POSAS	OBSERVADOR - Enrojecimiento - Flexibilidad - Pigmentación - Grosor - Alivio PACIENTE - Dolor - Escosor - Color - Flexibilidad - Grosor - Alivio
Eritema	Numérica Discreta	Razón	Índice de Eritema	DermaSpectrometer®
Melanina	Numérica Discreta	Razón	Índice de Melanina	
Elasticidad	Numérica Discreta	Razón	Índice de Elasticidad de Piel	Cutometer® - Extensión - Flexibilidad - Elasticidad - Retracción - Visco-elasticidad
<b>Intervinientes</b>				
Técnica de Desbridamiento	Categórica Dicotómica	Nominal	Registros clínicos	- Enzimático - Quirúrgico
Apósitos	Categórica Politómica	Nominal	Registros clínicos	- Versajet® - Biobrane® - Otros
Superficie Corporal Quemada	Numérica Discreta	Razón	Registros clínicos	- Porcentaje
Edad	Numérica Discreta	Razón	Registros clínicos	- > 0 años - < 80 años

## Definición Operacional

### a. Variable de exposición:

Tratamiento, podría ser:

- Cultivo Autólogo de Queratinocitos: Suplemento usado para cubrir permanentemente áreas quemadas
- No Cultivo Autólogo de Queratinocitos: Tratamientos usados en Heridas por Quemadura : Autoinjerto con piel dividida en malla (Gold Estándar de tratamiento), Aloinjerto, Injerto de Fibroblastos, Sustituto de piel por ingeniería, Sustituto de piel autóloga autoensamblable, Suspensión de piel autóloga de células no cultivadas, Microinjerto y Nanofibras Biomiméticas, usados en diferentes Centros Especializados como Tratamiento de elección para quemaduras.

### b. Variables de desenlace:

- Cicatrización: Resultados después de las intervenciones, medidos por la Escala POSAS que contiene una Escala para el Paciente (Valora color, escosor, color, flexibilidad GrosorAlivio) y una para el observador (Valora enrojecimiento, flexibilidad, pigmentación, grosor y alivio).
- Eritema y Melanina : analiza la coloración y pigmentación de la Cicatriz, mediante el DermaSpectrometer®
- Elasticidad: Mediante el Cutometer® valora extensión, plegabilidad, elasticidad, retracción y visco-elasticidad.

c. Variables Intervinientes:

- Técnica de Desbridamiento: Modo en el que retiran el tejido sobrante de un área quemada; para el estudio: Enzimático o Quirúrgico.
- Apósitos: Cobertura del área suplementada (Versajet®, Biobrane® y otros).
- Superficie corporal quemada: Área con lesiones por quemadura, cuantificada en porcentaje.
- Edad: Número de años de los pacientes.

## 5.5 Procedimiento.

- a. Se realizó la búsqueda de estudios. Dos investigadores, de manera independiente, realizaron la búsqueda de artículos, entre el 1 y 7 de Julio del 2020, en tres Bases de Datos (EBSCO, Cochrane Central y Pubmed), utilizando una misma estrategia de búsqueda de artículos:

(“Effective” OR “Effectiveness” OR “Success” OR “Comparative Effectiveness Research”) <b>AND</b> (“Surgery” OR “Surgical Treatment”) <b>AND</b> (“Skin Autograft” OR “Skin Autografting” OR “Autotransplantation”) <b>AND</b> (“Burned” OR “Patient burned” OR “Patient with Burns” OR “Skin Burned” OR “Patient With Burned Skin”)
---

- b. Se aplicó el filtro de publicación de los “Últimos 5 años” en todas las bases de datos y se exportaron los resultados al programa Zotero, para así formar una Base de Datos alrededor de nuestra investigación. Se eliminaron estudios duplicados y ambos investigadores revisaron, independientemente, el título y resumen de cada artículo. Teniendo presentes los criterios de inclusión y exclusión; los estudios relevantes a nuestro propósito fueron seleccionados y buscados como texto completo. Se resolvieron las diferencias con el apoyo de un tercer investigador.
- c. Se extrajeron datos del Artículos seleccionado, de sus Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.
- d. Se resolvieron diferencias por acuerdo entre colaboradores, con ayuda de una Tabla de Extracción de Datos, usando el aplicativo Excel 2019.

