

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE
REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN
CIRUGÍA PRECOZ DEL PACIENTE QUEMADO
GRAVE: EFECTO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO**

TESIS DOCTORAL

ANA DOMÍNGUEZ RUIZ-HUERTA

Madrid, 2012

A Ana, Paula y María.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Profesor Fernando Gilsanz, por su incansable empeño en motivarnos y animarnos a investigar, a estudiar, a aprender. Gracias a él, este proyecto ha podido realizarse.

Al Doctor César Casado y a la Unidad de Quemados, donde ha tomado cuerpo esta aventura. Por acogerme, apoyarme, cuidarme y enseñarme.

Al Servicio de Anestesiología y Reanimación, por su saber hacer.

Al Banco de Sangre, en especial a las doctoras Ana de la Rúa y Aurora Viejo, por la inestimable ayuda que ha supuesto su base de datos.

Al doctor Javier García-Miguel, por su apoyo, su dedicación incondicional y su ayuda siempre desinteresada.

A la doctora Estíbaliz Alsina, por su paciencia, su amistad y sus brillantes ideas.

A mi familia, en especial a Nuria, por su apoyo "lejano" y a mi madre, por su apoyo "cercano".

A Luis.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ABREVIATURAS	xii
RESUMEN	xiii
INTRODUCCIÓN	1
1. FISIOLÓGÍA DE LAS QUEMADURAS	2
1.1. Historia	2
1.2. Epidemiología de las quemaduras.....	4
1.3. Clasificación de las quemaduras	5
1.4. Criterios de gravedad de las quemaduras.....	9
1.5. Fisiopatología.....	10
1.6. Tratamiento del paciente quemado.....	16
1.7. Pronóstico	22
2. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS EN LOS PACIENTES QUEMADOS.....	25
2.1. Práctica transfusional	25
2.2. Beneficio-riesgo de la transfusión sanguínea	28
2.3. Transfusión en pacientes quemados	32
3. TÉCNICAS DE AHORRO DE SANGRE EN CIRUGÍA.....	35
3.1. Protocolos de transfusión y guías clínicas	36
3.2. Actitud intraoperatoria.....	37
3.3. Autotransfusión de sangre autóloga.....	38
3.4. Estrategias farmacológicas de ahorro de sangre	44
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	64
1. JUSTIFICACIÓN.....	65
2. OBJETIVOS	66
2.1. Objetivo principal	66
2.2. Objetivos secundarios.....	66

MATERIAL Y MÉTODOS	67
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	68
2. MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO	68
3. POBLACIÓN DIANA.....	69
4. ESTÁNDAR INTRAOPERATORIO EN LA UNIDAD DE QUEMADOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.....	71
4.1. Conducta terapéutica anestésica	71
4.2. Conducta terapéutica quirúrgica	72
4.3. Medidas de ahorro de sangre.....	73
4.4. Reposición de la Volemia	74
4.5. Control analítico perioperatorio	74
5. RECOGIDA DE VARIABLES.....	75
5.1. Población Inicial	75
5.2. Población de Estudio	75
6. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS	80
6.1. Tratamiento de la base de datos	80
6.2. Tratamiento estadístico de los resultados.....	80
6.3. Análisis descriptivo	81
6.4. Análisis comparativo.....	81
6.5. Niveles de significación estadística.....	83
7. TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA	83
RESULTADOS.....	84
1. POBLACIÓN INICIAL	85
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	87
2.1. Descripción de la muestra.....	88
2.2. Datos de transfusión en la población de estudio	98
2.3. Estudio comparativo sobre el uso intraoperatorio de ácido tranexámico	106

DISCUSIÓN	112
1. POBLACIÓN INICIAL	113
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	115
2.1. Descripción de la muestra.....	116
2.2. Transfusión de la población de estudio	122
2.3. Estudio comparativo sobre el uso intraoperatorio de ácido tranexámico	131
3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	137
CONCLUSIONES.....	139
BIBLIOGRAFÍA	141
ANEXOS	167

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Fórmulas para estimar las necesidades de líquidos en la reanimación de adultos quemados durante las primeras 24 horas post-quemadura.	16
Tabla II. Guía práctica para reanimación del paciente quemado.....	19
Tabla III. Índice abreviado de la gravedad de la quemadura. Mortalidad y pronóstico.	23
Tabla IV. Complicaciones asociadas a la transfusión sanguínea alogénica.	32
Tabla V. Consumo de hemoderivados en los pacientes quemados.	33
Tabla VI. Definiciones.....	76
Tabla VII. Relación de la edad y la superficie corporal quemada con la mortalidad.....	86
Tabla VIII. Antecedentes personales y distribución por sexo.....	89
Tabla IX. Relación entre la transfusión preoperatoria de hemoderivados y el número de fasciotomías realizadas.....	90
Tabla X. Estudio univariante de las posibles variables relacionadas con la mortalidad.	96
Tabla XI. Análisis de la regresión logística múltiple de la mortalidad.	97
Tabla XII. Comparación de medias de las quemaduras según la transfusión preoperatoria.	97
Tabla XIII. Transfusión de concentrados de hematíes durante el intra y el perioperatorio.	98
Tabla XIV. Pérdidas sanguíneas estimadas totales y ajustadas por superficie corporal.	98
Tabla XV. Estudio univariante de las posibles variables relacionadas con la transfusión intraoperatoria.....	100
Tabla XVI. Análisis de la regresión logística múltiple de la transfusión intraoperatoria.....	101
Tabla XVII. Estudio univariante de las variables relacionadas con la transfusión perioperatoria.....	102

Tabla XVIII. Análisis de la regresión logística múltiple de la transfusión perioperatoria.....	103
Tabla XIX. Diferencias postoperatorias en relación con la transfusión.	103
Tabla XX. Medidas quirúrgicas de ahorro de sangre.	104
Tabla XXI. Evolución analítica. Hematocrito, hemoglobina y porcentaje de pacientes con alteración analítica.	104
Tabla XXII. Relación entre la transfusión total de hemoderivados a lo largo del ingreso y desarrollo de complicaciones postoperatorias.....	105
Tabla XXIII. Comparación entre los grupos tranexámico y no-tranexámico.	106
Tabla XXIV. Viabilidad de los autoinjertos. Comparación entre tranexámico y no-tranexámico.	107
Tabla XXV. Transfusión intraoperatoria. Comparación entre tranexámico y no-tranexámico.....	107
Tabla XXVI. Transfusión perioperatoria. Comparación entre tranexámico y no-tranexámico.....	107
Tabla XXVII. Transfusión de otros hemoderivados.	108
Tabla XXVIII. Comparación de la transfusión de concentrados de hematíes durante los periodos intra y perioperatorios.	109
Tabla XXIX. Comparación de datos analíticos entre los grupos tranexámico y no-tranexámico. Hematocrito, hemoglobina y porcentaje de pacientes con analítica alterada.	110
Tabla XXX. Pérdidas sanguíneas estimadas.....	110
Tabla XXXI. Evolución, complicaciones y desenlace de las quemaduras. ...	111
Tabla XXXII. Transfusión de hemoderivados en pacientes quemados. Revisión de la literatura.....	129

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. "Regla de lo nueve" de Wallace.....	7
Figura 2. Clasificación de las quemaduras según su profundidad.....	9
Figura 3. Esquema simplificado de la cascada de la coagulación.	45
Figura 4. Modelo celular de la coagulación, integrando vías intrínseca y extrínseca.	46
Figura 5. Sistema fibrinolítico.	48
Figura 6. Mecanismo de acción de los fármacos antifibrinolíticos.....	53
Figura 7. Población diana. Definición de la población inicial y de la población de estudio.	70
Figura 8. Desbridamiento subfascial.....	72
Figura 9. Frecuencia de pacientes por intervalos de superficie corporal quemada.....	85
Figura 10. Ingresos de pacientes con quemaduras graves, media de porcentaje de superficie corporal quemada y mortalidad, distribuidas por años.....	86
Figura 11. Tasa de mortalidad y área letal 50 por grupos de edad.	87
Figura 12. Causas de exclusión de la cohorte inicial de pacientes.	87
Figura 13. Frecuencia de pacientes por intervalos de superficie corporal quemada.....	88
Figura 14. Profundidad de las quemaduras (media de la superficie corporal quemada de cada tipo de quemadura).	88
Figura 15. Localización topográfica de las quemaduras.....	89
Figura 16. Gráfico de máximos y mínimos (y barra intercuartílica) del porcentaje de superficie corporal desbridada mediante desbridamiento tangencial (n=91) y fascial (n=16).	91
Figura 17. Localización topográfica de las áreas desbridadas.	92
Figura 18. Cobertura quirúrgica de las áreas desbridadas.	92
Figura 19. Gráfico de máximos y mínimos del porcentaje de las superficies corporales afectadas en nuestra población. (Máximo, mínimo y barra intercuartílica).....	93

Figura 20. Complicaciones de las quemaduras durante el ingreso hospitalario.	94
Figura 21. Mortalidad y LA 50 asociada a la edad.....	95

ABBREVIATURAS

A.B.A.: American Burn Association.

CH: Concentrado de hematíes.

DAP: Donación autóloga preoperatoria.

DP: Dérmico-profunda o segundo grado profunda.

DS: Dérmico-superficial o segundo grado superficial.

EACA: Ácido épsilon-amino caproico.

EP: Epidérmica.

EPO: Eritropoyetina.

FDA: Food and drug administration.

FMO: Fracaso multiorgánico.

FRA: Fracaso renal agudo.

FT: Factor tisular.

HAN: Hemodilución aguda normovolémica.

HDFVVC: Hemodiafiltración veno-venosa continua.

Hb: Hemoglobina.

Hto: Hematocrito.

LA50: Área letal 50.

PLQ: Plaquetas.

PFC: Plasma fresco congelado.

RS: Recuperador de sangre.

rVIIa: Factor VII activado recombinante.

SCC: Superficie corporal cruenta.

SCD: Superficie corporal desbridada.

SCQ: Superficie corporal quemada.

SCT: Superficie corporal total.

SD: Subdérmica.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TRALI: Transfusion related acute lung injury o daño pulmonar agudo relativo a la transfusión.

TXA: Ácido tranexámico.

RESUMEN

Introducción: Las quemaduras son una de las situaciones más devastadoras de la medicina y su tratamiento requiere equipos multidisciplinares.

La infección de la quemadura modifica el curso clínico de la enfermedad y su control es esencial. La escisión quirúrgica precoz mediante desbridamiento tangencial disminuye las complicaciones sépticas, pero induce una gran pérdida sanguínea a través de las zonas desbridadas y de las zonas dadoras de piel.

La exposición a sangre alogénica se asocia a múltiples complicaciones (edema pulmonar, infecciones, inmunosupresión, etc.), además del coste económico y consumo de recursos que supone. El número de unidades transfundidas se relaciona con la estancia hospitalaria y la mortalidad, por lo que los esfuerzos se orientan a disminuir las pérdidas sanguíneas y optimizar los recursos.

Los fármacos antifibrinolíticos reducen las pérdidas sanguíneas perioperatorias y la necesidad de transfusión. Los análogos de la lisina tienen menor riesgo que la aprotinina por sus limitados sitios de acción y su menor actividad protrombótica. El ácido tranexámico (TXA) bloquea la interacción entre el plasminógeno y la fibrina, impide su acción proteolítica y retrasa la fibrinólisis. Está indicado en situaciones de fibrinólisis aumentada, para el tratamiento y la prevención de la hemorragia y se ha usado con éxito en diversas situaciones (cirugía cardíaca, neurocirugía, obstetricia, traumatología y politraumatizados).

Durante el desbridamiento de quemaduras coexisten varias causas de hiperfibrinólisis que justifican el uso de antifibrinolíticos. La hemorragia quirúrgica produce pérdida y dilución de factores de la coagulación, alteración en las plaquetas, hipotermia e hiperfibrinólisis secundaria a la brusca liberación de activadores. Además, en los pacientes quemados la fibrinólisis se encuentra simultáneamente activada (aumento de t-PA) e inhibida (elevación del PAI-1), con balance final de activación. Debido a estas situaciones que concurren en la cirugía del paciente quemado, el uso intraoperatorio de TXA es frecuente.

Nuestro objetivo es analizar el efecto del TXA en la cirugía de desbridamiento de quemaduras sobre los requerimientos transfusionales intra y perioperatorios.

Material y Métodos: Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, observacional, comparativo y unicéntrico, para establecer el efecto del TXA intraoperatorio en la cirugía de desbridamiento quirúrgico precoz de quemaduras graves. El estudio se ha realizado en los pacientes ingresados en la zona crítica de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario La Paz entre 2008 y 2011, con quemaduras dérmico superficiales $\geq 20\%$ ó quemaduras dérmico profundas o subdérmicas $\geq 15\%$.

Los criterios de exclusión empleados incluyen: 1. pacientes no operados; 2. superficie corporal cruenta (SCC) $<$ del 20%; 3. cirugía muy precoz ($<$ 48 horas) o tardía ($>$ 7 días); 4. alteraciones en la coagulación; 5. rechazo de la transfusión; 6. $<$ 18 años; y 7. contraindicaciones del TXA.

Las variables recogidas han incluido: edad y sexo, características de la quemadura (extensión, profundidad, localización), síndrome de inhalación, tiempo hasta la cirugía, procedimiento quirúrgico, transfusión, datos analíticos, pérdidas sanguíneas estimadas por dilución de la hemoglobina (Hb), estancia hospitalaria y complicaciones. El periodo perioperatorio se ha definido como el tiempo desde el inicio de la cirugía hasta 24 horas postoperatorias.

Según la exposición a TXA, los individuos se han dividido en cohorte expuesta (grupo TXA) y cohorte no expuesta (grupo no-TXA). El tamaño muestral lo ha condicionado el uso de TXA, que en nuestra Unidad comenzó en 2008.

Las variables cuantitativas se expresan en media y desviación estándar y las cualitativas en frecuencia y porcentaje. Se ha empleado la «t» de Student para comparar variables cuantitativas y el Chi cuadrado para variables cualitativas. El área letal 50 (LA 50) se ha calculado por grupos de edad mediante el Modelo Probit de regresión. La razón de probabilidad se ha calculado mediante un análisis univariante de regresión logística binaria. En el modelo de regresión binaria logística múltiple, las variables se han introducido en la ecuación por el método "paso a paso" hacia delante de forma decreciente a su importancia pronóstica, calculando la razón de probabilidad de cada factor y su intervalo de

confianza. Para establecer el ajuste global del modelo se ha empleado el área bajo la curva (AUC) de ROC. Las variables cuantitativas se han transformado en dicotómicas empleando el punto de corte de mayor significación estadística. Se han considerado diferencias estadísticamente significativas con un error α (p) < 0,05. Se ha empleado el programa estadístico SPSS® v11.0 para Windows®.

Resultados: Se han recogido datos de 107 pacientes quemados graves. Los resultados del estudio descriptivo pueden resumirse en:

- La incidencia de quemados graves ha disminuido a lo largo del periodo de estudio. El 71% de los casos eran varones. La edad media fue de 46 años.
- El 80% de los casos tenían quemaduras entre el 15% y el 40% (mediana 25%). La localización topográfica más frecuente fueron los brazos y el tipo de quemadura más frecuente, las de segundo grado.
- El 55% precisó intubación al ingreso, principalmente los pacientes con síndrome de inhalación. En el 69% de los pacientes se ha empleado monitor de análisis de la onda de pulso PiCCO®.
- La duración media de la cirugía ha sido de 64 minutos. Se ha realizado desbridamiento tangencial en el 85% de los casos y autoinjertos en el 74% de los casos. La SCC media ha sido del 30%.
- La estancia media hospitalaria ha sido de 39 días. La neumonía fue la complicación clínica más frecuente, con una incidencia del 35%.
- La mortalidad total fue del 21%. El LA 50 ha sido del 78% en < 45 años y 11% en > 65 años. Los factores de riesgo de mortalidad fueron: edad \geq 55 años, síndrome de inhalación, SCC \geq 35%, transfusión intraoperatoria y transfusión preoperatoria. El ajuste global del modelo ha proporcionado un AUC de ROC de 0,92.

El 55% de los pacientes han precisado transfusión intraoperatoria ($1,3 \pm 1,5$ concentrados de hematíes (CH)) y el 68%, perioperatoria ($2,1 \pm 1,7$ CH), con

unas pérdidas sanguíneas estimadas de $26,1 \pm 30,8$ ml por 1% de SCC en el intraoperatorio y hasta $54,6 \pm 31,7$ ml por 1% de SCC en el perioperatorio. Los factores de riesgo de transfusión intraoperatoria han sido: $SCQ \geq 25\%$, Hb preoperatoria $\leq 10,8$ g/dl y cirugía ≥ 50 min. Y para el periodo perioperatorio: $SCQ \geq 37\%$, quemaduras subdérmicas y Hb previa $\leq 10,8$ g/dl. Ambos modelos tienen buen ajuste global, con un AUC de ROC de 0,86 y 0,84, respectivamente. No hay diferencias en las Hb finales entre pacientes transfundidos y no transfundidos.

El 83% de los pacientes se transfunden en algún momento del ingreso, con una media de $13,1 \pm 17,2$ CH. El número total de CH transfundidos se ha relacionado con la estancia hospitalaria, las complicaciones y la mortalidad.

No hemos encontrado diferencias entre los grupos TXA ($n = 52$) y no-TXA ($n = 55$) en relación a las variables preoperatorias e intraoperatorias analizadas, por lo que consideramos que ambos grupos son homogéneos. La administración intraoperatoria de TXA ha disminuido de forma significativa la probabilidad de transfusión en el intra y perioperatorio, con un OR [IC 95%]: 0,3 [0,1 - 0,7], una reducción absoluta del riesgo del 29% y un NNT de 4.

En el grupo TXA se han transfundido $1 \pm 1,4$ CH intraoperatorios y $1,6 \pm 1,8$ CH perioperatorios, mientras que en el grupo no-TXA se han transfundido $1,6 \pm 1,5$ CH en el intraoperatorio y $2,5 \pm 2,1$ CH en el perioperatorio, con diferencias significativas entre los grupos, en ambos periodos. No hay diferencias en las Hb/hematocritos analizados entre los grupos. Tampoco hay diferencias entre las pérdidas sanguíneas estimadas entre ambos grupos. No hay diferencias entre ambos grupos en la estancia hospitalaria, en las complicaciones (incluyendo episodios tromboembólicos) ni en la mortalidad.

Discusión: Los pacientes quemados graves de la Unidad de Quemados del Hospital La Paz tienen características similares a otras series publicadas, las mismas técnicas quirúrgicas y la morbi-mortalidad propia de la gravedad de las quemaduras. Los factores de riesgo de mortalidad descritos ya se habían

publicado previamente. Aunque no hemos podido incluir factores clásicos como la extensión o profundidad de las quemaduras, una SCC > 35% en la primera cirugía de desbridamiento presupone quemaduras profundas y extensas.

Existen estudios publicados sobre los requerimientos transfusionales en quemados, pero pocos trabajos analizan los factores de riesgo de transfusión perioperatoria. En general, somos más restrictivos que otros grupos de trabajo, aunque la falta de homogeneidad entre los estudios hace que los resultados sean difícilmente comparables. La probabilidad de transfusión ha dependido de la extensión de la quemadura, de la hemoglobina preoperatoria, de la duración de la cirugía y de la presencia de quemaduras subdérmicas.

La transfusión total de hemoderivados se ha realizado durante una cirugía en la mitad de los casos y el número total de CH transfundidos se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Así, las medidas intraoperatorias de ahorro de sangre son un mecanismo eficaz para disminuir la transfusión total de hemoderivados en los pacientes quemados.

El TXA se ha empleado en aproximadamente la mitad de los casos. No hemos observado diferencias entre los grupos entre las variables pre e intraoperatorias recogidas por lo que consideramos que los grupos de estudio son homogéneos.

El TXA ha disminuido la probabilidad de transfusión, así como el del volumen de sangre transfundido, de manera significativa. No hay diferencias en las pérdidas sanguíneas estimadas basadas en la dilución de Hb, pero consideramos que no es un método adecuado en pacientes quemados debido a su alteración en la volemia. No hay diferencias en la incidencia de complicaciones, incluyendo eventos tromboembólicos, ni en la mortalidad entre los grupos.

Por tanto, el TXA es un fármaco seguro y eficaz, que reduce las necesidades transfusionales en cirugía precoz de desbridamiento de quemaduras graves, aunque sería necesario un estudio prospectivo, aleatorizado y enmascarado, que mejore la evidencia científica.

INTRODUCCIÓN

1. FISIOLÓGÍA DE LAS QUEMADURAS

Las quemaduras son una de las situaciones más devastadoras a las que puede enfrentarse la medicina, no sólo por la importante agresión sistémica que suponen, los elevados costes y el consumo de recursos sanitarios, sino también por las graves secuelas físicas, funcionales, estéticas y psicológicas que producen. Pueden afectar a individuos de cualquier edad y ocurren tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. El tratamiento de los pacientes quemados graves requiere de la participación de equipos multidisciplinares como consecuencia de la compleja naturaleza del daño térmico. Ningún especialista por sí mismo posee los conocimientos, técnicas, habilidades y autonomía suficientes para poder atender de forma adecuada a un paciente quemado (1). Durante mucho tiempo los quemados no han recibido la atención necesaria debido a su elevada mortalidad y a las graves deformidades de los supervivientes. Actualmente, aunque su supervivencia ha aumentado y muchas secuelas pueden corregirse, la morbilidad y mortalidad siguen siendo elevadas.

1.1. HISTORIA

Posiblemente las quemaduras son tan antiguas como el fuego e incluso anteriores como consecuencia de desastres naturales. Miles de años antes de Cristo su tratamiento se limitaba a la aplicación de emplastos, extracción de cuerpos extraños e invocaciones a deidades curativas (2). Hipócrates, 430 a.C. preconizó los objetivos del tratamiento de las quemaduras, muchos de los cuales siguen vigentes. Aristóteles mostró interés por la patogenia, observando que las quemaduras causadas por metales fundidos (termocauterización) cicatrizaban más rápidamente.

En 1596 William Clowes publicó "A profitable and necessary book of observations", primer libro dedicado exclusivamente al tratamiento de las quemaduras. En 1607 el médico suizo Hildamus publicó "De combustionibus", donde diferenciaba tres grados de profundidad en las quemaduras. Durante el siglo XVIII, purgas y sangrías eran procedimientos comunes para todo tipo de

enfermedades. El cervecero Cleghorn observó que las purgas aumentaban la tasa metabólica y atendiendo a los efectos hipermetabólicos de las quemaduras, se proscribieron en pacientes quemados (3). El Barón Guilleune Dupuytren, cirujano parisino, clasificó las quemaduras en seis grados de profundidad. En 1833 se creó el primer hospital para quemados de la historia, aún en pie en Edimburgo. En ese mismo año, Sir George Bellingal cirujano militar, describió la evolución clínica natural de las quemaduras. Sobre las muertes en las primeras 72 horas (shock hipovolémico), afirmaba: "El quemado sucumbe por causas que no podemos explicar". Cuando la muerte ocurría en los primeros 10-12 días (sepsis y fallo multiorgánico) lo atribuía a su "carácter febril". Cuando hablaba de la muerte tardía, entre 3-6 semanas post-quemadura (respuesta hipermetabólica, desnutrición y sepsis), Bellingal afirmaba: "...los enfermos perecen en un estado de debilidad, agotados por la pérdida profusa de materia (masa corporal) y por una extensa superficie supurada" (2).

Frank Underhill (4) demostró que los quemados no reanimados tenían valores de hematocrito muy elevados por la pérdida de líquido y electrolitos tras la quemadura. Más tarde Cope y Moore (5) comprobaron que la hipovolemia era secundaria a la traslocación de proteínas en los tejidos quemados y no quemados. En 1897 se utilizaron las primeras perfusiones salinas y en 1905 se publicó un artículo en el JAMA enfatizando la importancia del uso de estas soluciones en la reanimación del paciente quemado (2). Ese mismo año, Wiedenfeld y Zumbush realizaron con éxito desbridamientos precoces (3er día) de las quemaduras.

La llegada de las técnicas modernas de desbridamiento e injerto se iniciaron con el cirujano sueco Reverdin quien realizó el primer injerto epitelial en 1869, sentando las bases de los injertos de espesor parcial. En 1939 se desarrolló el dermatomo, que impulsó el desbridamiento e injerto precoz y supuso una importante disminución de la mortalidad (3). Los avances se aceleraron durante la Segunda Guerra Mundial: el gran número y la gravedad de las quemaduras

proporcionaron un vasto campo de investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos. En los últimos 40 años el tratamiento de las quemaduras ha ido evolucionando, resultando en mayor supervivencia y mejor calidad de vida de los supervivientes.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS QUEMADURAS

No hay datos fidedignos sobre la incidencia real de quemaduras e ingresos hospitalarios debidos a las mismas. Un estudio realizado en Estados Unidos (6) estimó que 1 millón de personas al año precisa atención médica por quemaduras; de ellas, 80.000 necesitan ingreso hospitalario, el 25% en centros especializados. Esto significa que la mayoría de las quemaduras se tratan de forma ambulatoria, precisando ingreso un 10-20% de los casos. En Gran Bretaña se atienden 175.000 quemaduras al año, de las que 13.000 precisan ingreso hospitalario y en unos 300 pacientes resultan mortales, por tanto su incidencia es inferior a la observada en E.E.U.U. (7). La incidencia de quemaduras en España es también desconocida; se estima en 300 quemados por 100.000 habitantes y año, con un 15-20% de ingresos hospitalarios (8-10). No obstante, en todos los registros de quemados se observa una progresiva disminución en la incidencia de quemaduras así como en el número relativo de muertes atribuidas a las mismas.

En relación con el género, Kerby et al. (11) revisaron los datos de la sociedad americana de quemados (American Burn Association, A.B.A.) buscando diferencias entre sexos. La incidencia de quemaduras fue superior en varones (70%) pero las mujeres tenían una mortalidad un 30% superior, ajustada por edad, porcentaje de superficie quemada y síndrome inhalatorio. Esta diferencia sólo se observó en mujeres entre 10 y 70 años por lo que se especuló sobre el papel inmunomodulador de los estrógenos.

En la estadística anual de la A.B.A. sobre quemados en los últimos 10 años (2001-2010) (12), se analizan 163.771 ingresos hospitalarios por quemaduras

procedentes de 90 hospitales estadounidenses y los datos más interesantes que arroja son los siguientes:

- El 70% de los casos eran varones. La edad media fue de 32 años, siendo el 18% de ellos menores de 5 años y el 12% mayores de 60.
- El 70% de los casos tenían quemaduras inferiores al 10%. Los mecanismos más frecuentes fueron la llama y la escaldadura, esta última especialmente frecuente en los niños. El 65% de los casos son accidentes domésticos.
- La mortalidad total fue del 3,9%. La tasa de mortalidad aumenta con la edad, con el tamaño de la quemadura y con la presencia de síndrome de inhalación.
- La neumonía fue la complicación clínica más frecuente con una incidencia del 5,8% y ésta aumenta significativamente cuando la duración de la ventilación mecánica es superior a 4 días.
- Para los supervivientes, la estancia hospitalaria aumenta a razón de 1 día por cada tanto por ciento de superficie corporal quemada (SCQ). Durante el periodo de tiempo analizado, la estancia hospitalaria disminuyó de 11 a 9 días.
- Los gastos hospitalarios de los pacientes que fallecen son tres veces superiores a los de los supervivientes, incluso en gasto diario.

1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS QUEMADURAS

Según la Real Academia de la Lengua, una quemadura es la "*descomposición de un tejido orgánico, producida por el contacto del fuego o de una sustancia cáustica o corrosiva*". La lesión tisular es proporcional al contenido de calor del agente, al tiempo de exposición y a la conductividad de los tejidos involucrados. La piel, termofílica e hidrofílica, posee una alta conductividad con una baja irradiación térmica, es decir se calienta rápidamente pero tarda en enfriarse por lo que el daño térmico persiste después de haber eliminado el agente (13).

1.3.1. ETIOLOGÍA

Los agentes capaces de provocar una quemadura son muy variados y dan lugar a diferentes tipos de quemaduras, cada una con distinto tratamiento y pronóstico (13, 14).

1. Quemaduras térmicas: son las más frecuentes (>90%) y se subdividen en:

- QUEMADURAS POR CONTACTO. Con un sólido candente (en general limitadas aunque profundas) o con un líquido caliente (extensas pero algo menos profundas).
- QUEMADURAS POR LLAMA. Más o menos extensas, pero casi siempre profundas. Si ocurren en espacios cerrados pueden asociarse a lesiones pulmonares por inhalación de humos o tóxicos (monóxido de carbono, ácido cianhídrico, partículas en suspensión, etc.).
- QUEMADURAS POR RADIACIÓN: Secundarias a exposición a rayos ultravioleta.

2. Quemaduras químicas: Las producidas por ácidos suelen ser limitadas y superficiales, mientras que las producidas por álcalis son más profundas y progresivas.

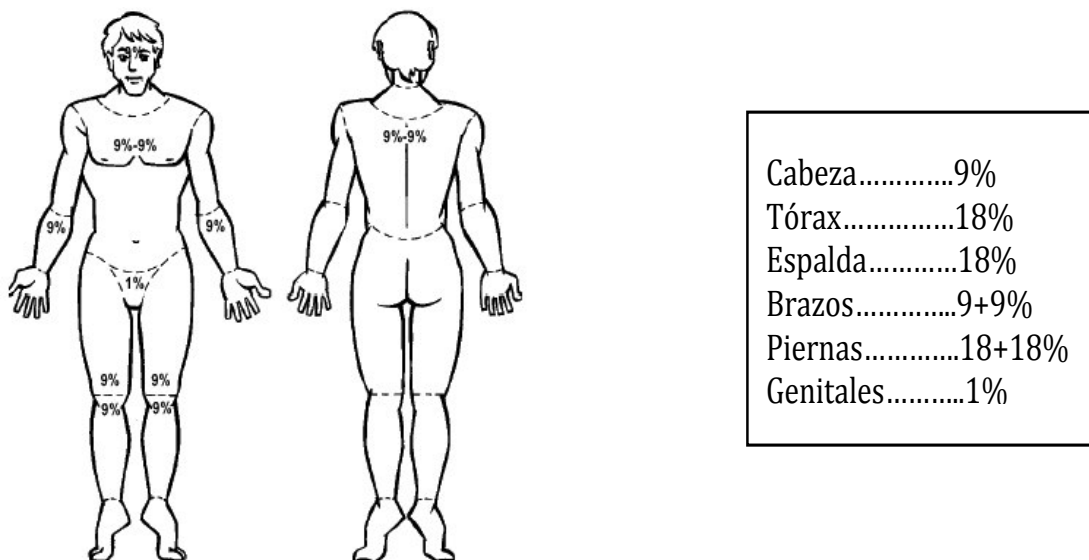
3. Quemaduras eléctricas: Por flash eléctrico, de corta duración y alta temperatura (3.000°C) y las quemaduras eléctricas con paso de corriente a través del organismo, muy profundas y con lesiones osteo-tendinosas y vasculo-nerviosas asociadas. La corriente alterna o el alto voltaje producen parálisis respiratoria y fibrilación ventricular.

1.3.2. EXTENSIÓN

El porcentaje de SCQ no sólo es un factor pronóstico importante, sino que determina las necesidades de fluidos en la fase aguda de las quemaduras graves. La "regla de los nueve" de Wallace es el método más extendido para el cálculo rápido del porcentaje de SCQ (figura 1). No obstante es poco fiable en niños debido a la importancia de la cabeza (15).

En quemaduras poco extensas, la SCQ puede valorarse mediante la palma de la mano del paciente, considerando la mano cerrada un 0,8-1% de su superficie corporal total (SCT) y es válido para todas las edades. Se estima que el 75% de los pacientes ingresados tienen quemaduras inferiores al 10% de la SCT.

Figura 1. "Regla de lo nueve" de Wallace



1.3.3. PROFUNDIDAD

La piel está formada por tres capas (16): La epidermis es la porción más externa de la piel, con 0,04-1,5 mm de espesor (máximo en palmas y plantas), formada por un epitelio que consta de lámina basal, espinosa, granulosa, capa lúcida y capa córnea. Es avascular y se nutre por difusión desde la dermis. La dermis es la capa intermedia y constituye el 95% del espesor total (máximo en la espalda). Es tejido conectivo compuesto por fibras de elastina y colágeno y contiene abundantes redes nerviosas y vasculares. La dermis es rica en nervios: el tacto y la presión son recogidos por los corpúsculos de Meissner y de Pacini; la temperatura y el dolor por fibras amielínicas de la dermis papilar y de los folículos pilosos; las fibras adrenérgicas autonómicas regulan la vasoconstricción, la secreción apocrina y los músculos erectores del pelo, mientras que la secreción sudorípara ecrina está mediada por fibras colinérgicas. El tejido celular subcutáneo es la capa más interna de la piel,

compuesta por lóbulos de adipocitos, tabiques fibrosos de colágeno y vasos sanguíneos de gran calibre.

