

Una segunda piel: tratamiento con sustitutos dérmicos

Jorge Alberto Álvarez Longoria, Mariana Flores Ochoa, Rogelio Iván Hernández García, Héctor R. Martínez Menchaca, César Eduardo Escamilla Ocañas y Gerardo Rivera Silva.

Autor para correspondencia

Álvarez-Longoria Jorge Alberto, Departamento de Ciencias Básicas, Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Universidad de Monterrey, Av. Ignacio Morones Prieto 4500 Pte. San Pedro Garza García, N. L., México, C.P. 66238. TEL: 0152 (81) 8215-1446.
Contacto al correo electrónico: jorge.alberto1913@gmail.com

Palabras clave: piel artificial, quemaduras, sustitutos dérmicos.

Keywords: artificial skin, burns, skin substitutes.

Una segunda piel: tratamiento con sustitutos dérmicos

Álvarez-Longoria JA^{ab}, Flores-Ochoa M^a, Hernández-García RI^{ab},
Martínez-Menchaca HR^{ab}, Escamilla-Ocañas CE^{ab}, Rivera-Silva G^{ab}

Resumen

Los sustitutos dérmicos (SD) son un tratamiento eficaz para los procesos que destruyen la piel como las quemaduras que involucran el 60% o más de la superficie corporal total, traumatismos y enfermedades genéticas que involucran heridas crónicas. A diferencia del autoinjerto que depende de la disponibilidad de tejido sano en el paciente, los injertos sustitutos pueden adquirirse de otros humanos, animales o producirse en el laboratorio. Existen sustitutos de piel biológicos y sintéticos. Los primeros son más baratos y abundantes, en cambio los segundos no presentan membrana basal y a pesar de su falta de elementos orgánicos, han demostrado tener cualidades más específicas en el tratamiento de los pacientes. Dentro de los sustitutos para piel más populares están: TranCyte®, Biobrane®, Kollagen®, Matriderm®, Alloderm®, Apligraf®, Dermagraft® e Integra®; siendo este último el más aceptado. Lo que se busca con los sustitutos de piel es el tratamiento óptimo de las heridas cutáneas garantizando su durabilidad, elasticidad, impermeabilidad al agua, disponibilidad y su ausencia de reacción antigénica. Se debe tener en cuenta que hay limitaciones al momento de elegir un sustituto de piel como su costo, disponibilidad, calidad e incluso la capacidad del paciente para admitir la prótesis. El avance biotecnológico de estos sustitutos promete mejorar la calidad, así como disminuir el precio de los mismos.

Palabras clave: piel artificial, quemaduras, sustitutos dérmicos.

A second skin: Skin replacement treatment

Abstract

Skin substitutes (SS) constitute an effective treatment in situations in which skin is destroyed, such as skin burns that compromise more than 60% of total body surface, traumatic injuries and genetic diseases that can damage the skin resulting in chronic wounds. In contrast with skin autografts, that require a certain amount of the patient's healthy tissue to be available, skin substitute grafts can be obtained from other human beings, animals or be created in a laboratory. Biological and synthetic skin substitutes are available. The first ones are more economically accessible and abundant, none the less synthetic substitutes have shown to have more specific qualities in patient treatment, in spite of lacking organic elements and basement membrane. Between the most popular skin substitutes available we can find: TranCyte®, Biobrane®, Kollagen®, Matriderm®, Alloderm®, Apligraf®, Dermagraft® and Integra®, being this last one the most widely accepted. Ideally, a skin substitute should be durable, elastic, non-permeable to water, available and non-antigenic, resulting in optimal treatment of the patient with skin injuries. Limitations must be taken into account when choosing a skin substitute, such as cost, availability, quality and patient's predicted acceptance of the graft. Biotechnological advances of these substitutes are encouraging, resulting in quality improvement and lowering the economic burden of the cost.

Key words: artificial skin, burns, skin substitutes.

a. Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey.

b. Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Universidad de Monterrey.