- e. se evaluó el riesgo de sesgo, de cada artículo científico, con la herramienta de evaluación de riesgo de la colaboración Cochrane 2011.

SESGO	ITEM
DE SELECCIÓN	Generación de secuencia aleatoria
	Asignación Oculta
DE REALIZACIÓN	Cegamiento de participantes y personal
DE DETECCIÓN	Cegamiento de evaluadores
DE DESGASTE	Manejo de datos de resultado incompleto.
DE NOTIFICACIÓN	Notificación Selectiva

- f. Finalmente, se elaboró el informe teniendo como base los Datos de los Estudios encontrados con la nueva estrategia de búsqueda y los estudios iniciales del presente proyecto con ayuda del Software RevMan 5.4.

## 5.6 Procesamiento y análisis

Se realizó la selección de la información, se contrastaron resultados y, con ayuda de Especialistas, se digitalizaron los datos con mejor aplicabilidad para nuestro objeto en el software Word 2019, según la necesidad del presente informe.

## **5.7 Aspectos éticos**

Para la realización del presente, se tuvo en cuenta el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú y la Declaración de Helsinki (hasta su revisión en 2015) y el Visto Bueno de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego para la realización de esta investigación.

## VI. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS Y SELECCIÓN

Tras la búsqueda en Bases de datos, filtración por antigüedad (no mayor a 5 años), y eliminación de duplicados, se obtuvieron y revisaron 2169 títulos y resúmenes. 4 de Ellos se seleccionaron y revisaron como “Texto completo”. Así, sobresalió 1 artículo que comparaba la eficacia de Células Epiteliales Autólogas Cultivadas (C.E.A.C.) versus Trasplante con autoinjerto de piel dividida en malla (SSG), el mismo cumplía con nuestros criterios de selección establecidos en Flujograma PRISMA (Figura N° 01).

Las características del artículo seleccionado se establecen en el Anexo N° 01. El estudio “Outcome of Burns Treated With Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells: A Prospective Randomized Multicenter Inpatient Comparative Trial”, del año 2016, es un Ensayo Clínico, en fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, con Protocolo de estudio, aprobado por el Comité Central Holandés sobre investigación en Humanos (CCOM): NL19048.000.07, Registro de ensayo clínico NCT00832156, y con Registro de Autoridades en Bases de Datos de ensayos clínicos de la Unión Europea (EudraCT): 2007-004296-19; realizado en 3 Centros Especializados en Quemaduras en Países Bajos: El Hospital de la Cruz Roja de Beverwijk, el Hospital Maastad en Rotterdam y el Hospital Martini en Groningen, en una población de pacientes admitidos entre junio de 2008 y septiembre 2012, exceptuando la selección entre septiembre de 2010 y octubre de 2011 (por reconstrucción de las Instalaciones de Cultivo en Amsterdam) y con una duración de 10 años. De acuerdo a los objetivos de esta investigación, en el estudio mencionado se reporta eficacia del manejo

mediante CEAC y del SSG mediante la evaluación de la Cicatriz (En Zona Dadora, Epitelización y la Escala de puntuación Observador-Paciente - PSOAS), Índice de Eritema y de Melanina, Elasticidad de Piel, Mejoras (enrojecimiento, pigmentación, grosor, alivio y flexibilidad) y Reoperados (Por isuficiencia o rotura de injerto, o formación de hematoma).

Además, se evaluó el riesgo de sesgo al estudio, utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane 2011, analizando las 6 categorías correspondientes en el Anexo N° 02.

## **TOMA DE INJERTO Y COMPLICACIONES**

No se halló diferencias significativas en la toma de injerto ni en la contaminación; más pacientes tuvieron colonización bacteriana después de la Operación (61%, 20 pacientes, n=33) que antes (31%, 11 pacientes, n=36); algunas heridas ya estaban colonizadas (en 10 de 20 pacientes) antes de la Intervención, llevando a una estadía no significativamente más prolongada (51 vs 42 días,  $p=0.278$ ).

Hubo reintervención en un total de nueve pacientes por tener áreas de quemadura más grandes (TBSA promedio 29%), siendo tratados con injertos mallados 1:3; en tres, sólo el área tratada experimentalmente y en uno el área tratada estándar; en otros casos ambas áreas tratadas. La reintervención fue por toma insuficiente, infección bacteriana, rotura del injerto o formación de hematoma.

