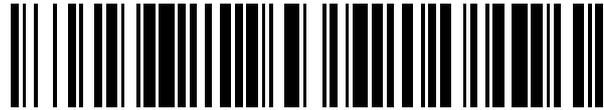


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 672**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61L 15/38 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03717507 .2**

96 Fecha de presentación: **21.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1539225**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Aparato y procedimientos para su uso en escarotomía enzimática en síndrome de compartimento inducido por quemaduras**

30 Prioridad:

23.04.2002 US 374499 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

27.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

27.12.2012

73 Titular/es:

MEDIWOUND, LTD. (100.0%)

42 HAYARKON STREET

YAVNE 81227, IL

72 Inventor/es:

ROSENBERG, LIOR

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 393 672 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato y procedimientos para su uso en escarotomía enzimática en síndrome de compartimento inducido por quemaduras.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un aparato para su uso en la prevención y tratamiento de síndrome de compartimento inducido por quemaduras, y a medios de aplicación específicamente diseñados para la rápida y eficiente utilización de composiciones enzimáticas a la extremidad afectada, u otra parte del cuerpo de una víctima de quemaduras, además de a usos de estas composiciones conjuntamente con los medios de aplicación.

Antecedentes de la invención

- 10 Un riesgo importante en las quemaduras circunferenciales profundas y su escara rígida característica es el desarrollo del síndrome de compartimento inducido por quemaduras (SCIQ) ^(1,2). El síndrome de compartimento (SC) se define como una afección en la que la elevada presión en un espacio anatómico confinado afecta adversamente la circulación y amenaza la función y viabilidad de los tejidos en su interior ⁽³⁾. Esta afección requiere atención urgente y resolución, algunas veces como componente de la resucitación primaria de una víctima de quemaduras.

- 15 La presión se desarrolla en el síndrome de compartimento como resultado de la acumulación de líquido extravascular o extracelular dentro de un espacio confinado definido por límites no distensibles que empieza a desarrollarse inmediatamente después de que se produzca la lesión por quemadura del tejido. A medida que aumenta la presión dentro del compartimento, supera progresivamente las presiones de cierre de vasos linfáticos, venas y vénulas, capilares y vasos arteriales, causando su colapso y flujo de obstrucción ⁽⁴⁾. La presión del cierre capilar de 30 mm de Hg es la presión umbral aceptada para definir un síndrome de compartimento clínicamente significativo, que requiere intervención terapéutica urgente ^(5,6). El SCIQ detiene el aporte de sangre local al tejido con la isquemia y necrosis resultante. La presión cada vez mayor puede producir necrosis por presión adicional al presionar estructuras sensibles (tales como nervios y músculos). Las manos y los pies llenos de estructuras neuromusculares próximas a la piel son las áreas del cuerpo más vulnerables, pero eventualmente incluso áreas
20 tales como el cuello, pecho y abdomen se comprimirán dentro de la escara apretada dura como una armadura que interfiere con funciones vitales tales como el drenaje venoso y la respiración.

- El presente tratamiento de referencia (SOC) para quemaduras circunferenciales profundas es una escarotomía de emergencia quirúrgica tan pronto como sea posible que implica realizar incisiones profundas a través de la escara no elástica de los bordes de la piel intacta hacia los tejidos sanos, aliviándose de ese modo la presión cada vez
30 mayor. Este procedimiento quirúrgico es difícil, requiere un cirujano experto, específicamente cualificado y experimentado y ciertos centros quirúrgicos para efectuar la escarotomía que puede implicar complicaciones agudas tales como hemorragia. Este procedimiento quirúrgico puede producir lesión de tejido irreversible y mal desenlace. Un retraso en aliviar el SCIQ (medido algunas veces en un retardo tan corto como de algunas horas) producirá una lesión permanente a estructuras delicadas tales como los nervios y los músculos y amplia propagación de la necrosis de tejidos. Podrían haberse conseguido mejores resultados a largo plazo en muchos casos si el SCIQ
35 pudiera haberse resuelto antes y por un procedimiento simple que no requiriera experiencia. Otro tratamiento opcional teórico para quemaduras circunferenciales profundas es la descompresión del SCIQ por desbridamiento enzimático, que ha sido propuesto en el pasado, pero no se ha informado de prueba de viabilidad de este concepto ^(7,8).

- 40 Se ha centrado atención considerable en el uso de enzimas proteolíticas y otros productos químicos para efectuar el desbridamiento temprano de tejido desvitalizado, resultante de quemaduras. Agentes químicos, tales como ácido tánico, ácido salicílico y ácido pirúvico, no han conducido a desbridamiento satisfactorio, ya que se encontró que estos agentes químicos producían más lesión al tejido ya lesionado.

- Se ha encontrado que los extractos derivados del tallo de la planta de piña (*Ananas comosus*) eliminan selectivamente y eficazmente tejido desvitalizado. Tales extractos, también llamados bromelaína, contienen diversas enzimas proteolíticas e hidrolíticas. La patente de EE.UU. n° 4.197.291 desvela un producto de enzima obtenido a partir de bromelaína que puede desbridar tejido desvitalizado de un huésped mamífero que comprende una proteína soluble en agua que está libre de actividad caseinolítica y tiene un punto isoeléctrico pico de aproximadamente 6. Un procedimiento para el desbridamiento de tejido desvitalizado usando este producto de enzima se desvela en la
45 patente de EE.UU. n° 4.226.854. La patente de EE.UU. n° 4.329.430 desvela adicionalmente mezclas proteolíticas de enzima derivadas de bromelaína útiles para diseccionar y digerir tejido desvitalizado. La mezcla proteolítica contiene escarasa, un material proteináceo soluble en agua, libre de actividad caseinolítica. Su punto isoeléctrico pico es aproximadamente 6 y comprende al menos dos subunidades, cada uno de las cuales tiene un peso molecular de aproximadamente 14,3 a 15 kDa. Componentes adicionales de la mezcla tienen un peso molecular de aproximadamente 30 a 50 kDa. La patente de EE.UU. n° 5.830.739 describe procedimientos de aislamiento de escarasa de bromelaína, que dan una preparación enzimática que puede desbridar tejido desvitalizado, pero no tiene ni actividad proteolítica contra hemoglobina desnaturalizada, gelatina o caseína ni actividad hidrolítica contra ácido hialurónico o sulfato de dermatano.
55

La patente de EE.UU. n° 5.106.621 desvela cisteína proteinasas purificadas derivadas de material de planta de piña que tienen un peso molecular de aproximadamente 25 kDa y que presentan actividad hacia un sustrato de cumarilamida. Particularmente, la patente de EE.UU. n° 5.106.621 se refiere a la cisteína proteinasa ananaína y comosaína, que presentan características fisicoquímicas diferentes distintas de bromelaína. Una proteasa activada por tiol purificada, llamada α -bromelaína, se desvela en la patente de EE.UU. n° 5.387.517, y se muestra que tiene actividad de desbridamiento. Además, la bromelaína contiene una ácido fosfatasa y una peroxidasa y puede contener actividad de amilasa y celulasa. La patente de EE.UU. n° 6.335.427 enseña la purificación de una proteína de 25 kDa de bromelaína, se ha encontrado que la proteína tiene actividad anticancerígena.

El documento EP 0296787 desvela apósitos adhesivos absorbentes para su uso en el tratamiento de heridas de tipo úlcera o quemadura en los que hay exudados de heridas significativos. Específicamente, el documento EP 296787 se refiere a un apósito hecho en forma de una construcción de tipo sándwich de tres capas que tiene una película oclusiva como capa externa, una capa absorbente de fibras como capa intermedia y un adhesivo de pegado en húmedo como capa orientada hacia la herida interna. El apósito adhesivo puede contener opcionalmente una enzima de desbridamiento sobre esa parte de la superficie adhesiva externa que contrae la herida.

El documento EP 0194647 desvela una cinta de desbridamiento hecha de una cinta adhesiva quirúrgica oclusiva o semi-oclusiva, de no gel, no bioerosionable que contiene sobre la superficie de masa adhesiva de dicha cinta adhesiva quirúrgica una enzima de desbridamiento (tanto una enzima proteolítica como no proteolítica útil para el desbridamiento de tejido de escaras y necrótico) en forma de polvo seco.

Ninguna de las patentes anteriores desvela un procedimiento eficaz o medio para escarotomía enzimática en síndrome de compartimento inducido por quemaduras de una extremidad quemada. Hay una necesidad sin satisfacer de medios de aplicación y procedimientos apropiados para la escarotomía rápida y eficiente usando agentes de escarotomía enzimática sobre la superficie del área de la piel quemada tal como una extremidad afectada u otras áreas del cuerpo de una víctima de quemaduras.