Autor para correspondencia: Álvarez-Longoria Jorge Alberto. Departamento de Ciencias Básicas, Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Universidad de Monterrey. Av. Ignacio Morones Prieto 4500 Pte. San Pedro Garza García, N. L., México, C.P. 66238. TEL: 0152 (81) 8215-1446. Contacto al correo electrónico: jorge.alberto1913@gmail.com

Álvarez-Longoria JA, Flores-Ochoa M, Hernández-García RI, Martínez-Menchaca HR, Escamilla-Ocañas CE, Rivera-Silva G. Una segunda piel: tratamiento con sustitutos dérmicos. *Rev Med MD*. 2012;4(1):37-41.

Introducción

En los últimos años, los sustitutos de piel han alcanzado un gran desarrollo y en la actualidad se cuenta con más de ocho de estos prototipos disponibles en el mercado.¹ El primer diseño reportado de piel artificial fue realizado por Yannas y Burke, quienes en la década de 1970, iniciaron con la ardua investigación y experimentación de la piel sintética. Burke rediseñó la forma de tratar las quemaduras, al extirpar el tejido dañado en lugar de dejarlo en el paciente; esto llevó a la elaboración de una piel sintética llamada *Integra Dermal Regeneration Template* (Integra®), la cual se considera como el método precursor de ingeniería tisular para generación de piel artificial.² Desde entonces se han creado nuevos prototipos que se han difundido y han demostrado mejorar la calidad de vida de pacientes con enfermedades genéticas relacionadas con la piel y principalmente con el tratamiento de quemaduras de tercer grado o que superan el 50% de la superficie corporal total (SCT).^{1,2,3}

Piel

La piel es la primera línea de defensa del cuerpo humano, además de ser el órgano más largo del cuerpo con una superficie de 1.5-2 m², constituye el 16% del peso corporal; y cumple con funciones importantes como regulación de la temperatura corporal, barrera de protección, reducir el daño de la radiación ultravioleta, actuar como órgano sensitivo y prevenir pérdida de líquidos; excreta sudor y sebo por sus diferentes glándulas e incluso absorbe la radiación ultravioleta mientras sintetiza vitamina D.⁴

La piel está constituida por dos capas: 1. La epidermis, la cual se compone de epitelio plano estratificado queratinizado y se encuentra en contacto con el medio ambiente; 2. La dermis constituye tejido conectivo denso, irregular y colagenoso; la hipodermis puede, o no ser considerada parte de la piel, y se constituye por un tejido conectivo laxo con cantidades variables de grasa. Esta capa es más profunda que las dos anteriores.

Las células que se encuentran en la piel son:

Queratinocitos: Estas células son las más abundantes de la piel y se encargan de darle la dureza a la piel por medio del colágeno, van muriendo con forme suben a la capa más superficial del epitelio estratificado, para acabar como "escamas".

Células de Langerhans: Estas células, no son tan numerosas, sin embargo son parte del sistema fagocítico mononuclear y son de gran importancia para el sistema inmunológico.

Células de Merkel: Estas células que se encuentran entre los queratinocitos, se acompañan de fibras nerviosas y se dedican a la mecanorrecepción.

En la piel se encuentran los folículos pilosos de donde crece el vello y el cabello; por último las glándulas que se encuentran en la piel producen excreciones sudoríparas o sebáceas.⁵

Autoinjertos de piel

El uso de autoinjertos de otras partes sanas de la piel es el tratamiento más utilizado para sustituir la piel perdida, lo cual

es de gran utilidad en quemaduras de menos del 40% de la SCT. En los casos de quemaduras con el 60% o más de la SCT, se utilizan injertos de donadores. Aunque con la aplicación de este método se conduce a la recuperación de toda la superficie perdida, el tiempo de espera por el paciente puede provocar algunos inconvenientes como dolor, infecciones, cicatrices que producen compromiso funcional y deformidades, entre otros.^{6,7}