## **EFICACIA**

### **Calidad de Cicatriz**

Las puntuaciones de los totales del POSAS de Observador fueron significativamente mejores para el CEAC vs SSG a los 3 meses ( $p=0.001$  Wilcoxon), contribuyeron a la diferencia los Ítems Enrojecimiento ( $p=0.011$ ), Flexibilidad ( $p=0.010$ ), Pigmentación ( $p=0.006$ ), Grosor ( $p=0.004$ ) y Alivio ( $p=0.010$ ); y el POSAS de Paciente mostró características similares a los 3 meses ( $p=0.084$  Wilcoxon), gracias a los Ítems de Flexibilidad ( $p=0.076$ ) y Alivio ( $p=0.057$ ).

12 meses después de la Intervención, el puntaje POSAS, para el observador y paciente fueron significativamente mejores para el tratamiento experimental ( $p=0.020$  para el Observador y  $p=0.024$  para el Paciente). El observador calificó mejor los Ítems: Enrojecimiento ( $p=0.008$ ), Flexibilidad ( $p=0.002$ ) y el Grosor ( $p=0.015$ ) a favor del CEAC. Los pacientes se inclinaron a favor del tratamiento con CEAC por los Ítems Escozor ( $p=0.027$ ), Color ( $p=0.048$ ) y Flexibilidad ( $p=0.016$ ). Así, se halla que CEAC vs SSG muestra una mejora del 14-33%

### **Índice de Eritema y Melanina**

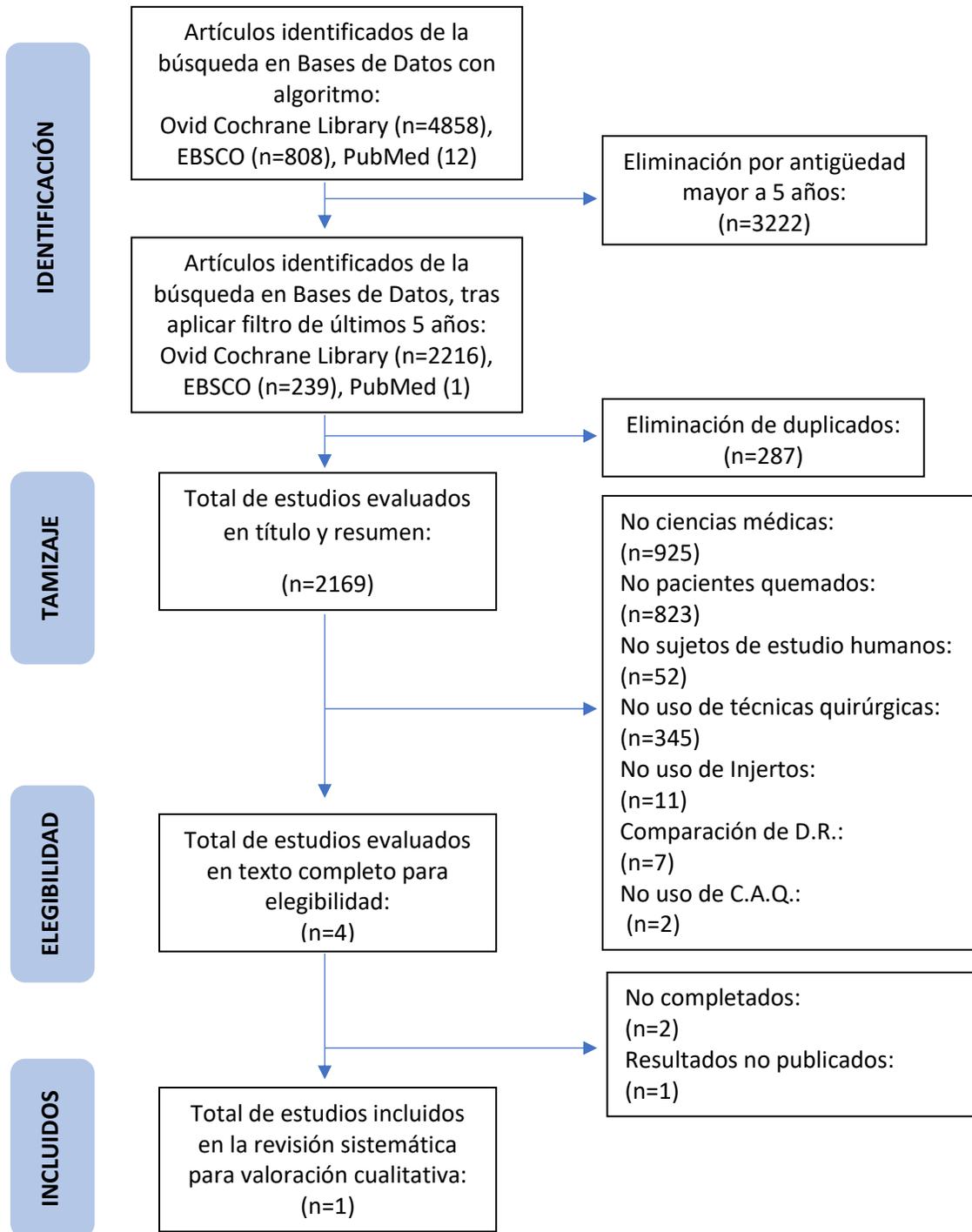
Los resultados, con apoyo de DermaSpectrometer®, muestran resultados más similares a Piel no afectada en CEAC que en SSG a los 12 meses ( $p=0.025$ , t-student para muestras pareadas), pero no a los 3 meses.