Resumen de la invención

La presente invención está relacionada con un aparato y procedimientos para aliviar síndrome de compartimento inducido por quemaduras (SCIQ) por escarotomía no quirúrgica usando agentes de escarotomía enzimática aplicados sobre la superficie de una extremidad quemada.

La escarotomía no quirúrgica alcanzada usando el aparato de la presente invención proporciona diversas ventajas importantes sobre la escarotomía quirúrgica convencional. La escarotomía no quirúrgica usando el aparato de la presente invención puede ser realizada por cualquier personal no experto inmediatamente después de que se produzca la lesión, ya que el aparato está listo para uso inmediato. La escarotomía no quirúrgica usando el aparato de la invención puede prevenir o aliviar eficientemente el síndrome de compartimento inducido por quemaduras antes de que se desarrolle la lesión irreversible, y es normalmente mucho más costosa que llevar a la víctima al centro apropiado y cirujano.

La presente invención se basa en parte en las observaciones clínicas e *in vivo* no esperadas de que el síndrome de compartimento inducido por quemaduras de tejido de piel quemada es aliviado después del tratamiento con ciertos agentes de escarotomía enzimática aplicados por el aparato de la presente invención. Según la presente invención, ahora se desvela que los agentes de escarotomía enzimática aplicados por el aparato de la presente invención proporcionan medios seguros, no quirúrgicos, eficaces y rápidos para tratar SCIQ en áreas del cuerpo quemadas. Y, lo que es más importante, en traumatismo de piel quemada, se previene el desarrollo de lesión irreversible tal como SCIQ y mejora el pronóstico a largo plazo para víctimas de quemaduras.

El aparato de la presente invención ofrece medios novedosos para realizar una escarotomía "automática" o enzimática que no depende de la disponibilidad de un cirujano experto y centros quirúrgicos. Estos medios permiten la realización de escarotomía no quirúrgica de las áreas más vulnerables y propensas a SCIQ (manos y pies) inmediatamente después del accidente con quemaduras por cualquier persona con conocimientos de primeros auxilios. La aplicación inmediata del aparato de la presente invención por cualquier persona sin cualificar previene la formación del SCIQ. Estos requisitos previos cruciales dictan características estructurales y funcionales específicas distintas de los procedimientos desvelados en el pasado usando enzimas proteolíticas u otras enzimas para fines de desbridamiento, tales como el procedimiento desvelado en el documento US 4.226.854 en el que el agente de desbridamiento enzimático se aplica primero tras cubrir ese agente con una capa de material que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que puede recubrirse adicionalmente con una lámina flexible de plástico.

El aparato de la presente invención comprende (a) una capa de cobertura flexible, impermeable al agua, generalmente con forma cilíndrica o tubular, teniendo dicha capa de cobertura una superficie interna orientada hacia la extremidad y una superficie externa, teniendo dicha capa de cobertura un extremo abierto que puede cerrarse proximal por el cual se inserta la extremidad quemada y un extremo cerrado distal; y (b) un polvo liofilizado contenido dentro de dicha capa de cobertura, comprendiendo el polvo liofilizado al menos un agente de escarotomía enzimática y excipientes que incluyen al menos un agente potenciador de la viscosidad; en el que el agente potenciador de la viscosidad puede formar una disolución viscosa a partir del polvo liofilizado tras la adición de

medios de hidratación, y en el que dicha capa de cobertura puede retener dicho polvo liofilizado en estrecha proximidad a la extremidad quemada; estando dicho aparato encerrado dentro de un envase cerrado estéril evacuado de humedad. La escarotomía enzimática se inicia después de activar el agente de escarotomía enzimática por cualquier medio de hidratación.

5 El agente de escarotomía enzimática contenido dentro de la capa de cobertura del presente aparato está en forma de polvo liofilizado no activado. Esto permite que el agente de escarotomía enzimática se distribuya fácilmente relativamente homogéneamente sobre la superficie interna de la capa de cobertura. Por tanto, en una realización preferida, la capa de cobertura ya contiene el agente de escarotomía enzimática en su forma de polvo liofilizado antes de uso, estando el polvo liofilizado distribuido en o adyacente a la superficie interna de la capa de cobertura en
10 una cantidad eficaz para tratar SCIQ. En otra realización, una cantidad eficaz del polvo liofilizado está contenida dentro de una capa adsorbente adicional adyacente a la superficie interna de la capa de cobertura. El aparato de la presente invención está encerrado dentro de un envase cerrado estéril con el fin de evitar el contacto del polvo liofilizado con humedad.

15 En otra realización, una cantidad eficaz del polvo liofilizado encerrado dentro de la capa de cobertura se combina con diversos excipientes inmediatamente antes de uso. El agente de escarotomía enzimática se activa *in situ* añadiendo medios de hidratación que se ponen en contacto con la superficie interna de la capa de cobertura. Medios de hidratación preferidos son, por ejemplo, solución salina fisiológica, agua purificada o cualquier otra disolución adecuada. En otra realización más, los medios de hidratación comprenden además un agente de desbridamiento químico para facilitar la escarotomía enzimática. Tales agentes de desbridamiento químico incluyen, por ejemplo,
20 ácido acético, ácido pirúvico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido benzoico o ácido málico.

Preferentemente, los medios de hidratación para activar los agentes de escarotomía enzimática se usan a 34-38°C. Es posible usar la invención incluso a temperatura ambiente, y el calor de la extremidad encerrada será generalmente suficiente para elevar la temperatura de la disolución hidratante de enzima a aproximadamente 34-38°C. Alternativamente, según otras realizaciones preferidas, los medios de hidratación pueden precalentarse a
25 aproximadamente la temperatura corporal.

Alternativamente y preferentemente, los agentes enzimáticos almacenados en el aparato como polvo liofilizado seco comprenden además excipientes adicionales. Entre estos excipientes es preferible incluir agentes potenciadores de la viscosidad que pueden formar una disolución viscosa a partir del polvo liofilizado tras la adición de los medios de hidratación. La agentes potenciadores de la viscosidad pueden ser, por ejemplo, polímeros sintéticos, polímeros naturales o cualquier combinación de los mismos que sea muy conocida en la técnica.
30

El aparato de la presente invención puede comprender adicionalmente una capa de apósito externa adyacente o unida a la superficie externa de la capa de cobertura. La capa de apósito externa comprende al menos una de una capa de retención de calor, una red elástica o venda compresiva.

35 Según una realización preferida de la invención, los agentes de escarotomía enzimática son enzimas proteolíticas. Las enzimas proteolíticas para su uso conjuntamente con el aparato de la invención pueden derivarse de origen bacteriano, vegetal o animal. En realizaciones preferidas, la enzima está seleccionada del grupo que consiste en: enzimas derivadas de la piña que incluye, pero no se limitan, una bromelaina o debridasa; tripsina; fibrinolisisina o fibrinolisisina-desoxirribonucleasa (tal como el producto conocido por el nombre comercial Elase); enzima H-4 de *Clostridium histolyticum*; colagenasa (tal como el producto conocido por los nombres comerciales Varidase o Senty);
40 enzima de *Bacillus subtilis* sutilaínas; enzimas de *Streptococci* estreptocinasa o estreptodornasa; derivados de papaya que incluyen papaína o papaína-urea (tales como los conocidos por el nombre comercial Accuzyme); y enzimas derivadas de camarón antártico ⁽⁹⁾.

La presente invención se refiere además al aparato desvelado en el presente documento para su uso en aplicar agentes de escarotomía enzimática con el fin de prevenir SCIQ tras traumatismo por quemaduras. Específicamente,
45 una realización de la presente invención se refiere a inducir escarotomía enzimática de una quemadura circunferencial en una extremidad afectada que comprende las etapas de:

(a) encerrar la extremidad con el aparato de la invención, y

(b) activar dicho agente de escarotomía enzimática *in situ* poniendo en contacto dicho agente de escarotomía enzimática con medios de hidratación; induciéndose de ese modo la escarotomía enzimática de dicha quemadura circunferencial.
50

En otra realización, la presente invención se refiere al aparato desvelado en el presente documento para su uso en el tratamiento de síndrome de compartimento inducido por quemaduras en una extremidad quemada que comprende las etapas de:

(a) encerrar la extremidad con el aparato de la invención, y

(b) activar dicho agente de escarotomía enzimática *in situ* poniendo en contacto dicho agente de escarotomía enzimática con medios de hidratación; aliviándose de ese modo el síndrome de compartimento inducido por
55

quemaduras en dicha extremidad quemada.