Sustitutos de piel

Los sustitutos de piel son un grupo de materiales con los cuales se cubren heridas dérmicas para suplir las funciones de la piel, y dependiendo tanto del material como la duración de los mismos, se clasifican en dos tipos: biológicos o sintéticos con dos subdivisiones, temporales o permanentes (Cuadro 1 y Figura 1).³

Sustitutos de piel temporales biológicos

Este tipo de sustituto tiene la ventaja de ser abundante, accesible económicamente y poseer una matriz extracelular natural que permite una mejor reepitelización por la presencia de la membrana basal. Entre los cuales destacan:

Membrana amniótica

Este sustituto biológico ha sido utilizado como cobertura temporal en quemaduras de espesor parcial, así como quemaduras recientemente extirpadas. Se han visto mejores resultados comparándola con aloinjertos, a pesar de que éstos se caracterizan por su fragilidad y ausencia de vascularización. Tiene bajo costo en su almacenamiento y preparación, es por eso que se utiliza principalmente en países con economías emergentes, donde el acceso a otros sustitutos de piel es limitado. El injerto tiene que ser renovado cada dos días. Puede ser utilizado inmediatamente o ser congelado a una temperatura de -80°C en combinación con hipoclorito de sodio. Un aspecto a considerar es su riesgo de transmisión de enfermedades, por eso es preferible obtener el amnios de placentas previamente seleccionadas y donantes monitoreados.⁸ Algunos métodos de conservación incluyen criopreservación en nitrógeno líquido, preservación en nitrato de plata y en láminas con radiación gamma. Dentro de sus ventajas reduce la pérdida de proteínas y electrolitos, y acelera la cicatrización.^{3,8}

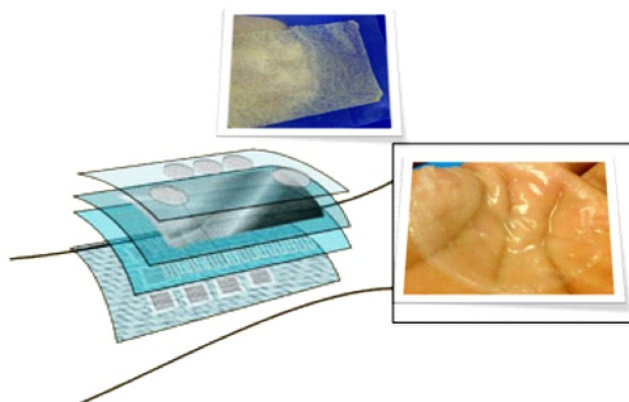


Figura 1. Representación de piel artificial

Cuadro 1. Composición de los sustitutos de la piel

Tipo 1: Materiales sustitutos temporales
Biológicos

Materiales de una sola capa. Piel de patata, membrana amniótica.

Injertos de piel. Aloinjertos y xenoinjertos

Sintéticos

Materiales de una sola capa. Lámina de polímero sintético, spray o espuma de polímeros.

Materiales de bioingeniería de capa doble. TransCyte®

Plantilla a base de silicón. Biobrane®

Tipo 2: Materiales sustitutos permanentes
Biológicos

Sustitutos epidérmicos. Cultivos epiteliales para autoinjertos. Apligraf®

Sustitutos dérmicos. Capa de colágeno bovino (Kollagen®), capa de colágeno porcino, matriz dérmica bovina (Matriderm®) y matriz dérmica humana (Alloderm®)

Sintéticos

Plantilla a base de regeneración dérmica. Integra®

Matriz dérmica en base a fibroblastos neonatales. Dermagraft®

Fuente: Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. Halim AS, Khoo TL, Shah JM. .