El Índice de Melanina se inclina por el CEAC en comparación con el SSG, a los 3 meses ( $p=0.002$ ) y a los 12 meses ( $p=0.011$ ) de seguimiento.

## **Elasticidad de Piel**

Medida con Cutometer®, todos los parámetros fueron mejores (más altos) para las heridas tratadas con CEAC. A los 3 meses después de la Intervención se halló una relación de Elasticidad más alta en el grupo de CEAC en los Ítems Flexibilidad ( $p=0.039$ , f.student para muestras pareadas) y Elasticidad ( $p=0.030$ ) ; las diferencias fueron mayores que a los 12 meses.

**Figura N° 01: Diagrama de flujo PRISMA de la selección de los ensayos clínicos que comparan la eficacia del Cultivo Autólogo de Queratinocitos en el Tratamiento de Quemaduras.**



D.R.: Dispositivos de Recubrimiento

C.A.Q.: Cultivo Autólogo de Queratinocitos

## VII. DISCUSIÓN

En nuestra búsqueda, el estudio con mayor peso científico que encontramos es Outcome of Burns Treated with Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells, Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, que compara el Cultivo Autólogo de Queratinocitos (CEAC) con el Trasplante con Autoinjerto de Piel Dividida en Malla (SSG) (18), tratamiento estándar en nuestros hospitales.

Como lo sugirió González Alaña, en su momento, el Cultivo Autólogo de Queratinocitos es de gran utilidad para los Gran Quemados, dada su poca cantidad de Tejido Donante viable, y las implicancias que se tiene sobre la espera de una Zona Dadora para una nueva toma de piel, dolor e infección en la misma (17).

El estudio presentado da luces sobre la cicatrización de heridas y la calidad de cicatrices de los pacientes con quemaduras. Las CEAC se sembraron en un portador de colágeno aplicado sobre SSG 1:3. Se encontró que las CEAC en combinación con SSG eran una terapia mejorada comparándola con el tratamiento con solo SSG, en valoraciones de su funcionalidad y resultados cosméticos a corto y largo plazo.

Las desventajas en la aplicación de CEAC es el largo tiempo de cultivo, por ello usaron Queratinocitos proliferantes indiferenciados en lugar de Células confluentes completamente diferenciadas, reduciendo el tiempo de cultivo, llegando a transferir a los 13 días después de la biopsia, en comparación a estudios previos sobre Aloinjerto de Fibroblastos (14) o Sustitutos de Piel por Ingeniería (9) en los que se demoran más

de 3 semanas, y ni qué decir de la Suspensión de Piel Autóloga de Células no Cultivadas (12) o las Nanofibras Biomiméticas (15) en los que el tejido obtenido es muy inestable en el Lecho Receptor.

La Biopsia tomada fue de aproximadamente 3x2 cm y el Área experimental a cubrir se limitó a 300cm<sup>2</sup>, teniendo como vehículo para las células la matriz de colágeno MatriDerm®.

El lecho se injertó con las CEAC hacia abajo, teniendo contacto con las Células Epiteliales de la herida.

Hubo una evaluación de la calidad funcional y cosmética de la Cicatriz, con instrumentos validados, a corto y largo plazo.