Según un aspecto de la presente invención, el aparato de la invención comprende una capa de cobertura adecuada para envolver o encerrar un área del cuerpo con una quemadura, tal como una extremidad de una víctima de quemaduras. El aparato de la invención es especialmente útil en el tratamiento de un sujeto que padece quemaduras circunferenciales. El aparato de la invención comprende una capa de cobertura adecuada, comprendiendo dicha capa de cobertura al menos un agente de escarotomía enzimática eficaz en una cantidad eficaz para evitar SCIQ. Según diversas realizaciones de la invención, dicha capa de cobertura es estéril e impermeable al agua, haciendo de ese modo que pueda retener una disolución o suspensión acuosa. Adicionalmente y preferentemente, la capa de cobertura es elástica o flexible de manera que se acomoda por sí misma a los contornos de la extremidad. Más preferentemente, es suficientemente flexible para acomodarse por sí misma a los contornos de la extremidad sin causar fricción o abrasión.

Según una realización actualmente más preferida, la capa de cobertura adecuada está en forma de un apósito flexible, estéril, impermeable al agua similar a una manga, que contiene los agentes de escarotomía enzimática no activados. El apósito similar a una manga puede retener los agentes de escarotomía enzimática en estrecha proximidad al área del cuerpo que encierra. El apósito similar a una manga puede comprender además una cubierta de retención, una red elástica o cualquier otras capas, además de la capa impermeable al agua esencial.

Estas y otras realizaciones serán evidentes de la descripción detallada y los ejemplos que siguen.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** representa esquemáticamente un ejemplo del dispositivo para escarotomía enzimática de un área de extremidad adecuada para la rápida aplicación del tratamiento enzimático a la extremidad de una víctima de quemaduras incluso antes de la hospitalización.

La **Figura 2** es la representación esquemáticamente del dispositivo causante de quemaduras circunferenciales (DCQC).

La **Figura 3** demuestra tres ciclos de calentamiento y enfriamiento que comprenden el procedimiento de aprendizaje.

La **Figura 4** demuestra las temperaturas medidas por las dos sondas de temperatura durante el calentamiento y la estabilización de temperatura en el sistema experimental estudiado.

La **Figura 5** contiene una representación gráfica de las mediciones en el sistema experimental.

La **Figura 6** es una representación gráfica de los promedios de presión como se muestran. Los promedios de presión previa a la quemadura son idénticos en ambos grupos.

La **Figura 7** demuestra las extremidades quemadas del animal experimental anestesiado.

La **Figura 8** demuestra el desbridamiento después de la escarotomía enzimática de la extremidad derecha en comparación con la extremidad izquierda de control.

La **Figura 9** es un primer plano de la quemadura circular desbridada escarotomizada que ilustra la eficacia del desbridamiento con exposición del músculo por la fascia digerida.

La **Figura 10** es un primer plano de la quemadura circular desbridada escarotomizada que ilustra la eficacia del desbridamiento con exposición del músculo por la fascia digerida.

Descripción detallada de la invención

El aparato desvelado en el presente documento es útil en la prevención y el tratamiento de síndrome de compartimento inducido por quemaduras (SCIQ) usando escarotomía no quirúrgica enzimática. El aparato de la presente invención comprende la aplicación de medios para la utilización rápida y eficiente de los agentes de escarotomía enzimática a la extremidad o extremidades afectadas de una víctima de quemaduras. Según los principios de la presente invención, ahora se ha desvelado que la escarotomía enzimática proporciona medios eficaces y rápidos seguros para la prevención y el tratamiento de SCIQ.

El síndrome de compartimento (SC) se define como una afección en la que el aumento de la presión en un espacio anatómico confinado afecta adversamente la circulación y amenaza la función y viabilidad de los tejidos en su interior ⁽³⁾. La presión se desarrolla como resultado de la acumulación de líquido extravascular o extracelular dentro de un espacio confinado definido por límites no distensibles. A medida que aumenta la presión dentro del compartimento, supera progresivamente las presiones de cierre de vasos linfáticos, venas y vénulas, capilares y vasos arteriales, causando su colapso y flujo de obstrucción ⁽⁴⁾. La presión del cierre capilar de 30 mm de Hg es la presión umbral aceptada para definir un síndrome de compartimento clínicamente significativo, que requiere intervención terapéutica ^(5,6).

El síndrome de compartimento inducido por quemaduras puede formarse como resultado de edema de tejido progresivo de una extremidad gravemente quemada, que está envuelta en una escara de quemadura rígida no distensible (2,5). Los síntomas y signos clásicos de SC (dolor, palidez, parestesia e hipotermia) pueden enmascarse por la expresión clínica de la propia herida de la quemadura, dificultando el diagnóstico precoz de SCIQ. La falta de pulsos arteriales distales no puede usarse como un signo de diagnóstico precoz. Cuando está presente, normalmente se encuentra una lesión neuromuscular significativa (10).

El síndrome de compartimento se resuelve cuando la presión compartimental se reduce por debajo de 30 mm de Hg. La terapia aceptada para SCIQ es la realización precoz de escarotomía quirúrgica, creando secciones transversales de espesor longitudinal completo por toda la longitud de la escara completa. La escisión quirúrgica de la escara rígida aumenta el cumplimiento de la envoltura del compartimento, permitiendo el aumento de volumen del tejido edematoso que produce el alivio de presión. Obviamente, un procedimiento quirúrgico tal sólo puede ser realizado por un cirujano altamente cualificado y experto con centros adecuados para realizar el procedimiento y cuidando sus posibles complicaciones tales como hemorragia incontrolada y contaminación.

El aparato de la presente invención comprende una capa de cobertura flexible, impermeable al agua, generalmente con forma cilíndrica o tubular, teniendo dicha capa de cobertura una superficie interna orientada hacia la extremidad y una superficie externa. Un agente de escarotomía enzimática está contenido dentro de dicha capa de cobertura, mientras que la capa de cobertura puede retener dicho agente de escarotomía enzimática en estrecha proximidad a la extremidad quemada.

El inventor desvela en el presente documento que el aparato de la invención, que comprende preferentemente debridasa como agente de escarotomía enzimática, se ajusta a los criterios básicos de un medio de escarotomía adecuado para la prevención y el tratamiento de síndrome de compartimento en víctimas de quemaduras. La resolución de esta afección médica de emergencia puede lograrse sin intervención quirúrgica y sin el peligro de exponer al paciente ya gravemente herido a ningún traumatismo adicional. Este tratamiento no requiere ninguna experiencia quirúrgica especial o centros y, por tanto, puede proporcionarse muy pronto después del traumatismo inicial por personal paramédico u otro personal sanitario. Es eficaz en reducir la presión compartimental en extremidades afectadas en menos de una hora.

El agente de escarotomía enzimática para su uso conjuntamente con el aparato de la invención puede ser una enzima de origen bacteriano, vegetal o animal. En realizaciones preferidas, la enzima está seleccionada del grupo que consiste en: enzimas derivadas de la piña que incluyen, pero no se limitan, una bromelaína o debridasa; tripsina; fibrinolisisina o fibrinolisisina-desoxirribonucleasa (también conocida por el nombre comercial Elase); enzima H-4 de *Clostridium histolyticum*; colagenasa también conocida por los nombres comerciales Varidase o Sentyt; enzima de *Bacillus subtilis* sutilaínas; enzimas de *Streptococci* estreptocinasa o estreptodornasa; derivados de papaya que incluyen papaína o papaína-urea también conocidos por el nombre comercial Accuzyme; y enzimas derivadas de camarón antártico (9).

La debridasa es una mezcla de enzimas extraída de bromelaína, capaz de desbridamiento de escaras de quemaduras eficaz, rápido (3-4 horas) y selectivo, ahorrando tejido vital de alrededor. La bromelaína es una mezcla de enzimas conocida extraída de tallos de piña que se ha informado que es útil para el desbridamiento de escaras (10). Un componente selectivo se aisló de bromelaína en 1983 y se llamó "escarasa" (11). La escarasa es una enzima no proteolítica constituida por tres subunidades de 15.000 Dalton que se cree que produce la activación de colagenasa de tejido que a su vez ataca el colágeno desnaturalizado del tejido lesionado, creando un plano de escisión entre tejido vital y tejido lesionado, permitiendo la separación de escaras (12). La escarasa aislada no es eficaz sobre las quemaduras *in vivo* ya que carece de la actividad proteolítica necesaria para alcanzar la interfase de los tejidos vitales y lesionados. La escarasa puede ejercer su efecto en combinación con enzimas proteolíticas, tales como están presentes en debridasa, de la que el 1-2% es escarasa.