Además de la etiología y la extensión de la quemadura, su gravedad y tratamiento dependen de la profundidad (figura 2), por lo que es importante una evaluación minuciosa de la profundidad de las quemaduras, no sólo para determinar el pronóstico vital sino el funcional tras la quemadura. El diagnóstico de la profundidad plantea mas dificultades que el de la extensión (14).

1. Quemaduras epidérmicas de primer grado: Afectan la capa córnea y producen eritema sensible al tacto. Curan sin secuelas en una semana. Son típicas las producidas por el sol.

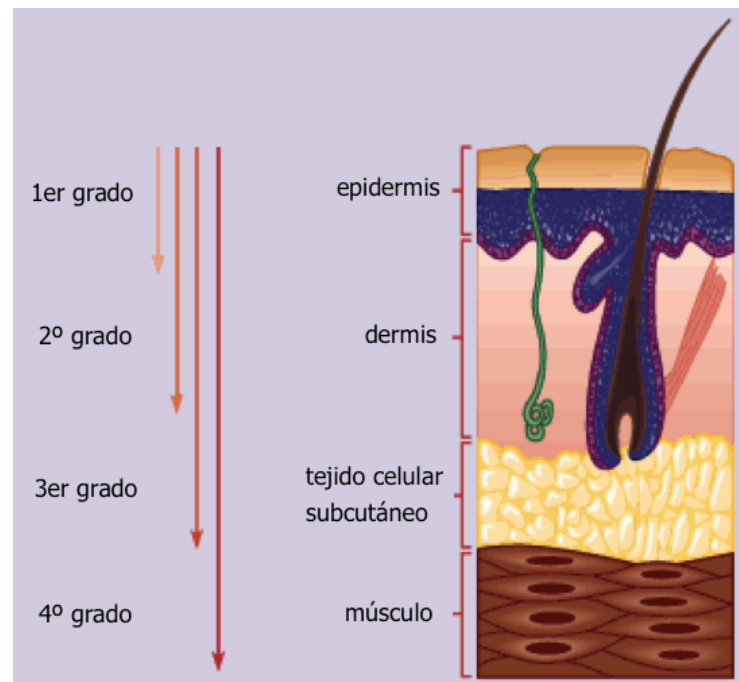
2. Quemaduras dérmicas de segundo grado: Abarcan la epidermis y la dermis.

- SEGUNDO GRADO SUPERFICIAL, DÉRMICA A O DÉRMICO-SUPERFICIAL (DS). Afectan epidermis y dermis papilar. Se caracterizan por la presencia de ampollas, conservan la sensibilidad y curan en 2 - 3 semanas por reepitelización con secuelas (despigmentación). Es típica la escaldadura.
- SEGUNDO GRADO PROFUNDO, DÉRMICA AB O DÉRMICO-PROFUNDA (DP). Llegan a la dermis reticular. Son pálidas y con sensibilidad variable según la destrucción nerviosas. La curación espontánea es muy lenta (> 3 semanas) por lo que los injertos de piel tienen mejores resultados. Dejan cicatrices hipertróficas y contracturas articulares. Son típicas de la llama.

3. Quemaduras de espesor total, tercer grado o subdérmica (SD): Afectan toda la dermis y pudiendo llegar a estructuras subdérmicas, como grasa o fascia. Son de color blanquecino e indoloras. Pueden precisar escarotomías por pérdida de la elasticidad de la piel. No regeneran por lo que es obligatorio el desbridamiento quirúrgico. Las secuelas incluyen alteraciones cosméticas, funcionales y amputaciones.

4. Quemaduras de cuarto grado: afectan a todas las estructuras cutáneas y además a estructuras profundas tales como músculo, huesos, etc.

Figura 2. Clasificación de las quemaduras según su profundidad.



1.4. CRITERIOS DE GRAVEDAD DE LAS QUEMADURAS

La extensión y profundidad de la quemadura, la edad del paciente, la etiología y las lesiones asociadas constituyen los principales elementos que determinan la gravedad del paciente quemado. Los criterios de gravedad en pacientes quemados según la American Burn Association pueden resumirse en (17, 18):

- Quemaduras de segundo o tercer grado mayores del 20% de la SCT (10% en menores de 10 años y mayores de 50 años).
- Quemaduras de tercer grado superiores al 5% SCT.
- Quemaduras en zonas críticas (cara, manos, pies, articulaciones o genitales).
- Quemaduras químicas y eléctricas significativas.
- Quemaduras con lesiones asociadas (inhalación de humos, politraumatismo) o riesgos asociados (antecedentes clínicos de diabetes, inmunodepresión, etc.).

Así, según la gravedad, las quemaduras se pueden clasificarse en (19):

- Leves. Quemaduras de primer o segundo grado superficiales con SCQ < 15% (10% en niños) y de segundo grado profundas o tercer grado con SCQ < 1%.
- Moderadas. Quemaduras de segundo grado superficial con 15-30% de SCQ, de segundo grado profundo o tercer grado < 10% y quemaduras químicas o eléctricas.
- Graves. Quemaduras de segundo grado superficiales > 30% de SCQ, de segundo grado profundas o tercer grado > 10%, quemaduras con afectación respiratoria asociada y quemaduras eléctricas profundas.
- Quemado crítico. Quemaduras > 50% de la SCQ.

De acuerdo con esta clasificación, la mortalidad de las quemaduras leves-moderadas es inferior al 1%, de las graves sobre el 25% y hasta del 75% en quemados críticos.

1.5. FISIOPATOLOGÍA

Conocer la fisiopatología de las quemaduras es esencial para un correcto abordaje del paciente quemado. Se trata de un conjunto de alteraciones que afectan a todo el organismo y que se traducen en una serie de signos y síntomas que evolucionan en etapas: comienza con el shock post-quemadura, seguido de la sepsis y finalmente las secuelas post-quemadura (15, 20).

1.5.1. DAÑO INICIAL

Tras una lesión térmica se produce una respuesta en el organismo proporcional a la agresión sufrida. Una quemadura produce un área de tejido necrótico, debajo de la cual se extiende una zona de isquemia potencialmente recuperable (21). Este daño local produce una liberación de mediadores inflamatorios (histamina, prostaglandinas, óxido nítrico) que aumentan la permeabilidad capilar y producen un edema localizado en la quemadura (22). A continuación

ocurre una liberación de grandes cantidades de "reactive oxygen species" (ROS o moléculas reactivas del oxígeno) durante la reperfusión de los tejidos isquémicos (22, 23), que son metabolitos tóxicos de la célula, incluyendo radicales libres de oxígeno, peróxidos de hidrógeno, radicales hidroxilo y productos de degradación de la peroxidación lipídica, que producen alteración local en la membrana de la pared celular y propagan la respuesta inmune.

1.5.2. RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA Y EDEMA

Si la quemadura es extensa, por encima del 20% de la SCT, se produce liberación de mediadores circulantes (TNF_{α} , interleucinas 1,2,5 y 8, e interferón $_{\gamma}$) que inducen una respuesta inflamatoria sistémica (23). El aumento de la permeabilidad capilar, la vasodilatación, el estasis venoso, la disminución de la contractilidad miocárdica y la disminución en el gasto cardiaco característicos de la respuesta inflamatoria sistémica, alteran y dificultan el transporte de oxígeno a los tejidos. El enorme incremento en la permeabilidad microvascular produce una fuga masiva de líquido, electrolitos y proteínas desde el espacio intravascular al espacio intersticial, con la consiguiente dificultad en la perfusión tisular que eso produce (24).

La pérdida de proteínas al espacio intersticial disminuye la presión coloidosmótica intravascular y crea una fuerte presión intersticial negativa (presión de imbibición) hasta la inversión del gradiente osmótico, que asociado con la respuesta vasodilatadora masiva, conduce a la formación de más edema siguiendo las fuerzas de Starling (25). Aunque el edema es un respuesta de defensa en la inflamación, las quemaduras producen tal fuga de líquido que deja de ser beneficioso para el paciente. El edema alcanza su máximo a las 24 horas tras el trauma y comienza a resolverse en 1 o 2 días.

En la zona no quemada también existe trasvase de líquido desde el compartimento plasmático al intersticial, fundamentalmente relacionado con cambios hemodinámicos (aumento de presión arterial y disminución de la presión coloidosmótica plasmática). La destrucción de la barrera epidérmica

favorece también la evaporación de líquidos desde la zona quemada al exterior, proporcional a la extensión de la lesión. Como consecuencia de todo ello se produce mayor depleción del volumen plasmático eficaz e hipovolemia característica de la fase aguda de las quemaduras graves.

1.5.3. SHOCK POST-QUEMADURA

La hipovolemia y los trastornos en la respuesta hemodinámica tras la quemadura son los dos factores que participan en el compromiso de la función cardiovascular después de una quemadura extensa. No existe acuerdo entre los distintos autores sobre los cambios en la función ventricular tras una quemadura (26, 27). Los datos ecocardiográficos indican que en la mayoría de los enfermos, la precarga y la contractilidad miocárdica disminuyen de forma precoz tras la quemadura, produciendo una caída en el gasto cardiaco. A medida que avanza la reanimación del paciente quemado, el gasto cardiaco aumenta hasta alcanzar una situación hiperdinámica en el contexto de una respuesta hipermetabólica (20).

La monitorización hemodinámica del paciente con quemaduras graves facilita la identificación de situaciones de compromiso cardiocirculatorio, pero es difícil definir los valores óptimos. Mantener una frecuencia cardiaca normal y una diuresis superior a 50 ml/h se asocia a una aceptable perfusión tisular. Pero una presión arterial media dentro del rango de la normalidad no es indicativo de función cardiovascular normal, pudiendo asociarse a hipovolemia grave por la vasoconstricción generalizada sistémica y pulmonar (28). Tampoco es útil la estimación de la volemia según la presión venosa central o la presión de enclavamiento pulmonar, pues la disfunción ventricular y la vasoconstricción periférica generaran un patrón de bajo gasto, con presión de enclavamiento pulmonar alta sin que corresponda a una situación de hiper o normovolemia.

La pérdida de volumen del espacio intravascular al intersticio da lugar a un fenómeno característico llamado shock del quemado o shock post-quemadura (29) que es una combinación de shock distributivo, hipovolémico y

cardiogénico. El volumen plasmático y el flujo sanguíneo se vuelven insuficientes para mantener una adecuada precarga, disminuye el gasto cardíaco y se produce hipoperfusión tisular generalizada (25). Una inadecuada e insuficiente reposición de volumen en el paciente quemado produce un daño orgánico grave como consecuencia del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o síndrome del fracaso multiorgánico.

1.5.4. RESPUESTA ENDOCRINO-METABÓLICA A LA QUEMADURA

Tras la quemadura se produce un estado hipermetabólico proporcional a la extensión de la quemadura, con una respuesta hormonal exagerada (30). Además de aumentar las necesidades energéticas, se modifican las fuentes, obteniéndose hasta el 20% de las calorías a partir de las proteínas con un gran pérdida nitrogenada que induce una desnutrición con gran destrucción de masa muscular, depresión inmune, disminución de la contractilidad miocárdica y deterioro de la cicatrización.

1.5.5. COMPLICACIONES PULMONARES

Las complicaciones respiratorias son la principal causa de ventilación mecánica y muerte en el paciente quemado (31). Pueden ser muy diversas: lesión térmica o química, restricción pulmonar por rigidez torácica, toxicidad sistémica (monóxido de carbono y ácido cianhídrico), tromboembolismo pulmonar, edema pulmonar, infecciones, etc. (32).

El síndrome inhalatorio es una forma especial y única de daño pulmonar agudo en el paciente quemado, que aumenta de forma considerable la morbi-mortalidad de estos pacientes. Hay que considerar la lesión por inhalación en toda víctima de incendio y la sospecha inicial ha de basarse en datos clínicos:

- Accidente en espacio cerrado, atrapamiento o pérdida de conciencia.
- Clínica: síntomas respiratorios (disnea, estridor, esputos carbonáceos, etc.), quemaduras cervico-faciales, vibrisas chamuscadas o irritación conjuntival. La lesión térmica produce inflamación y edema en cara,

orofaringe y laringe induciendo aumento en las secreciones traqueo-bronquiales y laringoespasma. Estos cambios patológicos en la función pulmonar dan lugar a atelectasias, sobreinfección pulmonar y aumento de agua pulmonar extravascular y evolucionan a un distres respiratorio agudo, con una elevada mortalidad.

Pero los efectos no se limitan al pulmón. Los pacientes con síndrome inhalatorio tienen mayores necesidades de soluciones hidroelectrolíticas, aumentando la incidencia de las complicaciones relacionadas con la sobrecarga hídrica. Por otro lado, la restricción de soluciones hidroelectrolíticas para limitar el edema pulmonar compromete la volemia y el transporte de oxígeno a los tejidos y no ha demostrado que proteja los pulmones ni mejore la supervivencia (33).

Aunque el diagnóstico es principalmente clínico, los exámenes complementarios (radiografía de tórax, gasometría arterial, gammagrafía pulmonar o fibrobroncoscopia) pueden ser útiles (15). La fibrobroncoscopia es la que aporta datos más fiables sobre la afectación de la vía aérea superior e inferior.

El tratamiento del síndrome inhalatorio se basa en medidas de soporte, con especial atención al edema de glotis, al broncoespasmo y realizando una ventilación mecánica protectora con cobertura antibiótica precoz y de amplio espectro (34). La primera prioridad en el tratamiento de la lesión por inhalación es el control de la vía aérea. El edema puede llegar al estrechamiento crítico de la vía aérea en 24-48 horas, por lo que si hay síntomas sugestivos, debe realizarse una intubación precoz. A pesar de todas las medidas protectoras que se realizan en los pacientes con síndrome inhalatorio, la inmunosupresión, la intubación prolongada y el daño en la vía aérea, predisponen a estos pacientes al desarrollo de neumonías y de otras complicaciones (35).

En una revisión realizada por la Sociedad Francesa de Anestesiología y Cuidados Críticos, se observó que el riesgo de trombosis venosa profunda tras una quemadura oscila entre el 0,9% y el 3%, mientras que el riesgo de tromboembolismo pulmonar se estima en un 0,4%-1,2% (36).

1.5.6. INFECCIONES Y COMPLICACIONES SÉPTICAS

Las infecciones son la principal amenaza vital en los pacientes quemados. La herida cutánea era el primer foco de sepsis, pero su importancia ha disminuido gracias a los avances en el tratamiento de la quemadura, destacando la infección pulmonar como principal foco séptico y causa más frecuente de muerte por infección (37). Los factores que favorecen el desarrollo de infecciones en el paciente quemados son: destrucción de la barrera defensiva del organismo, piel y mucosas; lesión por inhalación; depresión de la respuesta inmune proporcional a la agresión y agravada por las múltiples intervenciones quirúrgicas, la transfusión de hemoderivados y la interrupción de las barreras mecánicas por catéteres venosos, sondaje urinario o intubación traqueal (38).

Los microorganismos gram-negativos (enterobacterias y *Peudomona aeruginosa*) y el *Staphilococcus aureus* son los gérmenes más frecuentemente aislados. El uso correcto de los antibióticos en estos pacientes es esencial. La antibioterapia profiláctica sistemática está contraindicada porque aumenta el riesgo de infecciones por microorganismos resistentes. Los cultivos rutinarios de la herida y de la vía respiratoria permiten orientar la antibioterapia empírica precoz cuando aparece la infección. Hay que tener en cuenta la alteración farmacocinética de los pacientes quemados (39), principalmente por el aumento en el aclaramiento renal y/o del volumen de distribución, que obliga a ajustar las dosis y a utilizar dosis mayores de las habituales.

1.5.7. FALLO MULTIORGÁNICO

El fallo multiorgánico (FMO) es una de las complicaciones más graves en los enfermos quemados, con una incidencia entre el 28 y 48% de los quemados graves y una mortalidad superior al 90%. En el desarrollo del FMO intervienen cuatro factores principales: quemaduras extensas, síndrome inhalatorio, shock hipovolémico y sepsis (12). En el FMO suelen afectarse diferentes órganos, tales como pulmones, hígado, intestino y riñones, generalmente en este orden. La afectación hematógena y cardiovascular suelen ser tardías, mientras que el sistema nervioso central pueden alterarse en cualquier etapa de la enfermedad.

1.6. TRATAMIENTO DEL PACIENTE QUEMADO

La prevención de las quemaduras sigue siendo la mejor forma de tratarlas. Por más irónica que esta afirmación pueda parecer, evitar una quemadura a un individuo supone protegerlo de una experiencia humana desgarradora, por lo que cualquier paso preventivo es más loable que cualquier esfuerzo curativo.

1.6.1. REANIMACIÓN DE LA VOLEMIA

Uno de los mayores avances del siglo veinte en el tratamiento de los pacientes quemados ha sido el desarrollo y la adopción de guías clínicas para la reanimación de los quemados. Antes de los años cuarenta, los pacientes con quemaduras moderadas y graves, desarrollaban shock hipovolémico, fracaso renal y muerte. A partir de entonces comienzan a desarrollarse múltiples fórmulas (40-44) para calcular las soluciones hidroelectrolíticas necesarias en la reanimación de los pacientes quemados. Difieren en el tipo de cristaloides, la proporción de coloide y el momento de su administración. Estas fórmulas culminaron en el desarrollo de la fórmula de Parkland, propuesta por Baxter y Shires en 1967 (45), que disminuye la incidencia de shock y de fracaso renal agudo de forma efectiva (tabla I).

Tabla I. Fórmulas para estimar las necesidades de líquidos en la reanimación de adultos quemados durante las primeras 24 horas post-quemadura (40).

FÓRMULAS COLOIDES			
	<i>Cristaloides</i>	<i>Coloides</i>	<i>Dextrosa 5%</i>
EVANS	SSF0,9% 1ml/kg/%SCQ	1 ml/kg/%SCQ	2000 ml (insensibles)
BROOKE	RL 1,5ml/kg/%SCQ	0,5 ml/kg/%SCQ	2000 ml (insensibles)
SLATER	RL 2000ml	Plasma 75 ml/kg	
FÓRMULAS DE CRISTALOIDES			
PARKLAND	RL 4 ml/kg/%SCQ (< 15 años: 5,75 ml/kg/%SCQ)		
BROOKE [modificada]	RL 2 ml/kg/%SCQ		
FÓRMULAS SALINAS HIPERTÓNICAS			
MONAFO	Suero salino hipertónico (290 mEq Na ⁺ /l) para diuresis 30 ml/h		
WARDEN [hipertónica modificada]	RL + 50 mEq de NaHCO ₃ (180 mEq Na ⁺ /l) para diuresis 30-50 ml/h (8 horas). Luego RL.		

SSF: suero salino fisiológico; RL: ringer lactado; SCQ: superficie corporal quemada

En la actualidad, la mayoría de los clínicos se basan en la fórmula de Parkland para la reanimación durante la primeras 24 horas tras la quemadura (4 ml de Ringer lactado por kilogramo de peso y por porcentaje de SCQ, administrando la mitad del volumen en las primeras 8 horas) (33). El motivo para utilizar Ringer lactado (Na^+ 130mEq/l y pH de 7,4) y de no administrar coloides durante las primeras 24 horas, se basa en dos observaciones. La primera, que de esta manera el líquido que se acumula en el espacio intersticial en forma de edema es isotónico con el plasma, con similar concentración de sodio, potasio y pH. La segunda, que el aumento en la permeabilidad capilar que ocurre en las zonas quemadas y adyacentes, permite una extravasación de proteínas plasmáticas al espacio intersticial durante las primeras 24 horas, de forma que la concentración de proteínas en el líquido del edema es similar a la plasmática (46). El constante debate sobre el uso de coloides y/o cristaloides durante la reanimación de los pacientes quemados se debe a la falta de evidencia de disminución en la mortalidad con el uso de cualquiera de ellos (47).

La fórmula de Parkland debe usarse como una orientación inicial para calcular la tasa de infusión de líquidos, pero debe ser constantemente ajustada según la respuesta del paciente, usando siempre la mínima cantidad de solución hidroelectrolítica necesaria (en algún punto entre 2 y 4 ml/kg/% SCQ) para mantener un adecuado débito urinario y prevenir el fallo orgánico precoz y las complicaciones tardías. Uno de los mayores problemas lo constituye el definir lo que es una diuresis óptima: mientras que algunos expertos recomiendan una diuresis entre 30 - 50 ml/h en adultos (48), la Guía de práctica clínica de la A.B.A., sugiere mantener una diuresis comprendida entre 0,5 - 1 ml/kg/h (49).

Pasadas las primeras 24 horas tras la quemadura, Baxter recomendaba reponer entre el 20 - 60% de el volumen plasmático calculado en forma de coloides (0,3 - 0,5 ml/kg/% SCQ), con el objeto de re-expandir la volemia una vez se ha restaurado el aumento de permeabilidad capilar, entre 24 y 36 horas tras la quemadura (20, 41). Además debe administrarse suero glucosado o fisiológico de forma adicional para mantener una diuresis adecuada.

Durante décadas, la reanimación de los pacientes quemados se ha limitado a ser un proceso "rutinario" basado en la administración de sueros según el peso y la SCQ y ajustado según el débito urinario. En los últimos años, sin embargo, se ha producido un cambio importante en la comprensión de la fisiopatología de las quemaduras y de la fluidoterapia, reconociendo que, frecuentemente, se administra más cantidad de sueros de lo recomendado en las fórmulas, induciendo muchas complicaciones derivadas del edema. Este nuevo fenómeno, acuñado por Pruitt (50) como "fluid creep" o "arrastre de líquidos", es el tema que ocupa la mayoría de las discusiones sobre la reanimación de los quemados.

Existen varias situaciones predecibles en las que las necesidades de líquidos son mayores a las pronosticadas por la fórmula de Parkland, como son el retraso en la reanimación, las quemaduras eléctricas, la intoxicación etílica, las quemaduras profundas, la edad avanzada o la presencia de síndrome inhalatorio (46). Pero el problema lo constituyen situaciones en las que, de forma no previsible, se administra mayor cantidad de sueros que los calculados por las fórmulas, alcanzando valores entre 4,8 y 6,7 ml/kg/%SCQ (51-54). Las consecuencias de este aumento en la administración de sueros están bien caracterizadas e incluyen edema de vía aérea que puede requerir intubación, síndrome compartimental abdominal, edema de partes blandas y necesidad de escarotomías o fasciotomías y un aumento global en la mortalidad (51, 55, 56).

Las causas de este nuevo fenómeno de sobrehidratación no son bien conocidas, pero se barajan varias posibilidades. Se ha observado una reanimación prehospitalaria excesivamente agresiva que, además muchas veces no se tiene en cuenta para la reanimación en las Unidades de Quemados. Es frecuente que los clínicos no prestan la suficiente atención a la hora de ajustar el ritmo de infusión de los sueros, especialmente para disminuirlos, aunque existen casos con una adecuada cuantificación de las soluciones hidroelectrolíticas. Actualmente sobreviven pacientes con quemaduras más amplias y más extensas. Durante las últimas dos o tres décadas se ha producido una tendencia hacia el desuso de los coloides en la reanimación del paciente

quemado, que ha podido contribuir en la aparición de este fenómeno. Por último, se ha sugerido una teoría fisiológica basada en que el exceso de sueroterapia en las primeras horas tras la quemadura asociado con la permeabilidad capilar alterada, puede perpetuar la formación de edema, incrementando así las necesidades de soluciones hidroelectrolíticas (57).

Una de las carencias más importantes es la falta de un objetivo válido y mensurable para una óptima reanimación de los pacientes. Esta dificultad se debe a la compleja fisiopatología de la quemadura y a los múltiples factores de confusión que rodean al daño térmico. La diuresis sigue siendo piedra angular en la monitorización de los quemados, a pesar de la reciente aparición de parámetros más sofisticados (28). El exceso de bases y el lactato sérico son marcadores de mala perfusión tisular y se relacionan con la morbilidad; lamentablemente desconocemos como utilizarlos para guiar la reanimación ni si son capaces de mejorar la supervivencia de los pacientes quemados (tabla II) (46, 58). El uso de monitorización cardiovascular invasiva durante los últimos años se ha popularizado de forma considerable y ha sido estudiado por muchos grupos de trabajo (59-63). Hasta el momento ninguno de estos monitores ha conseguido demostrar ni su utilidad en la reanimación de los pacientes quemados ni un aumento en la supervivencia de estos pacientes (49, 64).

Tabla II. Guía práctica para reanimación del paciente quemado (46).

CUESTION	INTERVENCIÓN
<i>¿Cuándo reanimar?</i>	- Quemaduras de 2 ^o -3 ^{er} grado, $\geq 20\%$ SCT.
<i>¿Cómo comenzar?</i>	- 4 ml/kg/%SCQ en 24 h (la mitad en las primeras 8 h). - Contar desde hora 0 e incluir los sueros prehospitalarios.
<i>Atención prehospitalaria</i>	- Confirmar profundidad y extensión de la quemadura. - Revisar tasa de infusión de sueros y respuesta del paciente.
<i>Titular</i>	Comenzar según fórmulas y ajustar infusión según diuresis: - Oliguria: aumentar ritmo de infusión o administrar bolo. - Diuresis > 50 ml/h: disminuir 10% ó 100 ml/h el ritmo de infusión.
<i>Coloides</i>	- Considerar coloides si requerimientos > 120%-200% predicho.
<i>Monitorización</i>	- Evaluar marcadores de edema (presión vía aérea e intrabdominal).

SCT: superficie corporal total; SCQ: superficie corporal quemada.

1.6.2. TÉCNICAS DE EXCISIÓN QUIRÚRGICA

En primer lugar, en caso de quemaduras circunferenciales, hay que vigilar la aparición de un síndrome compartimental distal a la herida, pues la escara de la quemadura es poco elástica, lo que unido al edema tisular favorece un incremento progresivo de la presión compartimental de las zonas quemadas. En estos casos hay que realizar una descompresión quirúrgica urgente mediante escarotomía o fasciotomía, a fin de romper el círculo vicioso de edema-compresión inelástica-isquemia-necrosis tisular.

Tradicionalmente, las quemaduras se trataban de forma médica con cobertura y antibióticos tópicos hasta la separación de la escara y cobertura por el propio tejido de granulación. Los pacientes con quemaduras graves tratados de este modo, morían por sepsis como consecuencia de la infección de las quemaduras y de la liberación masiva de mediadores inflamatorios. Tras la introducción por Janzekovic de la técnica de desbridamiento tangencial de las quemaduras, se ha producido un giro sustancial en el tratamiento de los pacientes quemados. La técnica de escisión tangencial consiste en la eliminación del tejido necrótico conservando tanto tejido viable subyacente como sea posible y la cobertura inmediata de la herida quirúrgica con autoinjerto, sustitutos de piel artificial o piel alogénica (65). En caso de quemaduras de espesor total sigue siendo necesario realizar un desbridamiento más profundo, eliminando formalmente piel y anejos, incluyendo la grasa subcutánea hasta llegar a la capa subyacente de revestimiento (escisión subfascial) (66).

El objetivo, por tanto del desbridamiento quirúrgico precoz es disminuir la liberación de mediadores inflamatorios y la colonización bacteriana de las quemaduras. Esto atenúa el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y por tanto, reduce la sucesión de síndrome hipermetabólico, sepsis y fracaso multiorgánico (67). Así, el objetivo quirúrgico debe ser el de completar el desbridamiento de las quemaduras tan pronto como sea posible y aunque no existe una definición globalmente aceptada sobre lo que debe ser un desbridamiento quirúrgico "precoz", habitualmente se realiza a los 2 ó 3 días de

la quemadura, sin sobrepasar una semana tras el daño térmico (66). Algunos autores han estudiado los posibles efectos de un desbridamiento quirúrgico muy precoz de las quemaduras, en las primeras 48 horas tras el accidente (68-70). La dificultad en la valoración de la profundidad de la quemadura durante las primeras horas constituye un inconveniente, por lo que es posible la exéresis de tejido potencialmente viable o el desbridamiento incompleto de las quemaduras. Por otro lado, el desbridamiento quirúrgico muy precoz, ha demostrado una disminución estadísticamente significativa en la estancia hospitalaria, en la tasa de infección de la herida quirúrgica e, incluso, en los casos en los que el desbridamiento se realiza en las primeras 24 horas del daño térmico (71, 72), una disminución en la hemorragia intraoperatoria debido a los altos niveles de metabolitos vasoconstrictores circulantes. A pesar de todo, ningún trabajo ha podido demostrar un aumento en la mortalidad de los pacientes sometidos a un desbridamiento quirúrgico muy precoz.

Uno de los principales inconvenientes del desbridamiento tangencial precoz, en relación con el desbridamiento subfascial o el desbridamiento tardío, es la gran pérdida de sangre intraoperatoria que produce, no sólo a través de las zonas desbridadas sino también de las zonas donantes. El intento por reducir las pérdidas de sangre, no sólo va encaminado a minimizar las necesidades transfusionales, sino también a evitar la formación de hematomas y prevenir la pérdida de los injertos (73).

Los procedimientos de cobertura tras esta exéresis pueden ser temporales o definitivos y pueden emplear productos sintéticos o biológicos. Cuando las heridas pueden epitelizar por sí mismas, se utiliza para la cobertura un apósito biosintético sustitutivo de piel, compuesto por una matriz interna tridimensional de filamentos de nylon con péptidos de colágeno porcino tipo I y recubierta por una lámina de silicona porosa que permite la difusión de antimicrobianos tópicos y actúa como barrera contra los microorganismos y contra la pérdida de agua y electrolitos. Entre las dos capas existe un espacio que permite la migración de las células epidérmicas desde los bordes de la quemadura (74).

Debido a que se trata de una alternativa sintética, destacan entre sus ventajas su fácil disponibilidad, su escasa inmunogenicidad y su incapacidad para transmitir infecciones. Se utiliza con buenos resultados en quemaduras de espesor parcial superficial donde acelera el proceso de cicatrización, pero su uso no ha sido muy aceptado en quemaduras profundas, por su falta de estímulo sobre componentes fibrovasculares en la matriz y menor tasa de integración de posteriores autoinjertos. La cobertura ideal de una herida que no puede epitelizar por sí misma en menos de 20 días son los injertos de piel parcial tomados del propio paciente. Las zonas donantes epitelizan en unos 20 días, pudiendo reutilizarse en ocasiones sucesivas. Cuando un autoinjerto prende, es permanente. Los apósitos temporales se utilizan en lugar de los autoinjertos cuando estos no están disponibles o no son suficientes. Los aloinjertos de donante cadáver son una alternativa al autoinjerto, pero se consideran una medida temporal, ya que producen una reacción de rechazo por las células de Langerhans. Durante el tiempo que los aloinjertos permanecen viables se comportan igual que los autoinjertos y permiten la supervivencia de los pacientes. El cultivo de queratinocitos a partir de una biopsia cutánea del propio paciente tiene utilidad en casos extremos, aunque su elevado coste, la inestabilidad de la cobertura y el elevado porcentaje de rechazo ha dificultado su utilización generalizada. Existen líneas de investigación dirigidas a crear una neodermis con apósitos de colágeno purificado y proteoglicanos sobre la que colocar láminas de queratinocitos cultivados. A veces las quemaduras generan lesiones tan graves que precisan técnicas de reconstrucción complejas (75).

1.7. PRONÓSTICO

Los avances de la estadística a finales del siglo XX con el análisis multifactorial y la regresión logística, permitieron analizar simultáneamente varios factores que influyen en la mortalidad y calcular su importancia de forma independiente. La edad, el tanto por ciento de SCQ y el componente de tercer grado (76-78) están íntimamente relacionados con la mortalidad. El efecto de la patología previa, como la enfermedad broncopulmonar o cardiovascular también se ha estudiado (79), así como el impacto de la morbilidad asociada a la quemadura,

como el síndrome inhalatorio o el alcohol (80). Uno de los grandes avances en el tratamiento de los quemados durante los años setenta, fue la popularización del desbridamiento tangencial propuesto por Janzekovic (65). Por primera vez se identifican así factores de riesgo adquiridos o intrahospitalarios, como el tipo y extensión de desbridamiento, el balance hídrico positivo en las primeras 48 horas de reanimación y la bacteriemia (81, 82).