- A corto plazo (3 meses), el Observador informó mejores puntuaciones POSAS de enrojecimiento, flexibilidad, pigmentación, grosor y alivio, a su vez, el Paciente denotó una mejora en el color, flexibilidad, grosor y alivio; pero ninguna estadísticamente significativa. La medición de la Melanina (usando DermaSpectrometer®) y la Elasticidad (usando Cutometer®) fueron significativamente más comparables con “Piel no afectada” para Áreas con CEAC.
- A largo plazo (12 meses), los puntajes POSAS de Observador y Paciente fueron mejores para el tratamiento con CEAC y los Índices de Melanina y Eritema más comparables con la “Piel no afectada”.

La curación de toda herida por quemadura y su cicatrización difiere entre pacientes, incluso en un mismo paciente se halla diversidad de cicatrización, POSAS permite establecer una diferencia entre dos áreas de cicatriz, por parte del Evaluador (Observador) y del Paciente.

Se logró una mejor pigmentación de heridas por CEAC (por Observador y Paciente) a los 3 y 12 meses de seguimiento, por DermaSpectrometer®, demostrando una viabilidad y amplificación de melanocitos.

La Tasa de Epitelización aumentó en heridas tratadas con CEAC pues habían más células epidérmicas que en las de tratamiento estándar.

Sobre la elasticidad se hallaron los resultados más resaltantes pues sugiere el estímulo de los Queratinocitos sobre otras células y procesos. Además se demostró que los Queratinocitos segregan factores estimuladores de Fibroblastos para producir mediadores de cicatrización de heridas (23); queda la duda si se habría logrado con Queratinocitos alogénicos y no era objetivo del Ensayo Clínico. Quizás este es el punto más álgido, pues según Burnett la mayor insatisfacción se debe a la disminución de la elasticidad, seguida de mayor fragilidad (24)

Se utilizó la expansión 1:3 pues consideraron como máxima para los sitios de atención estándar, aunque sugirieron que las diferencias de las terapias serían más evidentes en una expansión de proporción más alta.

Los costos fueron mayores en el tratamiento con CEAC, no se informa sobre la diferencia, pero se resalta que el componente de mayor costo en el cuidado de quemaduras es la Estancia Hospitalaria, que se concatena con Holmes (11). La mayoría de costes en pacientes con quemaduras se originan 2 años tras la lesión, sin embargo la rehabilitación posterior y terapias reconstructivas siguen teniendo una alta carga económica, valorado por Hop y en la Guía Andaluza (25)

## VIII. CONCLUSIONES

1. CEAC (Cultivo Autólogo de Células Epiteliales: Queratinocitos y Melanocitos, combinado con SSG) tiene mayor eficacia en Cicatrización, Eritema, Melanina y Elasticidad, comparado al SSG (Trasplante con tejido autólogo de piel dividida en malla) en el manejo terapéutico de pacientes con quemaduras.
2. CEAC es de aplicación segura y eficaz pues mejora la calidad funcional y cosmética de cicatrices y reduce el tiempo de curación de heridas.
3. Como habría informado Auxenfans, el cultivo autólogo de queratinocitos es de gran utilidad en pacientes con una superficie corporal quemada mayor al 50%,.

