

ARTIFICIAL SKIN

PIEL ARTIFICIAL

Esp. Hans C. Ramos López¹, MSc. Antonio Gan Acosta², MSc. Jorge L. Díaz R.²

¹ Universidad Distrital Francisco José de Caldas

Tel.-Fax: (57)-(1) 323 9300 Ext. 2406, www.udistrital.edu.co

E-mail: espbioingenieria@udistrital.edu.co

² Universidad de Pamplona

Ciudadela Universitaria. Pamplona, Norte de Santander, Colombia.

Tel.: (57)-(7)-5685303 Ext. 241, Fax: (57)-(7)-5685303 Ext. 156

E-mail: {antoniogan, jdiazcu}@unipamplona.edu.co

Abstract: The artificial skin is topic that at the moment is in development, in the one it presents I articulate we will give to know a historical brief review about the artificial skin, the different methods used for the cultivation of the skin, its origins and the developments that at the present time are taking I end up in this area.

Resumen: La piel artificial es tema que actualmente se encuentra en desarrollo, en el presente artículo se dará a conocer una breve reseña histórica acerca de la piel artificial, los diferentes métodos utilizados para el cultivo de la piel, sus orígenes y los desarrollos que en la actualidad se están llevando a cabo en esta área.

Keywords: Dermis, Epidermis, Implant, Skin, Quitina.

1. INTRODUCCIÓN

Piel, el órgano más grande del cuerpo humano, protege el cuerpo de la enfermedad y el daño físico, y ayudan para regular la temperatura corporal.

Cuando la piel ha estado gravemente dañada a través de la enfermedad o quemaduras, el cuerpo no puede actuar lo suficientemente rápido para fabricar las células de reemplazo necesarias. Heridas, como las úlceras de piel sufridas por los diabéticos, no podrían curar y los miembros deben ser amputados. Víctimas de quemaduras podrían morir de la infección y la pérdida de plasma. Los injertos de piel fueron desarrollados como una manera de prevenir tales consecuencias tanto como a las deformidades correctas.

Tan temprano como el siglo VI. A de C, cirujanos Hindúes estaban involucrados en la reconstrucción de nariz, realizando injertos de piel en la nariz del paciente. Gaspare Tagliacozzo, un médico italiano, trajo la técnica a medicina occidental en el siglo XVI.

Hasta el siglo veinte, los injertos de piel fueron realizados usando la piel propia del paciente (**Autografts**) o piel de cadáver (**Allografts**). La infección con la piel de cadáver y el rechazo eran las preocupaciones principales.

Mientras la piel injertada de una parte del cuerpo del paciente a otra está inmunizada al rechazo, los injertos de piel de un donador a un receptor son rechazados más agresivamente que cualquier otro injerto de tejido o trasplante.

En 1980 investigadores médicos e ingenieros químicos, trabajaron en los campos de células biológicas y fabricación de plásticos, unieron esfuerzos para desarrollar la ingeniería de tejido con el fin de reducir los índices de infección y el rechazo. Uno de los catalizadores para ingeniería de tejido era la escasez creciente de órganos disponibles para el trasplante. En 1984, un cirujano de Harvard Medical School, Joseph Vacanti, compartió su frustración con su colega Robert Langer, un ingeniero químico en el Massachusetts Institute of Technology sobre la falta de hígados disponibles. Juntos, ponderaron si nuevos órganos podían ser cultivados en el laboratorio. El primer paso fue repetir la producción de tejido que el cuerpo realiza. Langer tuvo la idea de construir un andamiaje biodegradable sobre el que células de piel podían crecer usando fibroblastos, células extraídas del prepucio donado por neonatos quitadas durante la circuncisión.