Los agentes de escarotomía enzimática útiles en la presente invención incluyen todos de los materiales conocidos que se han usado previamente para el desbridamiento enzimático de tejido no vitalizado. La patente de EE.UU. nº 3.983.209 desvela que enzimas proteolíticas útiles para el desbridamiento de escara y tejido necrótico para permitir la cicatrización incluyen papaína, tripsina, colagenasa, subtilisinas A y B, ficina, pepsina, lisozima, estreptocinasa, fibrinolisisina, pinguinaína y bromelaína, o sus fracciones activas. Otras enzimas de desbridamiento conocidas incluyen papaína, la fracción de "escarasa" de bromelaína, pepsina, quimotripsina, lipasa pancreática, n-acetilcisteína. Productos de enzimas particulares derivados de bromelaína se enseñan en las patentes de EE.UU. nº 4.197.291, 4.307.081 y 4.361.551.

El aparato de la presente invención proporciona un medio de escarotomía no quirúrgica que es simple de usar por cualquier profesional sanitario y puede aplicarse sobre el área quemada como parte de los primeros auxilios iniciales básicos. El uso del presente aparato para escarotomía no quirúrgica previene o minimiza las posibles complicaciones de escarotomía quirúrgica tales como hemorragia, aumento de la pérdida de líquido, infección subcutánea, cese de heces neuromusculares, cese de tendones y lesión muscular (11,12). El uso del presente aparato para escarotomía no quirúrgica previene la cascada creciente de SCIQ, mientras que incluso un breve retraso puede producir lesión irreversible a la extremidad afectada, y pérdida de función resultante.

Los agentes de escarotomía enzimática contenidos en el aparato de la presente invención son sólidos que pueden molerse en forma de polvo. Esto les permite distribuirse fácilmente relativamente uniformemente dentro de la capa de cobertura.

5 En esta realización, el aparato puede almacenarse durante periodos de tiempo prolongados en condiciones libres de humedad y llevarlo fácilmente a la escena del accidente para estar disponible para su uso. El agente de escarotomía se activa *in situ* mediante la adición de una disolución acuosa, tal como solución salina fisiológica, agua purificada y cualquier otra disolución adecuada. Preferentemente, el agente enzimático puede almacenarse para su uso en el aparato como un polvo seco que comprende además un agente potenciador de la viscosidad que formará un gel u
10 otra disolución viscosa tras la hidratación con medios de hidratación. El agente potenciador de la viscosidad puede incluir polímeros sintéticos, polímeros naturales o cualquier combinación de los mismos que sea muy conocida en la técnica.

15 Las cantidades del agente de escarotomía enzimática contenido dentro del aparato de la invención no dependen de las profundidades y gravedad de la quemadura que vaya a tratarse. Se desea usar una cantidad eficaz del agente de escarotomía enzimática particular. Generalmente se desea usar más de las cantidades mínimas especificadas de manera que la escarotomía se complete dentro de un periodo de tiempo tan corto como sea posible. Sin embargo, si la cantidad de enzima de desbridamiento aplicada es demasiado grande, entonces es posible que la escarotomía produzca pérdida de sangre debido a que las paredes de los vasos son lisadas por la enzima.

20 Según los principios de la invención, dicha capa de cobertura es generalmente estéril e impermeable al agua haciendo de ese modo que pueda retener una disolución o suspensión acuosa. Adicionalmente y preferentemente, la capa de cobertura es elástica o flexible de manera que se acomoda por sí misma a los contornos de la extremidad. Más preferentemente, será suficientemente flexible para acomodarse por sí misma a los contornos de la extremidad sin causar fricción o abrasión.

25 La capa de cobertura que es útil para los fines de la presente invención puede ser cualquier película polimérica impermeable al agua comúnmente usada para fines médicos, quirúrgicos o de cinta. Ejemplos de películas poliméricas son películas de polietileno tales como polipropileno, poliuretano, poliéster o vinilo. Una capa de cobertura evaporativa no puede usarse, ya que permite que la humedad se evapore a través de la capa de cobertura, que produce el secado y la inactivación del agente de escarotomía enzimática de manera que ya no es eficaz.

30 Los agentes de escarotomía enzimática de la presente invención no son eficaces en su estado seco, sino que sólo se activan cuando se exponen a medios de hidratación tales como agua. Los agentes de escarotomía enzimática pueden activarse aplicando agua a la extremidad quemada justo antes de aplicar la capa de cobertura sobre la parte superior de la extremidad. En otra realización, el agua se aplica en la capa de cobertura con el fin de activar los agentes de escarotomía enzimática contenidos en su interior.

35 Se desea que la capa de cobertura impermeable usada en el presente aparato sea transparente. La ventaja de una capa de cobertura transparente es permitir la inspección de la extremidad quemada durante el procedimiento de escarotomía enzimática sin eliminación dolorosa de la capa de cobertura.

40 Los agentes de escarotomía enzimática contenidos dentro de la capa de cobertura pueden adherirse a la superficie interna de la capa de cobertura. El polvo liofilizado que comprende los agentes enzimáticos puede adherirse a la superficie interna de la capa de cobertura mediante fuerzas electrostáticas o usando un adhesivo apropiado. La naturaleza específica del adhesivo no es crítica, en tanto que sea aceptable para fines médicos o quirúrgicos, no reaccione con o inactive los agentes de escarotomía enzimática y pueda contener las partículas de polvo de los agentes de escarotomía enzimática en su sitio. Naturalmente se prefieren los adhesivos que no afectan adversamente la piel. Por supuesto, los pacientes con quemaduras están en una condición sensible por lo que sea
45 desea que cualquier adhesivo que se ponga en contacto con las áreas muy sensibles sea fácil de quitar y no produzca ningún dolor o lesión a la piel adicional.

El aparato de la presente invención puede esterilizarse de un modo que no inactivará o activará los agentes de escarotomía enzimática prematuramente, por ejemplo, por irradiación, o cualquier otro medio que sea muy conocido en la técnica. El aparato de la presente invención puede esterilizarse en envases cerrados y estar disponible para el presente uso, siempre que se desee, en su forma estéril.

50 Los agentes de escarotomía enzimática de la presente invención en su forma liofilizada son estables a temperatura ambiente y no necesitan refrigerarse, cuando están envasados en un recipiente resistente al agua cerrado con el fin de mantener su esterilidad y condiciones libres de humedad. Esto es una gran ventaja para su uso bajo condiciones de emergencia, e incluso en hospitales.

55 Según una realización actualmente más preferida, representada esquemáticamente en la Figura 1 para su uso para la mano y para el brazo, los medios de aplicación estarán en forma de un apósito flexible, estéril, impermeable al agua "similar a una manga" (3) que contiene el agente de escarotomía enzimática no activado (2). Los medios de aplicación pueden retener el agente de desbridamiento enzimático en estrecha proximidad a la extremidad que encierran. El apósito o "manga" de los medios de aplicación pueden comprender adicionalmente una cubierta de

retención de calor (8), una red elástica (6) o cualquier otra capa, además de la capa impermeable al agua (3) esencial. El extremo abierto de los medios de aplicación, en el que la extremidad se inserta, podrá cerrarse ventajosamente o al menos podrá cerrarse parcialmente, por medios de cierre (4) que pueden retenerse suficientemente próximos a la superficie de la extremidad para prevenir la fuga de los medios de desbridamiento enzimático. En sus realizaciones más simples, los medios de cierre pueden ser un cordón o una banda elástica próxima al extremo abierto de los medios de aplicación similares a una manga con o sin adhesivo acolchado que se adhiere a la piel. Otras características opcionales incluyen una segunda cubierta similar a red o una cubierta de retención del calor que también puede adaptarse para mantener la capa impermeable al agua en estrecha proximidad con la extremidad que va a recubrirse en los medios de aplicación.

10 Se reconocerá por el experto que el volumen de la extremidad puede diferenciarse significativamente de paciente a paciente, o entre extremidades superiores y extremidades inferiores. Sin embargo, la combinación de la capa impermeable al agua interna flexible, junto con uno o más medios de retención, se adaptará suficientemente para proporcionar un volumen razonable para servir a cualquier caso individual.

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención.

15 Ejemplos

Ejemplo 1: Inducir una quemadura circunferencial usando dispositivo causante de quemaduras circunferenciales (DCQC)

20 El dispositivo causante de quemaduras circunferenciales (DCQC) ejemplificado en el presente documento más adelante ha mostrado una excelente capacidad para estabilizar con exactitud una temperatura prefijada después de “estudiar” las propiedades térmicas del objeto calentado. La unidad de calentamiento flexible permite que se adapte íntimamente a superficies irregulares. La combinación del elemento de calentamiento flexible y el sistema de control preciso permite causar quemaduras controladas, uniformes, predecibles y reproducibles sobre superficies irregulares de cuerpos circulares. El DCQC se muestra en un diagrama en la Figura 2. Se basa en un calentador flexible de temperatura controlada envuelto alrededor de la extremidad.

Ejemplo 2: Un modelo animal para síndrome de compartimento inducido por quemaduras.