## **IX. RECOMENDACIONES**

1. A pesar de la aplicación de la Estrategia de Búsqueda en estas 3 Bases de Datos, consideramos que una cantidad mayor de Ellas (EMBASE, Web of Science, etc.) podría hallar otros Ensayos Clínicos con los que se pueda contrastar la información aquí recogida, a fin de nuevas Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis con mayor potencial estadístico.
2. Las nuevas investigaciones multicéntricas, podrían incluir más Centros Especializados, con Ello mayor número de pacientes, fortaleciendo así nuestros resultados de investigación.
3. Es necesario un estudio del Costo-Beneficio en el tratamiento con CEAC.
4. La Sociedad Científica debe tomar como referencia estudios de esta magnitud para la Terapéutica Estándar de Pacientes Quemados.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ottomann C, Hartmann B, Branski L, Krohn C. A tribute to Cicero Parker Meek. *Burns*. diciembre de 2015;41(8):1660-3.
2. Mathias E, Srinivas Murthy M. Pediatric Thermal Burns and Treatment: A Review of Progress and Future Prospects. *Medicines (Basel)*. 11 de diciembre de 2017;4(4).
3. Houschyar KS, Tapking C, Nietzsche I, Rein S, Weissenberg K, Chelliah MP, et al. Five Years Experience With Meek Grafting in the Management of Extensive Burns in an Adult Burn Center. *Plast Surg (Oakv)*. febrero de 2019;27(1):44-8.
4. Schulz A, Shoham Y, Rosenberg L, Rothermund I, Perbix W, Christian Fuchs P, 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*. agosto de 2017;38(4):e745-55.
5. 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*. febrero de 2015;41(1):71-9.
6. Kitala D, Klama-Baryła A, Kraut M, Łowicki D, Łabuś W, Glik J, et al. Does the transplantation of keratinocytes really reduce the risk of death? Survival analysis of patients hospitalized at the Dr Stanisław Sakiel Centre for Burns Treatment in 2008-2015. *Adv Clin Exp Med*. enero de 2019;28(1):5-10.
7. Boyce ST, Simpson PS, Rieman MT, Warner PM, Yakuboff KP, Bailey JK, et al. Randomized, Paired-Site Comparison of Autologous Engineered Skin Substitutes and Split-Thickness Skin Graft for Closure of Extensive, Full-Thickness Burns. *J Burn Care Res*. abril de 2017;38(2):61-70.
8. Klama-Baryła A, Kitala D, Łabuś W, Kraut M, Glik J, Nowak M, et al. Autologous and Allogeneic Skin Cell Grafts in the Treatment of Severely Burned Patients: Retrospective Clinical Study. *Transplant Proc*. septiembre de 2018;50(7):2179-87.
9. Lataillade J-J, Magne B, Bey E, Leclerc T, Trouillas M. [Skin engineering for severe burns]. *Transfus Clin Biol*. septiembre de 2017;24(3):245-50.
10. Germain L, Larouche D, Nedelec B, Perreault I, Duranceau L, Bortoluzzi P, et al. Autologous bilayered self-assembled skin substitutes (SASSs) as permanent grafts: a case series of 14 severely burned patients indicating clinical effectiveness. *Eur Cell Mater*. 13 de 2018;36:128-41.

11. Holmes Iv JH, Molnar JA, Carter JE, Hwang J, Cairns BA, King BT, et al. A Comparative Study of the ReCell® Device and Autologous Spit-Thickness Meshed Skin Graft in the Treatment of Acute Burn Injuries. *J Burn Care Res.* 17 de agosto de 2018;39(5):694-702.
12. Yoon C, Lee J, Jeong H, Lee S, Sohn T, Chung S. Rapid preparation of a noncultured skin cell suspension that promotes wound healing. *Cell Tissue Bank.* junio de 2017;18(2):131-41.
13. Rode H, Martinez R, Potgieter D, Adams S, Rogers AD. Experience and outcomes of micrografting for major paediatric burns. *Burns.* agosto de 2017;43(5):1103-10.
14. Moravvej H, Hormozi AK, Hosseini SN, Sorouri R, Mozafari N, Ghazisaidi MR, et al. Comparison of the Application of Allogeneic Fibroblast and Autologous Mesh Grafting With the Conventional Method in the Treatment of Third-Degree Burns. *J Burn Care Res [Internet].* 201600 [citado 2 de abril de 2019];37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e31825aeac1>
15. Mahjour SB, Fu X, Yang X, Fong J, Sefat F, Wang H. Rapid creation of skin substitutes from human skin cells and biomimetic nanofibers for acute full-thickness wound repair. *Burns.* diciembre de 2015;41(8):1764-74.
16. Song G, Jia J, Ma Y, Shi W, Wang F, Li P, et al. Experience and efficacy of surgery for retaining viable subcutaneous tissue in extensive full-thickness burns. *Burns.* febrero de 2016;42(1):71-80.
17. 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. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana.* septiembre de 2012;38(3):257-64.
18. Gardien KLM, Marck RE, Bloemen MCT, Waaijman T, Gibbs S, Ulrich MMW, et al. Outcome of Burns Treated with Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells: A Prospective Randomized Multicenter Inpatient Comparative Trial. *Cell Transplant.* 1 de marzo de 2016;25(3):437-48.
19. Rezaei E, Beiraghi-Toosi A, Ahmadabadi A, Tavousi SH, Alipour Tabrizi A, Fotuhi K, et al. Can Skin Allograft Occasionally Act as a Permanent Coverage in Deep Burns? A Pilot Study. *World J Plast Surg.* enero de 2017;6(1):94-9.
20. Isitt CE, McCloskey KA, Caballo A, Sharma P, Williams A, Leon-Villapalos J, et al. An analysis of surgical and anaesthetic factors affecting skin graft viability in patients admitted to a Burns Intensive Care Unit. *Scars Burn Heal.* diciembre de 2016;2:206-9.