En una variación de esta técnica desarrollada por otros investigadores, los fibroblastos extraído son añadidos con colágeno, una proteína fibrosa establece un tejido conectivo. Cuando el compuesto es calentado, el colágeno cuaja y atrapa los fibroblastos, que se organizan alrededor del colágeno, poniéndose compacto, denso, y fibroso por sí mismos. Después de las varias semanas, los queratinocitos, también extraído de los prepucios donados, son sembrados en un nuevo tejido dermal, donde crean una capa de epidermal.

2. ANATOMÍA DE LA PIEL

La piel normal es el órgano más extenso del cuerpo, ocupa el 15% del peso corporal y cubre aproximadamente 1.7m^2 , en el adulto promedio, es una estructura biláminar, epidermis y dermis. Cada una aporta funciones específicas a la piel.

La función de la piel es compleja: protege de la temperatura, percibe sensaciones y aísla del medio ambiente. La capa superior es llamada la **Epidermis**. La epidermis es translúcida. Es decir permite que la luz pase a través de ella parcialmente. La epidermis no contiene ningún vaso sanguíneo pero consigue su oxígeno y nutrientes de las capas mas profundas de la piel. Esta capa de células esta compuesta de diferentes queratinocitos. En la parte inferior de la epidermis existe una membrana muy fina, llamada lamina basal. El colágeno es un componente de importante de esta lamina basal. La segunda capa se encuentra a mayor profundidad y es llamada **Dermis** [11].

Está compuesta principalmente de fibroblastos. Esta contiene vasos sanguíneos, nervios, raíces de pelo y glándulas de sudor. Debajo de la dermis se extiende una capa de grasa llamada capa Hipodermis, esta se adhiere firmemente a la dermis mediante fibras colágenas.. En la mayoría de las áreas del cuerpo la epidermis es solamente 35-50 μm de gruesa (ver Fig.1) [16].

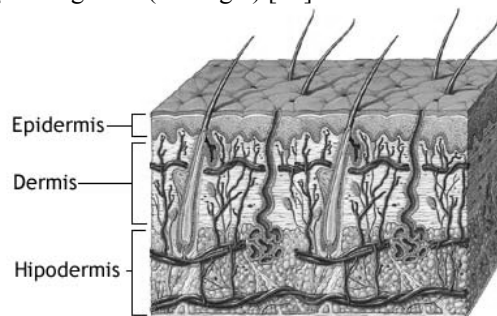


Fig. 1. Anatomía de la Piel.

3. PROPIEDADES IDEALES DE LOS SUSTITUTOS BIOSINTÉTICOS DE PIEL

Idealmente todos la sustitutos biosintéticos deberían cumplir las siguientes propiedades:

- Adhesión rápida y sostenida en el lugar de la herida
- Impermeable a bacterias exógenas
- Emisión de vapor de agua similar al de la piel normal
- La estructura de la superficie permita la emigración de las células, la proliferación y en el crecimiento de nuevo de tejido
- Flexibilidad que permita la conformación de una superficie irregular en la herida, elasticidad que permita el movimiento de los tejidos subyacentes
- Resistencia lineal a tensiones de cizallamiento
- Prevención de proliferación de flora en la superficie de la herida
- Resistencia a la fuerza de tracción cuando esta es retirada
- Biodegradabilidad (importante para membranas “permanentemente “ implantada)
- Bajo costo
- Tiempo de caducidad indefinido
- Mínimos requisitos de almacenamiento
- Tejido compatible
- Ausencia de toxicidad local o sistémica

El criterio más importantes son los relacionados con la adhesión ya de esta depende en buen porcentaje el éxito del injerto [5].

4. TIPOS SUSTITUTOS DE PIEL

La piel sustituta se puede clasificar en dos grupos dependiendo del tiempo de uso; piel sustituta temporal y piel sustituta permanente.