30 Con el fin de establecer la utilidad general de la escarotomía enzimática para la prevención y el tratamiento de síndrome de compartimento en víctimas de quemaduras, el inventor creó un modelo animal experimental y medible para síndrome de compartimento inducido por quemaduras, y realizó estudios en animales sobre quemaduras térmicas circunferenciales. Habiendo establecido la validez del modelo, el inventor y sus colaboradores lo han usado para un estudio preliminar de la eficacia de escarotomía enzimática como tratamiento opcional para síndrome de compartimento inducido por quemaduras de las extremidades. El sistema de medición de la presión desvelado en el presente documento también puede usarse para la monitorización continua de presión compartimental en pacientes con alto riesgo y proporciona medios para la detección precoz.

35 De todos los animales examinados, la piel de cerdo tiene el mayor parecido con una piel humana: morfológicamente, funcionalmente y en característica térmica ⁽¹³⁾. Por este motivo, la piel de cerdo se acepta como un modelo experimental para el estudio de quemaduras ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Una quemadura circunferencial de espesor completo en la parte proximal de una pata de cerdo conduce a la formación de un síndrome de compartimento distalmente cuya gravedad puede evaluarse por medición de presión directa del compartimento anterior de la pata.

40 El sujeto del estudio fue un cerdo doméstico blanco de 20 kg. Se indujo anestesia por ketamina intramuscular 15 mg/kg y diazepam intramuscular 2 mg/kg, y el animal se puso en una hamaca especialmente diseñada para permitir la accesibilidad conveniente a la cabeza y las patas del animal. Después de la introducción de tubo endotraqueal, la anestesia se mantuvo con halotano. Para la monitorización se usaron el pulso, la frecuencia respiratoria y la oximetría de pulso ⁽¹⁷⁾. La presión del compartimento anterior se midió continuamente usando una aguja mariposa i.v. pediátrica localizada en el compartimento anterior y conectada a un transductor de presión. Los valores de presión se mostraron digitalmente y gráficamente en un monitor Mennen “Horizon 1000”.

45 Después de cortar el pelo de las patas con un cortador de pelo eléctrico se causaron quemaduras circunferenciales de espesor completo a la parte proximal de las patas. Las quemaduras fueron causadas por el conjunto de DCQC para temperatura de 110°C y tiempo de exposición de 150 segundos. 60 minutos después de causar las quemaduras, las heridas por quemaduras de las patas izquierdas se restregaron mecánicamente para eliminar la queratina carbonizada y se vendaron con un apósito oclusivo que contenía gel acuoso y 2 g de debridasa. Las heridas por quemaduras de las patas derechas se restregaron mecánicamente para eliminar la queratina carbonizada y se vendaron con un apósito de impregnación oclusivo (NaCl 0,9%). Se realizó una escarotomía quirúrgica sobre las heridas por quemaduras de las patas derechas 120 minutos después de causar las quemaduras. El apósito estéril se aplicó a todas las heridas por quemaduras al final del ensayo y se administró un supositorio de Voltaren 50 mg como analgésico.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió cuatro veces más. Se realizó escarotomía quirúrgica sobre las heridas por quemaduras de las patas derechas 240 minutos después de causar las quemaduras ya que la rápida

recuperación de la presión normal observada después de realizar escarotomía quirúrgica ha permitido una prolongación segura del tiempo de isquemia.

Resultados experimentales

Dispositivo causante de quemaduras circunferenciales (DCQC)

5 La Figura 3 demuestra tres ciclos de calentamiento y enfriamiento que comprende el procedimiento de aprendizaje. El DCQC estudia las características térmicas del objeto calentado y fija automáticamente los parámetros de sistema apropiados: P - banda proporcional, I - banda integral, D - tiempo derivado, N - antisaturación ("anti reset windup"). Los parámetros de calentamiento también pueden programarse manualmente.

10 La Figura 4 demuestra las temperaturas medidas por las dos sondas de temperatura durante el calentamiento y la estabilización de la temperatura en el mismo sistema experimental estudiado por DCQC. La temperatura objetivo se fijó a 70°C.

Se demostró una buena estabilización de la temperatura [70°C ± 6°C] al final de un procedimiento de calentamiento rápido con un breve periodo de sobrecalentamiento a 74°C.

15 Después de causar una quemadura circunferencial profunda a las extremidades del animal, la presión intracompartimental en el compartimento anterior subió por encima de 30 mm de Hg – para cumplir los criterios que definen el síndrome de compartimento (5, 6). Las áreas distales a la quemadura han demostrado los cambios típicos: color cianótico, disminución de la temperatura, edema e hinchazón. Las presiones dentro del compartimento en el compartimento anterior que se midieron en las diferentes etapas del experimento guardaron relación con el estado clínico típico. El cuadro entero de la presión de referencia antes de la quemadura, el aumento de presión tras causar
20 la quemadura, su estabilización por encima de 30 mm de Hg y la inmediata disminución de la presión tras la escarotomía estuvieron todos de acuerdo con esta entidad clínica que implica una reconstrucción satisfactoria de un modelo animal experimental para síndrome de compartimento inducido por quemaduras.

La evaluación de la eficacia de escarotomía enzimática en resolver síndrome de compartimento inducido por quemaduras.

25 Seguridad

Estudios en animales y clínicos previos han mostrado que la composición de debridasa es localmente y sistémicamente segura. En una disolución acuosa (la forma activada de la enzima), la actividad de las enzimas disminuye rápidamente, después de 4 horas la mezcla es prácticamente inactiva. Una aplicación prolongada mal
30 intencionada o accidental no producirá daño. El intervalo de seguridad de la dosis eficaz es muy ancho desde la mitad de dosis óptima (2 g para 100 por cm² de escara) de enzima seca hasta superior a su doble. No se observó efecto sobre tejido sin dañar sano. La aplicación de debridasa no requiere ninguna experiencia especial o centro y la escarotomía enzimática con debridasa es simple y puede ser realizada por cualquier miembro del personal médico y paramédico.

Eficacia

35 Se demostraron los signos clínicos y la medición de la presión, los distintivos del síndrome de compartimento distal para la quemadura circunferencial profunda causada. La presión promedio en las extremidades del grupo sin tratar ha permanecido por encima de la presión umbral de 30 mm de Hg, necesaria para la definición de un síndrome de compartimento, durante la duración entera del experimento. La escarotomía quirúrgica al término ha producido una rápida vuelta a la presión normal - idéntica a la presión de referencia, seguido de una mejora significativa en signos
40 clínicos.

La presión promedio de las extremidades tratadas ha disminuido por debajo de la presión umbral de 30 mm de Hg 30 minutos después de la aplicación de debridasa, y ha permanecido por debajo de este valor durante la duración completa del experimento. Al final del experimento de 4 horas, la presión promedio fue próxima a la región de referencia. Tras la eliminación de la venda no fueron evidentes signos clínicos de escara. El tejido necrótico fue
45 consumido por el agente de desbridamiento debridasa dejando un tejido viable en el lecho de la herida.

Velocidad

Ambos procedimientos de escarotomía quirúrgica y enzimática han alcanzado la resolución completa del síndrome de compartimento y restaurado la presión normal en la extremidad afectada. La escarotomía quirúrgica ha producido una inmediata disminución de la presión. La disminución de la presión en las extremidades del grupo tratado con
50 debridasa ha disminuido por debajo de 30 mm de Hg después de 30 minutos de tratamiento enzimático y ha permanecido normal (presión de referencia) durante la duración completa del experimento. Si se realiza simultáneamente, la escarotomía quirúrgica aliviará el SCIQ más rápido que cuando se realiza por un cirujano de quemaduras experimentado en un centro apropiado. Sin embargo, en el entorno clínico real es difícil evaluar el tiempo promedio necesario para lograr una escarotomía eficaz. Teóricamente puede ser sólo algunos minutos, si un

5 cirujano de quemaduras experimentado puede encontrarse cerca de la escena del accidente, pero podría durar mucho más. Como la aplicación de debridasa a quemaduras circunferenciales profundas es segura y fácil, puede realizarse pronto como parte del tratamiento primario previo al hospital por personal apropiadamente cualificado. Como puede usarse inmediatamente incluso antes de la evacuación con resultados significativos después de 30 minutos, la escarotomía enzimática puede proporcionar un tratamiento más rápido global en comparación con la escarotomía quirúrgica.

10 Los cambios en la presión intracompartimental medida han precedido a los cambios en la aparición clínica tanto en la fase después de causar la quemadura como en la fase de descompresión. Una monitorización continua de la presión compartimental con un sistema de medición similar en el entorno clínico puede servir de medio sensible para la detección temprana de un SCIQ en desarrollo.