En un intento de sintetizar los diferentes factores que afectan a la mortalidad de los pacientes quemados se han desarrollado múltiples fórmulas predictivas de mortalidad. Tobiasen et al. (83) utilizaron la regresión logística multivariante para realizar el índice abreviado de gravedad de las quemaduras (ABSI, "Abbreviated Burn Severity Index"), incluyendo el sexo, la profundidad y la presencia o no de lesión pulmonar por inhalación (tabla III). En general se considera que los pronósticos basados en la edad y la SCQ tienen suficiente especificidad para la predicción clínica, aunque su baja sensibilidad exija la adición del análisis de otros factores de riesgo para incrementar su exactitud pronóstica (82). El empleo de tablas y fórmulas de predicción de supervivencia en pacientes con quemaduras graves es importante para adecuar el esfuerzo terapéutico a cada paciente. Actualmente puede aplicarse este concepto a pacientes ancianos con quemaduras muy extensas, a pacientes con daño cerebral grave e irreversible o cuando se desarrolla fracaso multiorgánico.

Tabla III. Índice abreviado de la gravedad de la quemadura. Mortalidad y pronóstico (83).

Factor	Puntos	% SCQ	Puntos	Puntuación ABSI	Mortalidad
Hombre	0	1-10	1		
Mujer	1	11-20	2		
		21-30	3		
Edad:		31-40	4	2-3	<1 %
0-20	1	41-50	5	4-5	2 %
21-40	2	51-60	6	6-7	10-20 %
41-60	3	61-70	7	8-9	30-50 %
61-80	4	71-80	8	10-11	60-80 %
>80	5	81-90	9	>11	>80 %
Traumatismo/inhalación	1	91-100	10		
Quemadura subdérmica	1				

Los avances terapéuticos de los últimos años han conseguido modificar significativamente la supervivencia de los pacientes quemados. A finales de los cuarenta se desarrolló el concepto de LA50 ("*letal área 50*"), para indicar la extensión de quemadura que resulta mortal en el 50% de los casos, ajustada por edad. Así, la LA50 en 1949 (84) se situaba en el 47 % de la SCT en pacientes jóvenes, ha ido descendiendo hasta situarse en torno al 65% en los años ochenta (85) y hasta el 81% en los años noventa (18). Diversos estudios han publicado datos sobre la evolución de la mortalidad de los pacientes quemados en diversas instituciones. Merrell et al. (86) encontraron un descenso en la mortalidad (del 59% frente al 77%) entre los años 1978 y 1986, achacándolo a una mejor prevención y tratamiento de las complicaciones infecciosas. Similares resultados encontraron Tompkins et al. (87), es decir, durante los años setenta y ochenta la tasa de mortalidad de los pacientes quemados disminuyó de forma significativa, pero esta tendencia no duró mucho más. Rashid et al. (88) estudiaron la mortalidad en el centro de quemados de Birmingham entre los años 1979 y 1998. Este estudio tiene importancia pues fue realizado en el mismo centro donde Bull (84) publicó sus datos décadas atrás. Aunque encontraron un claro incremento en la supervivencia entre 1952 y 1979, no se observó mejoría comparando los periodos de tiempo entre 1979-1988 y 1989-1998. Estudios realizados en Bélgica y en España también muestran una disminución de la mortalidad hasta los años ochenta sin posterior mejoría hasta 2004 (89, 90). A pesar de ello, la media de mortalidad publicada en estos estudios es pequeña (5,9%-7,1%) (91).

La cuestión es si la mortalidad se ha convertido en un objetivo tan pequeño, que los avances terapéuticos no pueden ser así medidos con suficiente sensibilidad. Finalmente, aunque el aumento en la supervivencia sigue siendo un objetivo deseable, debemos empezar a tener en cuenta otros aspectos, como son la morbilidad, la calidad de vida y la capacidad del paciente para retomar su vida anterior.

2. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS EN LOS PACIENTES QUEMADOS

2.1. PRÁCTICA TRANSFUSIONAL

Cada año se utilizan en Estados Unidos más de 14 millones de unidades de hematíes lo que, a razón de 200\$ la unidad, supone más de 3 billones de dólares anuales. Aproximadamente el 25% de ellas se realizan en enfermos críticos (92) y el 60% - 70% de todos los concentrados de hematíes se transfunden en el contexto quirúrgico (58). En España, en el año 2007 se transfundieron 1.511.236 unidades de concentrado de hematíes.

Existen unos importantes costes económicos asociados a la transfusión alogénica en todos los países desarrollados. En el año 2008, el *National Blood Services* del Reino Unido, publicó los costes asociados a los hemoderivados: un concentrado de hematíes estándar, es decir, con escrutinio de anticuerpos irregulares negativo, 175 euros; una dosis estándar de plaquetas para un adulto, 290 euros; una unidad de plasma fresco congelado, 45 euros; y una unidad de crioprecipitado, 284 euros (93). Sin embargo, los costes de los hemoderivados no pueden limitarse a los costes económicos, ya que, por su especial naturaleza, su obtención resulta costosa y condicionada, por lo que se convierten en un bien preciado y en esencia, autolimitado.

Las transfusiones de sangre alogénica procedentes de donantes altruistas se han usado desde hace más de 100 años como parte del tratamiento de la anemia. Actualmente sólo debería ser aceptable para aumentar el transporte de oxígeno en pacientes con deuda tisular de oxígeno. Esta optimización del uso de la transfusión sanguínea alogénica obedece a varias razones, como son la escasez de sangre, la imposibilidad de lograr un riesgo cero para este producto biológico, la falta de evidencia de que pueda incrementar el consumo o disminuir la deuda tisular de oxígeno en pacientes seleccionados y, sobre todo, la existencia de una asociación entre la administración de sangre y el incremento de la morbimortalidad (94).

Tradicionalmente los pacientes se transfundían cuando los niveles de hemoglobina se situaban por debajo de 10 g/dl o cuando los valores de hematocrito se situaban por debajo del 30%. En el artículo TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) se publica un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado sobre la transfusión sanguínea en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Críticos (95). Se incluyó un total de 838 pacientes aleatorizados en dos grupos; unos recibían transfusión sanguínea en régimen liberal para mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dl, frente a otro grupo que recibía transfusión sanguínea según criterios restrictivos, manteniendo niveles de hemoglobina por encima de 7 g/dl. Como resultados del estudio los autores refieren que encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la estrategia de optimización del uso de hemoderivados en relación a la tasa de mortalidad, la tasa de complicaciones cardíacas y la disfunción multiorgánica, de tal forma que los autores sugieren que la transfusión de hemoderivados en los pacientes críticos debe limitarse a aquellos con niveles de hemoglobina por debajo de 7 g/dl. Sin embargo, el impacto del estudio TRICC sobre la práctica clínica transfusional fue limitado. En 2004, el estudio CRIT, prospectivo, multicéntrico y observacional sobre pacientes críticos, analizó la práctica transfusional en 248 unidades de críticos de 213 hospitales a lo largo de Estados Unidos (96). Los valores medios de hemoglobina pretransfusional fueron de $8,6 \pm 1,7$ g/dl, mostrando que la mayoría de los pacientes críticos son transfundidos con valores de hemoglobina muy superiores a los recomendados por el estudio TRICC. Una vez más, el número de unidades de concentrado de hematíes transfundido a un paciente crítico, se relacionó de manera independiente con una mayor estancia en la Unidad de Críticos y mayor tasa de mortalidad hospitalaria. El estudio CRIT excluyó los pacientes quemados, por lo que no aporta datos sobre la práctica transfusional en las Unidades de Quemados ni sobre sus consecuencias. De hecho, existen muy pocos datos publicados sobre los efectos que una estrategia transfusional restrictiva podría tener sobre los pacientes quemados adultos. En un trabajo publicado por Sittig y Deitch (97) recogieron datos sobre

14 pacientes con quemaduras inferiores al 20% de la SCT o que requerían desbridamiento e injerto de menos del 10% de la SCT. A este grupo de estudio les transfundían cuando su hemoglobina se encontraban por debajo de 6 g/dl y lo compararon de forma retrospectiva con un grupo de 38 pacientes, con las mismas características y a los que transfundían según estrategia liberal para mantener los niveles de hemoglobina por encima de 10 g/dl. No encontraron diferencias con respecto a la estancia hospitalaria, pero los pacientes bajo estrategia transfusional liberal recibieron 3,5 veces más sangre que los pacientes con políticas restrictivas. Aunque este estudio resulta un primer paso importante en la evaluación de la transfusión sanguínea en los pacientes quemados, sus conclusiones son limitadas debido a su naturaleza retrospectiva, las vías de revisión y el número de pacientes.

Con el fin de evaluar la práctica transfusional en los centros de quemados, el "*Burn Multicenter Trials Group*" (grupo de ensayos multicéntricos sobre quemados) revisaron la transfusión sanguínea en pacientes con quemaduras iguales o superiores al 20% de la SCT, durante un periodo de un año (98). Los datos fueron obtenidos de 21 centros de quemados, recogiendo un total de 666 pacientes. En conjunto, el valor de hemoglobina medio al que se realizó la primera transfusión sanguínea fue de $9,35 \pm 0,8$ g/dl y la media de unidades de concentrado de hematíes administradas de $13,7 \pm 1,1$ unidades, produciéndose la mayor parte de dichas transfusiones mientras el paciente está ingresado en la UCI. La mortalidad, al igual que en otros estudios sobre transfusión, se relacionó de forma estadísticamente significativa con el número de unidades de sangre transfundidas. Además, cada concentrado de hematíes administrado a un paciente quemado aumenta el riesgo de infección un 13%, según los resultados de este trabajo. Se han publicado otros tres estudios retrospectivos que evalúan los efectos de la transfusión sanguínea sobre los pacientes quemados: dos en niños y otro en adultos. En el primero, Jeschke et al. (99) valoraron la transfusión sanguínea en 227 niños con quemaduras mayores ($SCQ > 60\%$ y síndrome de inhalación asociado) y demostraron un aumento en la tasa de sepsis y de la mortalidad en aquellos niños que

recibieron más de 20 unidades de concentrado de hematíes, demostrando que la transfusión masiva induce un estado de inmuno-compromiso. Los otros dos trabajos (100, 101), uno en niños y otro en adultos, demostraron una disminución en la mortalidad en aquellos pacientes que eran tratados con estrategias transfusionales restrictivas. Boral et al. demostraron un aumento significativo en la mortalidad de los pacientes con patología asociada (enfermedad renal, cardíaca o cerebrovascular) que son transfundidos frente a los no transfundidos (102).

Aunque todos los estudios que hemos señalado sugieren que la transfusión restrictiva en el paciente quemado es eficaz, debido a las especiales características metabólicas y cardiovasculares de estos pacientes, son necesarios estudios clínicos prospectivos y aleatorizados para determinar la estrategia transfusional óptima en este tipo de enfermos (38).

2.2. BENEFICIO-RIESGO DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

En qué nivel los beneficios de la transfusión de hematíes superan a los riesgos, es tema de debate continuo. Los pacientes quemados frecuentemente presentan una disminución en los niveles de hemoglobina durante la fase de reanimación volémica. Esto se debe a la hemodilución, a la hemólisis y a la pérdida continua de sangre a través de los traumatismos o las escarotomías. Además, a pesar de la amplia utilización de técnicas de conservación de sangre, la hemorragia intraoperatoria durante el desbridamiento y cobertura con injertos de piel, sigue siendo significativa (103). Por todo ello, los pacientes quemados son muy propensos al desarrollo de anemia durante su ingreso en las Unidades de Quemados. El impacto de la anemia y de un bajo hematocrito sobre el proceso de curación y cicatrización de las quemaduras y heridas quirúrgicas es poco conocido.

La respuesta fisiológica a la anemia incluye un aumento en el gasto cardíaco, disminución de la viscosidad sanguínea, aumento en la extracción tisular de oxígeno y adaptación en los capilares para ajustarse a los requerimientos de

oxígeno tisular (104). El transporte de oxígeno a los tejidos depende de varios factores, entre los que se encuentran el gasto cardiaco, la viscosidad sanguínea, la concentración de hemoglobina, las resistencias vasculares y la capacidad de los tejidos para extraer el oxígeno de la sangre. La cantidad de oxígeno aportada a los tejidos puede expresarse mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Aporte de oxígeno (DO}_2\text{)} = \text{Gasto cardiaco (l/min)} \times \text{Contenido arterial de oxígeno (CaO}_2\text{) (ml/100)}.$$

El contenido arterial de oxígeno es igual a la suma de la cantidad de oxígeno transportado por la hemoglobina más la fracción de oxígeno disuelta en el plasma:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SpO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031).$$

El gasto cardíaco es el mecanismo más importante por el que el cuerpo humano compensa la anemia. Cuando el resto de los factores se mantiene constante y existe un estado de normovolemia, el gasto cardiaco no aumenta de forma significativa hasta que los valores de hemoglobina no alcanzan cifras de 7 mg/dl; sin embargo, cuando los valores de hemoglobina descienden entre los 7 mg/dl y los 2 mg/dl, se produce un aumento lineal en el gasto cardíaco (105).

La anemia normovolémica no posee un efecto perjudicial sobre la cicatrización y no debe ser corregida con el objeto de asegurar un correcto cierre de las heridas. Pero a medida que desciende el hematocrito, aún con un paciente normovolémico y bien oxigenado, se alcanza un punto en el que la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre se hace insuficiente para mantener la presión parcial de oxígeno en los capilares, y por tanto en los tejidos, y la anemia se convierte en un factor limitante en la capacidad de cicatrización. Este punto de inflexión es lo que llamamos *"límite aceptable de anemia"* (106).

Sin embargo, la aplicación clínica de estos conceptos sigue siendo controvertida por dos motivos; el primero, por los intentos de relacionar la dehiscencia de

suturas en cirugía abdominal con la anemia perioperatoria; en segundo lugar, por el sentido clínico del cirujano que le puede llevar a considerar la anemia como algo perjudicial.

No hay datos en humanos sobre los niveles de anemia tolerados sin efecto adverso sobre la cicatrización, pero las investigaciones en animales arrojan cifras tan bajas como de hematocritos en torno al 15% - 20%. Trueblood et al. (107) y Zederfeldt (108) demostraron en animales que, siempre que se mantenga la normovolemia, dichos valores de hematocrito no tienen efecto perjudicial sobre el proceso de cicatrización. Pocos cirujanos se encuentran cómodos con estas cifras y existe cierta resistencia a creer que la cicatrización puede ser correcta en un paciente anémico. Jonsson et al. (109) midieron la tensión de oxígeno y el depósito de colágeno en pacientes con heridas quirúrgicas estandarizadas y observaron que el depósito de colágeno, imprescindible para el proceso de cicatrización, es directa y significativamente proporcional a las medidas de perfusión tisular y a la presión parcial de oxígeno a través de la herida quirúrgica. No encontraron correlación estadísticamente significativa con el hematocrito, la hemorragia intraoperatoria, la duración de la cirugía, la edad, el peso, el género, el consumo de tabaco o la diuresis. De esta forma, demostraron en humanos los resultados que se habían obtenido en estudios experimentales, que indicaban que el depósito de colágeno y la resistencia a la tracción de la herida quirúrgica, se limitan a la correcta perfusión y oxigenación tisular, sin necesidad de mantener los niveles de hemoglobina dentro de los límites normales. Es más, se ha visto que el depósito de colágeno es incluso superior con hematocrito del 30% que del 40% (110).

Múltiples investigaciones han fracasado en el intento de demostrar una relación entre la dehiscencia de suturas en la cirugía abdominal y la anemia. En general, la cicatrización se ve alterada por determinadas condiciones asociadas con el paciente crítico, como la malnutrición, los cambios en la volemia y el aumento de la viscosidad sanguínea, pero la anemia normovolémica, por sí misma, no tiene un efecto nocivo sobre la cicatrización. La mayoría de los estudios que

correlacionan la anemia con una pobre cicatrización han sido criticados debido a la existencia de hipovolemia o malnutrición coexistente (111).

Existe cierta experiencia publicada sobre anemia en pacientes quemados, basada en individuos que por razones religiosas rechazan la transfusión de hemoderivados, con cifras de hemoglobina que han alcanzado valores tan bajos como de 3 g/dl y hematocrito del 10%, sin poder demostrar efectos adversos ni complicaciones asociadas a ese grado tan acusado de anemia. En estos pacientes ha de ponerse en marcha un protocolo de ahorro de sangre desde el ingreso, incluyendo nutrición hipercalórica e hiperproteica precoz, limitar las muestras sanguíneas para análisis, técnicas quirúrgicas adecuadas, como desbridamiento subfascial o tardío y el empleo de fármacos que puedan estimular la eritropoyesis (112-114).

Aunque los enfermos críticos están predispuestos a los efectos adversos de la anemia también son objeto de las consecuencias de la transfusión sanguínea, lo que constituye la otra cara de la moneda. Durante los últimos 20 años la seguridad de la transfusión de eritrocitos alogénicos ha mejorado de forma significativa, pero sigue sin estar libre de riesgos (115). Las complicaciones asociadas a la transfusión sanguínea alogénica se resumen en la tabla IV.

El riesgo residual en España de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana se estima en 1 por cada 400.000 de unidades de concentrado de hematíes transfundidos, 1/250.000 para el virus de la hepatitis C y 1/100.000 unidades para el virus de la hepatitis B, según cálculos efectuados sobre las seroconversiones de las donaciones del periodo 2000-2002 (116).

Se han publicado muchos artículos sobre los efectos secundarios asociados a la transfusión sanguínea alogénica en enfermos quemados, principalmente en relación con la traslocación microbiana, inmunosupresión, alteraciones en la función de los macrófagos y aumento en el riesgo de infecciones bacterianas (117), así como en referencia al edema y al daño pulmonar agudo relativo a la transfusión sanguínea (TRALI) (118).

Tabla IV. Complicaciones asociadas a la transfusión sanguínea alogénica.

COMPLICACIONES		TASA	ETIOLOGÍA	MANIFESTACIÓN	
Reacciones Inmunes	Hemolíticas	Agudas	1:6.000	Incompatibilidad ABO Error identificación	Hemólisis intravascular. Graves
		Tardías	1:1.500- 2.500	Incompatibilidad Rh o anticuerpos irregulares	Hemólisis extravascular. Leves
	No Hemolíticas	Reacción febril	1%-3%	Sensibilización a leucocitos/plaquetas	Fiebre sin hemólisis
		Reacción urticarial	1%	Sensibilización a proteínas plasmáticas	Eritema + urticaria + prurito
		Anafilaxia	1:150.000	Déficit de IgA	Reacciones graves
		TRALI	1:10.000	Anticuerpos anti-HLA	Distrés <6 h transfusión
		Púrpura transfusional		Aloanticuerpos contra las plaquetas	Trombocitopenia
Supresión inmune	Aumenta la recurrencia de neoplasias, activa virus latentes y aumenta las infecciones postoperatorias.				
Infecciosas	Virus	Hepatitis	1:150.000		
		VIH	1:200.000		
		Otros		CMV, EBV, HTLV 1 y 2	
	Parásitos		Paludismo, toxoplasma y Chagas		
Bacterias		GP (estafilococos) y GN (Yersinia y Citobacter)			
Transfusión Masiva	Coagulopatía		Trombopenia dilucional		
	Toxicidad por citrato		Hipocalcemia		
	Hipotermia				
	Alteraciones del equilibrio ácido-base		Alcalosis metabólica		
	Hiperpotasemia				

TRALI: lesión pulmonar aguda relativa a la transfusión sanguínea; GP: gram positivos; GN: gram negativos.

2.3. TRANSFUSIÓN EN PACIENTES QUEMADOS

Muchos trabajos han intentado establecer las necesidades transfusionales de los pacientes quemados, ajustándolas según el tanto por ciento de SCQ o de superficie corporal desbridada (SCD), el número de intervenciones quirúrgicas o el total de transfusiones durante un ingreso.

Tradicionalmente se estima que en el desbridamiento de una quemadura se pierde un 5% del volumen sanguíneo, por cada 1% de SCD e injertada (119-121). Esta gran pérdida sanguínea se debe a que la hemorragia difusa en sábana se usa como objetivo para determinar si el desbridamiento es adecuado y se ha alcanzado el tejido sano subyacente. Esta hemorragia se suma con la

abundante pérdida de sangre inducida en la piel sana para la extracción de injertos de piel. A mayor SCQ, mayor porcentaje de SCD y de superficie dadora, resultando en mayor hemorragia y necesidad transfusional. Varios estudios han intentado establecer las necesidades de sangre en la cirugía de los pacientes quemados, así como utilización de los recursos sanguíneos (tabla V) (103, 122-124). La mayoría de los autores estiman las necesidades transfusionales por procedimiento, sin ajustarlas al porcentaje de SCQ o desbridada. Además los estudios son dispares en cuanto a la gravedad de la quemadura, los protocolos de ahorro de sangre y el tamaño muestral. Criswell et al., con el objeto de disminuir la incidencia de pruebas cruzadas, realizaron un estudio retrospectivo para estimar las necesidades transfusionales en la cirugía de desbridamiento, y estimaron que se necesitan 1,78 U de concentrado de hematíes por cada 1.000 cm² de piel escindida (103). Considerando que el área de superficie corporal normal de un sujeto es de 1,7 m² (1,9 m² para el varón y 1,6 m² para la mujer), 1.000 cm² corresponde aproximadamente al 6% de la SCT.

Tabla V. Consumo de hemoderivados en los pacientes quemados.

AUTOR	INCLUSIÓN	n	CONSUMO	CCOMENTARIOS
Mann 1994 (122)	SCQ ≥ 10% ≥ 1 cirugía	41	5,3 ± 0,6 U/Qx 0,53 ± 0,1 U/%/ingreso	Protocolo quirúrgico
		38	0,83 ± 0,23 U/Qx 0,08 ± 0,2 U/%/ingreso	
Yogore 2006 (124)	Todos %	180	3,3 ± 3,5 U/Qx 0,8 ± 1 U/%SCQ	La mayoría transfundidas en el grupo ≥30% SCQ.
	20%-40%	1190	1,6 ± 0,14 U/Qx 1,2 ± 0,16 U/ingreso	2,5 ± 0,56 U/Qx 4,9 ± 1,6 U/ingreso
> 40%			2,4 ± 2,7 U/Qx 9,7 ± 11,5 U/ingreso	
O'Mara 2005 (123)	20%-40%	1271	1,3 ± 0,14 U/Qx 0,96 ± 0,06 U/ingreso	2,6 ± 0,67 U/Qx 5,2 ± 1,7 U/ingreso
	> 40%			3,1 ± 5,3 U/Qx 15 ± 14,9 U/ingreso
Criswell 2005 (103)	≥ 20% SCQ DP o SD	107	820 ml/Qx 1,78 U/1.000cm ²	
Luo 2011 (125)	> 30% SCQ	64	0,2 ml/cm ² 33,3 ml/%SCD	torniquetes

SCQ: superficie corporal quemada; U: unidades hematíes; Qx: cirugía; DP: dérmico-profunda; SD: subdérmica.

Actualmente, en las Unidades de Quemados, las dos principales causas que motivan una transfusión son la hemorragia perioperatorio y los valores analíticos, con un umbral transfusional aproximado de 8 g/dl de hemoglobina o 24% de hematocrito. En el estudio publicado por Wahl et al., las causas de transfusión son, por orden de frecuencia, un hematocrito bajo, hemorragia activa o periodo perioperatorio, inestabilidad hemodinámica o déficit en la oxigenación tisular y, en último lugar, la patología previa cardiovascular (126). En este trabajo, el hematocrito medio pretransfusional se situó entre 22,5% y 26,8%, según pacientes sintomáticos y asintomáticos. Palmieri et al. en 2004 (104), realizan una encuesta a 55 Unidades de Quemados sobre sus prácticas transfusionales. Las tres causas de transfusión más frecuentemente citadas fueron la pérdida de sangre, la inestabilidad hemodinámica y la enfermedad cardíaca. El umbral de transfusión aumenta a medida que aumenta la edad y la SCQ del paciente, con un valor medio de 8,1 g/dl.

3. TÉCNICAS DE AHORRO DE SANGRE EN CIRUGÍA

El empleo apropiado de hemoderivados constituye un pilar básico de la medicina transfusional moderna para minimizar los riesgos derivados de la transfusión sanguínea. A pesar de la recomendaciones actuales de diversas guías clínicas nacionales e internacionales (116, 127), la práctica transfusional habitual conlleva un uso innecesario de productos sanguíneos alogénicos (donante compatible). La exposición de pacientes a transfusión de sangre alogénica puede ser minimizada mediante el uso de técnicas de conservación de sangre en combinación con estrategias farmacológicas (128). Los principales medios para reducir el empleo de la transfusión en el ámbito quirúrgico son:

1. Protocolos de transfusión y guías clínicas.
2. Actitud intraoperatorio:
 - a. Técnicas anestésicas: hipotensión controlada, anestesia del neuroeje, control de la presión venosa central.
 - b. Técnicas quirúrgicas: Hemostasia cuidadosa y vasoconstrictores.
3. Autotransfusión de sangre autóloga:
 - a. Donación autóloga preoperatoria.
 - b. Hemodilución aguda normovolémica.
 - c. Recuperadores de sangre intra o postoperatorios.
4. Estrategias farmacológicas de ahorro de sangre:
 - a. Fármacos eritropoyéticos: Hierro y eritropoyetina.
 - b. Fármacos hemostáticos: Desmopresina, antifibrinolíticos, factor VII activado recombinante y hemostáticos tópicos.

A lo largo del siguiente capítulo vamos a detenernos en explicar las distintas medidas de ahorro de sangre de las que disponemos, su mecanismo de acción y su eficacia, así como su aplicabilidad al paciente quemado.

3.1. PROTOCOLOS DE TRANSFUSIÓN Y GUÍAS CLÍNICAS

Históricamente, el estándar clínico aceptado consistía en realizar una transfusión sanguínea cuando el nivel de hemoglobina era inferior a 10 g/dl (129, 130). Una conferencia de consenso en cooperación con los *Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos* (NIH) informó que la evidencia científica no apoyaba un único criterio para la transfusión (131). Desde entonces, numerosas guías publicadas han desaconsejado la utilización de un único umbral para la transfusión de eritrocitos, y recomiendan la posibilidad de utilizar un rango de valores de hemoglobina entre 6 y 10 g/dl, de acuerdo con la presencia o no de comorbilidad grave (58). El umbral de hemoglobina a partir del cual se prescribe una transfusión de concentrado de hematíes (umbral transfusional) debería estar íntimamente relacionado con la capacidad del paciente para tolerar la anemia normovolémica, es decir, con su reserva cardiopulmonar. Tras aceptar la necesidad de aplicar un criterio de optimización de la transfusión como primera medida para reducir el número de transfusiones sanguíneas, se han publicado numerosas guías clínicas intentando establecer el umbral transfusional en pacientes clínicos, críticos y perioperatorios.

Existe gran variabilidad en las prácticas transfusionales, según las preferencias de los facultativos o de las instituciones. Por ello, diversas sociedades científicas han colaborado en el desarrollo de guías de práctica clínica y recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre las indicaciones de la transfusión sanguínea alogénica, cuyo objetivo último es racionalizar su uso (94). La utilización racional de la sangre no es la única medida para reducir la frecuencia de las transfusiones sanguíneas alogénicas. En las últimas décadas se ha asistido a una proliferación en el uso de alternativas a la transfusión sanguínea encaminadas a disminuir los requerimientos transfusionales.

La mayor parte de los trabajos publicados sobre protocolos transfusionales en pacientes quemados, coinciden en afirmar que la protocolización de medidas hemostáticas, técnicas quirúrgicas, así como el umbral transfusional, permiten disminuir las necesidades transfusionales en los pacientes quemados,

especialmente en los pequeños quemados (SCQ < 20%), en los que la transfusión de sangre alogénica puede ser eliminada gracias a dichos protocolos (123, 126). Una guía de transfusión pragmática puede mejorar la práctica transfusional.

Sin embargo, durante la intervención quirúrgica, la hemoglobina y el hematocrito deben ser mantenidos en rangos aceptables y además resulta difícil obtener una información ajustada y en tiempo real sobre el estado de coagulación del paciente, por lo que frecuentemente resulta necesario administrar productos hemoderivados de forma empírica. Por todo lo anterior, son necesarias nuevas estrategias intraoperatorias que permitan disminuir las pérdidas de sangre y la necesidad de transfusión alogénica (132).

3.2. ACTITUD INTRAOPERATORIA

La finalidad de las actuaciones intraoperatorias es prevenir las pérdidas sanguíneas, siendo para ello fundamental una técnica quirúrgica y hemostasia local cuidadosas, posición adecuada del paciente para facilitar el drenaje venoso, reducir la presión arterial, empleo de torniquetes y hemostáticos locales, vasoconstrictores y electrocoagulación.

3.2.1. TÉCNICAS ANESTÉSICAS

Existen múltiples medidas, que desde un punto de vista de la conducta anestésica, podemos adoptar en un intento por disminuir las pérdidas sanguíneas intraoperatorias. La hipotensión controlada se ha utilizado ampliamente para disminuir las pérdidas sanguíneas y proporcionar un campo quirúrgico libre de sangre. Su uso está extendido en cirugía oro maxilofacial, en cirugía de la columna, en neurocirugía (especialmente en aneurismas), cirugía ortopédica mayor (prótesis de cadera o rodilla), prostatectomía, cirugía cardiovascular y trasplante hepático (133). La hipotensión controlada puede realizarse por medios farmacológicos o mediante el uso de técnicas de anestesia regional espinal o epidural y se define como una reducción de la tensión arterial sistólica a cifras entre 80-90 mm Hg, de la tensión arterial

media a 50-65 mm Hg o una disminución de la presión arterial media basal del 30% (134). La manipulación de la presión venosa central se ha asociado con una disminución de las pérdidas sanguíneas en cirugía hepática (135).

3.2.2. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

El desbridamiento tangencial precoz de las quemaduras seguido de cobertura mediante injerto de piel autóloga, está ampliamente aceptado y se ha convertido en el tratamiento de elección de los pacientes quemados, debido a que disminuye su mortalidad (136). Una de las complicaciones asociadas a este tratamiento enérgico y precoz, es la pérdida de grandes volúmenes de sangre durante el período perioperatorio, con la consiguiente necesidad de transfusión (67). Esta circunstancia ha hecho que los cirujanos planteen nuevas estrategias quirúrgicas en un intento de disminuir las pérdidas de sangre durante el tiempo intraoperatorio. Entre estas técnicas destacan el uso de torniquetes en los miembros, aplicación tópica de vasoconstrictores (137) y de pegamentos de fibrina (138), la administración de suero caliente y las técnicas tumescentes mediante la inyección subcutánea de suero salino con vasoconstrictor a través de cánulas de liposucción (139). La aplicación de protocolos intraoperatorios de ahorro de sangre, con un elaborado plan incluyendo la hemostasia con electrocauterio, aplicación de torniquetes neumáticos en las extremidades, adrenalina subescara y mantenimiento de normotermia, ha conseguido disminuir de forma dramática y estadísticamente significativa, las necesidades de transfusión sanguínea sin perjuicio de los resultados clínicos (123, 140).

3.3. AUTOTRANSFUSIÓN DE SANGRE AUTÓLOGA

Existen tres tipos de transfusión autóloga de sangre: la donación preoperatoria, la hemodilución aguda normovolémica y los recuperadores de sangre intra o postoperatorios. Las tres técnicas de transfusión autóloga disminuyen la incidencia de transfusión alogénica, de forma consistente, con un mayor beneficio de la predonación autóloga con respecto al resto (141).

3.3.1. DONACIÓN PREOPERATORIA DE SANGRE AUTÓLOGA

El principal objetivo de la donación autóloga preoperatoria (DAP) es evitar las complicaciones asociadas a la transfusión alogénica y conservar la reserva de sangre donada. Esta técnica es adecuada para pacientes sometidos a cirugía programada, en los que se prevé una importante pérdida de sangre y necesidad de transfusión. Implica la donación preoperatoria de una o más unidades de sangre dos o tres semanas antes de la cirugía, por lo que antes de comenzar un programa de predonación de sangre autóloga son necesarios niveles aceptables de hemoglobina (11 - 14,5 g/dl para varones y 13 - 14,5 g/dl para mujeres). Esta sangre se almacena en el banco y se habilita para su transfusión en el periodo intra o postoperatorio. En caso de no ser necesario su uso, estas unidades no son útiles para su uso general y por tanto se destruyen.