A. Piel sustituta temporal:

Los sustitutos de piel temporales proveen cierre fisiológico transitorio de la herida. El cierre de herida fisiológico implica un grado de protección de trauma mecánico, transmisión de vapor característica similar a la piel y una barrera física a bacterias. Estas membranas sin embargo contribuyen a la creación de un entorno húmedo en herida con una densidad bacteriana baja [5]. Hay cuatro usos comunes para sustitutos de piel temporales:

- Como un recubrimiento para facilitar control de dolor y epitelización de apéndices de piel.
- Como un recubrimiento sobre heridas superficiales limpias para un fin similar al anterior.
- Proveer un cierre fisiológico temporal de heridas profundas mientras aguarda un Autografts (auto-injerto).
- Como un injerto de prueba en casos de heridas dudosas.

B. Piel sustituta permanente:

Esta área puede ser dividida en dos partes. En la primera se hace uso de una bicapa como piel sustituta, en cuya capa interior se encuentra incorporada una abundante dermis que se elimina como un producto temporal. La capa exterior es una fibra sintética que puede ser reemplazada en ambos casos por *Autograf* (epidermis). La capa exterior de estos productos normalmente no son lo suficientemente desarrollados para actuar como una barrera sobre la cual realizar un injerto inicial.

En la segunda, esta provee una epidermis o componentes de dermal o simplemente un cultivo de células que contienen ambos elementos. Estos productos no son técnicamente sustitutos de piel sobre la cual realizar un injerto inicial ya que no poseen una estructura bicapa [6].

5. PIEL ARTIFICIAL DE ORIGEN NATURAL

A continuación se mostrara los diferentes tipos de piel artificial de origen natural:

A. Xenograf (piel porcina):

Xenografts de origen porcino es utilizado para cubrir heridas limpias. La especie más comúnmente utilizada es Faison, que son una especie de cerdos domésticos. El Xenograft de origen porcino es usado como un producto reconstituyente que consta de dermis de porcinos homogeneizados, que son moldeados en hojas y redes (ver Fig. 2). Son usados ampliamente para la cobertura temporal de heridas limpias como sitios de quemadura de segundo grado. Su uso ha sido conocido como favorable en pacientes con necrosis por intoxicación epidérmica y ha sido combinado con plata para evitar la infección de la herida.

Aunque el Xenograf no sé revasculariza, se adherirá a una herida de superficial limpia y podrá proporcionar un control excelente de dolor mientras la herida sana. Sin embargo, a pesar de estas excelentes propiedades, el Xenograf tiene algunas desventajas, tal como: no puede obtener alimentación sanguínea deja en la herida una brecha, siendo esto un transmisor potencial de enfermedades, los implantes con Xenograf sufren necrosis degenerativa tisular, dado que el Xenograf pertenece a diferentes especies, el rechazo del tejido ocurre [7].

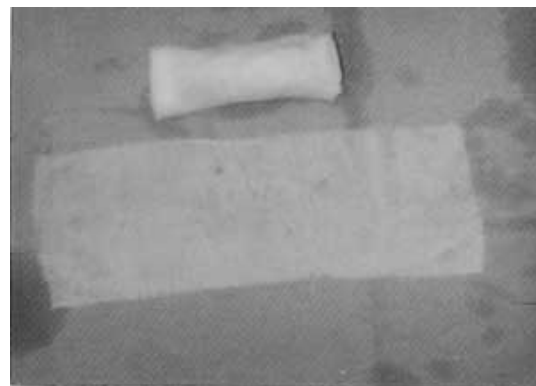


Fig. 2. Lamina de Xenograf

B. Membrana Amniótica Humana:

Esta cobertura biológica es abundante en las maternidades y salas de partos y es barata. Se adhieren pobremente a la herida y debe ser cubierta con apósitos oclusivos. Hay que prevenir enfermedades serotransmitidas virales, tales como hepatitis y HIV. Aunque promueven angiogénesis y la densidad capilar, su uso se hace difícil debido a su friabilidad y efectos secundarios como licuefacción y promoción de infecciones por crecimiento bacteriano [7].

Algunas ventajas y desventajas de la membrana amniótica humana son:

Ventajas.

- Actúa como barrera biológica
- Fácil de aplicación y remoción
- Transparente

Desventajas.