Un modelo animal para síndrome de compartimento inducido por quemaduras.

La Tabla 1 contiene las presiones medidas en los compartimentos de las extremidades anteriores. El tiempo se mide en minutos después de causar la quemadura.

15 Las mediciones de la presión a $t = 0$ son las presiones medidas en el compartimento anterior de la extremidad respectiva antes de causar las quemaduras y representan la presión de referencia. La escarotomía enzimática ha empezado a $t=60$ en las extremidades del lado izquierdo. La escarotomía quirúrgica se realizó a $t=120$ en las extremidades del lado derecho.

La Figura 5 contiene una representación gráfica de las mediciones.

Tabla 1 Mediciones de presiones en mm de Hg en extremidades de cerdo

Tiempo	derecha posterior	izquierda posterior	derecha anterior	derecha anterior
0	35	27	17	18
1	62	63	67	63
5	63	65	69	56
20	65	67	67	57
30	60	62	60	61
60	59	60	61	62
61	58	37	61	60
64	58	35	57	44
66	58	34	55	41
75	59	27	50	33
85	58	25	47	21
90	59	25	47	23
105	58	25	47	21
110	57	25	44	25
120	57	25	43	25
123	43	25	32	25
130	45	25	30	26
140	27	26	33	27
143	27	26	32	27
149	29	27	28	27
160	30	27	29	27

La evaluación de la eficacia de escarotomía enzimática en resolver el síndrome de compartimento inducido por quemaduras.

La Tabla 2 contiene los valores de presión compartimental anterior que se midieron.

Tabla 2

Presión del compartimento anterior medida [mm de Hg] en extremidades sin tratar - Derechas										
Tiempo	Extremidades posteriores					Extremidades anteriores				
0	35	23	20	16	8	17	14	23	8	18
60	59	58	66	30	42	61	56	82	30	30
75	59	50	61	31	28	50	57	71	32	23
90	58	49	50	28	25	49	57	50	29	25
110	57	52	39	29	31	44	56	56	31	26
120	57	50	40	28	31	43	57	53	30	27
130	45	48	40	28	33	30	58	54	32	27
150	29	47	36	28	57	28	53	50	31	27
160	30	46	33	32	56	29	52	43	37	27
170		46	39	31	55		53	58	34	27
180		46	30	30	57		52	41	33	27
210		41	29	30	68		26	40	33	26
220		33	28	31	69		25	42	38	26
230		31	28	29	69		25	41	35	26

Presión del compartimento anterior medida [mm de Hg] en extremidades sin tratar - Izquierdas										
Tiempo	Extremidades posteriores					Extremidades anteriores				
0	27	21	20	14	19	18	16	23	7	11
60	60	32	72	26	50	62	43	69	26	28
75	27	32	58	28	34	33	37	29	29	22
90	25	30	46	23	33	23	39	17	25	19
110	25	34	36	24	31	25	37	14	27	18
120	25	34	37	22	30	25	37	14	25	17
135	25	32	36	22	30	26	34	13	26	17
150	27	33	35	22	29	27	34	12	26	16
160	27	32	31	28	28	27	34	12	31	16
170		32	39	25	28		36	15	29	15
180		30	31	24	27		34	10	28	15
210		26	30	25	27		20	12	29	15
220		26	32	30	26		20	13	34	15
230		26	31	27	26		20	13	32	14

Exp. nº	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

5 La Tabla 3 contiene los promedios calculados de las presiones medidas y la desviación estándar respectiva. La representación gráfica de los promedios de presión se expresa en la Figura 6. Los promedios de la presión previa a la quemadura son idénticos en ambos grupos. El perfil diferente de los promedios de presión es perceptible y estadísticamente significativo ($p=0,0001$).

Tabla 3

Tiempo	Extremidades sin tratar - Derechas		Extremidades tratadas - Izquierdas	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
0,0	18,2	7,9	17,6	5,9
60,0	52,4	18,6	46,8	18,2
75,0	46,2	16,5	32,9	9,8
90,0	42,0	13,5	28,0	9,1
110,0	42,1	12,5	27,1	7,5
120,0	41,6	12,1	26,6	7,9
130,0	39,5	11,2	26,1	7,3
150,0	38,6	11,8	26,1	7,6
160,0	38,5	10,2	26,6	7,1
170,0	42,9	11,8	27,4	8,8
180,0	39,5	11,3	24,9	8,3
210,0	36,6	13,9	23,0	6,6
220,0	36,5	14,4	24,5	7,8
230	35,5	14,5	23,6	7,2

Las extremidades quemadas de un animal experimental anestesiado se muestran en la Figura 7. El desbridamiento después de la escarotomía enzimática de la extremidad derecha, en comparación con la extremidad izquierda de control, se muestra en la Figura 8. Dos vistas en primer plano de la quemadura circular desbridada escarotomizada que ilustra la eficacia del desbridamiento con exposición del músculo por la fascia digerida se presentan en la Figura 9 y la Figura 10.

Referencias

1. Press B. Thermal, electrical and chemical injuries. En Aston SJ, Beasley RW, Thome CHM (ed): Grabb and Smith's plastic surgery, Lippincott-Raven, 1997, Cap. 16.
2. Blocker TG, Moyer CA, cited by Brunner J. Delayed coverage of the burn wound and joint motion. En Womack NA (ed): On Burns. Springfield Ill, Charles C. Thomas, 1953, pág. 172.
3. Hensyl WR (ed). Stedman's medical dictionary. 25ª edición. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 1525.
4. Saffle JR, Zeluff GR, Warden GD. Intramuscular pressure in the burned arm: measurement and response to escharotomy. Am J Surg 1980;140:825-831.
5. Dominic WJ, Field TO Jr, Hansbrough JF. Comparison of wick and fiber optic catheters in measurement of interstitial pressures in burned extremities. Burns 1988;14:125-129.
6. McQueen MM, Court-Brown CM. Compartment monitoring in tibial fractures- the pressure threshold for decompression. J Bone Joint Surg 1996;78b:99-104.
7. Krisek y col., Orthop. Rev. pág. 53, julio de 1975.
8. Levick y col., Burns 4, 281-284, 1977).
9. Klasen HJ. A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds. Burns 2000;26:207-222 reported
10. Salisbury RE, McKeel DW, Mason AD. Ischemic necrosis of intrinsic muscles of the hand after thermal injuries. J Bone Joint Surg 1974;56A:1701-1707.
11. Monafó WW, Brentano L, Gravens DL. Gas Gangrene and mixed clostridian infections of muscle

complicating deep thermal burns. Arch Surg 1966;92:212-221.

12. Bardakjian VB, Kenney JG, Edgerton MT, Morgan RF. Pulse Oximetry for vascular monitoring in burned upper extremities. J Burn Care Rehab 1988;9:63-65.

5 13. Meyer W, Schwartz R, Neurand K. The skin of domestic mammals as a model for the human skin with special reference to the domestic pig. Curr Probl Dermatol 1978;7:39-52.

14. Rigal C, Pieraggi MT, Serre G, Bouissou H. Optimization of a model of full-thickness epidermal burns in the pig and immunohistochemical study of epidermodermal junction regeneration during burn healing. Dermatology 1992;184:103-110.

10 15. Hoekstra MJ, Hupkens P, Dutrieux RP y col. A comparative burn wound model in the New Yorkshire pig for the histopathological evaluation of local therapeutic regimens. British J Plast Surg 1993;46:585-589.

16. Barns TA, Dutrieux RP, Hoekstra MJ, Kreis RW, du Pont JS. Histopathological evaluation of scalds and contact burns in the pig model. Burns 1994;20(1):S48-S51.

17. Swindle MM. Anesthetic and perioperative techniques in swine: an update. Spring 1994. Charles River Laboratories Publications.