En una revisión publicada en la Cochrane en 2001 (142) se encontró que la predonación autóloga reduce el riesgo absoluto de transfusión alogénica alrededor de un 44%, sin embargo el riesgo total de transfusión, de cualquier tipo de transfusión, ya sea autóloga, alogénica o ambas, está aumentado en aquellos pacientes sometidos al programa de DAP, lo que plantea dudas sobre su beneficio real. Esta técnica se ha utilizado con éxito en cirugía cardíaca y ortopédica, disminuyendo las necesidades de transfusión alogénica, principalmente cuando se usa junto con EPO y hierro preoperatorios (143, 144).

Sin embargo, la predonación de sangre no está exenta de riesgos (sobrecarga hídrica, contaminación bacteriana o errores en la identificación), puede ser de baja eficacia clínica y tiene una pobre relación coste-efectividad, por lo que su uso está actualmente limitado. De hecho, está contraindicada en pacientes con evidencia o riesgo de bacteriemia, enfermedad tromboembólica en los últimos 6 meses, estenosis aórtica, cardiopatía cianótica e hipertensión incontrolable.

Según las Guías del comité Británico para estándares en hematología ("*British Committee for Standards in Haematology*") (145), la predonación autóloga no se recomienda salvo en circunstancias clínicas excepcionales, como son:

pacientes con grupos sanguíneos raros, en los que es difícil encontrar donantes alogénicos, cirugía de escoliosis en niños y paciente que rechazan la transfusión alogénica, pero que aceptan la predonación autóloga.

La donación preoperatoria de sangre autóloga no puede llevarse a cabo en todos los pacientes puesto que requiere un tiempo para su realización y una hemoglobina previa suficiente, lo que excluye la mayoría de las intervenciones quirúrgicas de urgencias. Por tanto, debido a la técnica y a la fisiopatología de la quemadura, la DAP no es posible ni practicable en los pacientes quemados.

3.3.2. HEMODILUCIÓN AGUDA NORMOVOLÉMICA

La hemodilución aguda normovolémica (HAN) es una estrategia de predonación autóloga, que consiste en extraer sangre completa en el período preoperatorio inmediato, con reposición simultánea de la volemia mediante soluciones hidroelectrolíticas intravenosas (cristaloides o coloides). La sangre se recoge en bolsas estándar con citrato, se dejan en quirófano y se reinfunden al final de la cirugía, generalmente cuando la pérdida de sangre intraoperatoria ha cesado. La sangre completa se retorna al paciente, incluyendo plaquetas y factores de coagulación, lo que resulta beneficioso para la hemostasia. Al disminuir el valor del hematocrito, el volumen de glóbulos rojos en el sangrado es menor.

El máximo volumen de sangre que puede extraerse en la HAN, depende de la hemoglobina preoperatoria, el nivel mínimo aceptable durante el período intraoperatorio y el volumen de sangre estimado. El hematocrito diana es variable, pero generalmente se encuentra entre 25 - 30% y la cantidad de sangre que hay que extraer para alcanzar dicho hematocrito se puede calcular mediante una sencilla fórmula (146):

$$V = VSE \times (Hto_o - Hto_d) / dHto$$

donde, V es el volumen de sangre a extraer; VSE el volumen sanguíneo estimado; Hto_o hematocrito inicial; Hto_d hematocrito deseado; y $dHto$ la diferencia entre ambos.

La extracción de sangre disminuye el contenido arterial de oxígeno pero, en condiciones normales, se producen una serie de cambios hemodinámicos que compensan esta disminución, de forma que el consumo de oxígeno total no se ve afectado. Estos cambios hemodinámicos incluyen un aumento en el gasto cardiaco y una leve disminución del transporte de oxígeno, compensada por un aumento en la extracción tisular de oxígeno, por lo que el consumo total de oxígeno no se altera. El aumento del gasto cardíaco se debe, en primer lugar, a la disminución en la viscosidad sanguínea secundaria a la disminución en la hemoglobina. La baja viscosidad disminuye las resistencias vasculares y mejora el retorno venoso. Así, el aumento de la precarga y disminución de la postcarga resulta en un aumento del volumen sistólico y del gasto cardiaco.

El límite inferior de hemoglobina necesario para mantener un adecuado aporte tisular de oxígeno es desconocido. Un estudio publicado en *JAMA* (147) demostró que individuos sanos pueden tolerar valores de hemoglobina hasta de 5 g/dl durante la hemodilución sin afectar su consumo de oxígeno. La HAN puede ser adecuada para pacientes con hemoglobina preoperatoria superior a 12 g/dl, que van a ser sometidos a una cirugía con alto riesgo de transfusión. Las contraindicaciones absolutas o relativas incluyen patología grave cardiaca, pulmonar, renal o hepática, hipertensión arterial no controlada, infección activa o riesgo de bacteriemia (146). Los beneficios de la HAN incluyen su bajo coste, la reserva del banco de sangre y evitar los riesgos asociados con la DAP.

Sin embargo, la eficacia de la HAN en disminuir la incidencia de transfusión alogénica es dudosa y los resultados de diversos estudios, dispares. Existen estudios prospectivos aleatorizados (148-150) que han demostrado que la HAN reduce la transfusión alogénica en pacientes sometidos a prótesis total de rodilla, resección hepática o cirugía cardiaca, mientras que otros (151, 152) no han podido demostrar ningún beneficio. Un meta-análisis (153) que comparaba la HAN con métodos alternativos de conservación de sangre o con medidas habituales, sugería que la eficacia de la HAN era pequeña, con una modesta reducción de la hemorragia y de las necesidades de sangre alogénica.

Sólo hay un estudio publicado sobre HAN en pacientes quemados (154). Los autores realizan una predonación de 800 ml de sangre en un grupo de 7 pacientes con quemaduras inferiores al 20%. Concluyen que la HAN es simple, segura y barata y entienden que podría ser útil para disminuir las necesidades de transfusión alogénica en quemaduras inferiores al 20%. Como limitaciones de la técnica plantean la importante restricción en la cantidad de sangre que puede ser extraída en los pacientes quemados. El estado hiperdinámico característico de los grandes quemados, limita la correcta compensación hemodinámica tras una HAN. Aunque los resultados del estudio puedan parecer prometedores, el tamaño muestral es muy pequeño y de hecho, es un estudio observacional descriptivo de sus hallazgos, sin un correcto grupo control ya que no comparan la cantidad de sangre transfundida, los criterios de transfusión, los valores finales de hematocrito tras el procedimiento. En resumen, la HAN podría ser útil en el tratamiento de los pacientes con una SCQ pequeña.

3.3.3. RECUPERADORES DE SANGRE

Los recuperadores de sangre (RS) se han hecho populares en la última década y ahora se utilizan ampliamente en el ámbito quirúrgico. El término RS incluye cualquier dispositivo que recoge sangre del campo o la herida quirúrgica y que posteriormente la reinfunde al paciente. Los recuperadores pueden utilizarse durante el período intraoperatorio y/o postoperatorio, siendo más eficaces los primeros (155). Con el objeto de eliminar material no-celular antes de la reinfusión, unos aparatos lavan y centrifugan el material extraído, mientras que otros utilizan un sistema de contracorriente similar a la hemofiltración.

Ya en 1999, un meta-análisis (155) demuestra la efectividad de los RS en cirugía ortopédica (cadera, rodilla y columna), disminuyendo la proporción de hemotransfusión y en 2006, la biblioteca Cochrane (156) examinó la evidencia sobre la efectividad de los RS para disminuir la transfusión alogénica en pacientes adultos sometidos a cirugía programada, incluyendo estudios en cirugía cardíaca, ortopédica y vascular. Demostraron que los RS disminuyen los requerimientos de sangre alogénica, por lo que los autores concluyen que

existe suficiente evidencia para el uso de los recuperadores en cirugía cardíaca y ortopédica, sin evidencia de efectos adversos graves.

Sin embargo, los RS presentan una serie de inconvenientes; por una parte, la hemorragia en sí consume plaquetas y factores de coagulación, que puede contribuir a la coagulopatía de consumo; el proceso de lavado produce hemólisis, especialmente si las presiones de succión no son cuidadosamente reguladas; además, se produce una liberación de sustancias procoagulantes, aumentando el riesgo de coagulación vascular diseminada (157). Por todo ello, la calidad de la sangre recuperada es variable y generalmente de mala calidad, diluida, parcialmente hemolizada y desfibrinada y suele contener altas concentraciones de citocinas. Las contraindicaciones relativas de los RS incluyen la potencial aspiración de células malignas, la presencia de infecciones, contaminación bacteriana de la herida quirúrgica y la presencia de otros contaminantes, como puede ser el líquido amniótico.

Los recuperadores de sangre intraoperatoria son habitualmente desechados en el paciente quemado debido a la contaminación bacteriana del campo quirúrgico, sin embargo fueron utilizados a finales de los años 90, publicándose dos cortas series. El primer uso de recuperadores y posterior autotransfusión de sangre potencialmente contaminada, fue realizado en traumatismo abdominal (158). Basados en los resultados publicados por Ozmen, Samuelsson y Jeng (159, 160) deciden usar RS intraoperatorios durante el desbridamiento quirúrgico de pacientes quemados. Objetivan que la sangre recuperada durante el desbridamiento tangencial de los pacientes quemados, se encuentra altamente contaminada con bacterias, pero aún así la reinfunden al paciente basándose en que esa contaminación bacteriana estaba ya presente en el individuo, sin embargo no aportan datos sobre la tasa de infección postoperatoria. Otro grave dificultad que encontraron en esta serie fue la elevada hemólisis que sufre la sangre recuperada tras el desbridamiento tangencial, lo que implica una alta fragilidad de los glóbulos rojos reinfundidos.

3.4. ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE AHORRO DE SANGRE

Existen diversos preparados que pueden usarse como fármacos hemostáticos y que actúan en distintos puntos de la cascada de la coagulación o interrumpiendo la fibrinólisis del coágulo. Los fármacos hemostáticos pueden utilizarse tanto de forma profiláctica previamente a una situación de riesgo de hemorragia abundante, o pueden usarse de forma terapéutica, en el caso de una hemorragia masiva refractaria a otras medidas terapéuticas.

Antes de comentar cada uno de los fármacos hemostáticos de los que disponemos, hemos de recordar brevemente la fisiología del sistema hemostático, incluyendo la coagulación y fibrinólisis, para comprender mejor el mecanismo de acción de cada uno de los distintos fármacos que disponemos.

3.4.1. FISIOLÓGIA DE LA HEMOSTASIA

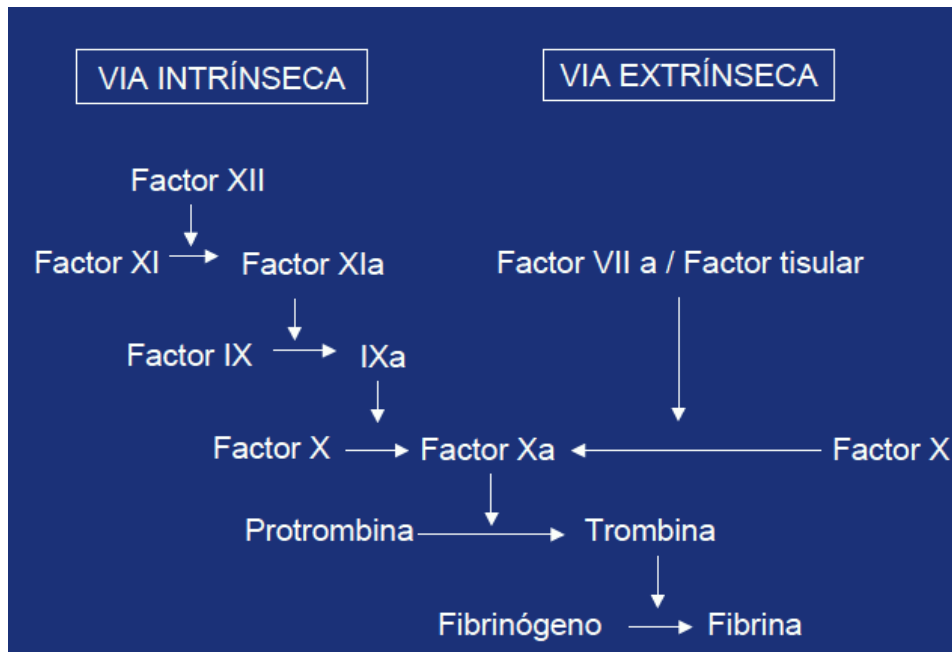
La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas tras una lesión vascular. Clásicamente se divide en hemostasia primaria o formación del tapón plaquetario mediante adhesión, reclutamiento, activación y agregación de las plaquetas y la coagulación o hemostasia secundaria (161).

Durante los años 60 se planteó un modelo de coagulación basado en una "cascada" enzimática en la que cada factor activo de la coagulación activa al siguiente, hasta la producción de trombina que convierte el fibrinógeno en una proteína insoluble, la fibrina. La fibrina forma una malla que refuerza el trombo plaquetario, construyéndose finalmente un coágulo o trombo definitivo (162). Según este modelo existen dos vías, la intrínseca y la extrínseca (figura 3) que convergen en una vía común a nivel del factor X activo (Xa). Este factor junto al Ca^{++} y el factor Va, favorecen la generación de trombina y la formación de fibrina.

Este esquema es útil para explicar las pruebas de laboratorio (tiempo de protrombina para la vía extrínseca y tiempo de tromboplastina parcial activado para la intrínseca). Sin embargo, pronto se comprobó que ambas vías no

operan de forma independiente, que el déficit en los distintos factores de la vía intrínseca no conllevan el mismo riesgo hemorrágico y que el complejo FT/VII no sólo activa el factor X sino también el factor IX, por lo que la vía extrínseca tiene mayor relevancia fisiopatológica *in vivo* (163, 164).

Figura 3. Esquema simplificado de la cascada de la coagulación.



▪ *SISTEMA HEMOSTÁTICO: DE LA VISIÓN CLÁSICA AL MODELO CELULAR*

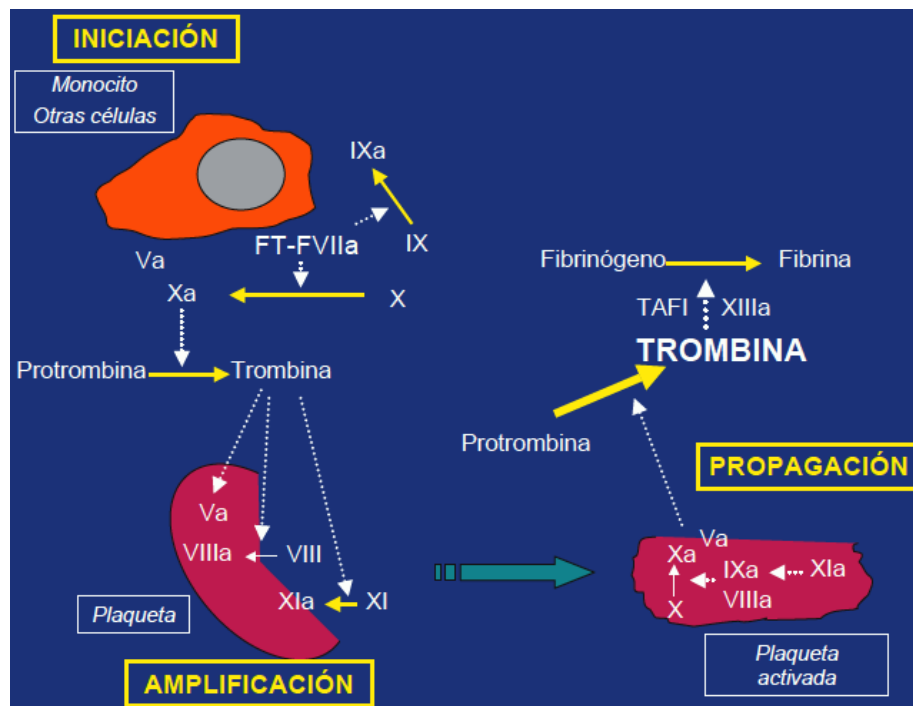
Es conocida la importancia del componente celular durante la coagulación: la hemostasia precisa la participación de las plaquetas, el FT se encuentra en la membrana de diversas células y además varias células expresan proteínas procoagulantes y anticoagulantes. Según la visión actual, la coagulación se produce en tres etapas interrelacionadas (figura 4):

- Fase 1 de iniciación: Exposición del FT tras la lesión vascular

El factor tisular es el principal iniciador de la coagulación *in vivo* y un componente integral de la membrana celular, que se expresa en numerosos tipos celulares, como monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Tras la lesión vascular, la sangre circulante se pone en contacto con el subendotelio,

favoreciendo la unión del FT con el Factor VII y su activación. El complejo FT/VIIa activa los factores IX y X y el factor Xa se combina con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, que jugará un papel importante en la activación de las plaquetas y del factor VIII durante la siguiente fase (165, 166).

Figura 4. Modelo celular de la coagulación, integrando vías intrínseca y extrínseca.



- Fase 2 de amplificación: Generación de trombina tras exposición del FT

El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y componentes plasmáticos con tejidos extravasculares (167). Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial y las pequeñas cantidades de trombina generadas amplifican la señal procoagulante inicial, activando los factores V, VIII y XI, que se ensamblan en la superficie plaquetaria para promover ulteriores reacciones.

- Fase 3 de propagación: generación y "explosión" de trombina

Durante esta fase, el complejo "tenasa" (VIIIa, IXa, Ca^{++} y fosfolípidos) cataliza la conversión del factor Xa, mientras que el complejo "protrombinasa"

(Xa, Va, Ca⁺⁺ y fosfolípidos) cataliza la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina ("*explosión de trombina*"), necesarias para la formación del coágulo de fibrina. Asimismo la trombina activa al factor XIII o factor estabilizador de la fibrina y al inhibidor fibrinolítico (TAFI) necesarios para la formación del coágulo de fibrina estable y resistente a la lisis (168).

Por consiguiente, el modelo celular actual de la hemostasia contempla una vía única y la focalización del proceso en las superficies celulares (164).

- *SISTEMAS ANTICOAGULANTES NATURALES*

El sistema de coagulación debe estar regulado, evitando la generación de excesivas cantidades de trombina. Esto se lleva a cabo mediante unas proteínas anticoagulantes presentes a nivel del endotelio vascular, que regulan y controlan la coagulación, evitando que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada. Los más importantes son el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la antitrombina y el sistema de la proteína C. El TFPI, producido fundamentalmente a nivel de las células endoteliales, se une al complejo FT/FVII impidiendo la fase inicial de la coagulación. La antitrombina inhibe la trombina y otros factores de la coagulación como los factores IXa y Xa. Finalmente, el sistema de la proteína C se activa a nivel del endotelio en presencia de un receptor endotelial, trombomodulina y la proteína C activada en colaboración con la proteína S como cofactor, inhiben los factores V y VIII, disminuyendo la generación de trombina (169).

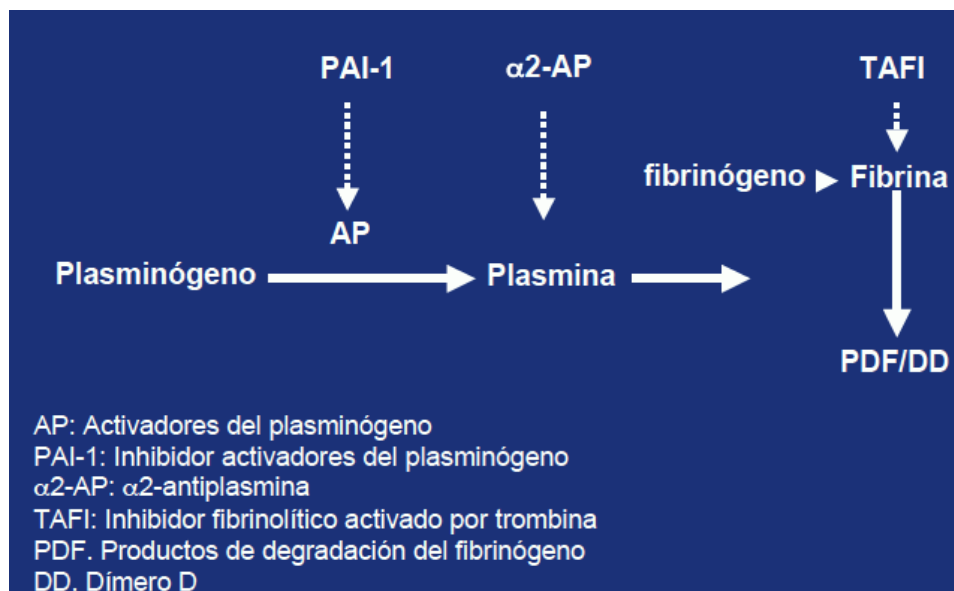
- *FIBRINÓLISIS*

La fibrinólisis es un mecanismo por el que se elimina la fibrina no necesaria durante el proceso de cicatrización, para reparar el vaso y restablecer el flujo vascular, impidiendo la trombosis. Los principales activadores del sistema fibrinolítico son el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador tipo urocinasa (u-PA). El tPA, principal activador fisiológico, difunde desde las células endoteliales y convierte al plasminógeno absorbido en el coágulo de

fibrina, en plasmina. La plasmina, que es el efector final del sistema fibrinolítico, degrada el polímero de fibrina en productos de degradación (productos de degradación de la fibrina (PDF) y dímero D) que son eliminados por el sistema de limpieza de los monocitos-macrófagos (figura 5).

A su vez, los activadores se regulan por la acción de inhibidores, de los que el más relevante es el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), que bloquea la acción del tPA, mientras que la plasmina circulante es rápidamente neutralizada por la α 2-antiplasmina, lo que evita una fibrinólisis sistémica (170).

Figura 5. Sistema fibrinolítico.



La fibrinólisis se inicia por el t-PA liberado desde el endotelio en respuesta a diversos estímulos (trombina, oclusión venosa, ejercicio físico, etc.). Una vez liberado se une a la fibrina donde activa el plasminógeno a plasmina, que degrada la fibrina del coágulo. La trombina puede activar otro inhibidor fibrinolítico, el TAFI, el cual elimina residuos de lisina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno y ulterior degradación del coágulo.

Dentro de las estrategias farmacológicas para el ahorro de sangre en el periodo perioperatorio, podemos encontrar los fármacos eritropoyéticos y los fármacos hemostáticos.

3.4.2. FÁRMACOS ERITROPOYÉTICOS

▪ ERITROPOYETINA

La Eritropoyetina (EPO) es el principal regulador de la producción de glóbulos rojos. Su nombre significa "*que facilita la creación*" (del griego: "*poiesis*") de eritrocitos. La EPO es una glicoproteína producida fundamentalmente por el riñón en respuesta a la hipoxia tisular (disminución en la tensión de oxígeno de los tejidos) detectada por las células intersticiales peritubulares del riñón. La EPO se une al receptor celular específico (EpoR) presente en los precursores de las células rojas de la médula ósea y aumenta la producción de eritrocitos. La noradrenalina, la adrenalina y varias prostaglandinas también estimulan la producción de EPO. El gen que codifica a la eritropoyetina fue clonado en 1985 y ha sido injertado con éxito en cerdos para producir artificialmente eritropoyetina recombinante humana. El efecto de la EPO recombinante humana es bastante rápido; en sólo 2 ó 3 días ya se puede observar un aumento en el recuento de eritrocitos y alrededor del séptimo día, el resultado de la administración de EPO equivale al de un concentrado de hematíes. Teniendo en cuenta que se precisan 3-4 unidades de concentrado de hematíes para minimizar la exposición a sangre alogénica en cirugía mayor electiva, se ha estimado que el intervalo necesario para estimular la eritropoyesis con EPO debe ser de 3-4 semanas (171).

La EPO se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de la anemia por insuficiencia renal crónica. El efecto de la eritropoyetina para minimizar la exposición a sangre alogénica en comparación con placebo, se ha demostrado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica(172), cardíaca (173) y de cáncer de colon (174). Se desconocen las dosis óptimas de EPO y además se dispone de poca información sobre la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de este fármaco a corto plazo. Con respecto a su uso durante el periodo perioperatorio, la EPO debe encuadrarse en el contexto de una predonación autóloga, cuyo efecto beneficioso se ha demostrado en paciente ortopédicos y cardíacos (175).

Como ya hemos dicho, ante una pérdida aguda de sangre se produce un estímulo sobre la médula ósea para producir más eritrocitos a través del factor de crecimiento EPO. Característicamente y a pesar de los altos niveles de EPO circulante, los pacientes quemados persisten anémicos y evolucionan a una anemia cada vez mayor. El defecto parece encontrarse en la incapacidad de las células precursoras eritroides de la médula ósea a responder adecuadamente a la eritropoyetina. El uso de EPO de forma exógena para intentar estimular la producción de glóbulos rojos, no ha mostrado cambios en los valores de hemoglobina, hematocrito o recuento de eritrocitos, ni ha mejorado los resultados generales de los pacientes, excepto en aquellos con una SCQ pequeña. Una posible explicación de esta hiporrespuesta, son los elevados niveles circulantes de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa o la interleucina 1 que generalmente se observan en los quemados graves. Estas citocinas pueden retrasar la eritropoyesis mediante la interrupción de la regulación fisiológica entre la EPO y los valores de hemoglobina. La literatura sobre cirugía cardíaca (176) evidencia la relación entre la elevación de estas citocinas y la anemia persistente, que se asocia con un retraso en la maduración de los glóbulos rojos y una disminución en la respuesta a la EPO.

En caso de los pacientes quemados o de los pacientes críticos en general, existen muy pocas publicaciones sobre el uso de EPO recombinante. En 1994, Poletes et al. (105) publicaron un estudio preliminar sobre el uso de EPO en quemados, en el que incluyeron sólo a 5 pacientes con quemaduras entre el 10-30% y ninguno de sus pacientes requirió transfusión durante el ingreso. Aunque estos resultados preliminares apunten a que el uso de EPO podría ser beneficioso en el tratamiento del paciente quemado, ellos mismos concluyen que sería necesario un grupo control para separar el efecto de la disminución en el umbral de transfusión y el efecto de la EPO. El estudio completo nunca fue publicado. Más recientemente se ha publicado una revisión en pacientes críticos (114), entre los que se incluían pacientes quemados y Testigos de Jehová, a los que se administró EPO como alternativa a la transfusión sanguínea. Concluyen que la EPO podría ser una alternativa en estos casos, ya

que estimula la eritropoyesis, aunque no pueden sacar conclusiones pues los ensayos clínicos difieren mucho en cuanto a comienzo del tratamiento, vía de administración, dosis, duración, etc. Lundy et al. (177) han publicado el efecto de la rhEPO sobre la mortalidad y transfusión del paciente quemado crítico ($\geq 30\%$ SCQ), no encontrando un beneficio estadísticamente significativo.

La Agencia de la Alimentación y el Medicamento de E.E.U.U. (FDA) acaba de emitir una alerta en la que advierte de un incremento significativo de complicaciones cardiovasculares graves y potencialmente fatales asociado con la normalización de los niveles de hemoglobina en personas que reciben fármacos estimuladores de la eritropoyesis. Esta alerta de la FDA, se basa en un estudio publicado en New England Journal of Medicine (estudio CHOIR, "Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency") (178) en el que se observó un aumento en la incidencia de complicaciones cardiovasculares adversas, como muerte, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva o derrame cerebral, en los pacientes tratados con EPO a dosis que tenían como objetivo una concentración de hemoglobina de 13,5 g/dl en relación a dosis con objetivo de hemoglobina de 11,3 g/dl.

Basándose en estos hallazgos, la FDA subraya que: el objetivo recomendado de hemoglobina está entre 10 y 12 g/dl; conviene medir la hemoglobina dos veces por semana, después de empezar el tratamiento o de cualquier cambio de dosis y hasta la estabilización de la hemoglobina. Hay que tener especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular o hipertensión arterial.

3.4.3. FÁRMACOS HEMOSTÁTICOS

- *DESMOPRESINA*

Desde hace años se sabe que sustancias como la insulina, adrenalina y vasopresina tienen acción sobre la hemostasia acortando los tiempos de coagulación, pero no se aplicaban por los efectos secundarios. En los años 70 se sintetizó la desmopresina, que perdía su efecto presor conservando su efecto

antidiurético y se utilizó en el tratamiento de la diabetes insípida. Se vio que cuando se administraba a dosis altas, aumentaba los niveles de factor VIII, de factor de von Willebrand y de proteínas fibrinolíticas, como el activador tisular del plasminógeno. También producía un aumento en la adhesión de las plaquetas al subendotelio, incrementando así la hemostasia primaria. Por todo, la desmopresina se ha utilizado en el tratamiento de diátesis hemorrágicas congénitas como la hemofilia A o la enfermedad de von Willebrand. Muchos estudios han tratado de evaluar la eficacia de la desmopresina en disminuir la hemorragia perioperatoria, sin embargo los resultados nunca han sido satisfactorios. En el año 2003 la Biblioteca Cochrane (179) publicó un revisión de 18 ensayos clínicos (1200 pacientes) no encontrando evidencia científica de que la desmopresina disminuyera las necesidades de transfusión alogénica en los pacientes quirúrgicos, si estos no presentaban ninguna coagulopatía. De la misma manera, en los intentos por usar desmopresina en el paciente quemado durante la cirugía de desbridamiento e injerto, no se ha podido demostrar ningún beneficio sobre las pérdidas sanguíneas y necesidades de transfusión alogénica con respecto a placebo (180).

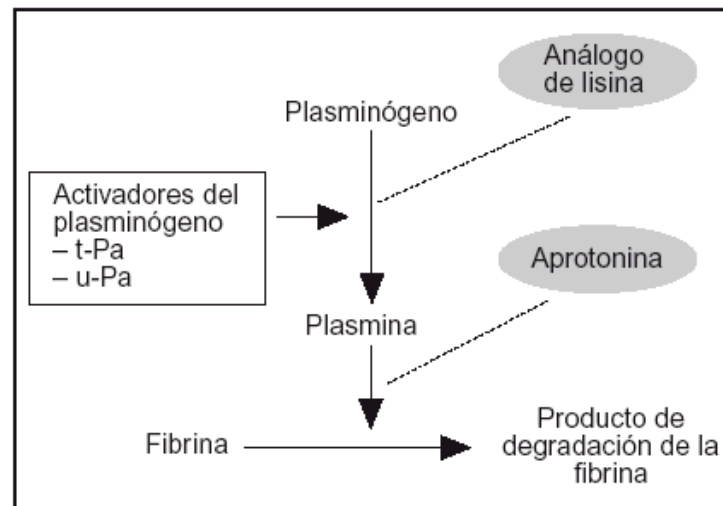
Los efectos secundarios asociados al uso de desmopresina en general son escasos y bien tolerados. Puede desencadenar episodios de hipotensión leve, rubor facial e hiponatremia secundaria a la retención hídrica.

- *FÁRMACOS ANTIFIBRINOLÍTICOS*

Los fármacos antifibrinolíticos vienen utilizándose desde hace muchos años en muy diversas situaciones clínicas (94, 181, 182). El uso profiláctico de estos fármacos ha sido ampliamente estudiado y debatido en el área de la cirugía cardiaca principalmente, debido a la alta tasa de transfusión que tiene este tipo de cirugía y a la elevada incidencia de reintervención para revisión por hemorragia postoperatoria, con el coste económico y humano que esto implica. Los antifibrinolíticos que más se han empleado pueden ser naturales (aprotinina) o sintéticos (el ácido tranexámico (TXA) y el ácido epsilon-aminocaproico (EACA)).

Los tres fármacos antifibrinolíticos de los que disponemos han demostrado ser efectivos en la reducción de las necesidades de transfusión sanguínea en comparación con placebo (183-185), con superioridad de la aprotinina con respecto a los derivados sintéticos (figura 6).

Figura 6. Mecanismo de acción de los fármacos antifibrinolíticos.



- Antifibrinolíticos naturales: Aprotinina

La aprotinina es un polipéptido biológico de bajo peso molecular que se extrae de pulmón bovino. Es un inhibidor de proteasas plasmáticas como la tripsina y la quimiotripsina, incluyendo la inhibición de mediadores de la respuesta inflamatoria como la kalicreina y de la respuesta fibrinolítica como la plasmina; su actividad se expresa en unidades inhibitoras de kalicreina (KIU). La aprotinina ejerce dos funciones en el sistema hemostático; limita la activación endógena de la coagulación sanguínea y ejerce una actividad antifibrinolítica por inhibición directa del enzima fibrinolítico plasmina (186).