- Dificultad para el almacenamiento
- Necesita cambiarse cada 2 días
- Se desintegra con facilidad
- Existe es riesgo de transferir enfermedades

C. Allograft (piel de cadáver humano):

La piel de cadáveres humanos es normalmente usada en este tipo de injertos, el Allograft se usa como cubrimiento temporal mientras quirúrgicamente son retiradas quemadura térmicas o químicas, pero tiene desventajas. La principal, el insuficiente suministro para atender los casos presentados normalmente [8].

D. AlloDerm®:

Es una matriz proteica formada por alodermis o dermis de donante criopreservada y liofilizada, destruyendo con ello la totalidad de las células. No incluye la capa epidérmica o sustitutoria de la epidermis [9].

AlloDerm® esta diseñada servir de matriz biológica para reformar tejido normal, contiene tanto la estructura como la información bioquímica para dirigir la revascularización normal y la repoblación celular, de vasos sanguíneos, colágenos, proteoglicanos y elastina [1]. Esta matriz extracelular contiene los canales de los vasos sanguíneos que sirven de conductos para revascularización; colágenos, proteoglicanos y elastina que suministran a la estructura la información para la repoblación celular (ver Fig. 3); aún más importante los proteoglicanos son conservados y las proteínas ordenan a las células propias del paciente que inicien revascularización y repoblación de celular [5].

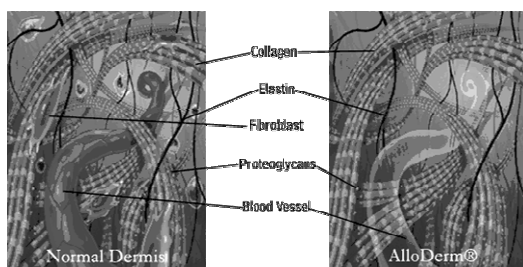


Fig. 3. Matriz de AlloDerm®

E. Apligraf®:

Apligraf® es proporcionado como un sustituto de piel viviente (bicapa). De la misma manera que piel humana, Apligraf® consta de células vivientes y proteínas estructurales. La capa de dermal más baja combina colágeno bovino tipo I y fibroblastos humanos (células dermales), que producen proteínas adicionales a la matriz. La capa epidermal superior es formada por el ascenso de queratinocitos humanos (células epidérmicas) primero se multiplican y luego diferencian para reproducir la arquitectura de la epidermis humana (ver Fig. 4). A diferencia de piel humana, Apligraf® no contiene melanocitos, células de Langerhans, macrófagos, y linfocitos, o otras estructuras como vasos sanguíneos, folículos de pelo o glándulas de sudor [2].

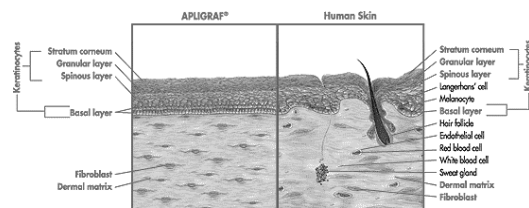


Fig. 4. Estructura del Apligraf®

4. PIEL ARTIFICIAL SINTÉTICA

A continuación se mostrara los diferentes tipos de piel artificial de origen sintético:

A. Biobrane®:

Es una fibra sintética bicapa sustituto de la piel., análoga a la epidermis externa, construida de una delgada película de silicona con funciones de barrera comparables a la de la piel, la silicona presenta pequeños poros que permite la eliminación de desechos, permeabilidad para antibióticos de uso tópico. Análogo a la dermis, en su interior esta compuesto por un tejido irregular tridimensional de filamentos de nylon al cual se adhiere colágeno péptido tipo I (ver Fig. 5) [6].