Xenoinjertos

Como su nombre lo indica, su producción es a base de piel de animales. El primer xenoinjerto temporal reportado se remonta a 1500 a.C., utilizando tejido de ranas. Actualmente, el más utilizado es el de porcino. Una desventaja de este tipo de sustituto es la incompatibilidad genética e inmunológica que puede provocar un rechazo, el cual es atribuido a los linfocitos T CD4+ y a los macrófagos, los cuales activan las sintasas de óxido nítrico (NOS) que producen el óxido nítrico que destruye las células que rodean al injerto.^{3,9}

Aloinjertos cadavéricos

La piel de cadáver es aplicada como un injerto de espesor grueso, que se ha utilizado como un método temporal para cerrar heridas. Dependiendo de los métodos para procesarla y almacenarla, hay dos tipos de aloinjertos cadavéricos: criopreservado y preservado con glicerol. Su ventaja es que logra sellar la herida optimizando el sistema inmunológico del paciente. Su obtención es de un cadáver con no más de 18 horas postmortem, una vez que el injerto se adhiere a la piel, puede ser revascularizado por medio de inoculación. Este injerto proporciona factores de crecimiento y citocinas esenciales para provocar quimiotaxis y proliferación en el lecho de la herida. Una desventaja es que las células de Langerhans siguen activas, por lo tanto el aloinjerto puede ser rechazado en siete o catorce días.¹⁰

Sustitutos de piel temporales sintéticos

Se caracterizan por formarse de moléculas no biológicas o polímeros no presentes en la piel normal, con la finalidad de

durar al menos tres semanas para permitir el cubrimiento por células epiteliales, así como el crecimiento de fibroblastos y vasos sanguíneos; además de evitar desencadenar una respuesta inmune.³

TransCyte®. Es un sustituto de piel temporal, derivado de fibroblastos que consiste en una membrana polimérica y células neonatales de fibroblastos cultivadas bajo condiciones asépticas *in vitro* en una malla de nylon. Antes del crecimiento de la célula, la malla es cubierta con colágena dérmica de porcino y unida a una membrana de silicón y así esta membrana brinda una epidermis sintética al momento de aplicarse. Mientras los fibroblastos proliferan con la malla de nylon, secretan colágena dérmica humana, proteínas de la matriz y factores de crecimiento. La piel sustituta brinda una barrera protectora temporal; este sustituto tiene la ventaja que es transparente, permitiendo un monitoreo visualmente directo al lecho de la herida.¹¹

Biobrane®. Es un sustituto de piel sintética temporal, compuesto de un tejido de nylon resistente unido mecánicamente a una capa ultradelgada de goma de silicón. Ambas capas poseen péptidos de colágena derivados de piel de cerdo, que promueven la adherencia a la dermis. Su elasticidad permite su aplicación a heridas irregulares y su transparencia contribuye a un mejor monitoreo de la herida subcutánea. Su permanencia en la piel no debe exceder las dos semanas, de lo contrario existe la posibilidad de que los fibroblastos se entrelacen con la malla.^{3,12}

Sustitutos de piel permanentes biológicos

Al ser de la misma naturaleza de las pieles sustitutas biológicas temporales, la piel sustituta biológica permanente posee las mismas cualidades; sin embargo, ésta es capaz de perdurar durante toda la vida del paciente. Los sustitutos biológicos permanentes se dividen en dérmicos (Kollagen®, Matriderm® y Alloderm®) y epidérmicos (Apligraf®).

Apligraf®. Está compuesto de fibroblastos neonatales que son colocados en una matriz de colágeno bovino tipo I, con el tiempo el componente dérmico se cubre de queratinocitos neonatales que crecen en una capa y posteriormente se estratifican. Por ello, Apligraf®, suministra estos tipos celulares a la herida, pudiendo regenerar la capa epidérmica de la piel.^{3,13}

Matriderm®. Es una matriz extracelular de colágeno bovino con elastina; es utilizado para el tratamiento de heridas profundas de la dermis. Gracias a la elastina que contiene es idóneo para mantener su elasticidad y estabilidad. Mientras el tejido humano va creciendo, Matriderm® se reabsorbe y desaparece, permitiendo el crecimiento de la nueva dermis.^{3,14}