Más de 70 estudios aleatorizados avalan la eficacia de la aprotinina en la reducción de los requerimientos transfusionales de hemoderivados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con una importante disminución en las necesidades. Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico en 4374 pacientes observó una asociación entre la aprotinina y un aumento en el riesgo de

insuficiencia renal (OR=2,59), así como de infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca (OR=1,42) (187). En un estudio ulterior de los mismos autores, también observaron un incremento en la mortalidad a los 5 años (188).

Visto todo lo anterior, la agencia reguladora americana (FDA) alertó sobre la relación existente entre la aprotinina con la disfunción renal, el infarto de miocardio y el fallo cardiaco (nota informativa 19 octubre 2006). Posteriormente se publicaron los resultados del estudio BART (Blood Conservation using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) (189). Se trataba de un estudio multicéntrico, aleatorizado en el que se comparaba la aprotinina con el ácido tranexámico (TXA) en cirugía cardiaca de alto riesgo. Fergusson et al. demostraron que la tasa de mortalidad por cualquier causa a los 30 días era del 6% para el grupo aprotinina, comparado con el 3,9% para el grupo tranexámico (RR: 1,55; IC: 0,99–2,42). El estudio tuvo que finalizarse antes de tiempo por una relación estadísticamente significativa entre el grupo tratado con aprotinina y un aumento de la mortalidad. Este dato fue determinante para que la FDA solicitara la suspensión cautelar de la aprotinina. A esta decisión se sumó la Agencia Española del Medicamento que emitió una nota informativa sobre la suspensión cautelar del fármaco (nota informativa del 19 de noviembre de 2007), que es vinculante para todos los miembros de la CEE, por lo que la aprotinina sólo puede ser administrada como procedimiento de uso compasivo. Desde noviembre de 2007 y a raíz de estos resultados, Bayer y Nordic Pharma suspendieron de forma global la comercialización de la aprotinina.

El estudio BART y el ensayo clínico de Wong (190), determinaron un aumento de mortalidad secundaria al uso de aprotinina en comparación con TXA, pero ambos se realizaron en cirugía cardiaca con pacientes de alto riesgo. Se han realizado otros ensayos clínicos que comparan la aprotinina con el TXA en cirugía cardiaca y pacientes de bajo riesgo, que fueron analizados en un meta-análisis (183) y no encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre ambos fármacos (RR: 1,29; IC: 0,63-2,65; p=0,49). Resultados similares encontraron Karkouti et al. (191) en su estudio

retrospectivo que incluyó más de 15.000 pacientes sometidos a by-pass aorto coronario. Debido a estos resultados dispares, recientemente se ha publicado un nuevo meta-análisis (192) que incluye tanto el estudio BART como todos los ensayos clínicos analizados en el meta-análisis anterior. Este nuevo estudio incluye por tanto pacientes cardiacos de bajo y de alto riesgo y demuestra que aunque la aprotinina disminuye las pérdidas sanguíneas con respecto al TXA (media:-195mL; IC:-286/-105mL; $p < 0,001$), existe un incremento estadísticamente significativo en la mortalidad con aprotinina con respecto al TXA en cirugía cardiaca. Los autores de la revisión de la Cochrane de 2007 publican entonces una rectificación de sus conclusiones a la luz de los nuevos hallazgos clínicos (193).

En resumen, basándonos en los estudios aleatorizados, los meta-análisis y la suspensión cautelar de la aprotinina, los fármacos antifibrinolíticos sintéticos son de elección en la profilaxis de la hemorragia perioperatoria ya que son casi igual de efectivos que la aprotinina, son más baratos y no parece que se asocien a un aumento en la mortalidad.

- Antifibrinolíticos sintéticos: EACA y TXA

Los análogos de la lisina son preparados sintéticos del aminoácido lisina: el derivado 6-aminohexanoico o ácido epsilon-aminocaproico (EACA) y el derivado 4-amino-metil-ciclohexanocarboxílico o ácido tranexámico. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tienen para unirse al plasminógeno en el lugar de unión a la lisina, es decir, en el espacio en el que el plasminógeno se une fisiológicamente a la fibrina. Bloqueando esta unión, se frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis inhibiendo la formación de plasmina. Desde el punto de vista farmacológico es conocido que el TXA es diez veces más potente que el EACA y que tiene una semivida más prolongada que ésta (194). Se ha visto que la administración de TXA consigue una reducción de hasta el 69% de la transfusión de concentrados de hematíes en relación con placebo en cirugía cardiaca (94, 181, 182). Sin embargo, se han publicado pocos estudios que comparen ambos análogos de la lisina.

En 2007 se publicó una revisión en la Cochrane (184) cuyo objetivo era evaluar los efectos comparativos de los tres fármacos antifibrinolíticos sobre la pérdida sanguínea, la necesidad de transfusión de hematíes y los efectos adversos, en el contexto de cirugía mayor, no limitándose a cirugía cardíaca. Los autores concluyen que los fármacos antifibrinolíticos proporcionan reducciones valiosas de las pérdidas sanguíneas y de la transfusión. En la mayoría de los casos, los análogos de la lisina fueron tan eficaces como la aprotinina y son más baratos; las pruebas son más sólidas para el ácido tranexámico que para el EACA. Aunque vieron que la aprotinina era más eficaz que el TXA, ya observaron que su eficacia no parece ser compensada por los graves efectos secundarios asociados. Debido a la gran variabilidad en las dosis utilizadas en los distintos ensayos clínicos no fue posible evaluar la relación entre distintas dosis y eficacia. Por eso concluyen que no son necesarios más ensayos controlados con placebo en cirugía cardíaca y sin embargo, se necesita realizar grandes ensayos comparativos para evaluar la eficacia relativa, la seguridad y el coste-efectividad de los fármacos antifibrinolíticos en otros procedimientos quirúrgicos.

ÁCIDO TRANEXÁMICO:

El TXA es una molécula pequeña, con un peso molecular de 157 daltons, análogo sintético del aminoácido lisina, que bloquea el sitio de unión de la lisina en el plasminógeno impidiendo la unión del plasminógeno a la fibrina (195). Es decir, imposibilita la formación de plasmina mediante la inhibición de la actividad proteolítica de los activadores de plasminógeno, lo que en definitiva, inhibe la disolución de los coágulos y la fibrinólisis. Además mejora la hemostasia evitando la activación plaquetaria inducida por la plasmina (196). Tiene propiedades anti-inflamatorias, aunque no tan amplias como la aprotinina (197). EL TXA ha sido utilizado durante décadas, demostrando que disminuye la hemorragia y la necesidad de transfusión, como señala una reciente guía clínica publicada por la Society of Thoracic Surgeons y la Society of Cardiovascular Anesthesiologists (198).

En relación con sus parámetros farmacocinéticos (194), el TXA tiene una biodisponibilidad del 30 al 50% tras la administración por vía oral. Su volumen de distribución oscila entre 9 y 12 l y su vida media es de unos 80 minutos. El TXA se metaboliza mínimamente en el hígado, pudiendo encontrar como productos metabólicos en orina, su forma acetilada (0,1% de la dosis) y el ácido carboxílico (1% de la dosis). Su eliminación es renal en un 95% por medio de la filtración glomerular (199).

Desde su inclusión en el mercado, el TXA se ha utilizado ampliamente en múltiples discrasias sanguíneas de tipo hemorrágico como metrorragias (200), hemorragia puerperal (201), epistaxis, hemorragia gastrointestinal incoercible (202, 203), hemofilia, etc. (204). El TXA también se emplea como antídoto en caso de bloqueo de fibrinolíticos como la estreptocinasa, así como en la profilaxis y el tratamiento de los episodios agudos de angioedema hereditario (205). Aunque disminuye la incidencia de resangrado en la hemorragia subaracnoidea, parece que puede incrementar las complicaciones por edema cerebral (206).

Fue aprobado por la FDA en 1986 para la profilaxis o tratamiento de la hemorragia tras extracción dental en pacientes hemofílicos y desde entonces se ha ensayado su utilización en múltiples escenarios quirúrgicos. En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, el TXA ha disminuido las pérdidas peroperatorias de sangre en comparación con placebo, en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugía cardíaca con o sin by-pass cardiopulmonar (183, 198, 207, 208) y cardiopatías congénitas (195); cirugía hepática, tanto para el trasplante (209, 210) como para la cirugía de resección hepática (211); en la cirugía compleja de la columna vertebral como la escoliosis (212-215) o la resección de tumores (216); en cirugía oncoginecológica (217, 218), prostatectomía (219, 220), cirugía ortognática (221), neurocirugía pediátrica (222-226), recambio de prótesis de rodilla (227), etc. Casi todos los estudios clínicos aleatorizados y meta-análisis sobre el TXA han encontrado que es un fármaco eficaz para disminuir las pérdidas

sanguíneas intraoperatorias y las necesidades de transfusión alogénica a los pacientes. El TXA se ha utilizado tanto en niños (214, 228) como en adultos, siendo eficaz en todos los grupos de edad.

Recientemente se han publicado los resultados de un proyecto denominado CRASH-2 (*Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage*) (229); es un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado controlado con placebo, sobre los efectos del TXA en la mortalidad, eventos vasculares y requerimientos de transfusión sanguínea en pacientes politraumatizados. Se han reclutado 20.211 pacientes adultos de 274 hospitales de 40 países, con traumatismo hemorrágico, entre los años 2005 y 2010 (230). Han observado que la administración precoz de TXA en el politraumatizado, disminuye de forma significativa la mortalidad por cualquier causa, incluyendo la muerte por hemorragia ([RR] 0,85; IC 95% 0,76-0,96), sin un aparente aumento en los episodios trombóticos vasculares mortales y no-mortales. No encontraron disminución ni en la necesidad de transfusión ni en el volumen de sangre transfundida a los pacientes entre el grupo TXA y el grupo placebo. A raíz de los nuevos datos arrojados por este amplio ensayo clínico, los autores sugieren la posibilidad de nuevos trabajos y aplicaciones del TXA en otras situaciones en las que la hemorragia aguda sea una amenaza vital. Hasta donde hemos podido revisar, no existen experiencias publicadas sobre el uso de TXA en la profilaxis ni en el tratamiento de la hemorragia asociada a la cirugía de desbridamiento e injerto de los pacientes quemados. Tang et al. (231) han publicado un caso clínico de utilización tópica de TXA en quemados, a una concentración del 0,1% en áreas desbridadas, con buenos resultados. Por ello, lo han seguido aplicando y tienen pendiente publicar una serie de 10 casos.

Se sabe que el efecto del TXA es dosis dependiente. Diferentes ensayos clínicos han utilizado dosis muy distintas de TXA, lo que dificulta en muchas ocasiones la comparación de los distintos resultados. En general suele administrarse como una dosis de carga que puede variar de 2 a 40 mg/kg, unos 30 - 60 minutos antes de la cirugía, durante la inducción anestésica, seguido de una perfusión

continua durante el tiempo quirúrgico o extendida hasta 12 h post-cirugía, a una dosis variable entre 20 - 250 mg/h (184). Un estudio publicado en *Anesthesiology* (232), comparaba el efecto del TXA sobre la reducción en la transfusión de hemoderivados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, comparando cinco dosis distintas y un grupo placebo. Concluyen que la administración profiláctica de TXA a dosis de carga de 10 mg/kg, seguida de una perfusión continua de 1 mg/kg/h, disminuye la hemorragia tras cirugía cardíaca, no encontrando beneficio hemostático superior con dosis mayores. Kalavrouziotis et al. (233) han descrito recientemente una asociación entre la administración de TXA a dosis muy elevadas (>100 mg/Kg) en by-pass cardiopulmonar con la aparición de convulsiones en el postoperatorio precoz.

El perfil de tolerabilidad del TXA está bien establecido. Los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente de gravedad leve a moderada, siendo raras las complicaciones graves. Suelen manifestarse como molestias gastrointestinales del tipo náuseas, vómitos, dispepsia o diarrea, que suelen ceder tras disminuir la dosis del fármaco (234). Las reacciones de hipersensibilidad como el rash cutáneo, sólo ocurren de forma ocasional, aunque existe un caso publicado de reacción anafiláctica tras la administración de TXA (235). Otros, aunque infrecuentes (<1%), efectos adversos son: cambios de humor, vértigo, hipotensión o reacciones ortostáticas, mialgias, debilidad muscular y alteraciones visuales que pueden ir desde la ceguera por trombosis venosa retiniana (236), hasta cambios transitorios en la percepción del color (237). Los cambios en la visión de los colores es una complicación característica, aunque poco frecuente, asociado al uso de tranexámico. Aunque su etiología resulta inexplicable, se supone que es un efecto farmacodinámico sobre los conos retinianos. Recientemente se han comunicado casos de convulsiones no isquémicas asociadas al uso del ácido tranexámico a altas dosis en cirugía cardíaca (238, 239).

A pesar del teórico riesgo de eventos tromboembólicos asociado al uso de fármacos antifibrinolíticos, sólo existen algunos casos aislados publicados (240-

242) de tromboembolismo venoso o arterial en pacientes tratados con TXA y la relación causal no pudo ser establecida.

A causa de su eliminación casi exclusivamente renal, debe ajustarse la dosis en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal. Dentro de las contraindicaciones del TXA encontramos: la lactancia ya que se secreta por leche materna; las hemorragias del tracto urinario para evitar la obstrucción de los uréteres e inducir una hidronefrosis; los episodios trombóticos y la coagulación intravascular diseminada podrían agravarse con la administración de tranexámico.

El ácido TXA se comercializa por los laboratorios Rottapharm, bajo el nombre Amchafibrin® y Pharmacia & Upjohn, bajo el nombre Cyclokapron®. Ambas farmacéuticas lo comercializan en ampollas de 5 ml con 500mg de TXA para su administración intravenosa. El precio de venta al público de 1g de TXA para su administración intravenosa es de 0,7€ (Vademecum ed. 2009). El análisis farmacoeconómico predice que el TXA en pacientes quirúrgicos y politraumatizados, tiene una relación coste-efectividad muy beneficiosa (243).

- *FACTOR VII RECOMBINANTE*

El conocimiento del gen del factor VII (FVII) en el cromosoma 13 y los avances en la tecnología recombinante han permitido el desarrollo del factor VII recombinante activado (r-FVIIa). Como hemos visto, el FVIIa desempeña un papel clave en la hemostasia ya que forma complejos con el factor tisular (FT) y favorecen la conversión del FX en FXa. El mecanismo de acción del r-FVIIa se inicia localmente a nivel de los tejidos lesionados que exponen el FT. A dosis bajas, el r-FVIIa activa la hemostasia de forma independiente al FT, activando el FX de la superficie plaquetaria; cuando se administra a dosis altas, se genera suficiente trombina aún incluso en ausencia de FVIII/IX, consiguiendo la correcta estabilización del coágulo de fibrina.

La principal indicación del r-FVIIa es la profilaxis y tratamiento de la hemorragia perioperatoria de los pacientes hemofílicos con inhibidores de los factores VIII y

IX de la coagulación, así como en pacientes con hemofilia adquirida, déficit de FVII y trombostenia de Glanzmann resistente al tratamiento con plaquetas. Sin embargo, el uso del r-FVIIa fuera de sus indicaciones está cada vez más extendido y ya hay datos publicados avalan su uso para disminuir las pérdidas sanguíneas y las necesidades de transfusión alogénica en varios procedimientos quirúrgicos, entre los que se incluyen la prostatectomía (244), hepatectomía, trasplante (245), cirugía cardíaca (246) y obstetricia (247, 248). Por otro lado, estudios de Fase III han demostrado que, aunque el factor VII proporciona una mejoría de la hemostasia, ha fracasado en su objetivo de mejorar los resultados neurológicos (249) y la mortalidad asociada al traumatismo (250).

Preocupa, sin embargo, la aparición de episodios tromboembólicos asociados al FVIIa, con la consiguiente morbi-mortalidad asociada. Aproximadamente su incidencia se estima en 2,6 casos por cada 1.000 pacientes tratados, aunque no siempre se ha podido establecer una relación directa con el FVIIa. Este riesgo se debe tanto a un aumento en la generación de trombina, como a la activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (186).

Otro de los grandes inconvenientes del r-FVIIa es que es un tratamiento muy caro. Una única dosis de 90 µg/Kg cuesta hoy en día unos 6000 euros. El concentrado de hematíes cuesta más o menos 175 euros, por lo que el coste-beneficio del r-FVIIa sólo es favorable en aquellos pacientes en los que se necesita una gran cantidad de concentrados de hematíes. En términos meramente económicos, su uso es difícilmente justificable.

En referencia a los pacientes quemados, la primera experiencia publicada fue un caso clínico (251) en el que utilizaron con éxito r-FVIIa en el tratamiento de un paciente quemado. Un par de años después se publica el uso de r-FVIIa como rescate en cuatro pacientes quemados con hemorragias incoercibles, que no respondían al tratamiento habitual (252). En 2007, estos mismo autores diseñan un estudio piloto para investigar la eficacia del r-FVIIa en disminuir los requerimientos de transfusión alogénica en pacientes quemados sometidos a desbridamiento y cobertura con injertos de piel (253). Incluyen 18 pacientes

divididos en dos grupos (FVIIa y control) con quemaduras entre el 10% y 60%. Concluyen que el r-FVIIa es un fármaco hemostático eficaz en pacientes quemados sometidos a cirugía de desbridamiento y cobertura, con una reducción significativa en las necesidades transfusionales, lo que supone mejor resolución clínica de estos pacientes. Ellos no encontraron ningún evento tromboembólico, pero señalan que es necesario un estudio mayor para confirmar sus resultados.

- *FÁRMACOS HEMOSTÁSICOS TÓPICOS*

Los fármacos hemostáticos tópicos constan de dos componentes: el primero es una solución de fibrina, que está compuesta por fibrinógeno humano, aptotina de origen bovino, factor XIII y plasminógeno; el segundo componente es una solución de trombina que consta de 500UI/ml de trombina humana disuelta en una solución de cloruro cálcico. Ambos componentes se mezclan y se aplican de forma tópica sobre la zona cruenta. Están ampliamente aceptados y se utilizan de forma habitual en cirugía cardiorádica, vascular, hepática y esplénica, así como refuerzo de la hemostasia en puntos de canulación, laceración o en suturas quirúrgicas. Una revisión sistemática publicada en la biblioteca Cochrane (254) sobre el uso de sellantes de fibrina para disminuir la transfusión alogénica de sangre perioperatoria, concluye que pueden ser eficaces pero que son necesarios ensayos clínicos más amplios y metodológicamente rigurosos para poder obtener alguna conclusión fiable. Además, estos pegamentos son muy caros, lo que hace necesario la realización de más análisis de coste-beneficio.

Muy recientemente se ha comunicado el riesgo de embolia gaseosa potencialmente mortal con la utilización de equipos pulverizadores con regulador de presión que se emplean para administrar Tissucol Duo® (Baxter, S.L.). Este tipo de acontecimientos parece estar relacionado con el uso de equipos pulverizadores a presión superior a la recomendada para el mismo y/o muy cerca de la superficie del tejido (255).

Los pegamentos de fibrina se utilizan de forma habitual en pacientes quemados durante la cirugía de desbridamiento. Su uso tiene un doble fin: disminuir las pérdidas sanguíneas intraoperatorias y favorecer la fijación de los injertos de piel sobre las zonas desbridadas. Nervi et al. (256) observaron una disminución significativa en el tiempo de hemostasia en zonas dadoras, comparado con otras zonas dadoras del mismo paciente en las que no se usaron hemostáticos tópicos. La disminución en las pérdidas de sangre se debe a una hemostasia más rápida en las zonas cruentas y además es más eficaz en pacientes con una gran SCQ. El segundo objetivo por el que utilizar los adhesivos de fibrina, es para favorecer la fijación de los injertos de piel sobre las zonas quemadas ya desbridadas. Los sellantes de fibrina favorecen la adherencia de estos injertos lo cual mejora la supervivencia del injerto y los resultados a nivel estético (257). Un reciente ensayo clínico en fase 3, prospectivo y multicéntrico, compara la adherencia de los injertos de piel, comparando los pegamentos de fibrina, con la fijación clásica mediante grapas. La eficacia la medían mediante la presencia hematoma/seroma a las 24 horas y por la cicatrización al mes, obteniendo mejores resultados con los pegamentos de fibrina (138).

JUSTIFICACIÓN Y

OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

El éxito en el uso de técnicas de conservación de sangre requiere una cuidadosa valoración de la evidencia disponible, balanceada con las circunstancias y necesidades individuales de cada paciente.

Basándonos en la literatura previa, suponemos que la exposición a fármacos antifibrinolíticos, en concreto al TXA, durante el intraoperatorio de la cirugía de desbridamiento precoz de quemaduras graves es un factor de protección independiente del resto de las posibles medidas aplicadas, que produce una disminución de la hemorragia intraoperatoria y por tanto, las necesidades de transfusión de hemoderivados alogénicos durante el periodo intraoperatorio y perioperatorio.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal es determinar el efecto del ácido tranexámico administrado durante la cirugía precoz de desbridamiento y cobertura en pacientes con quemaduras graves, sobre la necesidad de transfusión intraoperatoria y perioperatoria.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios son:

1. Establecer los factores de riesgo que determinan la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes en los periodos intra y perioperatorios.
2. Describir la morbilidad asociada a la transfusión alogénica y los factores de riesgo relacionados con la mortalidad en nuestra muestra.
3. Seguridad y complicaciones derivadas del uso del ácido tranexámico.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, observacional, longitudinal, comparativo y unicéntrico, llevado a cabo en los pacientes quemados graves ingresados en la Unidad de Quemados del Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora del Hospital Universitario La Paz, para establecer el efecto del ácido tranexámico intraoperatorio en la transfusión sanguínea durante la cirugía de desbridamiento quirúrgico precoz de quemaduras graves.

El estudio ha sido sometido a valoración por la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y clasificado como un estudio del tipo EPA-OD (estudio postautorización-otros diseños), que corresponde a los estudios cuyo diseño no corresponde a EPA observacional prospectivo (transversales o de seguimiento retrospectivo), con código *adr-tra-2012-01* (anexo 1).

2. MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO

La realización de este estudio se ha enmarcado en la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de La Paz. Se han revisado las historias clínicas de los ingresos realizados en la zona crítica de la Unidad de Quemados.

Los individuos que componen los grupos de estudio se han seleccionado en función de la presencia o ausencia de una determinada exposición, dividiendo los individuos en cohorte expuesta (grupo TXA) y cohorte no expuesta o de comparación (grupo no-TXA) y realizando un estudio retrospectivo de una secuencia temporal hacia delante de una exposición (ácido tranexámico) y resultado (transfusión) ya ocurridos.

El tamaño de la muestra de nuestro estudio ha estado condicionado por la exposición intraoperatoria al ácido tranexámico en la cirugía de desbridamiento quirúrgico precoz, que comenzó en marzo de 2008, fecha en la que hemos encontrado el primer caso de administración de TXA como medida de ahorro de sangre intraoperatoria en un paciente quemado.

3. POBLACIÓN DIANA

Se definió una *población inicial* que incluyó todos los pacientes ingresados en la zona crítica de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de La Paz entre enero de 2008 y diciembre de 2011, que cumplieran los siguientes criterios de quemaduras definidos para nuestro estudio:

- a) quemadura dérmica superficial $\geq 20\%$ de la SCT ó
- b) quemadura dérmica profunda o subdérmica $\geq 15\%$ de la SCT.

La estimación de la superficie de la quemadura se lleva a cabo mediante la "regla de los nueve" de Wallace. Estos criterios de quemadura grave establecidos para nuestro estudio se han definido modificando los criterios de gravedad de las quemaduras de la American Burn Association (17, 18).

Dentro de esta población inicial, se definió una nueva *población de estudio*, sobre la que se realizó el estudio descriptivo y analítico, descartando aquellos pacientes con quemaduras graves que presentaban alguno de los siguientes criterios de exclusión (figura 7):

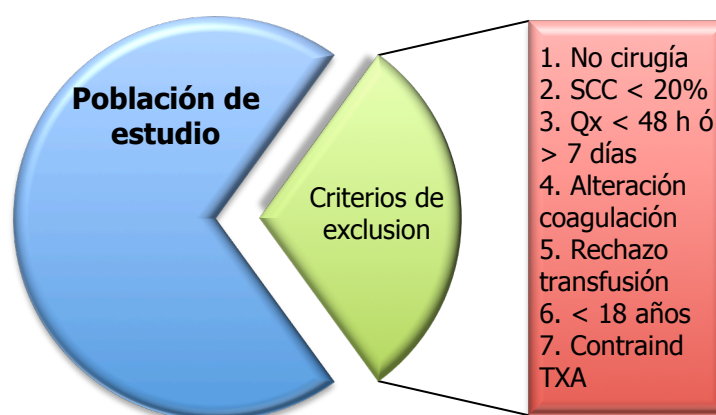
1. pacientes no sometidos a cirugía, ya que fallecen antes de poder realizar el desbridamiento quirúrgico por la gravedad de sus quemaduras;
2. pacientes sometidos a cirugía, en los que la extensión de superficie corporal desbridamiento e injertada no alcanza un total de superficie corporal cruenta superior al 20%, para cualquier tipo de quemadura;
3. la cirugía debe realizarse entre 2 y 7 días tras la quemadura;
4. presencia de alteraciones de la coagulación patológicas o farmacológicas;
5. rechazo de la transfusión sanguínea por parte del paciente debido a creencias religiosas u otros motivos;
6. pacientes menores de 18 años de edad;

7. pacientes o situaciones en las que el uso del TXA esté contraindicado:

- a. Contraindicación en el uso de HBPM en el postoperatorio inmediato. Los pacientes con tendencia trombótica, como los pacientes quemados críticos, no deben ser tratados con ácido tranexámico sin administrar al mismo tiempo un fármaco anticoagulante.
- b. Insuficiencia renal de cualquier grado, ya que en estos pacientes el TXA debe emplearse con precaución por el riesgo de acumulación.
- c. Hematuria masiva de las vías urinarias superiores, por el peligro de una obstrucción uretral secundaria a la formación de coágulos.
- d. Antecedentes de enfermedad tromboembólica o historia de aterosclerosis grave (infarto de miocardio o angina inestable recientes, diabetes mellitus con repercusión sistémica grave o HTA grave), por el riesgo de complicaciones trombóticas.
- e. Hemorragia subaracnoidea
- f. Embarazo.

Figura 7. Población diana. Definición de la población inicial y de la población de estudio.

Población inicial: SCQ \geq 20% DS ó
SCQ \geq 15% DP/SD



SCQ: superficie corporal quemada; DS: dérmico superficial; DP: dérmico profunda; SD: subdérmica; SCC: superficie corporal cruenta; Qx: cirugía.

4. ESTÁNDAR INTRAOPERATORIO EN LA UNIDAD DE QUEMADOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Los pacientes quemados graves intervenidos de desbridamiento quirúrgico en nuestra Unidad de Quemados, son sometidos a unos estándares quirúrgicos y anestésicos, basados en desbridamiento quirúrgico y cobertura bajo anestesia general. Los equipos quirúrgicos y anestésicos son siempre los mismos en nuestra Unidad, por lo que los criterios seguidos con los pacientes son relativamente homogéneos.

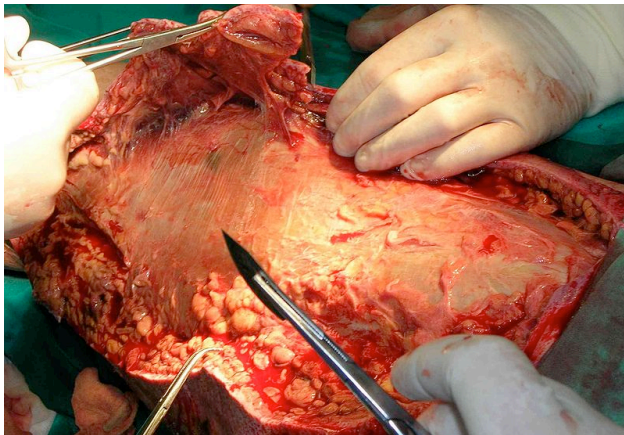
4.1. CONDUCTA TERAPÉUTICA ANESTÉSICA

La técnica anestésica que se lleva a cabo en pacientes quemados graves es la anestesia general balanceada, basada en sevoflurano y fentanilo. El manejo de la vía aérea de los pacientes que llegan a quirófano en ventilación espontánea, se realiza mediante mascarilla laríngea o intubación orotraqueal según las características y circunstancias del paciente y a criterio del anesthesiólogo responsable. La monitorización hemodinámica en el periodo intraoperatorio depende de la gravedad de las quemaduras del paciente al momento del ingreso. Los pacientes con quemaduras dérmicas o subdérmicas de una extensión superior al 20% de la SCT, son sometidos a monitorización hemodinámica invasiva a su ingreso en la Unidad de Quemados Críticos de nuestro hospital, mediante un monitor de gasto cardiaco basado en el análisis de la onda de pulso (PiCCO[®], PULSION Medical Systems AG), mientras que los pacientes con quemaduras que no alcanzan dichas extensiones son monitorizados de forma no invasiva. El gasto cardiaco obtenido por el sistema PiCCO[®] tiene tanta validez como el obtenido por el catéter de arteria pulmonar, pero de una forma menos invasiva, gracias a la combinación de la termodilución arterial transpulmonar con el análisis del contorno de la onda de pulso. A diferencia del catéter de arteria pulmonar que mide presiones, el sistema PiCCO[®] mide volúmenes, proporcionando datos igualmente concordantes (258).

4.2. CONDUCTA TERAPÉUTICA QUIRÚRGICA

El desbridamiento quirúrgico de las quemaduras dérmicas superficiales y profundas se lleva a cabo mediante la técnica de escisión tangencial (65), eliminando el tejido necrótico y conservando tanto tejido viable subyacente como sea posible. En caso de quemaduras de espesor total, se realiza un desbridamiento más profundo, eliminando piel y anejos, incluyendo la grasa subcutánea hasta la fascia muscular (escisión subfascial).

Figura 8. Desbridamiento subfascial.



Para la cobertura de las heridas quirúrgicas se han empleado productos sintéticos y biológicos. Las heridas que pueden cicatrizar por sí mismas suelen cubrirse con un apósito biosintético sustitutivo de piel, el Biobrane[®] (Bertex farmacéuticos, Morgantown, WV 1979). La cobertura de las heridas que no pueden epitelizar por sí mismas en menos de 20 días, se realiza con injertos de piel parcial tomados del propio paciente. Las zonas donantes suponen un incremento en la zona cruenta del paciente, con el consiguiente aumento en la hemorragia intraoperatoria. Los aloinjertos de donante cadáver constituyen una alternativa al autoinjerto y suelen ser necesarios en pacientes con quemaduras muy extensas, en los que no contamos con áreas sanas de donde obtener zonas dadoras para efectuar autoinjertos, pero son considerados como una medida de cobertura temporal.

4.3. MEDIDAS DE AHORRO DE SANGRE

Con el objetivo de disminuir las pérdidas sanguíneas durante el periodo intraoperatorio, en nuestra Unidad de Quemados se llevan a cabo una serie de medidas, que incluyen: administración de adrenalina vía tópica, isquemia de miembros cuando técnicamente es posible, aplicación de procoagulantes tópicos y administración de fármacos antifibrinolíticos vía intravenosa. El empleo de cada una de ellas se ha recogido de forma sistemática.

- Uso de adrenalina tópica. El empleo de adrenalina tópica se lleva a cabo mediante la aplicación sobre las zonas cruentas de compresas empapadas y escurridas en una solución de adrenalina a una concentración del 0,001% (10µg/ml).
- Isquemia de miembros. Cuando la localización de las quemaduras lo permite, puede realizarse isquemia de miembros superiores o inferiores, mediante manguito neumático (VBM Medizintechnik. GmbH. Germany).
- Uso de procoagulantes tópicos. De entre los sellantes de fibrina de uso tópico, en la Unidad de Quemados de nuestro Hospital se utiliza el Tissucol Duo[®] (Laboratorios Baxter S.L.). El Tissucol Duo[®] se presenta en forma de dos soluciones congeladas (proteína sellante y trombina) en jeringas precargadas. Al mezclar la solución de proteína sellante (humana) y la solución de trombina (humana), el fibrinógeno soluble se transforma en fibrina, formando una masa parecida a la silicona que se adhiere a la superficie de la herida, produciendo hemostasia y sellado o adhesión de los tejidos.
- Uso de fármacos antifibrinolíticos. En el quirófano de la Unidad de Quemados se utiliza como fármaco antifibrinolítico el ácido tranexámico (Amchafibrín[®], solución inyectable, 500 mg en 5 ml. Laboratorios Rottapharm Madaus), con una dosis bolo de 10mg/Kg de peso 30 minutos antes del comienzo de la incisión quirúrgica, seguida de una infusión continua de 1mg/Kg/h durante el periodo intraoperatorio.