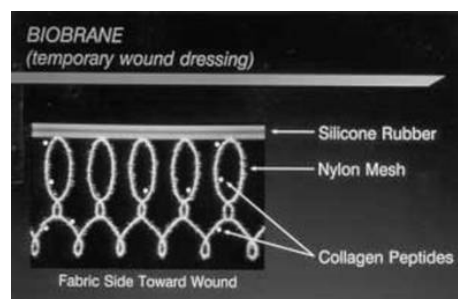


Fig. 5. Estructura del Biobrane®

La unión de la superficie de la membrana interior es potencializada por la adhesión colágeno-fibrina, tanto como por los depósitos de fibrina en la malla del nylon. Posteriormente la fibronectina, mejora la unión de la fibrina atrapada en la malla. El nuevo epitelio celular se desarrolla a lo largo de la malla sintética de Biobrane® usada como medio de adhesión. Una fina capa de agua en la superficie es mantenida para facilitar la migración de células epidérmicas. La silicona y la malla de nylon proporcionan flexibilidad (ver Fig. 6). Largo tiempo de caducidad: manteniéndose a temperatura ambiente [4].

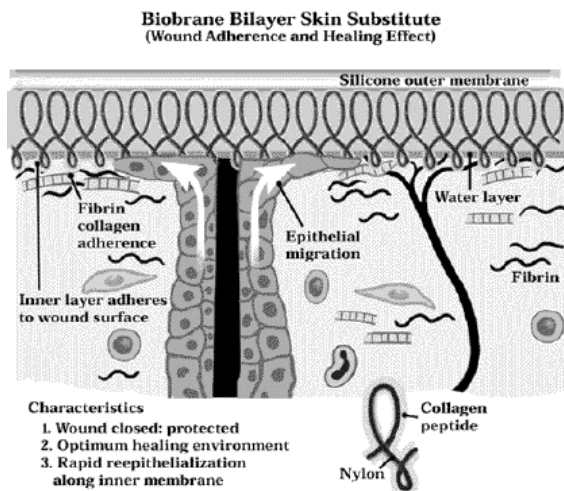


Fig. 6. Adherencia a la herida y efecto de curación

En la estructura de Biobrane® mostrada (ver Fig. 5). La silicona capa exterior actúa como una barrera epidérmica protectora. La superficie interior se compone de entretejido tridimensional de filamentos de nylon sobre cual se vincula colágeno péptido. La adherencia inicial a la herida es el resultado de la unión entre el colágeno de la membrana con la superficie de fibrina. La segunda fase de adherencia resulta de las células epidérmicas que proliferan entre las matrices de nylon [5].

B. Transcyte®:

Está formado por 2 capas, una capa externa que es una lámina de silicona y una capa profunda que es una malla de nylon donde se introducen fibroblastos neonatales. Durante 3 semanas esos fibroblastos van produciendo matriz proteica y factores de crecimiento, entonces se somete el producto a un proceso de criopreservación con lo cual se destruyen los fibroblastos y quedan la matriz proteica, los factores de crecimiento y la lámina de silicona superficial (ver Fig. 7) [9].

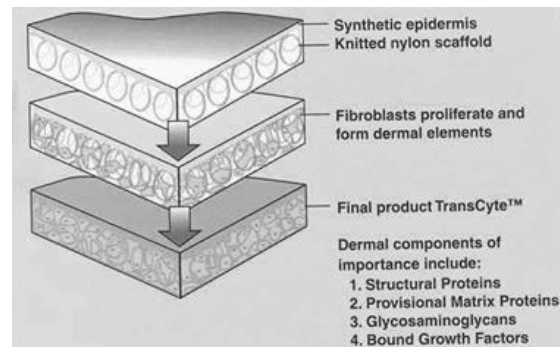


Fig. 7. Estructura de Transcyte®

C. Integra®:

Fue el primer sustituto cutáneo comercializado y con capacidad para regenerar la dermis. Fue desarrollado por John Burke en el Shriners Burns Institute y por Ioannis Yannas del M.I.T. (Instituto Tecnológico de Massachusetts) [3].