Alloderm®. Mediante el procesamiento de piel cadavérica se fabrica el tejido blando, esto da lugar a una dermis libre de células responsables de la respuesta antigénica en los aloinjertos. Finalmente se procesa esta piel, reduciéndola a una membrana basal y una matriz dérmica de colágena donde la nueva piel humana se puede regenerar.¹⁵

Sustitutos permanentes sintéticos

Al igual que las pieles sustitutas sintéticas temporales, las pieles sustitutas sintéticas permanentes se caracterizan por

formarse de moléculas no biológicas o polímeros no presentes en la piel normal, pero se diferencian en el tiempo que pueden aplicarse sobre la piel del paciente.

Integra®. Es una plantilla de regeneración dérmica, la cual consiste en colágena bovina, condroitin-6-fosfato y una membrana de silicona. Este producto es utilizado en heridas o defectos parcialmente profundos. Mientras la dermis del paciente se integra con el colágeno bovino, se va formando nueva piel, y cuando es satisfactoria la regeneración, se retira la capa de silicón. Después una pequeña capa de injerto propio se adhiere a la dermis regenerada.^{3,16}

Dermagraft®. Es un sustituto dérmico derivado del cultivo de fibroblastos humanos neonatales. Lograron crear una matriz sintética la cual permanece sobre una malla bioabsorbible, después de que la malla se reabsorbe (un mes), se coloca un autoinjerto para la recuperación completa.¹⁷

Aplicación clínica

Con el propósito de cerrar lo más rápido y eficazmente la herida, el sustituto de piel tiene que adherirse a la base, ser durable y lo suficientemente elástico para tolerar deformaciones; evitar la pérdida de agua, proveer una barrera contra microorganismos, tener una rápida disponibilidad y no presentar antígenos que desencadenen una reacción inmune (Figura 2). La principal área de enfoque de la piel artificial o sintética es el tratamiento de quemaduras, lesiones en pacientes diabéticos, asimismo para algunas enfermedades genéticas como la epidermólisis bullosa, entre otros. Por lo que para estos pacientes con la piel generada de manera artificial o sintética representa una ayuda biotecnológica para recibir un tratamiento más adecuado.⁷

Limitaciones

En países como México, la principal limitación de la piel sustituta es su costo elevado que restringe su acceso a muchos pacientes. Otra limitante es el método de elaboración tisular, ya que el paciente necesita un injerto inmediatamente y el cultivo celular requiere de al menos 20 días para su producción. También, se deben considerar las limitaciones tecnológicas para la producción de los diferentes materiales y satisfacer las demandas o requerimientos locales. Además de

lo mencionado previamente, los injertos dependen muchas veces de la experiencia y capacidad de los centros médicos locales de cada comunidad para realizar los procedimientos quirúrgicos necesarios. Finalmente, está la respuesta del propio cuerpo del paciente para aceptar el injerto, ya que en algunos se producirá rechazo del mismo.

Conclusión

En el tratamiento de las lesiones dérmicas, ya sean superficiales o profundas, los sustitutos de piel tienen un rol muy importante y, aunque, hoy en día no hay un sustituto ideal que cubra todas las cualidades necesarias para cumplir las funciones de la piel, los avances biotecnológicos permiten que este procedimiento médico sea cada vez más preciso. La investigación es fundamental en el desarrollo de nuevos sustitutos de piel que puedan cumplir todas las expectativas, sean biológicos o sintéticos, permanentes o temporales, por lo que en un futuro muy cercano, los sustitutos dérmicos serán un elemento valioso en la terapia dérmica generalizada.