21. Lo CH, Akbarzadeh S, McLean C, Ives A, Paul E, Brown WA, et al. Wound healing after cultured epithelial autografting in patients with massive burn injury: A cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. marzo de 2019;72(3):427-37.
22. Kantak NA, Mistry R, Halvorson EG. A review of negative-pressure wound therapy in the management of burn wounds. *Burns*. diciembre de 2016;42(8):1623-33.
23. Basto CV. Cicatrización: Proceso de reparación tisular, aproximaciones terapéuticas. *12(20):15*.
24. Burnett LN, Carr E, Tapp D, Raffin Bouchal S, Horch JD, Biernaskie J, et al. Patient experiences living with split thickness skin grafts. *Burns*. septiembre de 2014;40(6):1097-105.
25. Junta Andalucía, Guía de Quemados. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC\\_485\\_Quemados\\_Junta\\_Andalucia\\_completa.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_485_Quemados_Junta_Andalucia_completa.pdf)

## XI. ANEXOS

### ANEXO N° 01

#### TABLAS DE EXTRACCIÓN DE DATOS: Características de artículo

Nombre del Estudio		<b>Outcome of Burns Treated With Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells: A Prospective Randomized Multicenter Inpatient Comparative Trial</b>
Autores		K.L.M. Gardien, R.E. Marck, M.C.T. Bloemen
Año de Publicación		2016
Protocolo de estudio		NL19048.000.07
Registro de Ensayo Clínico		NCT00832156
Duración (Seguimiento)		10 años
Tipo de Estudio		Ensayo Clínico (Fase III), Aleatorizado, Multicéntrico, Prospectivo.
N° de Centros de Quemados		3
Pacientes	N° Evaluados	2276
	N° Incluidos	40
	Intervenidos	36
	Edad (Media ± Desviación Estándar)	50 ± 19
	Fallecidos durante estudio y seguimiento	5
Área Superficie Corporal Total (Media ± Desviación Estándar)		24.2 % ± 13
Género		25 (62.5%) Hombres 15 (37.5%) Mujeres
Etiología		36 (90 %) Llamas 2 (5%) Agua Caliente 2 (5%) Aceite Caliente
Tiempo hasta Tratamiento (días después de lesión)		7.1 ± 3.0 (Media ± Desviación Estándar) 2 – 9 (Rango)

*Motivos de No Intervención : Fallecimiento, Lenta división celular, Contaminación Fúngica y Mejoría espontánea*

## EFICACIA

CARACTERÍSTICA				C.E.A.C.	SSG	"p" Significancia	
	POSAS (M ± DE)	Escala de Observador	3 meses (n=33)	<b>Total</b>	<b>18.8 (5.5)</b>	<b>22.8 (7.7)</b>	<b>0.001 w</b>
				Enrojecimiento	4.26 (1.25)	4.91 (1.58)	0.011 w
				Flexibilidad	3.82 (1.63)	4.59 (2.01)	0.010 w
				Pigmentación	3.30 (1.30)	3.73 (1.41)	0.006 w
				Grosor	2.71 (1.55)	3.50 (2.28)	0.004 w
				Alivio	3.20 (1.47)	4.00 (1.92)	0.010 w
			12 meses (n=28)	<b>Total</b>	<b>14,8 (4,9)</b>	<b>18,2 (8,8)</b>	<b>0,020 w</b>
				Enrojecimiento	2.68 (1.22)	3.46 (1.86)	0.008 w
				Flexibilidad	2.16(1.03)	3.13 (1.86)	0.002 w
				Pigmentación	3.25 (1.38)	3.52 (1.69)	0.435 w
				Grosor	2.18 (0.98)	3.04 (2.12)	0.015 w
				Alivio	2.84 (1.42)	3.39 (2.03)	0.291 w
		Escala de Paciente	3 meses (n=31)	<b>Total</b>	<b>20.2 (10.4)</b>	<b>22.1 (10.0)</b>	<b>0.084</b>
				Dolor	1.73 (1.91)	1.38 (0.93)	0.931
				Escosor	2.63 (2.09)	2.53 (2.03)	0.763
				Color	5.12 (2.22)	5.57 (2.19)	0.324
				Flexibilidad	4.21 (2.39)	4.65 (2.40)	0.076
				Grosor	3.12 (2.50)	3.85 (2.76)	0.121
				Alivio	3.48 (2.53)	3.90 (2.68)	0.057