15

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de tratamiento de quemaduras para escarotomía no quirúrgica en síndrome de compartimento inducido por quemaduras en una extremidad quemada, comprendiendo dicho aparato: (a) una capa de cobertura flexible, impermeable al agua, generalmente con forma cilíndrica o tubular, teniendo dicha capa de cobertura una superficie interna orientada hacia la extremidad y una superficie externa, teniendo dicha capa de cobertura un extremo abierto que puede cerrarse proximal por el cual se inserta la extremidad quemada y un extremo cerrado distal; y (b) un polvo liofilizado contenido dentro de dicha capa de cobertura, comprendiendo el polvo liofilizado al menos un agente de escarotomía enzimática y excipientes que incluyen al menos un agente potenciador de la viscosidad; en el que el agente potenciador de la viscosidad puede formar una disolución viscosa a partir del polvo liofilizado tras la adición de medios de hidratación, y en el que dicha capa de cobertura puede retener dicho polvo liofilizado en estrecha proximidad a la extremidad quemada; estando dicho aparato encerrado dentro de un envase cerrado estéril evacuado de humedad.
2. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicha cubierta comprende además una capa de apósito externa adyacente o unida a la superficie externa de dicha capa de cobertura, en el que dicha capa externa comprende al menos una de una cubierta de retención del calor, una red elástica o una venda compresiva.
3. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho agente de escarotomía enzimática se activa por los medios de hidratación.
4. El aparato de la reivindicación 1, en el que dicho agente potenciador de la viscosidad está seleccionado del grupo que consiste en polímeros sintéticos, polímeros naturales y cualquier combinación de los mismos.
5. El aparato según la reivindicación 1, en el que los medios de hidratación comprenden además un agente de desbridamiento químico.
6. El aparato de la reivindicación 5, en el que dicho agente de desbridamiento químico está seleccionado del grupo que consiste en: ácido acético, ácido pirúvico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido benzoico y ácido málico.
7. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho agente de escarotomía enzimática está seleccionado del grupo que consiste en: derivados de bromelaína, debridasas, colagenasa, derivados de papaína, estreptocinasa, sutilaínas, fibrinolisisina, desoxirribonucleasa, derivados de camarón antártico, tripsina y combinaciones de los mismos.
8. El aparato según la reivindicación 7, en el que dicho agente de escarotomía enzimática es debridasa.
9. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicha cubierta es un apósito similar a una manga.
10. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en inducir escarotomía enzimática de una quemadura circunferencial en una extremidad afectada o tratar síndrome de compartimento inducido por quemaduras en una extremidad quemada que comprende las etapas de:
 - (a) encerrar la extremidad con un aparato de tratamiento de quemaduras, comprendiendo dicho aparato: (i) una capa de cobertura flexible, impermeable al agua, generalmente con forma cilíndrica, teniendo dicha capa de cobertura una superficie interna orientada hacia la extremidad y una superficie externa, teniendo dicha capa de cobertura un extremo abierto que puede cerrarse proximal por el cual se inserta la extremidad afectada y un extremo cerrado distal; y (ii) un polvo liofilizado contenido dentro de dicha capa de cobertura, comprendiendo el polvo liofilizado al menos un agente de escarotomía y excipientes que incluyen al menos un agente potenciador de la viscosidad; estando dicho aparato encerrado dentro de un envase cerrado estéril evacuado de humedad; y
 - (b) activar dicho agente de escarotomía enzimática *in situ* poniendo en contacto el polvo liofilizado que comprende dicho agente de escarotomía enzimática con medios de hidratación; induciéndose de ese modo la escarotomía enzimática de dicha quemadura circunferencial, o aliviando el síndrome de compartimento inducido por quemaduras en dicha extremidad quemada, respectivamente.
11. El aparato use según la reivindicación 10, en el que dicho medio de hidratación es solución salina fisiológica o agua estéril.
12. El aparato para su uso según la reivindicación 10 y 11, en el que dicho medio hidratante se calienta a 34-38°C antes de poner en contacto dicho medio hidratante con el polvo liofilizado que comprende dicho agente de escarotomía enzimática.