Referencias bibliográficas

- Mirastschijsk U, Bugdahl R, Rollman O, Johansson BR, Ågran MS. Epithelial regeneration from bioengineered skin explants in culture. *Br J Dermatol*. 2006;154(1):42-49.
- Chester DL, Papini RPG. Skin and skin substitutes in burn management. *Trauma* 2004;87-99.
- Halim AS, Khoo TL, Shah JM. Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian J Plast Surg* 2010;43:23-28.
- Mescher A. Skin. In: *Basic Histology*. 12a. edición. United States of America. McGrawHill, 2010:316-324.
- Gartner L. Sistema tegumentario. In: *Texto Atlas de Histología*. 3era. edición. México. McGrawHill, 2008. 328-334.
- Cuenca-Pardo J, Álvarez-Díaz C. Tratamiento de quemaduras masivas con autoinjertos mallas y aloinjertos de epidermis humana cultivada in vitro. Reporte de un caso. *Cirugía Plástica* 1999;9(2):78-82.
- Schulz IIIJT, Tompkins RG and Burke JF. Artificial Skin. *Annu Rev Med*. 2000;51:231-244.
- Sheridan RL, Moreno C. Skin substitutes in burns. *Burns*. 2001;27(1):92.
- Holán V, Pindjácová J, Zajícová A, Krulová M, Zelezná B, Matousek P, et al. The activity of inducible nitric oxide synthase in rejected skin xenografts is selectively inhibited by a factor produced by grafted cells. *Xenotransplantation*. 2005;12(3):227-234.
- Hansbrough JF, Mozingo DW, Kealey GP et al. Clinical trials of a biosynthetic temporary skin replacement, Dermagraft- Transitional Covering, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil*. 1997;18:43-51.
- TransCyte. Advanced Biohealing. <http://www.transcyte.com> (2010, accessed 5 December 2011).
- Whitaker IS, Prowse S and Potokar TS. A critical evaluation of the use of Biobrane as a biologic skin substitute: a versatile tool for the plastic and reconstructive surgeon. *Ann Plast Surg*. 2008;60(3):333-337.
- Zaulyanov L. and Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf ®) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clin Interv Aging*. 2007;2(1):93-98.
- Atherton DD, Tang R, Jones I and Jawad M. Early excision and application of matrigel with simultaneous autologous skin grafting in facial burns. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(2):60e-61e.
- M. Implants, Soft Tissue, AlloDerm. Online Referencing <http://emedicine.medscape.com/article/879007-overview> (2011).
- Fette A. Integra artificial skin in use for full-thickness burn surgery: benefits or harms on patient outcome. *Technol Health Care*. 2005;13(6):463-468.
- Marston WA and Hanft J, Norwood P and Pollak R. The Efficacy and Safety of Dermagraft in Improving the Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes care*. 2003;26(6):1701-1705.
- Natsuka K, Daisuke S, Goto M, Homma E, Goto-Ohguchi Y, Aoyagi S, et al. Response of Intractable Skin Ulcers in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Patients to an Allogeneic Cultured Dermal Substitute. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:165-169.
- Vargas R. Vigilancia epidemiológica de las quemaduras. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica; 2009. 26:1-3.
- Coto-Segura P, García E, García V, Fueyo-Casado A, Vázquez-López F, Pérez-Oliva N, et al. Letter: efficacy of a self-made artificial skin in the treatment of chronic ulcers. *Dermatol Sur* 2007;33(3):392-394.

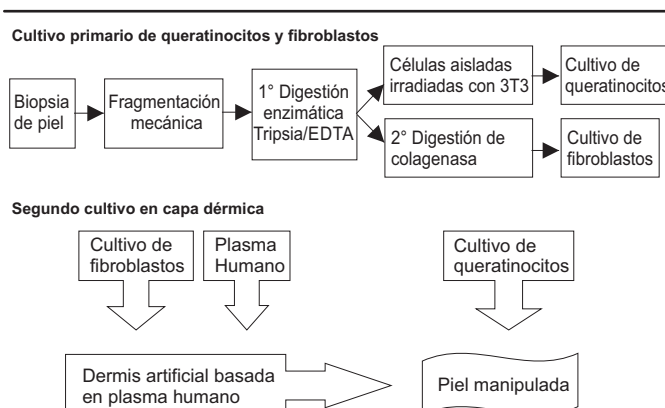


Figura 2. Procedimientos del cultivo celular