Es un producto con 2 capas, la externa es una membrana de silicona y la profunda es una matriz de colágeno de origen bovino con glicosaminoglicanos. Tiene 2 funciones, como piel artificial y como regenerador dérmico; como piel artificial proporciona una cobertura fisiológica postescisional disminuyendo el stress metabólico; como regenerador dérmico genera una neodermis similar a la original, que ayudará a mejorar la calidad estética y funcional de la cicatriz [9].

D. Omiderm®:

Es una lámina sintética de poliuretano que permite de forma semipermeable intercambiar con el medio ambiente pero deteniendo el ritmo de evaporación y la penetración de bacterias. A medida que crece el tejido hacia la lámina, el Omiderm® aumentará su adherencia, su elasticidad y su transparencia. Permite una aplicación fácil, movimientos completos de las articulaciones y facilidad para inspeccionar las heridas.

El Omiderm ® es útil para proteger sitios donadores, es ampliamente usado como único tratamiento en quemaduras de 2° grado superficial. Si se presenta integración a la herida, el manejo de esta consistiría en cambios diarios de apósitos solamente. Esta rutina se lleva a cabo hasta que haya buena adhesividad a la herida. También, puede ser colocado sobre heridas ya debridadas esperando autoinjerto y sobre injertos mallados, previniendo resequedad y deslizamiento de estos [7].

7. CULTIVO Y BANCO DE QUERATINOCITOS

Utilizando técnicas de cultivo de tejidos, las células epiteliales humanas (queratinocitos) pueden reproducirse in Vitro. En un periodo de 2 a 4 semanas, se obtiene una gran superficie de láminas multicapas delgadas de queratinocitos a partir de un pequeño parche de piel y su superficie de cobertura puede expandirse 100 veces o más (Ej.: un parche de 1 x 1cm² rinde 1m² de piel). El auto injerto de queratinocitos cultivados ha sido utilizado con éxito para lograr cierre permanente de la herida en pacientes masivamente quemados.

Desafortunadamente, las heridas cubiertas con esta técnica muestran una pobre función de piel y contracturas sostenidas por varios años, resultando, en cicatrices subóptimas y con pobre resistencia a los traumas físicos medio-ambientales. La búsqueda para un sustituto adecuado dermo-epidérmico continúa en investigación. La combinación de cultivo de queratinocitos con piel de cadáver y fibroblastos dérmicos cultivados o análogos sintéticos puede ser la mejor solución, por el momento, para reponerle piel a un paciente masivamente quemado [7].

Actualmente se están llevando a cabo investigación en las siguientes instituciones:

A. Universidad de Concepción (Chile):

Desarrolló un sustituto cutáneo cuya materia prima es la caparazón de crustáceos. De esta manera, camarones, langostinos, jaibas, centollas y centellones están siendo usados para crear esta nueva piel artificial, que bien podría cubrir las necesidades de muchos pacientes bajando espectacularmente los costos en alrededor de un 90% [13].

B. CIEMAT, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas:

Este grupo de investigación ha logrado desarrollar cultivos de piel in Vitro de hasta 2 m² en un periodo de solo 2 ó 3 semanas. La muestra se cultiva en suero. La matriz dérmica se forma a partir de plasma coagulado del propio paciente, que se polimeriza y se solidifica. Cuando está en proceso de solidificación, se introducen los fibroblastos que conformarán la dermis, y en la superficie se siembran los queratinocitos, que darán lugar a la epidermis. "Generamos algo muchísimo más parecido a una piel humana, con todos sus compartimentos".

El resultado es un tejido más resistente y con menos problemas de coloración, gracias a la posibilidad de incluir melacocitos, si fueran necesarios. "Lo que se trata es de hacer que la piel funcione como un bioreactor", es decir, que produzca moléculas que pasen al torrente sanguíneo a través del cual se puede tratar una enfermedad [11].