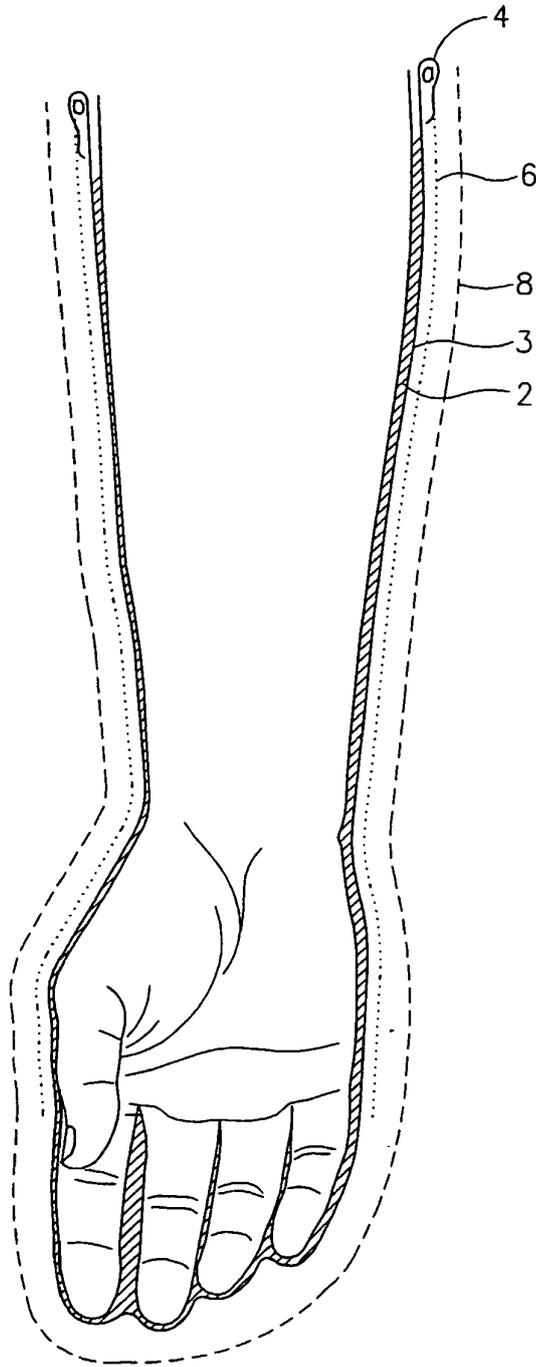


FIG. 1

FIGURA 2 Diagrama de DCQC

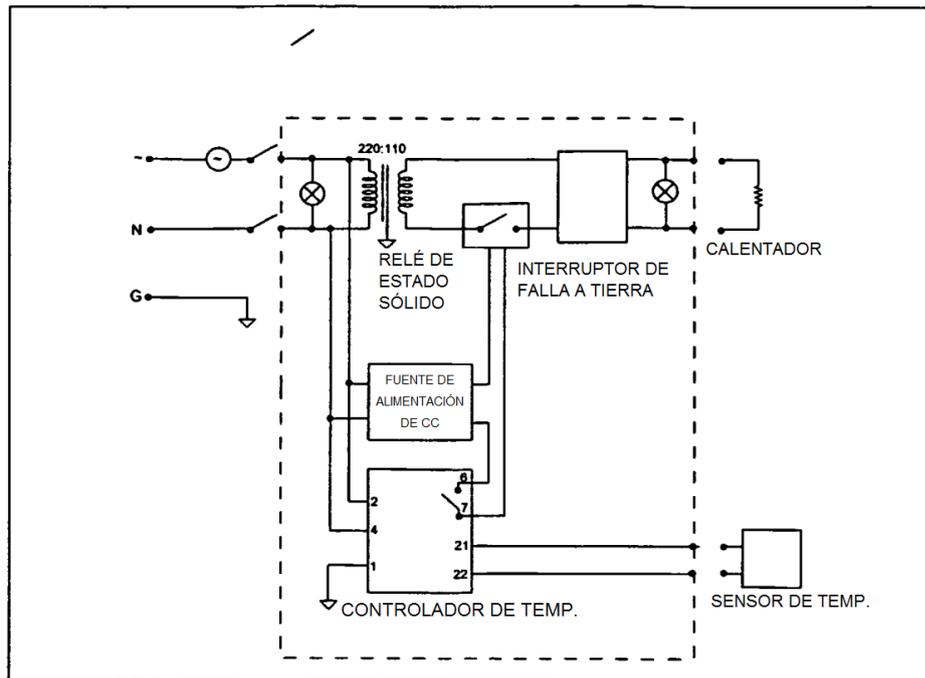


FIGURA 3

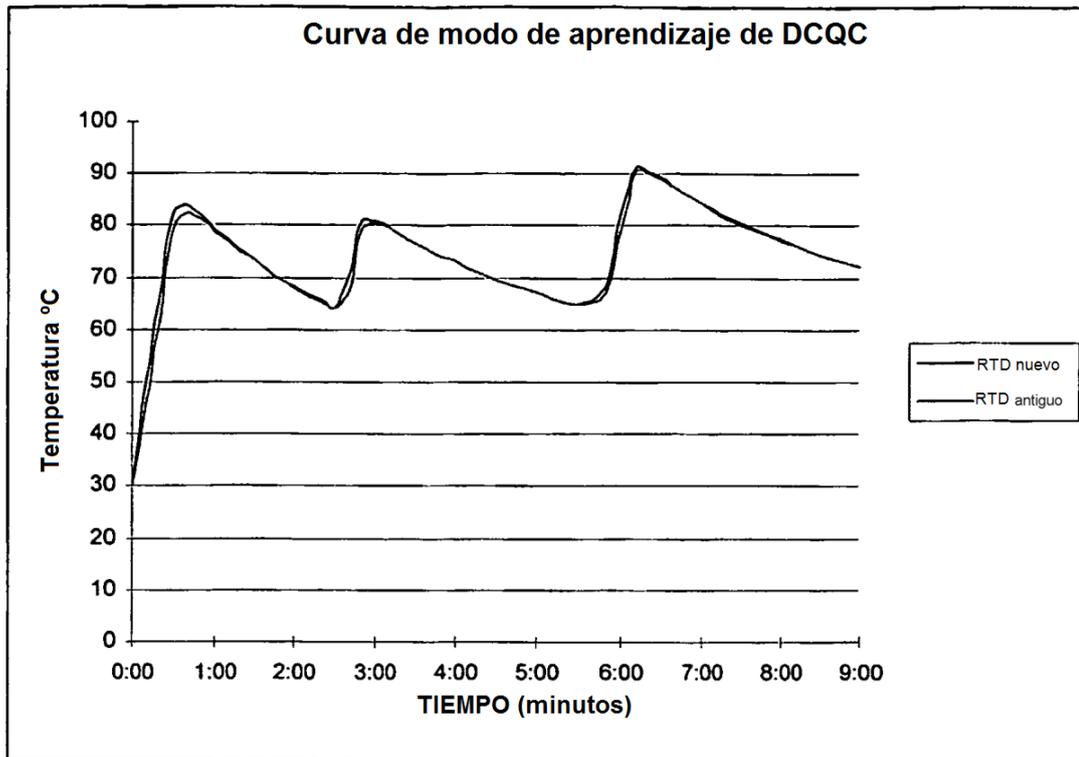


FIGURA 4

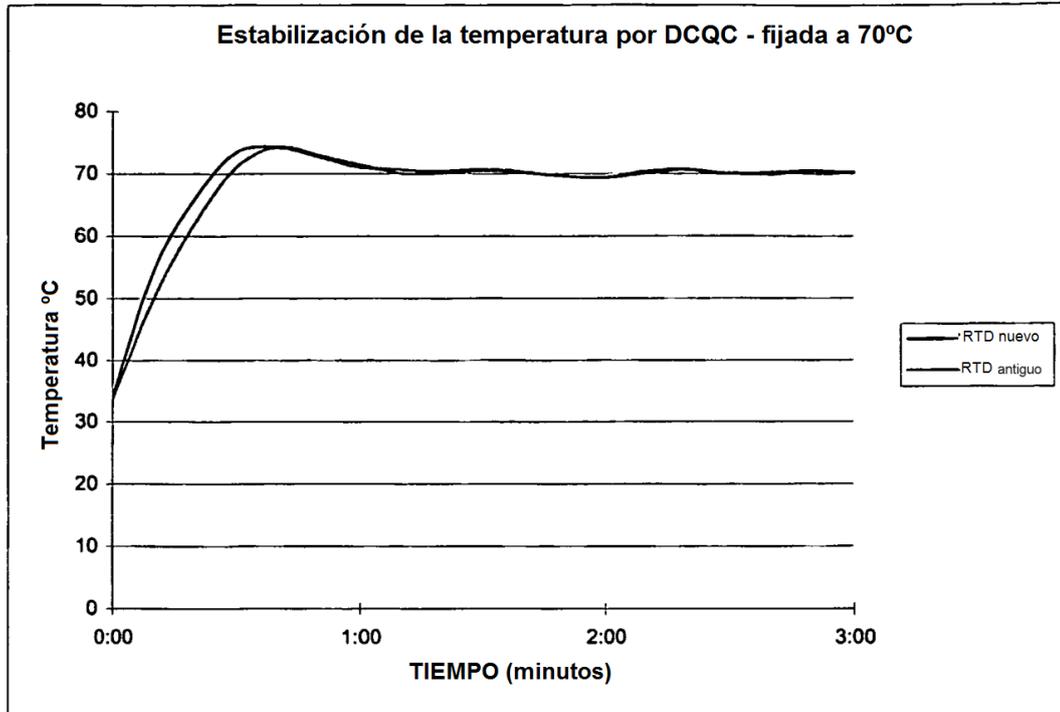


FIGURA 5

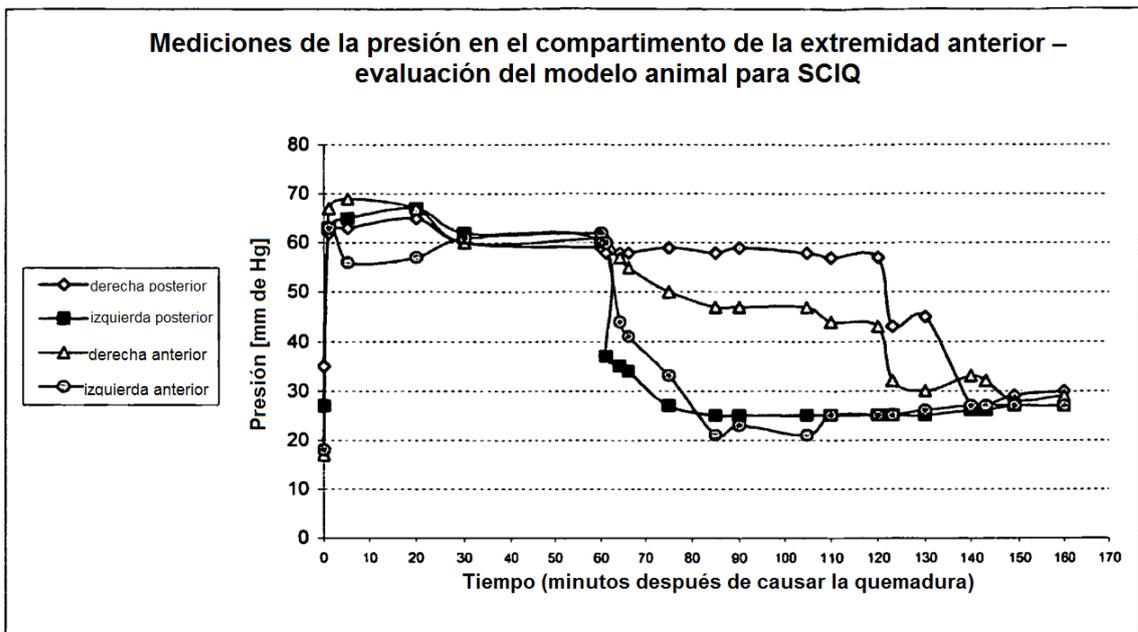


FIGURA 6

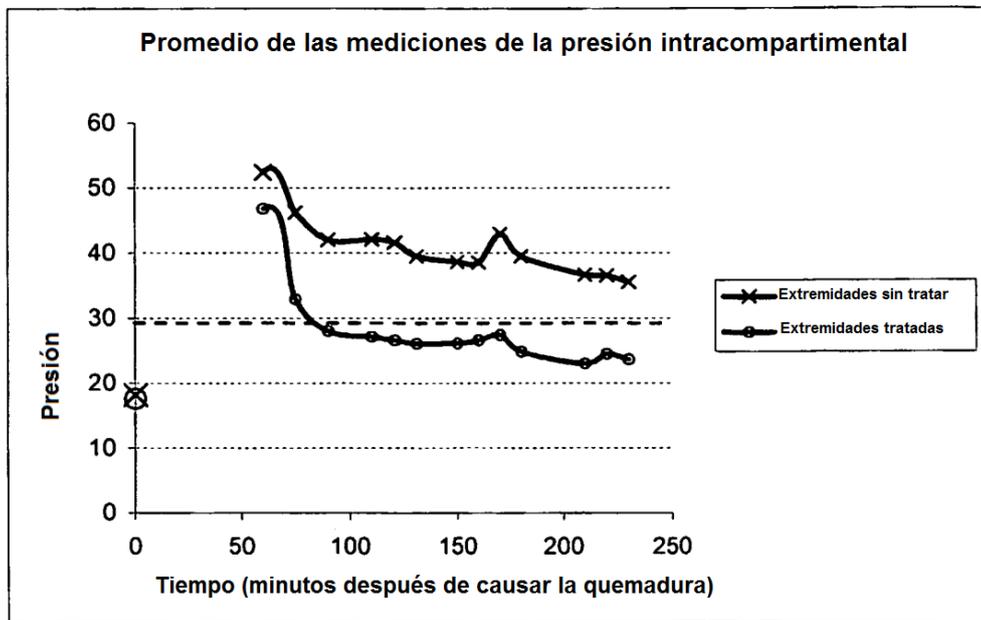


FIGURA 7



FIGURA 8



FIGURA 9



FIGURA 10