			12 meses (n=28)	<b>Total</b>	<b>14,2 (7,2)</b>	<b>18,4 (10,2)</b>	<b>0,024</b>
				Dolor	1.14 (7.2)	1.32 (1.36)	0.705
				Escosor	1.39 (0.79)	2.07 (1.72)	0.027
				Color	3.82 (2.56)	4.63 (2.75)	0.048
				Flexibilidad	2.46 (1.93)	3.50 (2.55)	0.016
				Grosor	2.55 (1.87)	3.38 (2.52)	0.072
				Alivio	2.89 (2.42)	3.54 (2.65)	0.122
Índice de Eritema (DermaSpectrometer®)			3 meses		7.43	9.16	0.088 <i>t-t</i>
			12 meses		2.25	3.82	0.25 <i>t-t</i>
Índice de Melanina (DermaSpectrometer®)			3 meses		7.47	10.80	0.002 <i>t-t</i>
			12 meses		3.30	5.35	0.11 <i>t-t</i>
Elasticidad de Piel (Cutometer®)			3 meses (n=31)	Extensión	0.576	0.518	0.083
				Flexibilidad	0.574	0.502	0.039
				Elasticidad	0.568	0.496	0.030
				Retracción	0.590	0.539	0.160
				Visco-elasticidad	0.614	0.581	0.457
			12 meses (n=25)	Extensión	0.7.7	0.688	0.665
				Flexibilidad	0.666	0.619	0.323
				Elasticidad	0.682	0.682	0.992
				Retracción	0.618	0.559	0.274
				Visco-elasticidad	0.840	0.725	0.364

C.E.A.C.: Células epiteliales autólogas cultivadas (Queratinocitos y Melanocitos)

SSG: Trasplante con autoinjerto de piel dividida en malla, Tratamiento convencional

POSAS: Se puntúa en una escala del 1 al 10, 1 = Piel normal y 10 = Peor cicatriz imaginable.

M ± DE: Media ± Desviación Estándar.

w: Test de Wilcoxon, asociación no paramétrica Muestras Relacionadas (Cualitativa Dicotómica y Cuantitativa)

*t-t*: T-Student, asociación no paramétrica Muestras Relacionadas (Cualitativa Dicotómica y Cuantitativa)

**ANEXO N° 02**

**TABLA DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO DE**

**“Outcome of Burns Treated With Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells: A Prospective Randomized Multicenter Inpatient Comparative Trial”**

SESGO	ITEM	RIESGO	CITA DE VALOR
DE SELECCIÓN	Generación de secuencia aleatoria	BAJO	<i>Los pacientes fueron anonimizados utilizando códigos que incluyen números consecutivos y la primera letra de la ciudad del hospital en el que fue ingresado.</i>
	Asignación Oculta	BAJO	<i>Para transferir estos códigos al papel de aleatorización dentro del sobre, se utilizó papel carbón.</i>
DE REALIZACIÓN	Cegamiento de participantes y personal	BAJO	<i>Los investigadores clínicos (MB, RM, KG) hicieron los sobres de aleatorización, incluyeron a los pacientes y ayudaron durante el procedimiento de aleatorización.</i>
DE DETECCIÓN	Cegamiento de evaluadores	BAJO	<i>[...]este ensayo de observador intrahospitalario proporciona resultados valiosos, limitando el sesgo interpaciente.</i>
DE DESGASTE	Manejo de datos de resultado incompleto.	BAJO	Ver datos en Tabla de Eficacia (Anexo N° 01)
DE NOTIFICACIÓN	Notificación Selectiva	BAJO	<i>El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Central Holandés sobre Investigación en Sujetos Humanos (CCMO) (NL19048.000.07), el comité de ética de los tres hospitales, registrado en Ensayos Clínicos (NCT00832156), y recibió un número Eudract (2007-004296-19)</i>