C. Instituto Luis Leloir (Argentina) y laboratorios Craveri:

El primer paso en el camino a la creación de esta fábrica biológica de medicamentos ya ha sido dado. Investigadores de Laboratorios Craveri y del Instituto Luis Leloir desarrollaron, a partir de células cutáneas humanas modificadas genéticamente, una piel artificial -a la que llaman dispositivo dermoepidérmico - que una vez implantada en el paciente sería capaz de producir y liberar proteínas terapéuticas [14].

8. CONCLUSIONES

La pérdida de la dermis es un problema mayor, sobre todo cuando (como pasa en los grandes quemados) se ha perdido una zona extensa. Desde hace años, una solución posible es emplear injertos de piel de otras zonas del cuerpo. Sin embargo, no siempre es posible esta opción, bien porque no existe suficiente piel sana, o porque la propia debilidad del paciente impide realizar las sucesivas operaciones. Por ello, la bioingeniería supone uno de los avances más esperanzadores para la medicina.

De igual manera las nuevas técnicas que la ingeniería de tejidos han venido desarrollando, hacen prever cada mas un mejoramiento en que estas se aplican en el cultivo de tejido in Vitro, con el fin de acercar a estas a las características que posee la piel normal.

REFERENCIAS

- [1].- AlloDerm® Defined. Disponible en: <http://www.lifecell.com>
- [2].- Apligraf® Definition. Disponible en: <http://www.apligraf.com>
- [3].- Artificial Skin Developed at MIT Now Ready for Treatment with Burn Patients. Instituto Tecnológico de Massachusetts. Disponible en: <http://web.mit.edu/newsoffice/search.html>

- [4].- Bertek Pharmaceuticals Inc. Disponible en: http://www.biospace.com/company_profile.aspx?CompanyID=467915
- [5].- ÇINAR Sibel. Biomaterials Research Group. Middle East Technical University. Disponible en: <http://www.biomed.metu.tr/courses/term-papers.htm>
- [6].- Demling Robert H., M.D. Leslie DeSanti R.N., Dennis P. Orgill, M.D. Ph.D. Biosynthetic Skin Substitutes: Purpose, Properties & Clinical Indications. Disponible en: <http://www.burnsurgery.org>
- [7].- De Los Santos González Carlos Enrique. Guía básica para el tratamiento del paciente quemado. Disponible en: http://www.onamet.gov.do/quemados/como_tratar_las_quemaduras.htm
- [8].- Gale Morrison. Advances in the skin trade. Revista Mechanical engineering. Disponible en: <http://www.memagazine.org/backissues/february99/features/skin/skin.html>
- [9].- Gómez Morell P.A., Palao i Domenech R. Tratamiento de las Quemaduras en el Siglo XXI desde la Cirugía. Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana - Vol. 28 - Núm. 1
- [10].- H. Kugaa T. Morisakia K. Nakamura H. Onishia T. Matsudab K. Sueishic. M. Tanakad M. Katanoa. Construction of a Transplantable Tissue-Engineered Artificial Peritoneum
- [11].- Jan Cepek. Artificial Skin. Disponible en: <http://gerstner.felk.cvut.cz/biolab/bionika2004/cepek/ArtificialSkin.html>
- [12].- Llames Sara. Cultivo Celular Aplicaciones en Medicina. Centro Comunitario de Sangre y Tejidos del Principado de Asturias. Unidad de Ingeniería Tisular
- [13].- Revista Ercilla, actualidad informativa de Chile y el Mundo. Disponible en: <http://www.ercilla.cl/web>
- [14].- Ríos A. Sebastián. Redacción diario LA NACIÓN. Disponible en: <http://www.prodiversitas.bioetica.org>
- [15].- Patricia Serrano. Antolín. Grupo de Investigación en Daño, Reparación e Ingeniería tisular en epitelios. CIEMAT, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas. Ministerio de Educación y ciencia. España. Disponible en: <http://www.ciemat.es>
- [16].- University of Maryland Medicine. Disponible en: <http://www.umm.edu>