La indicación de cada una de estas medidas se lleva a cabo por los profesionales responsables de cada caso. Los equipos quirúrgicos y anestésicos que atienden a los pacientes quemados en nuestro hospital son siempre los mismos, por lo que la indicación de estas medidas suelen seguir los mismos criterios

4.4. REPOSICIÓN DE LA VOLEMIA

La reanimación de la volemia de los pacientes quemados graves al ingreso en nuestra Unidad se realiza aplicando la fórmula de Parkland como una orientación inicial para calcular la tasa de infusión de soluciones hidroelectrolíticas, y posteriormente se ajusta en función de la respuesta del paciente, usando siempre la mínima cantidad de sueros necesaria para mantener un adecuado débito urinario y guiada por los parámetros hemodinámicos que aporta el monitor de análisis de la onda de pulso PiCCO®.

La sueroterapia intraoperatoria se realiza con cristaloides a un ritmo de infusión de 10-15 ml/Kg/h. La adición de coloides depende del criterio del anestesiólogo. La transfusión de hemoderivados en quirófano se realiza a criterio del anestesiólogo responsable, según parámetros clínicos y hemodinámicos de la hemorragia o según parámetros analíticos intraoperatorios. La transfusión de hemoderivados en el postoperatorio inmediato, 24 horas tras la intervención quirúrgica, queda sometida a criterio del médico intensivista a cargo de la zona crítica de la Unidad de Quemados.

4.5. CONTROL ANALÍTICO PERIOPERATORIO

Las analíticas que se realizan de rutina en los pacientes quemados graves ingresados en la zona crítica de la Unidad de Quemados en el periodo perioperatorio incluyen: hemograma, coagulación y bioquímica, y se realizan la mañana de la cirugía, tras la intervención quirúrgica a su llegada a la zona crítica de la Unidad y la mañana siguiente de la cirugía.

5. RECOGIDA DE VARIABLES

5.1. POBLACIÓN INICIAL

De la población inicial, se han revisado los informes de alta de cirugía plástica de las historias clínicas y se han recogido datos de edad, sexo, porcentaje de SCQ, mortalidad y presencia de alguno de los criterios de exclusión, que nos permite definir la población de estudio sobre la que realizamos el estudio descriptivo y analítico.

5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los datos de los pacientes de nuestra población de estudio se han recogido de forma retrospectiva de la historia clínica de cada paciente. Estos datos han quedado recogidos en una "hoja de recogida de datos" (anexo 2), constituyendo un registro codificado de cada paciente, en el que los datos de salud de cada persona se encuentran desligados de la información que identifica a esa persona, utilizando un código que sólo está al alcance del investigador principal responsable del estudio.

5.2.1. VARIABLES PARA EL ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se ha registrado la edad y el sexo de cada paciente. De los antecedentes personales se ha reflejado el tratamiento crónico con antiagregantes, el tabaquismo, el hábito enólico, definido como consumo diario de alcohol y los antecedentes psiquiátricos, incluyendo el abuso de drogas ilegales, la depresión, la esquizofrenia y los intentos autolíticos.

Se han recogido los datos referentes a la quemadura de la siguiente forma: porcentaje total de SCQ; profundidad de las quemaduras, expresada como porcentaje de SCQ con quemaduras epidérmicas (EP), dérmico-superficiales (DS), dérmico-profundas (DP) y subdérmicas (SD); localización de las quemaduras por regiones anatómicas (cabeza, tórax y abdomen, espalda, miembros superiores y miembros inferiores); y presencia de síndrome de inhalación asociado a la quemadura.

El periodo preoperatorio se ha definido como el tiempo transcurrido entre la producción de la quemadura y la primera cirugía de desbridamiento. De este periodo se ha recogido su duración, el manejo de la vía aérea, la necesidad y el número de fasciotomías o escarotomías realizadas y la transfusión de hemoderivados (CH, PFC y plaquetas).

Del periodo intraoperatorio se han recogido las siguientes variables: duración de la intervención desde el comienzo del desbridamiento quirúrgico hasta completar el vendaje de todas las áreas cruentas; SCD, detallando el porcentaje de superficie corporal con desbridamiento tangencial y fascial; localización del desbridamiento expresado por regiones anatómicas (tórax y abdomen, espalda, miembros superiores y miembros inferiores); cobertura de las zonas desbridadas, recogiendo si se utilizó un derivado sintético de piel (Biobrane[®]), injerto parcial de piel autólogo y/o aloinjerto de piel procedente de cadáver; en los pacientes en los que se realizaron autoinjertos, también se recogió el porcentaje de superficie corporal escindida como zona dadora. En estos pacientes, la suma del porcentaje de SCD junto con el porcentaje de superficie de piel dadora constituye SCC, expresada como porcentaje de la SCT.

Tabla VI. Definiciones.

CONCEPTO	DEFINICIÓN
SCQ: superficie corporal quemada	Área de piel afecta de quemadura, expresada como porcentaje de la superficie corporal total.
SCD: superficie corporal desbridada	Extensión de piel dañada que es escindida durante un procedimiento quirúrgico
SCC: superficie corporal cruenta (SCC = SC desbridada + SC dadora)	Suma de la SC desbridada más la superficie corporal donante de piel sana para cobertura.

Se recogió la última temperatura registrada en la zona crítica de la Unidad de Quemados y la primera anotada en la gráfica a la vuelta del quirófano, definiendo la variable "disminución de temperatura por hora de cirugía", dividiendo la diferencia entre la temperatura pre y postoperatoria entre la duración de la intervención quirúrgica en horas.

El periodo perioperatorio incluye el periodo intraoperatorio sumado al postoperatorio inmediato, hasta las primeras 24 horas tras el inicio de la cirugía y se ha definido para el estudio sobre la transfusión de hemoderivados.

El postoperatorio incluye el periodo de tiempo comprendido entre las 24 horas tras la primera cirugía de desbridamiento y el alta a domicilio o fallecimiento del paciente. De este periodo se han recogido las siguientes variables: estancia en la zona crítica de la Unidad de Quemados; estancia total en la Unidad de Quemados; número total de cirugías de desbridamiento necesarias para el tratamiento completo de las quemaduras; complicaciones graves asociadas al curso evolutivo de las quemaduras, incluyendo complicaciones infecciosas graves (neumonía, infección de la quemadura y sepsis), fracaso renal agudo, utilización de hemodiafiltración veno-venosa continua y síndrome de distrés respiratorio del adulto. En los pacientes con infecciones graves se han recogido los patógenos implicados aislados en cultivo microbiológico. También se han registrado los episodios tromboembólicos ocurridos durante el ingreso de los pacientes, la transfusión total de concentrados de hematíes, especificando el número de unidades transfundidas intraoperatoriamente y la mortalidad.

5.2.2. VARIABLES RECOGIDAS PARA EL ESTUDIO SOBRE LA TRANSFUSIÓN

El estudio sobre la hemorragia quirúrgica se ha dividido en dos periodos: el periodo intraoperatorio y el periodo perioperatorio.

Para el estudio comparativo sobre la hemorragia intraoperatoria se han recogido: empleo de las medidas de ahorro de sangre intraoperatorio (isquemia, adrenalina tópica, aplicación de Tissucol[®] y uso de ácido tranexámico). Se ha cuantificado la transfusión de hemoderivados realizada anotando: unidades de concentrado de hematíes (CH), unidades de plasma fresco congelado (PFC) y unidades de concentrados de plaquetas (PLQ) transfundidas a nuestros pacientes. La transfusión de sangre se ha estandarizado por superficie corporal quemada, superficie corporal desbridada y superficie corporal cruenta, definiendo las siguientes variables:

- volumen de sangre transfundido en el intraoperatorio, por superficie corporal quemada (ml / %SCQ);
- volumen de sangre transfundido en el intraoperatorio por superficie corporal desbridada (ml / %SCD) y
- volumen de sangre transfundido en el intraoperatorio por superficie corporal cruenta (ml / %SCC).

Para estimar el volumen de sangre transfundida por porcentaje de superficie corporal, se ha considerado que cada concentrado de hematíes contiene una media de 290 ml, con un valor de hematocrito medio de $56,8 \pm 2,9\%$ (93, 259). Cada unidad de PFC contiene entre 200-300 ml de concentrado de factores de coagulación conservados a -25°C . Cada concentrado de plaquetas contiene entre 5 y 7 unidades de distintos donante, en solución aditiva sin plasma con un contenido entre $2,5$ y 4×10^{11} plaquetas (259).

Para el estudio de la hemorragia perioperatoria se han recogido: datos sobre la transfusión en el postoperatorio inmediato, que sumada a la transfusión intraoperatoria han definido la transfusión perioperatoria: concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y concentrados de plaquetas. De la misma forma que en el periodo intraoperatorio, cada una de las variables de hemotransfusión se ha estandarizado ajustándose por SCQ, SCD y SCC y definiendo las subsecuentes variables.

Las analíticas se han realizado en el preoperatorio, en el postoperatorio inmediato y a las 24 horas de la intervención. Se han recogido los valores de hemoglobina y hematocrito en estos tres momentos. Con respecto a otras variables analíticas, sólo se ha registrado si el parámetro era normal o estaba alterado según la siguientes criterios: leucocitos por encima de 12.000 U/ml; plaquetas por debajo de 100.000 U/ml; ratio de cefalina e INR de trombina por encima de 1,2. En los pacientes transfundidos en el postoperatorio inmediato, se ha registrado los CH administrados y los valores de hematocrito y hemoglobina con los que se llevó a cabo dicha transfusión.

Además de la transfusión sanguínea, para valorar la hemorragia intra y perioperatoria de los pacientes con quemaduras graves hemos usado fórmulas basadas en la dilución de la hemoglobina para estimar las pérdidas sanguíneas.

La fórmula modificada de la original de Bourke y Smith (260) fue descrita para estimar la hemodilución permisible y es:

$$PSE = VSP + VST$$

donde, PSE es la pérdida sanguínea estimada; VSP es el volumen sanguíneo perdido y se calcula de la siguiente forma:

$$VSP = \text{volumen sanguíneo estimado (70 ml por kg de peso)} \times \ln \left(\frac{\text{hematocrito inicial}}{\text{hematocrito final}} \right);$$

y VST es el volumen sanguíneo transfundido ($0,6 \times$ volumen total de concentrado de hematíes transfundidos, expresado en ml).

Las pérdidas sanguíneas pueden calcularse mediante la fórmula de Budney (120) y Judkins (261):

$$PSE = VSE \times \left[\frac{Hbpre - Hbpost}{Hbpre} \right] + Tx$$

donde, PSE es la pérdida sanguínea estimada, VSE la volemia teórica calculada como 70 ml por kg de peso, Hbpre es la hemoglobina inicial y Hbpost la hemoglobina final del periodo de estudio y Tx es el volumen total transfundido en el periodo estimado, expresado en ml.

Esta fórmula implica que el descenso en la hemoglobina es equivalente a la fracción de la pérdida total de volumen sanguíneo perdido, lo que significa que toda la sangre perdida tiene la misma concentración de hemoglobina. Pero los pacientes quemados suelen recibir grandes cantidades de soluciones hidroelectrolíticas en el intra y postoperatorio inmediato, de tal forma, que la sangre perdida cada vez está más diluida y su concentración de hemoglobina es menor, por lo que esta fórmula suele sobreestimar las pérdidas sanguíneas.

Por este motivo, Gross describió y validó otra fórmula para solventar este problema (262) de la siguiente forma:

$$\text{PSE} = \text{VSE} \times [(\text{Hbpre} - \text{Hbpost}) / \text{Hbmedia}] + \text{Tx}$$

Donde, Hbmedia es la media entre la hemoglobina inicial y la hemoglobina final. La estimación de la volemia de los pacientes en estas fórmulas utiliza 70 ml por Kg de peso ya que, en las mujeres el rango de volemia estimada está entre 55 y 70 ml/kg y en el varón entre 65 y 75 ml/kg de peso.

Aunque existen otras fórmulas en la literatura basadas en la dilución de la hemoglobina, estas tres han sido aplicadas previamente en pacientes quemados (73, 125, 263), por lo que son las que hemos utilizado en nuestro estudio.

6. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

6.1. TRATAMIENTO DE LA BASE DE DATOS

Los datos obtenidos de las distintas variables han sido verificados e informatizados en una tabla de Microsoft® Excel® para Mac 2011 (v 14.0.0), recogiendo las variables cuantitativas con su valor, utilizando un decimal y asignando a las variables cualitativas un valor numérico que nos permitiera su posterior análisis estadístico.

6.2. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS® v11.0 para Windows® (Inc Chicago. Illinois, USA). La estrategia de estudio incluye un análisis descriptivo de la muestra, un estudio univariante y un análisis multivariante para controlar el efecto de todos los posibles factores de confusión comprendidos entre las variables de estudio. Las herramientas estadísticas empleadas han sido las siguientes:

6.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas continuas se ha utilizado la media y la desviación estándar si seguían una distribución normal, y la mediana y el rango si no seguían una distribución normal. Las variables cualitativas se presentan como frecuencia absoluta, porcentaje y límites de confianza del porcentaje.

Para la presentación de estos datos, se han utilizado gráficos realizados en el programa Microsoft® Excel® para Mac 2011 y SPSS® v11.0.

6.4. ANÁLISIS COMPARATIVO

En el análisis univariante, la comparación de medias de dos variables cuantitativas se realizó mediante "t" de Student. En caso de variables que no cumplen criterios de normalidad, se ha empleado el test no-paramétrico de Mann-Whitney. La posible asociación entre variables cualitativas se estableció mediante la test exacto de Fisher o prueba de Chi cuadrado. En caso de variables con frecuencias esperadas inferiores a 5 se utilizó la corrección de Yates para frecuencias bajas. Para analizar la relación entre dos variables cuantitativas, se ha realizado una correlación lineal de Pearson.

Para valorar la mortalidad se ha utilizado la tasa de mortalidad de la muestra y, para controlar el efecto de la edad y la superficie corporal quemada, hemos calculado la LA50 (área letal 50) para tres grupos de edad (<45 años, 45-65 años y >65 años) mediante el Modelo Probit de regresión (264).

Para calcular la razón de probabilidad de cada hipotético factor de riesgo relacionado con la mortalidad y con la transfusión, se utilizó el análisis de regresión logística binaria, expresando los datos como Odds Ratio e intervalo de confianza del 95% del Odds Ratio (OR; IC95%). Para calcular esta razón de probabilidad en las variables cuantitativas, se han transformado en variables dicotómicas mediante un punto de corte. La determinación del punto de corte se ha llevado a cabo mediante la búsqueda del punto con mayor poder de

discriminación y mayor potencia clínica en relación a cada variable dependiente, según la razón de probabilidad.

Mediante un modelo de regresión múltiple binaria logística, se ha buscado la correlación de las variables binarias dependientes (mortalidad, transfusión intraoperatoria y transfusión perioperatoria) con las variables independientes con significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,5$). El objetivo es identificar factores pronósticos independientes de mortalidad y de transfusión intra o perioperatoria. Las variables se han introducido en la ecuación de regresión por el método "paso a paso" hacia delante de forma decreciente a su importancia pronóstica, mientras cumplen los criterios de significación exigidos por el análisis ($p < 0,10$). Se han calculado los coeficientes estimados del modelo logístico (B) y la razón de probabilidad de cada factor, con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los coeficientes B indican el incremento de la probabilidad de que ocurra el suceso en escala logarítmica y permiten construir la función de probabilidad.

Para establecer el ajuste global del modelo, se ha empleado el área bajo la curva de ROC ("*Receiver Operating Characteristic*" o Característica Operativa del Receptor). El análisis ROC proporciona herramientas para seleccionar modelos posiblemente óptimos y descartar modelos subóptimos, independientemente de la distribución de las dos clases sobre las que se decide. En el ámbito sanitario, las curvas ROC también se denominan curvas de rendimiento diagnóstico. El área bajo la curva de ROC indica la probabilidad de que el diagnóstico realizado a un enfermo sea más correcto que a una persona sana escogida al azar. Este área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminadora diagnóstica.

Para estimar el efecto del ácido tranexámico se ha realizado el test exacto de Fisher, se ha calculado la razón de probabilidad y se ha estimado la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número de pacientes necesario de tratar (NNT) para su cuantificación, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

6.5. NIVELES DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Se ha considerado que existían diferencias estadísticamente significativas con un error α (p) $< 0,05$ y un error β $< 0,2$.

7. TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA

Para acceder a la literatura publicada se ha utilizado como fuente bibliográfica la base de datos de MEDLINE en su versión en Internet (PUBMED). La bibliografía en el texto se ha tratado según la Convención de Vancouver, aceptando las normas sobre trabajos científicos.

RESULTADOS

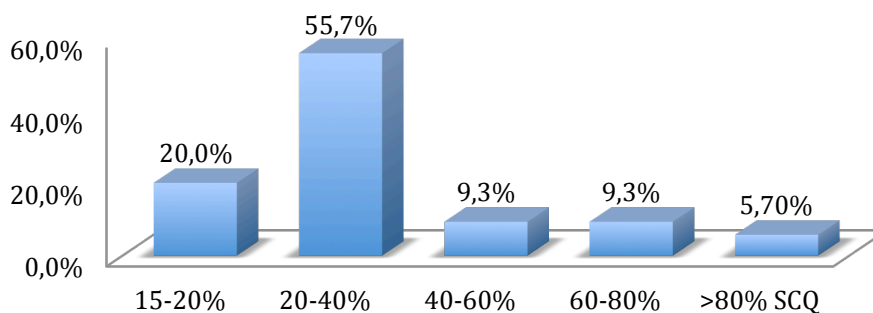
1. POBLACIÓN INICIAL

Se han recogido un total de 140 pacientes con quemaduras graves siguiendo nuestros criterios establecidos, entre enero de 2008 y diciembre de 2011 en la Unidad de Quemados del Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora del Hospital Universitario de La Paz. El Hospital de La Paz atiende una población de referencia superior a los 850.000 habitantes, por lo que la incidencia de quemados graves ha sido de 4,1 por 100.000 habitantes y año.

La edad media de esta muestra de población fue de $47,3 \pm 18,9$ años (rango: 13 - 100 y mediana de 45 años), con un 70% de varones ($n = 98$) y un 30% de mujeres ($n = 42$). El 3% eran menores de edad (< 18 años) y sólo el 17% eran mayores de 65 años.

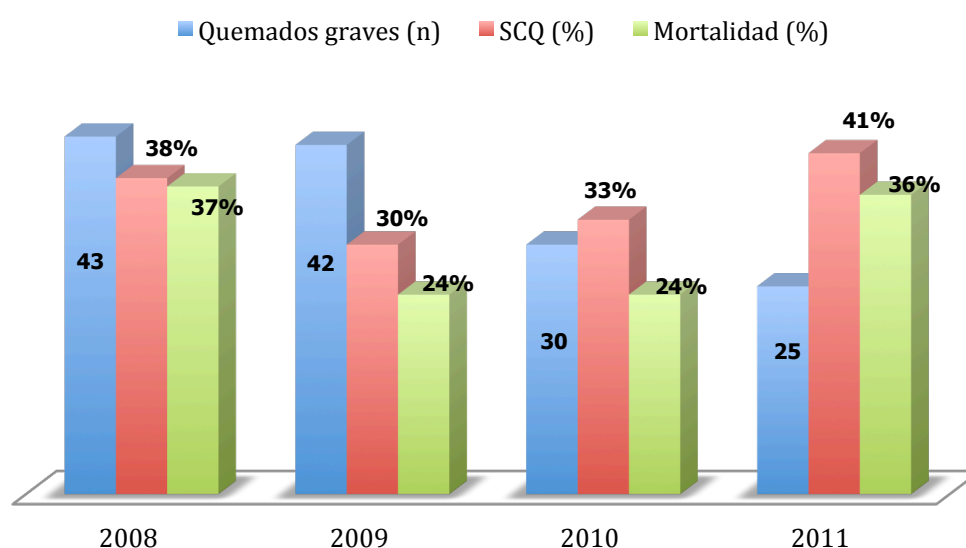
La superficie corporal quemada media fue de un $36,1 \pm 20,4\%$ de la superficie corporal total (mediana: 25,5%; moda: 25%). En la figura 9 vemos la distribución de los pacientes según la extensión de las quemaduras.

Figura 9. Frecuencia de pacientes por intervalos de superficie corporal quemada (SCQ).



La mortalidad de la muestra ha sido del 29,3% ($n = 42$), por lo que tenemos un número relativo de 1,2 muertes atribuidas a quemaduras por 100.000 habitantes y año. La incidencia de quemados graves ingresados en nuestra Unidad, la SCQ media de cada año y la mortalidad, se pueden ver reflejadas en la figura 10.

Figura 10. Ingresos de pacientes con quemaduras graves, media de porcentaje de superficie corporal quemada (SCQ) y mortalidad, distribuidas por años.



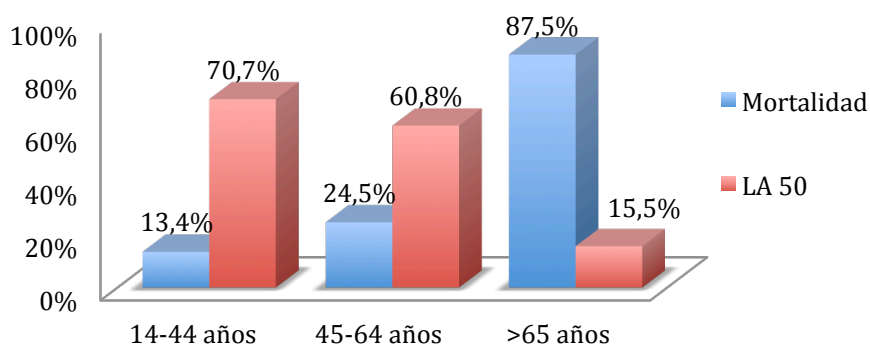
Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la edad y la extensión de la quemadura, con la mortalidad ($p = 0,000$) (tabla VII), sin observar correlación entre la SCQ y la edad (coeficiente de correlación de Pearson 0,1; $p = 0,19$).

Tabla VII. Relación de la edad y la superficie corporal quemada con la mortalidad.

	Mortalidad		p
	Sí (42)	No (98)	
Edad (años)	$60,8 \pm 20,5$	$41,5 \pm 14,8$	$p = 0,000^*$
SCQ (%)	$50,9 \pm 25,6$	$29,8 \pm 13,7$	$p = 0,000^*$

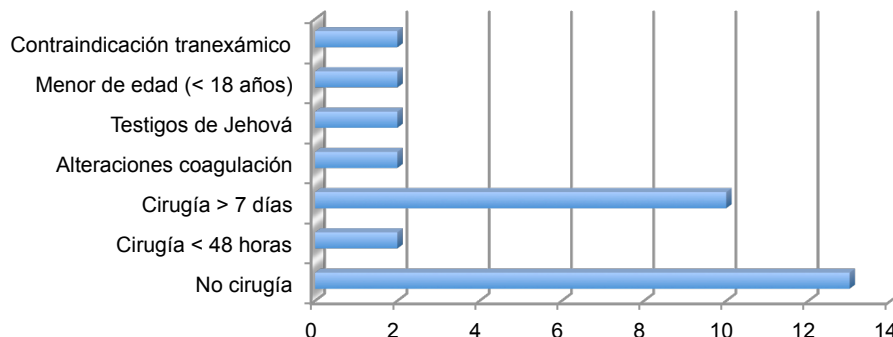
La mortalidad ha variado con la edad, desde un 0% en los pacientes menores de 18 años, un 18,7% en pacientes entre 18 y 65 años y hasta un 87,5% de mortalidad en los pacientes mayores de 65 años. La LA 50 permite conocer la tasa de supervivencia de pacientes quemados e indica la extensión de quemadura que resulta mortal en el 50 % de los casos, ajustada a una muestra de edad. Con este objeto hemos agrupado nuestra muestra en tres grupos de edad (< 45 años, entre 45 y 64 años y \geq de 65 años), obteniendo los datos de LA 50 reflejados en la figura 11.

Figura 11. Tasa de mortalidad y área letal 50 (LA 50) por grupos de edad.



Del total de 140 pacientes con quemaduras graves registrados, 33 se han excluido del grupo final de estudio. En la figura 12 podemos ver la incidencia de cada criterio de exclusión.

Figura 12. Causas de exclusión de la cohorte inicial de pacientes (n).



La edad media del grupo de pacientes excluidos del estudio fue de $52,5 \pm 21,7$ años, con una superficie corporal quemada media del $46,7 \pm 25,8\%$ y una mortalidad del 65%.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Nuestra población final de estudio, recogida entre enero de 2008 y diciembre de 2011, incluye un total de 107 pacientes quemados graves ingresados en el área crítica de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de La Paz.

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

2.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Los pacientes quemados graves de nuestra población presentan una edad media de $46 \pm 17,4$ años (rango: 18 - 86 años), con una mediana de 45 años de edad. La distribución de sexos en nuestro grupo de estudio fue de un 71% de varones ($n = 76$) frente a un 29% de mujeres ($n = 31$).

En relación a la quemadura, nuestra población presentó una superficie corporal quemada media del $32,9 \pm 17,3\%$ (rango: 16% - 90%; mediana del 25% de SCQ y la moda del 20%). La distribución de los pacientes según la extensión, la profundidad de la quemadura y su distribución por regiones anatómicas quedan recogidas en las figuras 13, 14 y 15.

Figura 13. Frecuencia de pacientes por intervalos de superficie corporal quemada (SCQ).

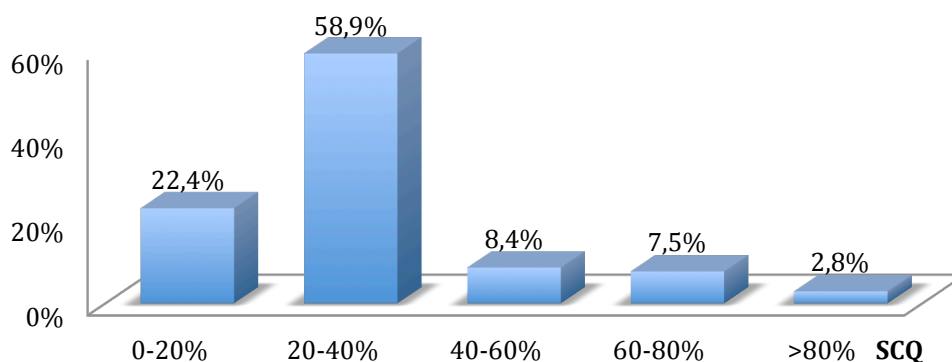


Figura 14. Profundidad de las quemaduras (media de la superficie corporal quemada de cada tipo de quemadura).

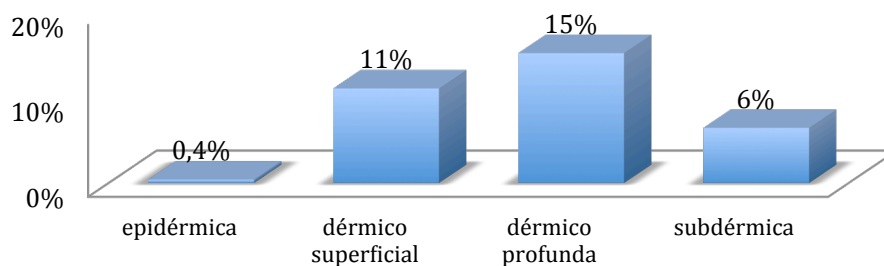
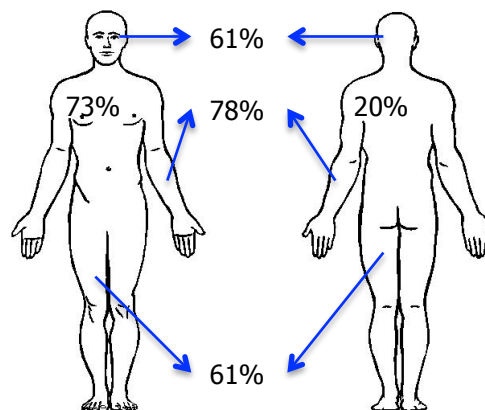


Figura 15. Localización topográfica de las quemaduras.



La incidencia de síndrome de inhalación asociado a las quemaduras en nuestra población es del 29,9% (n = 32).

2.1.2. PERIODO PREOPERATORIO

El periodo preoperatorio ha tenido una duración media de 100 ± 32 horas (4,2 días) (rango: 48 - 168 h) y una moda de 118 h (4,9 días). En la tabla VIII podemos ver los antecedentes personales y su distribución por sexo.

Tabla VIII. Antecedentes personales y distribución por sexo.

ANTECEDENTES PERSONALES	Incidencia		p
	Varón	Mujer	
Tratamiento antiagregante	13,3%	7,9%	0,388
Tabaco	30,3%	0%	0,001*
Alcohol	19,7%	0%	0,009*
Antecedentes psiquiátricos	15,8%	26,7%	0,197

*: Estadísticamente significativo

Con respecto al tratamiento de la vía aérea, el 56,1% de nuestros pacientes precisaron instrumentalización de la vía aérea durante el preoperatorio, requiriendo intubación orotraqueal el 90% de los casos y traqueotomía el 10%. Existe relación entre la presencia de síndrome de inhalación y la necesidad de instrumentalizar la vía aérea ($X^2 = 30,9$; $p = 0,000$). El 97% de los pacientes con síndrome de inhalación necesitan manipulación de la vía aérea frente al 38,7% de los que no lo presentan.

Nuestra población ha necesitado fasciotomía al ingreso en un 35,5% de los casos, siendo lo más frecuente la realización de 2 fasciotomías por individuo (rango: 1 - 8).

La transfusión de hemoderivados en el preoperatorio ha sido necesaria sólo en el 16,8% de los casos (n = 18). La media de unidades de concentrado de hematíes administradas fue de $1,9 \pm 2,1$ (rango: 0 - 89), de plasma fresco congelado $2,4 \pm 4,6$ unidades de media (rango: 0 - 19) y $0,4 \pm 0,9$ unidades de concentrado de plaquetas (rango: 0 - 3).

De los 38 pacientes que precisaron fasciotomía al ingreso, el 31,6% (n = 12) necesitó transfusión preoperatoria de hemoderivados, frente al 8,7% de los pacientes sin fasciotomías, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). Hemos observado una tendencia entre el número de fasciotomías realizadas y la necesidad de transfusión, siendo más frecuente a mayor número de fasciotomías practicadas, aunque sin significación estadística (tabla IX).

Tabla IX. Relación entre la transfusión preoperatoria de hemoderivados y el número de fasciotomías realizadas.

Nº fasciotomías	Frecuencia	Transfundidos	No transfundidos	p
1	28,9% (11)	18,2% (2)	81,8% (9)	NS
2	44,7% (17)	23,5% (4)	76,5% (13)	NS
3	7,9% (3)	66,7% (2)	33,3% (1)	NS
≥ 4	18,4% (7)	57,1% (4)	42,9% (3)	NS
TOTAL	100% (38)	31,6% (12)	68,4% (26)	

Variables expresadas en porcentaje y tamaño absoluto. NS: no significativo.

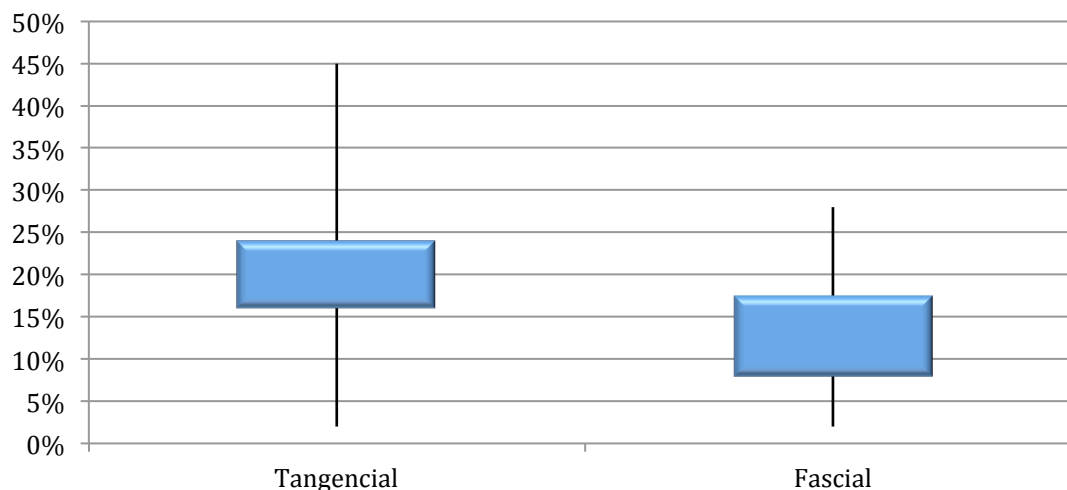
La monitorización hemodinámica invasiva se ha llevado a cabo con un monitor de análisis de la onda de pulso PiCCO® en el 69,2% de nuestros pacientes (n = 74) mientras que el 30,8% (n = 33) de ellos se controlan con monitorización no invasiva de la tensión arterial.

2.1.3. PERIODO INTRAOPERATORIO

Durante el periodo intraoperatorio los pacientes fueron sometidos a anestesia general balanceada según la técnica habitual descrita. La duración media de la primera cirugía de desbridamiento de pacientes quemados críticos en nuestra población ha sido de $64 \pm 28,3$ min.

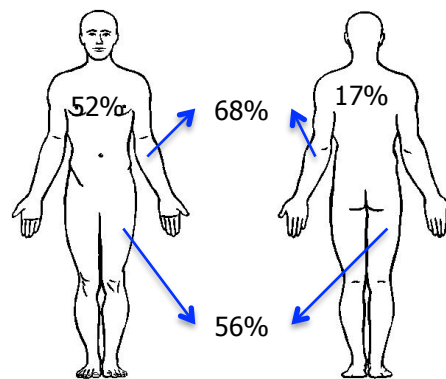
La media de superficie corporal desbrida durante la primera cirugía ha sido de $21,6 \pm 6\%$ de la superficie corporal total (rango: 13% - 45% SCD). El desbridamiento quirúrgico fue tangencial en el 85% de los casos ($n = 91$), fascial en el 1,9% ($n = 2$) de los casos y en el 13,1% de los casos ($n = 14$) se practicó un desbridamiento combinado tangencial y fascial. La media de superficie corporal desbrida con cada una de las técnicas quirúrgicas podemos observarla en la figura 16.

Figura 16. Gráfico de máximos y mínimos (y barra intercuartílica) del porcentaje de superficie corporal desbrida mediante desbridamiento tangencial ($n=91$) y fascial ($n=16$).



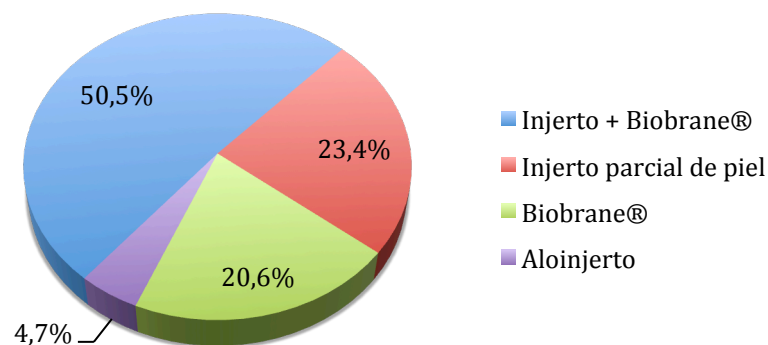
La zona anatómica más frecuentemente desbrida durante la primera cirugía son los brazos, con una incidencia del 68,2% y la menos frecuente la espalda, con una incidencia del 16,8%. La distribución del desbridamiento quirúrgico por área anatómica podemos verla en la figura 17.

Figura 17. Localización topográfica de las áreas desbridadas.



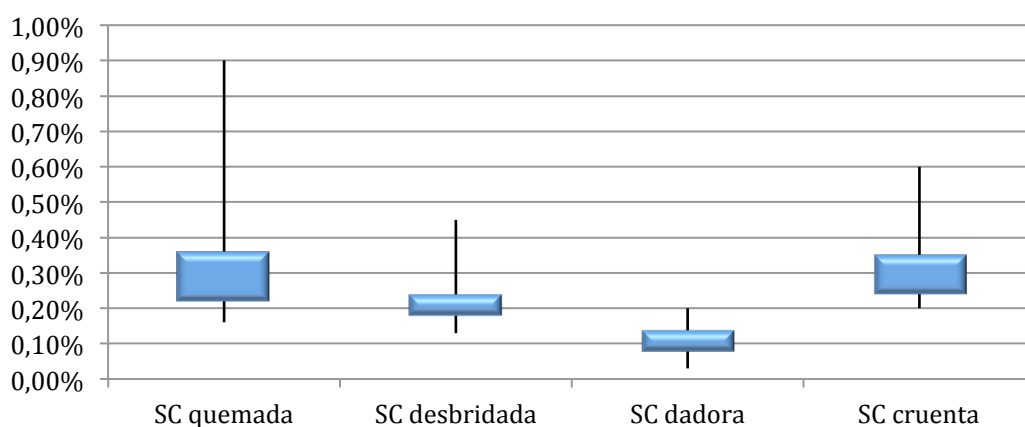
La cobertura de las áreas desbridadas se ha realizado mediante apósito biosintético (Biobrane®) en el 20,6% de los casos (n = 23), con injerto parcial de piel autóloga en el 23,4% (n = 25) y mediante la combinación de Biobrane® e injertos autólogos en el 50,5% de los pacientes (n = 54). El 4,7% de los pacientes (n = 5) requirió cobertura mediante aloinjerto de piel de donante cadáver (figura 18).

Figura 18. Cobertura quirúrgica de las áreas desbridadas.



Para la realización de injertos parciales de piel autóloga es necesario tomar autoinjertos de zonas de piel sana del mismo enfermo. El 73,8% de nuestros pacientes (n = 77) recibieron autoinjertos, con una media de superficie corporal dadora del $8,2\% \pm 5,8\%$, por lo que los pacientes con autoinjertos presentan una superficie corporal cruenta superior a la superficie desbridada, con una media de SCC de $29,8 \pm 8\%$ (rango: 20 - 60%) (figura 19).

Figura 19. Gráfico de máximos y mínimos del porcentaje de las superficies corporales afectadas en nuestra población. (Máximo, mínimo y barra intercuartílica).



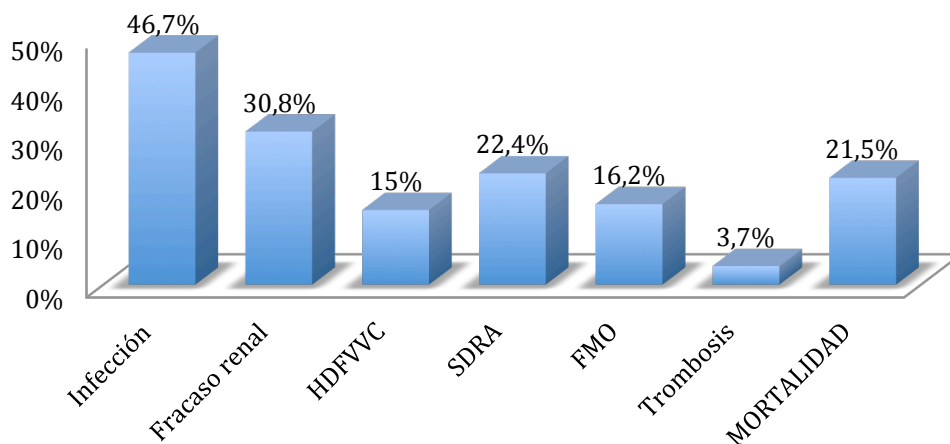
La cirugía de desbridamiento de quemaduras supone una gran superficie corporal expuesta, con una pérdida de temperatura de $1,6 \pm 1,1^{\circ}$ C por hora de cirugía de media en nuestros pacientes.

2.1.4. PERIODO POSTOPERATORIO

La estancia media de los pacientes de nuestra población en la zona crítica de la Unidad de Quemados del Hospital de La Paz, entre los años 2008 y 2011, ha sido de $28,6 \pm 20,9$ días, con una gran variabilidad ya que el rango se encuentra entre 3 y 97 días. La estancia hospitalaria media ha sido de $39,2 \pm 23,2$ días, también con una elevada variabilidad en la duración de los ingresos (rango: 6 - 124 días). El tratamiento quirúrgico completo de nuestros pacientes ha precisado una media de $2,7 \pm 1,8$ procedimientos quirúrgicos de desbridamiento, siendo lo más frecuente la realización de 2 cirugías de desbridamiento por individuo a lo largo de todo el ingreso.

En la figura 20 podemos observar la incidencia de las principales complicaciones asociadas a la evolución de las quemaduras y la necesidad de hemodiafiltración veno-venosa continua. La mayor parte de las complicaciones observadas son de origen infeccioso, aunque también hemos presentado: distrés respiratorio del adulto, fracaso renal agudo, episodios trombóticos y la muerte del paciente.

Figura 20. Complicaciones de las quemaduras durante el ingreso hospitalario.



HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; SDRA: distrés respiratorio del adulto; FMO: fracaso multiorgánico.

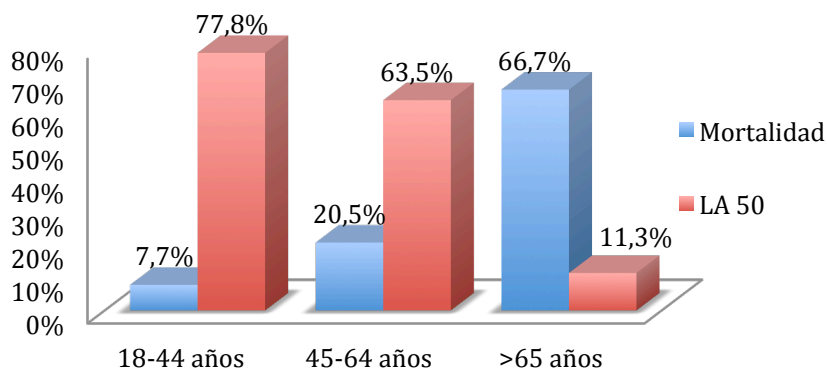
Dentro de las complicaciones infecciosas graves, en nuestra muestra la neumonía ha presentado una incidencia del 34,6%, la infección de la quemadura un 18,7% y la sepsis un 15,9%. Los gérmenes más frecuentemente aislados en las infecciones desarrolladas en nuestra población han sido la *Pseudomona Aeruginosa*, presente en el 48% de los pacientes que evolucionaron con alguna infección y la *Klebsiella spp*, aislada en el 40% de los pacientes con infección.

Dentro de las complicaciones tromboembólicas, hemos tenido dos episodios de trombosis venosa profunda (incidencia de 1,9%), un infarto agudo de miocardio y un posible accidente cerebrovascular isquémico.

La mortalidad total de nuestra muestra se ha situado en el 21,5% ($n = 23$). Si ajustamos la mortalidad por SCQ, observamos que en quemaduras con una extensión inferior al 30% de la SCT, la mortalidad se sitúa en el 11,1% ($n=63$), con quemaduras entre el 30 y el 50% de SCQ, la mortalidad se sitúa en el 37% ($n=27$) y en quemaduras por encima del 50% de SCQ hemos tenido una mortalidad del 41,2% ($n=17$). Por otro lado, si ajustamos la mortalidad por grupos de edad, observamos que entre 18 y 44 años, la mortalidad se sitúa en el 7,7% ($n = 4$), entre 45 y 64 años, en el 20,5% y en los pacientes mayores de 65 años, la mortalidad alcanza el 66,7%. Finalmente, hemos calculado el

área letal 50 (LA 50) de nuestra muestra calculada por grupos de edad. A mayor LA50, implica que la supervivencia en ese grupo de edad es mayor (figura 21).

Figura 21. Mortalidad y LA 50 asociada a la edad.



La tabla X muestra el análisis de las posibles variables asociadas o no con la mortalidad de nuestros pacientes. Las variables cualitativas se expresan como número absoluto y porcentaje de mortalidad. En las variables cuantitativas se muestra la media y la desviación estándar de cada grupo (fallecidos y no fallecidos), así como la incidencia (número absoluto y porcentaje de mortalidad) una vez la variable se ha transformado de cuantitativa a dicotómica, según el punto de corte definido para cada una de ellas.

Para poder calcular la razón de probabilidad, las variables cuantitativas se han transformado en variables dicotómicas, buscando el punto de corte con mayor poder estadístico con la mortalidad, escrutado entre el valor medio de la variable del grupo de pacientes fallecidos y de los no fallecidos. Las variables cuantitativas que han mostrado una relación estadísticamente significativa con la mortalidad han sido la edad, la superficie corporal quemada y la superficie corporal cruenta. Los puntos de corte que se han definido para estas variables en relación a la mortalidad han sido: una edad \geq a 55 años, una SCQ \geq del 35% de la superficie corporal total y una SCC \geq al 35% de la superficie corporal total.

Tabla X. Estudio univariante de las posibles variables relacionadas con la mortalidad.

Factor de riesgo	MORTALIDAD		OR (IC 95%)	p	
	Sí (n=24)	No (n=83)			
Sexo femenino	37,5% (9)	25,3% (21)	0,5 (0,2 - 1,5)	0,259	
PREOPERATORIO	Edad	59,8 ± 19,9	41,6 ± 14,8	0,000*	
	Edad ≥ 55 años	75% (18)	31,3% (26)	5,6 (2,1 - 14,8)	0,001*
	SCQ	45,2 ± 23,3	29,6 ± 13,7		0,000*
	SCQ ≥ 35%	62,5% (15)	25,3% (21)	4,9 (1,9 - 12,9)	0,001*
	Quemadura subdérmica	62,5% (15)	27,7% (23)	4,3 (1,7 - 11,3)	0,003*
	Síndrome inhalación	58,3% (14)	21,7% (18)	5,1 (1,9 - 13,3)	0,001*
Fasciotomía	58,3% (14)	28,9% (24)	3,4 (1,3 - 8,8)	0,01*	
INTRAOPERATORIO	Tpo quemadura-Qx	104 ± 35,8	99,3 ± 30,8		0,5
	SCC	34,9 ± 11,3	28,4 ± 6,3		0,000*
	SCC ≥ 35%	45,8% (11)	19,3% (16)	3,5 (1,3 - 9,4)	0,011*
	Tx preQx	37,5% (9)	10,8% (9)	4,9 (1,7 - 14,5)	0,004*
	Tx intraQx:	83,3% (20)	47% (39)	5,6 (1,8 - 18)	0,003*
Tx periQx	87,5% (21)	62,7% (52)	4,2 (1,1 - 15)	0,03*	
POSTOPERATORIO	Infección grave	83,3% (20)	34,9% (29)	9,3 (2,9 - 29,8)	0,000*
	Insuficiencia respiratoria	50% (12)	15,6% (13)	5,4 (2 - 14,7)	0,001*
	Fracaso renal	91,6% (22)	13,3% (11)	72 (14,8-349)	0,000*
	Tx total (CH)	26,2 ± 25,1	9,4 ± 12,3		0,000*

SCQ: superficie corporal quemada; SCC: SC cruenta; Tx: transfusión; Qx: cirugía; CH: concentrados de hemáties. Variables cuantitativas: media ± desviación estándar. Variables cualitativas/dicotómicas: porcentaje (n). OR (IC 95%): Odds ratio (intervalo de confianza al 95%). *: estadísticamente significativo.

Tras el análisis univariante, se ha realizado una regresión logística múltiple incluyendo las variables pre e intraoperatorias con significación estadística con la mortalidad. El modelo de regresión múltiple (tabla XI) mostró como variables asociadas de forma independiente con mayor mortalidad: la edad ≥ a 55 años,

el síndrome de inhalación, la SCC \geq al 35%, la transfusión intraoperatoria y la transfusión preoperatoria. El ajuste global del modelo ha proporcionado un área bajo la curva de ROC de 0,92 (IC 95%: 0,86 - 0,97).

Tabla XI. Análisis de la regresión logística múltiple de la mortalidad.

VARIABLES PREDICTORAS	COEFICIENTE B	OR	IC 95%	p
Edad \geq 55 años	3	20,7	4,3 - 99,8	0,000*
Síndrome de inhalación	2	7,4	2 - 28	0,003*
Transfusión preoperatoria	2,3	10,3	2,2 - 48	0,003*
Superficie corporal cruenta \geq 35%	1,5	4,7	1,2 - 18,3	0,016*
Transfusión intraoperatoria	1,9	7,1	1,4 - 35,2	0,025*
Constante	-5,8	0,003		0,000*

Ajuste global del modelo: área bajo la curva de ROC de 0,92 (IC 95%: 0,86 - 0,97). (p = 0,000*).

*: estadísticamente significativo.

Los pacientes que se transfunden en el preoperatorio tienen quemaduras más extensas y profundas que los no transfundidos, debido a que la mayor agresión tisular produce mayor anemia preoperatoria de los pacientes (tabla XII).

Tabla XII. Comparación de medias de las quemaduras según la transfusión preoperatoria.

	Transfusión preoperatoria		p
	Sí	No	
Superficie corporal quemada (%)	45,7 \pm 24,8	30,3 \pm 14,2	0,000*
Superficie corporal con quemadura subdérmica (%)	18,6 \pm 23,1	3,9 \pm 8,2	0,000*

Datos expresados en media \pm desviación estándar; *: estadísticamente significativo.

La mortalidad asociada al género ajustada por edad y síndrome de inhalación es un 45% mayor en las mujeres (p=0,029).

En relación con las complicaciones, la mortalidad asociada al desarrollo de fracaso renal agudo ha sido del 66,7%, alcanzando el 91% en los pacientes que precisaron hemodiafiltración. En el caso de insuficiencia respiratoria la mortalidad asciende al 48% y los pacientes con alguna infección grave han presentado una mortalidad del 40,5%.

2.2. DATOS DE TRANSFUSIÓN EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.2.1. DESCRIPCIÓN DE LA TRANSFUSIÓN

En nuestra población (n=107) se han transfundido el 55,1% de los pacientes (n = 59), con una media de $1,3 \pm 1,5$ concentrados de hematíes (rango: 0 - 6) durante el intraoperatorio de desbridamiento quirúrgico precoz (tabla XIII). Esta incidencia alcanza el 68,2% de los pacientes (n = 73) para el periodo perioperatorio, con una media de $2,1 \pm 1,7$ CH (rango: 1 - 11).

Tabla XIII. Transfusión de concentrados de hematíes durante el intra y el perioperatorio.

	CH (unidades)	Volumen transfundido		
		ml / %SCQ	ml / %SCD	ml / %SCC
IntraQx	$1,3 \pm 1,5$ (0-6)	$11,6 \pm 14,2$ (0-63,8)	$18,3 \pm 21,5$ (0-95,7)	$12,7 \pm 14,8$ (0-60,9)
PeriQx	$2,1 \pm 2$ (0-11)	$19,7 \pm 19,6$ (0-89,9)	$29,7 \pm 29,5$ (0-139,2)	$20,6 \pm 20,4$ (0-95,7)

CH: concentrados hematíes; SCQ: superficie corporal quemada; SCD: SC desbridada; SCC: SC cruenta; Qx: cirugía. Datos expresados en media \pm desviación estándar (rango).

Al aplicar las fórmulas basadas en la dilución de la hemoglobina, podemos observar las pérdidas sanguíneas estimadas de nuestra población (tabla XIV).

Tabla XIV. Pérdidas sanguíneas estimadas totales y ajustadas por superficie corporal.

	Pérdidas sanguíneas estimadas (ml)		
	total	ml / % SCQ	ml / % SCC
Bourke (260)			
Intraoperatorio	$1068,2 \pm 959,8$	$38,6 \pm 39,1$	$38,1 \pm 36,7$
Perioperatorio	$1442,9 \pm 927$	$52,4 \pm 39,4$	$51,3 \pm 36,1$
Budney (120)			
Intraoperatorio	$1126,2 \pm 817,6$	$39,5 \pm 32,9$	$26,1 \pm 30,8$
Perioperatorio	$1562,2 \pm 840,2$	$55 \pm 34,7$	$54,6 \pm 31,7$
Gross (262)			
Intraoperatorio	$1239 \pm 944,2$	$43,8 \pm 38,6$	$43,3 \pm 34,6$
Perioperatorio	$1699,7 \pm 953,2$	$60,2 \pm 39,9$	$59,4 \pm 35,9$

SCQ: superficie corporal quemada; SCC: superficie corporal cruenta. Datos expresados en media \pm desviación estándar.

En relación con otros productos hemoderivados, sólo a 7 pacientes se les transfundió plasma fresco congelado durante el periodo intraoperatorio, con una media de $3 \pm 1,5$ unidades de PFC por paciente (rango: 2 - 6) y sólo 1 recibió plaquetas (2 concentrados de plaquetas). La transfusión de otros hemoderivados es, sin embargo, algo más frecuente en el periodo perioperatorio, siendo precisa la transfusión de PFC en 13 pacientes, con una media de $3,8 \pm 2,7$ unidades (rango: 2 - 12) y de plaquetas en 7 pacientes, con una media de $1,8 \pm 1,2$ concentrados de plaquetas (rango: 1 - 4).

2.2.2. FACTORES DE RIESGO DE TRANSFUSIÓN EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el estudio univariante (tabla XV) para determinar factores de riesgo de transfusión de concentrados de hematíes durante los periodos intraoperatorios o perioperatorios, hemos analizado factores preoperatorios (características del paciente o de la quemadura) e intraoperatorios (tratamiento quirúrgico de las quemaduras o las medidas de ahorro de sangre aplicadas).

Las variables cuantitativas que hemos transformado en dicotómicas por haber mostrado una relación estadísticamente significativa con la **transfusión intraoperatoria** han sido: la superficie corporal quemada, el tiempo transcurrido entre la producción de la quemadura y la primera cirugía de desbridamiento quirúrgico, la superficie corporal cruenta, el valor de hemoglobina preoperatoria y la duración de la cirugía. Como puntos de corte para estas variables se han definido: superficie corporal quemada $\geq 25\%$, tiempo entre la quemadura y la cirugía ≥ 4 días, superficie corporal cruenta $\geq 30\%$, valor de hemoglobina preoperatoria $\leq 10,8$ g/dl y tiempo quirúrgico ≥ 50 min.

Tras el análisis univariante de las posibles variables independientes relacionadas con la transfusión sanguínea intraoperatoria, se ha realizado un estudio de regresión logística múltiple, en el que se han incluido todas aquellas variables independientes con significación estadística en el análisis univariante.

Tabla XV. Estudio univariante de las posibles variables relacionadas con la transfusión intraoperatoria.

Factor de riesgo	TRANSFUSIÓN INTRAOPERATORIA		OR (IC 95%)	p	
	Sí (n=59)	No (n=48)			
Sexo femenino	35,6% (21)	18,8% (9)	0,4 (0,2-1,05)	0,062	
Edad (años)	47,9 ± 19,1	43 ± 15,5		0,156	
Superficie corporal quemada (%)	39 ± 20,1	25,3 ± 8,4			
SCQ ≥ 25%	74,6% (44)	39,6% (19)	6,9 (2,8-16,5)	0,000*	
Profundidad	EP	1,8% (1)	12,5% (6)	0,1 (0,01-1,1)	0,054
	DS	69,5% (41)	85,4% (41)	0,4 (0,1-1,03)	0,053
	DP	98,3% (58)	83,3% (40)	11,6 (1,4-96)	0,023*
	SD	42,4% (25)	27,1% (13)	2 (0,9-4,5)	0,1
PREOPERATORIO Localización	Tronco	81,3% (48)	62,5% (30)	2,6 (1,1-6,3)	0,029*
	Espalda	23,8% (14)	14,6% (7)	1,8 (0,7-4,9)	0,236
	MMSS	86,4% (51)	68,7% (33)	2,9 (1,1-7,6)	0,03*
	MMII	61% (36)	60,4% (29)	1 (0,5-2,2)	0,95
Síndrome Inhalación	35,6% (21)	22,9% (11)	1,9 (0,8-4,4)	0,154	
Fasciotomía	45,8% (27)	22,9% (11)	2,8 (1,2-6,6)	0,014*	
Tiempo quemadura-Qx (días) > 4 días	4,5 ± 1,3	3,8 ± 1,2			
	67,8% (40)	43,7% (21)	2,7 (1,2-5,9)	0,013*	
Transfusión preQx	20,3% (12)	12,5% (6)	1,8 (0,6-5,2)	0,281	
Hemoglobina preQx (g/dl) ≤ 10,8 g/dl	10,7 ± 1,4	12 ± 1,2			
	52,5% (31)	12,5% (6)	7,7 (2,8-21)	0,000*	
INTRAQX Superficie corporal cruenta (%)	≥ 30%	31,8 ± 8,1	27,3 ± 7,2		
		57,6% (34)	27,1% (13)	3,6 (1,6-8,3)	0,003*
	Desbridamiento	Tang	98,3% (58)	97,9% (47)	1,2 (0,07-20)
Fascial		20,3% (12)	8,3% (4)	2,8 (0,8-9,4)	0,083
Tiempo cirugía (min) ≥ 50min	78,9 ± 27,6	54,7 ± 23,2			
	89,8% (53)	50% (24)	8,8 (3,2-24,4)	0,000*	

EP: epidérmica; DS: dérmico-superficial; DP: dérmico-profunda; SD: subdérmica; QX: cirugía; Tang: tangencial; MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores.

Variables cuantitativas: media ± desviación estándar. Variables cualitativas/dicotómicas: porcentaje (n).

OR (IC95%): Odds ratio (intervalo confianza del 95%); *: estadísticamente significativo.

El análisis de regresión múltiple (tabla XVI) ha mostrado como variables asociadas de manera independiente con el riesgo de transfusión intraoperatoria: una SCQ \geq al 25% de la superficie corporal, una hemoglobina preoperatoria \leq a 10,8 g/dl y una duración de la cirugía \geq a 50 minutos.

Tabla XVI. Análisis de la regresión logística múltiple de la transfusión intraoperatoria.

VARIABLES PREDICTORAS	COEFICIENTE B	OR	IC 95%	p
Superficie corporal quemada \geq 25 %	1,9	6,8	2,4 - 19,3	0,000*
Hemoglobina preoperatoria \leq 10,8 g/dl	2,1	8,2	2,5 - 26,3	0,000*
Duración de la cirugía \geq 50 min	2,1	7,8	2,2 - 26,8	0,001*
Constante	-2,8			0,000*

Ajuste global del modelo: área bajo la curva de ROC de 0,86 (IC 95%: 0,79 - 0,93). (p = 0,000*).

*: estadísticamente significativo.

El ajuste global del modelo es bueno, ya que ha proporcionado un área bajo la curva de ROC de 0,86, lo que significa que existe un 86% de probabilidad de que la predicción de transfusión realizada a un paciente que realmente se transfunda sea más correcta que la realizada a una persona sana escogida al azar.

Para realizar el análisis de regresión logística, una vez más, hemos categorizado las variables cuantitativas estadísticamente significativas. Las variables cuantitativas que han presentado significación estadística en relación a la **transfusión perioperatoria** en el estudio univariante han sido las mismas que para la transfusión intraoperatoria (SCQ, tiempo transcurrido entre la producción de la quemadura y la cirugía de desbridamiento, superficie corporal cruenta, hemoglobina preoperatoria y duración de la cirugía). Igualmente, se han definido los mismos puntos de corte para estas variables, a excepción de la superficie corporal quemada. El punto de corte que ha mostrado mayor poder de discriminación en la relación entre la superficie corporal quemada y la transfusión perioperatoria ha sido una superficie corporal quemada mayor o igual al 37% de la superficie corporal total (tabla XVII).

Tabla XVII. Estudio univariante de las variables relacionadas con la transfusión perioperatoria.

Factor de riesgo	TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA		OR (IC 95%)	p		
	Sí (n=73)	No (n=34)				
Sexo femenino	35,6% (26)	11,8% (4)	0,2 (0,07-0,7)	0,009*		
Edad (años)	47,2 ± 18,1	42,7 ± 15,5		0,063		
Superficie corporal quemada (%) ≥ 37%	36,5 ± 19,5 34,2% (25)	25,1 ± 6,4 2,9% (1)	17,2 (2,2-133)	0,004*		
Profundidad	EP	1,4% (1)	17,6% (6)	0,06 (0-0,6)	0,002*	
	DS	68,5% (50)	94,1% (32)	0,1 (0,03-0,6)	0,01*	
	DP	97,3% (71)	79,4% (27)	9,2 (1,8-47,1)	0,008*	
	SD	43,9% (32)	17,6% (6)	3,6 (1,3-9,8)	0,01*	
Localización	Tronco	78,1% (57)	61,8% (21)	2,2 (0,9-5,3)	0,077	
	Espalda	21,9% (16)	14,7% (5)	1,6 (0,5-4,9)	0,382	
	MMSS	83,6% (61)	67,6% (23)	2,4 (0,9-6,3)	0,062	
	MMII	58,9% (43)	64,7% (22)	0,8 (0,3-1,8)	0,567	
Síndrome Inhalación	31,5% (23)	26,5% (9)	1,3 (0,5-3,2)	0,596		
Fasciotomía	42,5% (31)	20,6% (7)	2,8 (1,1-7,4)	0,028*		
Tiempo quemadura-Qx (días) > 4 días	4,4 ± 1,3 67,1% (49)	3,7 ± 1,1 35,3% (12)	3,1 (1,3-7,2)	0,009*		
Transfusión preQx:	21,9% (16)	5,9% (2)	4,5 (0,9-20,8)	0,055		
Hemoglobina preQx (g/dl) ≤ 10,8 g/dl	10,7 ± 1,4 49,3% (36)	12 ± 1,2 2,9% (1)	32,1 (4,2-247)	0,000*		
INTRAOPERATORIO	Superficie corporal cruenta (%) ≥ 30%	32,1 ± 8,1 52,1% (38)	26,9 ± 7,2 26,5% (9)	3,1 (1,2-7,3)	0,013*	
	Desbridamiento	Tang	98,6% (72)	97,1% (33)	2,1 (0,1-35,9)	0,576
		Fascial	17,8% (13)	7% (3)	2,2 (0,6-8,4)	0,225
	Tiempo Qx (min) ≥ 50 min	78,9 ± 27,6 90,4% (66)	54,7 ± 23,2 41,2% (14)	4,6 (1,9-11,4)	0,001*	

EP: epidérmica; DS: dérmico-superficial; DP: dérmico-profunda; SD: subdérmica; QX: cirugía; Tang: tangencial; MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores.

Variables cuantitativas: media ± desviación estándar. Variables cualitativas/dicotómicas: porcentaje (n).

OR (IC95%): Odds ratio (intervalo confianza del 95%); *: estadísticamente significativo.

El análisis de regresión logística múltiple (tabla XVIII) ha definido como variables independiente con el riesgo de transfusión perioperatoria: una superficie corporal quemada mayor o igual al 37%, la presencia de quemaduras subdérmicas y un valor de hemoglobina preoperatoria igual o inferior a 10,8 g/dl. El área bajo la curva de ROC del modelo es de 0,84, lo que significa que este modelo es un buen test para predecir la transfusión perioperatoria.

Tabla XVIII. Análisis de la regresión logística múltiple de la transfusión perioperatoria.

VARIABLES PREDICTORAS	COEFICIENTE B	OR	IC 95%	p
Superficie corporal quemada \geq 37%	2,6	13,3	1,6 - 109,9	0,016*
Presencia de quemaduras subdérmicas	2,5	12,8	1,1 - 151,3	0,042*
Hemoglobina preoperatoria \leq 10,8 g/dl	3,8	45,7	4,4 - 478,5	0,001*
Constante	-2,6			0,034*

Ajuste global del modelo: área bajo la curva de ROC de 0,84 (IC 95%: 0,77 - 0,91). (p = 0,000*).

*: estadísticamente significativo.

No hemos encontrado diferencias en los valores de hemoglobina al final de cada periodo, ni en la viabilidad de los injertos, entre pacientes transfundidos y no transfundidos. Los pacientes transfundidos presentaron mayor estancia hospitalaria, mayor tasa de complicaciones y mayor mortalidad (tabla XIX).

Tabla XIX. Diferencias postoperatorias en relación con la transfusión.

	TRANSFUSIÓN INTRAOPERATORIA			TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA		
	SÍ (n = 59)	NO (n = 48)	p	SÍ (n = 73)	NO (n = 34)	p
Hb final (g/dl)	9,6 \pm 1,3	10,24 \pm 1,8	0,051	9,5 \pm 1	9,8 \pm 1,5	0,12
Viabilidad	58,1% (25)	41,9% (18)	0,59	74,4% (32)	25,6% (11)	0,86
Estancia UCI (días)	35,8 \pm 22,4	19,5 \pm 14,5	0,000*	33,5 \pm 21,5	18,1 \pm 15,1	0,000*
Estancia H ^{al} (días)	46,6 \pm 25,5	29,4 \pm 15,7	0,000*	44,1 \pm 24	28,2 \pm 17,4	0,001*
Infección grave	71,4% (35)	28,6% (14)	0,002*	81,6% (40)	18,4% (9)	0,006*
Fracaso renal	72,7% (24)	27,3% (9)	0,015*	81,8% (27)	18,2% (6)	0,044*
SDRA	91,6% (22)	8,4% (2)	0,000*	91,6% (22)	8,4% (2)	0,005*
MORTALIDAD	33,9% (20)	8,4% (4)	0,002*	28,7% (21)	8,9% (3)	0,021*

Hb: hemoglobina; UCI: unidad cuidados críticos; H^{al}: hospital; SDRA: síndrome distrés respiratorio adulto. Variables cuantitativas: media \pm desviación estándar. Variables cualitativas: porcentaje (n). *: estadísticamente significativo.

Como medidas quirúrgicas de ahorro de sangre se ha empleado el Tissucol® en áreas desbridadas y dadoras, compresas empapadas en solución de adrenalina e isquemia de miembros (tabla XX). No hemos encontrado diferencias significativas entre la aplicación de estas medidas de ahorro de sangre y la incidencia de transfusión ni intra ni perioperatoriamente.

Tabla XX. Medidas quirúrgicas de ahorro de sangre.

	Incidencia	Relación con transfusión intraQx	Relación con transfusión periQx
Tissucol ®	40,2% (43/107)	p = 0,141	p = 0,571
Compresas + adrenalina	25,1% (27/107)	p = 0,691	p = 0,497
Isquemia	3,7% (4/107)	p = 0,416	p = 0,767

Qx: cirugía. Datos expresados en porcentaje (n).

De nuestra muestra, 33 pacientes fueron transfundidos a su llegada a la zona crítica de la Unidad de Quemados, durante las primeras 24 horas postoperatorias, lo que supone el 45,2% de las transfusiones realizadas en el perioperatorio. En estos pacientes se transfundió una media de $2,5 \pm 1,2$ CH (rango: 1 - 8), con una hemoglobina pre-transfusional de $7,9 \pm 0,6$ g/dl (6,2 - 9,1 g/dl) y post-transfusional de $9,3 \pm 0,8$ g/dl (7,5 - 11,3 g/dl).

Los datos analíticos (tabla XXI) de la población de nuestro estudio se recogieron durante tres momentos: preoperatorio de cirugía de desbridamiento, postoperatorio inmediato y a las 24h de la intervención.

Tabla XXI. Evolución analítica. Hematocrito, hemoglobina y porcentaje de pacientes con alteración analítica.

	Hto (%)	Hb (g/dl)	Leucocitos	Plaquetas	APTT	TP
Preoperatorio	$34,4 \pm 4,4^*$ (23,9-46,3)	$11,3 \pm 1,4^*$ (8-14,9)	25,2%	8,4%	14%	5,6%
Postoperatorio inmediato	$30,1 \pm 4,9$ (19-44)	$9,8 \pm 1,6$ (6,2-15)	24,3%	16,8%*	28%*	29%
Postoperatorio 24h	$29,1 \pm 3,5$ (21,7-40)	$9,6 \pm 1,2$ (7,5-13,7)	16,8%*	9,3%	15,9%	11,2%

Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; APTT: tiempo parcial de tromboplastina activado; TP: tiempo protrombina. Variables cuantitativas: media \pm SD (rango); Variables cualitativas: % de pacientes con dato analítico alterado.

*: estadísticamente significativo.

Existen diferencias entre los valores pre y postoperatorios de hemoglobina y hematocrito ($p = 0,000$), pero no entre los dos valores postoperatorios entre sí ($p=0,79$). El porcentaje de pacientes con leucocitosis disminuye a las 24 horas de la cirugía ($p=0,04$). Las plaquetas y las pruebas de coagulación están más frecuentemente alteradas en el postoperatorio inmediato que en los otros dos momentos de recogida de analíticas, con diferencias significativas ($p = 0,001$ para las plaquetas; $p = 0,02$ y $0,000$ para la coagulación, respectivamente).

Con respecto a la **transfusión total**, el 83,2% de los pacientes son transfundidos en algún momento del ingreso hospitalario, con una media de $13,1 \pm 17,2$ CH, $3,3 \pm 8,5$ PFC y $0,6 \pm 2$ concentrados de plaquetas. El 58,7% de los CH transfundidos se administran durante alguna cirugía. Existe relación entre el número total de CH transfundidos y la estancia hospitalaria, el desarrollo de complicaciones, la hemodiafiltración y la mortalidad. El número total de CH transfundidos se ha relacionado de forma significativa con la estancia en la zona crítica (Coeficiente de Pearson 0,78; $p = 0,000$) y con la estancia hospitalaria (Coeficiente de correlación de Pearson 0,64; $p = 0,001$). También existe relación entre el desarrollo de complicaciones y la transfusión de otros hemoderivados (PFC y plaquetas) (tabla XXII).

Tabla XXII. Relación entre la transfusión total de hemoderivados a lo largo del ingreso y desarrollo de complicaciones postoperatorias.

		CH		PFC		PLQ	
		media \pm DS	p	media \pm DS	p	media \pm DS	p
Infección grave	Sí	23,9 \pm 20,4	0,000*	6,7 \pm 11,5	0,000*	1,2 \pm 1,8	0,002*
	No	4,2 \pm 4,7		0,4 \pm 1,5		0,02 \pm 0,1	
FRA	Sí	26 \pm 22	0,000*	9 \pm 13,2	0,000*	1,6 \pm 3,3	0,000*
	No	7,5 \pm 10,6		0,7 \pm 2,3		0,07 \pm 0,3	
HDFVVC	Sí	31,9 \pm 28,1	0,000*	12,6 \pm 15,4	0,000*	3,1 4,3	0,002*
	No	10 \pm 12,1		1,7 \pm 5,1		0,1 \pm 0,4	
SDRA	Sí	25,9 \pm 23,1	0,000*	8,2 \pm 13,4	0,001*	1 \pm 3	0,195
	No	9,2 \pm 12,9		1,8 \pm 5,1		0,4 \pm 1,5	
MUERTE	Sí	26,4 \pm 24,5	0,000*	10,9 \pm 14,9	0,000*	2,2 \pm 3,7	0,000*
	No	9,4 \pm 12,3		1,1 \pm 2,9		0,07 \pm 0,3	

FRA: fracaso renal agudo; HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; SDRA: síndrome de estrés respiratorio adulto; CH: concentrados hematíes; PFC: plasma fresco congelado; PLQT: plaquetas. Datos expresados en media \pm desviación estándar. *: estadísticamente significativo.

2.3. ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE EL USO INTRAOPERATORIO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO

2.3.1. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE GRUPOS

Hemos utilizado el ácido tranexámico en el 48,6% de los casos (n=52) de desbridamiento quirúrgico precoz y no se ha empleado en el 51,4% (n = 55). Basándonos en el uso intraoperatoria de este fármaco, hemos definido dos grupos de estudio: grupo tranexámico (TXA) y grupo no-tranexámico (no-TXA). No hemos encontrado diferencias significativas entre las variables analizadas, por lo que los grupos son homogéneos entre sí (tabla XXIII).

Tabla XXIII. Comparación entre los grupos tranexámico (TXA) y no-tranexámico (no-TXA).

		TXA (n = 52)	No-TXA (n=55)	p	
	Sexo varón	76,9% (40)	65,5% (36)	0,199	
	Edad (años)	44,7 ± 16,6	46,7 ± 18,8	0,569	
	Superficie corporal quemada (%)	32,8 ± 18,8	32,9 ± 16	0,989	
Preoperatorio	Localización	MMSS	80,8% (42)	76,4% (42)	0,642
		MMII	59,6% (31)	61,8% (34)	0,429
		Tórax-abdomen	71,2% (37)	74,5% (41)	0,828
		Espalda	15,4% (8)	23,6% (13)	0,335
	Profundidad	DS (% de SCT)	11,8 ± 9,3	10,3 ± 9	0,395
		DP (% de SCT)	15 ± 13,2	15,2 ± 13,2	0,943
SD (% de SCT)		5,4 ± 11,3	7,3 ± 14,8	0,475	
	Síndrome inhalación	26,9% (14)	32,7% (18)	0,398	
	Fasciotomía	26,9% (14)	43,6% (24)	0,105	
	Transfusión preoperatoria	11,5% (6)	21,8% (12)	0,199	
	Antiagregantes	5,8% (3)	12,7% (7)	0,322	
Intraoperatorio	Tiempo quirúrgico (min)		68,9 ± 30,3	67,2 ± 26,6	0,750
	Superficie corporal cruenta (%)		30,9 ± 9,3	28,8 ± 6,5	0,177
	Desbridamiento (% de SCT)	Tangencial	20 ± 8,5	19,2 ± 6,6	0,604
		Fascial	2,6 ± 5,8	1,5 ± 5,1	0,281
	Ahorro sangre	Tissucol®	42,3% (22)	47,3% (26)	0,559
		Adrenalina	32,7% (17)	20% (11)	0,138
Isquemia		5,7% (3)	1,9% (1)	0,397	

SCT: superficie corporal total; CH: concentrados de hemáties; DS: dérmico-superficial; DP: dérmico-profunda; SD: subdérmica. MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores.

Variables cuantitativas: media ± desviación estándar. Variables cualitativas: porcentaje (n).

En los pacientes en los que se realizaron autoinjertos (n=81), sí hemos encontrado diferencias significativas en relación a la viabilidad de los injertos de piel autólogos entre ambos grupos (Tabla XXIV).

Tabla XXIV. Viabilidad de los autoinjertos. Comparación entre tranexámico y no-tranexámico.

		Viabilidad de los injertos (n=81)		Total
		Sí	No	
TXA	Sí	63,2% (24)	36,8% (14)	38
	No	39,5% (17)	60,5% (26)	43
Totales		41	40	

$p = 0,034^*$
 $OR = 2,6$
 $IC95\% = 1,07 - 6,4$

Datos expresados en tamaño muestral y porcentaje (n) de cada grupo. *: estadísticamente significativo.

2.3.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la necesidad de transfusión intra y perioperatoria entre ambos grupos (tablas XXV y XXVI). En el grupo TXA, la transfusión intraoperatoria ha sido necesaria en el 40,4% de los casos (n=21), frente al 69,1% en el grupo no-TXA (n=38) (p=0,003). Con respecto al perioperatorio, han precisado transfusión el 55,8% de los pacientes del grupo TXA (n=29) frente al 80% de los pacientes del grupo no-TXA (n = 44) (p = 0,007).

Tabla XXV. Transfusión intraoperatoria. Comparación entre tranexámico y no-tranexámico.

		Transfusión intraoperatoria		Total
		Sí	No	
TXA	Sí	40,4% (21)	59,6% (31)	52
	No	69,1% (38)	30,9% (17)	55
Totales		59	48	

$p = 0,004^*$
 $OR = 0,3$
 $IC95\% = 0,1 - 0,7$

Datos expresados en tamaño muestral y porcentaje (n) de cada grupo. *: estadísticamente significativo.

Tabla XXVI. Transfusión perioperatoria. Comparación entre tranexámico y no-tranexámico.

		Transfusión perioperatoria		Total
		Sí	No	
TXA	Sí	55,8% (29)	44,2% (23)	52
	No	80% (44)	20% (11)	55
Totales		73	34	

$p = 0,018^*$
 $OR = 0,3$
 $IC95\% = 0,1 - 0,7$

Datos expresados en tamaño muestral y porcentaje (n) de cada grupo. *: estadísticamente significativo.

El Odds ratio de transfusión es de 0,3 para ambos periodos, lo que implica que la administración intraoperatoria de TXA ha supuesto en nuestra muestra, un factor de protección, con una probabilidad de transfusión 6 veces menor en los pacientes a los que se les administró TXA frente a los que no.

La reducción absoluta de riesgo (RAR) de transfusión intraoperatoria en los pacientes que se les ha administrado TXA es del 28,7% (IC 95%: 10,6% - 46,8%), con un número de pacientes necesarios de tratar (NNT) de 4 (IC 95%: 2,1 - 9,4). Es decir, por cada 4 pacientes a los que se les ha administrado TXA intraoperatorio de cirugía de desbridamiento precoz, se ha evitado la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes en 1 paciente. La RAR de la transfusión perioperatoria ha sido del 24,2% (IC 95%: 7,1% - 41,4%) con un NNT de 4 pacientes (IC 95%: 2,4 - 14,1).

La transfusión realizada en la zona crítica de la Unidad de Quemados durante el postoperatorio inmediato, desde la salida de quirófano hasta 24 horas postoperatorias ha sido de $0,6 \pm 1$ CH para el grupo TXA, frente a $0,9 \pm 1,6$ CH en el grupo no-TXA, sin diferencias entre ambos grupos ($p=0,2$).

No hemos encontrado diferencias significativas en relación a la frecuencia en la administración, ni al volumen transfundido de otros hemoderivados (PFC y plaquetas) (tabla XXVII).

Tabla XXVII. Transfusión de otros hemoderivados.

		PFC intraQx	PFC periQx	Plaquetas intraQx	Plaquetas periQx
TXA	Sí	3,8% (2)	7,7% (4)	1,9% (1)	3,8% (2)
	No	9,1% (5)	16,4% (9)	7,3% (4)	9,1% (5)
p		p = 0,273	p = 0,17	p = 0,19	p = 0,273

PFC: plasma fresco congelado; Qx: cirugía; TXA: ácido tranexámico. Datos expresados en porcentaje (n).

Además de las diferencias observadas en la incidencia de la transfusión intra y perioperatoria entre ambos grupos, existen diferencias significativas en el volumen de sangre transfundida a cada grupo (tabla XXVIII).

Tabla XXVIII. Comparación de la transfusión de concentrados de hematíes durante los periodos intra y perioperatorios.

		CH (U)	Volumen transfundido		
			Total (ml)	ml / %SCQ	ml / %SCC
intraQx	TXA (n = 52)	1 ± 1,4 (0-4)	290 ± 406 (0-1160)	8,1 ± 13,7 (0-52,2)	9,3 ± 14,2 (0-58)
	no-TXA (n=55)	1,6 ± 1,5 (0-6)	464 ± 435 (0-1740)	15 ± 14 (0-63,8)	16,2 ± 14,7 (0-60,9)
	p	0,018*	0,018*	0,011*	0,012*
periQx	TXA (n = 52)	1,6 ± 1,8 (0-6)	464 ± 522 (0-1740)	15,2 ± 18,9 (0-69,6)	15,5 ± 18,9 (0-87)
	no-TXA (n=55)	2,5 ± 2,1 (0-11)	725 ± 609 (0-3190)	23,9 ± 19,6 (0-89,9)	25,4 ± 20,7 (0-95,7)
	p	0,017*	0,017*	0,021*	0,012*

TXA: ácido tranexámico; Qx: cirugía; CH: concentrados de hematíes; U: unidades; SCQ: superficie corporal quemada; SCC: SC cruenta.

Datos expresados en media ± desviación estándar (rango). *: diferencia estadísticamente significativa.

Resulta interesante que, si comparamos el volumen de sangre transfundido tomando en cuenta sólo los pacientes transfundidos, las diferencias estadísticas desaparecen. La transfusión media en los pacientes transfundidos intraoperatoriamente del grupo TXA (n = 21) es de 2,4 ± 1,2 CH, frente a 2,4 ± 1,1 CH entre los pacientes transfundidos del grupo no-TXA (n = 38) (p = 0,9). Con respecto al perioperatorio, la media de transfusión es de 2,9 ± 1,5 CH en los pacientes transfundidos del grupo TXA (n = 29), frente a 3,2 ± 1,9 CH en los pacientes transfundidos del grupo no-TXA (n = 44) (p = 0,5).

Con respecto a las analíticas, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos TXA y no-TXA entre los datos de hemoglobina, hematocrito y porcentaje de pacientes con alteración de los leucocitos, las plaquetas y los parámetros de la coagulación, en ninguno de los tres momentos en los que se recogieron muestras (tabla XXIX). Se mantienen, sin embargo, dentro de cada grupo, las diferencias en cada uno de los valores analíticos a lo largo del tiempo, que hemos visto en el análisis general.

Tabla XXIX. Comparación de datos analíticos entre los grupos tranexámico y no-tranexámico. Hematocrito, hemoglobina y porcentaje de pacientes con analítica alterada.

		Hto (%)	Hb (g/dl)	Leucos	Plq	APTT	TP
Preoperatorio	TXA	35 ± 4,5	11,5 ± 1,5	25,5%	10,1%	14%	6%
	No-TXA	33,9 ± 4,1	11,1 ± 1,3	25,5%	8,4%	15,1%	5,6%
Postoperatorio inmediato	TXA	29,9 ± 5	9,8 ± 1,6	25%	16,7%	27,7%	29,8%
	No-TXA	30,2 ± 4,7	9,9 ± 1,5	26,4%	18,9%	34%	34%
Postoperatorio 24h	TXA	28,7 ± 4	9,4 ± 1,4	22,4%	6,1%	20,1%	14,3%
	No-TXA	29,5 ± 2,8	9,8 ± 0,9	13%	13%	15,4%	9,6%

TXA: ácido tranexámico; Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; Leucos: leucocitos; Plq: plaquetas; APTT: ratio de cefalina; TP: INR de protrombina.

Variables cuantitativas: media ± desviación estándar (rango); Variables cualitativas: porcentaje de pacientes con el dato analítico alterado.

No hay diferencias significativas entre los grupos TXA y no-TXA ($p > 0,05$) en ninguno de los valores.

Hemos comparado los resultados de las fórmulas basadas en la dilución de la hemoglobina preoperatoria para calcular las pérdidas sanguíneas estimadas en los periodos intra y perioperatorio. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos TXA y no-TXA en las pérdidas sanguíneas estimadas en ninguno de los dos periodos, ni en valores absolutos ni en valores ajustados por SCQ o SCC (tabla XXX).

Tabla XXX. Pérdidas sanguíneas estimadas.

		Bourke (260)	Budney (120)	Gross (262)
IntraQx	TXA (n = 52)	1167,7 ± 1036,3	1204,6 ± 909,8	1341,9 ± 1047,5
	no-TXA (n=55)	974,1 ± 878,4	1052 ± 712,6	1141,5 ± 825,9
	p	0,299	0,335	0,273
PeriQx	TXA (n = 52)	1583,3 ± 929,2	1667,7 ± 842,7	1838,5 ± 982
	no-TXA (n=55)	1310,2 ± 901,3	1462,4 ± 814	1568,4 ± 894,7
	p	0,126	0,203	0,14

TXA: ácido tranexámico; Qx: cirugía. Datos expresados en media ± desviación estándar.

Hemos analizado las diferencias con respecto al desarrollo, evolución y desenlace de las quemaduras entre los grupos TXA y no-TXA, incluyendo el desarrollo de complicaciones graves, la transfusión total de concentrados de hematíes y la mortalidad, no encontrando diferencias estadísticas entre ambos grupos (tabla XXXI).

Tabla XXXI. Evolución, complicaciones y desenlace de las quemaduras.

	TXA (n = 52)	NO-TXA (n=55)	p
Estancia hospitalaria (días)	38,1 ± 22,7	40,2 ± 23,8	0,640
Transfusión total (CH)	13,3 ± 20,3	12,8 ± 13,9	0,883
Infección grave	42,3% (22)	47,3% (26)	0,546
Insuficiencia respiratoria	19,2% (10)	25,5% (14)	0,496
Fracaso renal	28,8% (15)	32,7% (18)	0,681
Fracaso multiorgánico	15,4% (8)	18,2% (10)	0,431
Episodios tromboembólicos	1,9% (1)	3,6% (2)	0,734
MUERTE	17,3% (9)	25,5% (14)	0,356

TXA: ácido tranexámico; CH: concentrados de hematíes.

Variables cuantitativas: media ± desviación estándar; Variables cualitativas: porcentaje (n).

DISCUSIÓN

1. POBLACIÓN INICIAL

Los criterios de “quemadura grave” utilizados en este estudio se han basado en la modificación de los criterios de gravedad de la American Burn Association (18) en lo que se refiere a la extensión de las quemaduras. Con estos criterios intentamos obtener una muestra con una SCC mínima y suficiente, que garantice una hemorragia intraoperatoria importante. Muchos estudios han usado este límite del 20% de la SCQ para homogeneizar la muestra al estimar las pérdidas de sangre intraoperatorias y las necesidades transfusionales (98, 123). La incidencia de quemados graves definidos según nuestros criterios ha sido similar a la publicada en otras series (6, 7, 9, 10, 12, 139).

En la población inicial las quemaduras graves han sido más frecuentes en varones, con una distribución por sexos similar a la observada en otras publicaciones (11). Sin embargo, la edad media es 10 años superior a la publicada por la A.B.A en 2011, ya que nuestra Unidad no admite pacientes pediátricos (menores de 14 años), que son atendidos en el hospital infantil del mismo centro. Por eso la frecuencia de quemaduras en pacientes menores de edad es tan baja. La incidencia de quemaduras graves en pacientes mayores de 65 años es similar a la publicada en la literatura (12).

Con respecto a las características de las quemaduras, la media de SCQ es del 32,9%, pues sólo analizamos pacientes con quemaduras graves ($SCQ \geq 15\%$). A pesar de ello, la inmensa mayoría, más del 75% de los pacientes ingresados en la zona crítica de la Unidad de Quemados de nuestro hospital no alcanzan el 40% de la SCQ (con el percentil 75 situado en una SCQ del 36%).

La tasa de mortalidad de la muestra inicial se acerca al 30%, lo que es acorde con los datos publicados en la literatura (19) que sitúa la mortalidad de las quemaduras graves en torno al 25%, alcanzando hasta el 75% para los quemados críticos, valor que depende de múltiples variables como el tamaño y antigüedad de la serie, la definición de quemado crítico que se emplee y el método de estimación de la SCQ.

El número de muertes atribuidas a quemaduras es similar a los datos publicados a nivel mundial, pero superior al de otros países desarrollados (265). Esto seguramente se debe a que la Unidad de Quemados del Hospital La Paz es centro de referencia de ámbito nacional, por lo que nos derivan pacientes quemados de todo el país, especialmente pacientes que presentan quemaduras graves o críticas y pacientes que, por cualquier circunstancia, presentan una evolución tórpida o no favorable de sus quemaduras.

La tasa de mortalidad aumenta con la edad y el tamaño de la quemadura. Nuestra tasa de mortalidad se dispara en mayores de 65 años, al igual que ocurre en otras publicaciones revisadas (12, 266). Situaron la en el 35% de la SCT para pacientes entre 65 y 69 años, alcanzando el 13,1% en pacientes mayores de 80 años, datos que son congruentes con nuestros resultados.

Hemos observado una progresiva disminución en la incidencia de quemaduras a lo largo del estudio (2008-2011), con un ligero descenso en la mortalidad similar al observado en otras publicaciones (6-10, 265). En el año 2011, la mortalidad aumentó a valores similares a los del año 2008, seguramente debido a que los pacientes de este último año presentaron quemaduras más graves y de mayor extensión que en años previos.

Para obtener una muestra homogénea con respecto a la hemorragia quirúrgica, se han aplicado una serie de criterios de exclusión. Se han eliminado de la población inicial aquellos pacientes cuya SCC no alcanzó el 20% de la SCT, ya que ésta se ha considerado un punto de inflexión crítico en la hemorragia intraoperatoria. Los pacientes en los que se realiza desbridamiento muy precoz (< 48 horas tras la quemadura), tienen un elevada concentración de metabolitos vasoconstrictores circulantes que disminuyen la hemorragia intraoperatoria. Los pacientes con desbridamiento quirúrgico tardío (> 7 días) presentan menor hemorragia intraoperatoria por la necrosis vascular y tisular de las zonas quemadas. También se han descartado del estudio los pacientes que rechazan la transfusión de hemoderivados y en los que estaría contraindicado el uso de ácido tranexámico, para evitar sesgos.

Los pacientes excluidos de la población inicial son un grupo de pacientes más graves, pues el principal motivo de exclusión ha sido el fallecimiento del paciente antes de poder ser intervenido quirúrgicamente. Los pacientes que no se desbridan de forma precoz entre 2 y 7 días de la quemadura) suelen ser pacientes derivados de otros centros que no evolucionan de forma favorable.

Una vez aplicados los criterios de exclusión, hemos definido una nueva muestra poblacional homogénea, sobre la que hemos realizado el estudio de hemorragia intraoperatoria y perioperatoria en la cirugía de desbridamiento quirúrgico precoz de quemaduras graves.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La distribución de las quemaduras por edad y sexo es similar a de la población inicial y congruente con los datos publicados en la literatura (6-10, 265), teniendo en cuenta que nuestra población sólo incluye pacientes adultos, por lo que la media de edad es superior a la publicada en estas series.

Debido a los criterios de inclusión y exclusión empleados, los pacientes de nuestra población presentan quemaduras con una extensión de SCQ elevada (33%), aunque las quemaduras muy extensas (> 40% de la SCT) son extremadamente raras y sólo suponen el 20% de nuestra población. Las quemaduras de segundo grado (dérmicas superficiales y profundas) son las más frecuentes. La localización más habitual son los miembros superiores y la más rara la espalda.

Se estima que alrededor de un tercio de los pacientes quemados que requieren ingreso hospitalario, presentan lesiones por inhalación, lo que es acorde con nuestros resultados. El síndrome de inhalación se asocia con un importante incremento de la morbi-mortalidad del paciente quemado (35).

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

2.1.1. PERIODO PREOPERATORIO

El desbridamiento quirúrgico de los quemados graves en nuestro Hospital se realiza de forma precoz, siendo lo más frecuente realizar la cirugía a los 4 días de la quemadura, lo que es conforme a la bibliografía revisada (66, 67).

Hemos analizado la incidencia de antecedentes personales que pueden relacionarse con la gravedad de las quemaduras o con la hemorragia perioperatoria de los pacientes. El hábito tabáquico y alcohólico sólo lo hemos encontrado en pacientes varones. Esto puede deberse a que la incidencia de quemaduras es superior en los varones, al igual que el tabaquismo y alcoholismo. Es muy frecuente la presencia de antecedentes psiquiátricos en nuestra muestra, debido a que los intentos autolíticos se han incluido en dicho epígrafe. La incidencia del uso de antiagregantes se ha recogido con el objeto de valorar su influencia en la hemorragia perioperatoria.

La manipulación de la vía aérea al ingreso de los pacientes quemados críticos es mayor al 50%, principalmente si presentan síndrome de inhalación asociado. Para preservar la vía aérea se recurre en primera instancia a la intubación orotraqueal, dejando la traqueotomía para estados más evolucionados.

La transfusión precoz de hemoderivados es poco frecuente debido a la propia fisiopatología de las quemaduras. Los pacientes con quemaduras graves sufren una hemoconcentración inicial secundaria al aumento en la permeabilidad microvascular con fuga masiva de líquido, electrolitos y proteínas del espacio intravascular al intersticial (24). La transfusión a los pacientes quemados antes de la primera cirugía suele realizarse para corregir la anemia inicial que se desarrolla durante las primeras 48 horas tras la quemadura. Las principales causas de esta anemización inicial son la destrucción tisular asociada a la quemadura y la realización de escaro o fasciotomías al ingreso (267), hecho que podemos observar en nuestra población. El daño térmico provoca una destrucción eritrocitaria aguda secundaria a la hemólisis inducida por las altas

temperaturas y al proceso inflamatorio secundario. Se produce un aumento en la fragilidad osmótica y en la deformación de los hematíes, lo que combinado con el secuestro de eritrocitos en la microcirculación trombosada de las heridas (97, 103, 268), resulta en una pérdida de hasta el 18% de los hematíes en aproximadamente 24 horas, en pacientes con quemaduras entre el 15% y el 40% de la SCT (100). Además, hay que tener en cuenta que durante la fase de reanimación se administra al paciente gran cantidad de solución hidroelectrolítica, lo que se traduce en una importante hemodilución (104).

Según la literatura, la monitorización invasiva con catéter venoso central o catéter de arteria pulmonar sólo está indicada en circunstancias especiales, como en pacientes ancianos (62) o pacientes que responden mal al tratamiento inicial (61), con un grado de recomendación A (49). En la zona crítica de la Unidad de Quemados se utiliza monitorización invasiva mediante monitor de análisis de onda de pulso (PiCCO®) de forma protocolizada en todos los pacientes con quemaduras superiores al 20% de la SCT, por lo que contamos con una medición invasiva de la tensión arterial y del gasto cardiaco en una elevada proporción de pacientes de la muestra. Además, la monitorización intraoperatoria no invasiva en pacientes con quemaduras extensas, puede resultar técnicamente difícil.

2.1.2. PERIODO INTRAOPERATORIO

El desbridamiento tangencial ha sido el método quirúrgico más empleado en el tratamiento de las quemaduras, ya que las quemaduras dérmicas son las más frecuentes, siendo rara la escisión subfascial. La media de superficie corporal desbridada e injertada ha sido muy extensa y la cobertura de las áreas desbridadas ha precisado autoinjertos en tres cuartas partes de nuestros casos, con el incremento en las zonas cruentas que esto supone.

El desbridamiento quirúrgico precoz disminuye la liberación de mediadores inflamatorios y la colonización bacteriana de las quemaduras (65), pero induce una gran pérdida de sangre intraoperatoria, no sólo a través de las zonas

desbridadas sino también de las zonas dadoras. Por eso es necesario disminuir al máximo el tiempo quirúrgico, con un equipo numeroso que pueda trabajar en varios campos quirúrgicos de forma simultánea, dinámica y coordinada, y cerrar las zonas cruentas lo antes posible para detener la hemorragia.

Esta cirugía implica una mayor pérdida de temperatura intraoperatoria a la habitual debido a la enorme superficie corporal expuesta, al lavado quirúrgico intraoperatorio y a la hemorragia en sábana de las áreas cruentas. La hipotermia postoperatoria tiene varios efectos nocivos, incluyendo el aumento del consumo de oxígeno miocárdico y las alteraciones en la coagulación.

2.1.3. PERIODO POSTOPERATORIO

Gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las quemaduras y la mejoras introducidas en los últimos años en el tratamiento clínico y quirúrgico de los pacientes quemados, el tratamiento de los grandes quemados se ha convertido en una carrera de fondo en la que hay que sortear graves complicaciones, principalmente de origen infeccioso, que acechan continuamente la vida del paciente.

La estancia media en la zona crítica de la Unidad de Quemados se acerca al mes, prolongándose una media de diez días más en la zona de hospitalización convencional, lo que supone un enorme gasto para el sistema sanitario. Estos datos coinciden con lo publicado en la literatura ya que la estancia hospitalaria de los supervivientes se calcula a razón de un día por porcentaje de SCQ (12). Al ser pacientes con quemaduras graves y extensas, es raro que en una sola cirugía seamos capaces de desbridar toda la superficie corporal afectada, por lo que las reintervenciones son frecuentes a lo largo del ingreso.

La mortalidad de la muestra de estudio se encuentra en el 21,5% debido, como ya hemos visto, a que se ha excluido un grupo de pacientes con una elevada tasa de mortalidad. También por eso, la 50 de la población de estudio es ligeramente superior a la observada en la población inicial.

En la literatura han sido descritos diversos factores que afectan a la mortalidad de los pacientes quemados, desarrollándose múltiples fórmulas predictivas. Los más utilizados son los índices de riesgo de mortalidad preoperatorios basados en el sexo, la edad, la SCQ, la profundidad de las quemaduras y la lesión pulmonar asociada (80, 83). En general se considera que las predicciones basadas en la edad y la SCQ tienen suficiente especificidad, aunque baja sensibilidad. Más recientemente se han descrito factores de riesgo adquiridos o intrahospitalarios, como el tipo y extensión del desbridamiento, el balance hídrico positivo en las primeras 48 horas y la bacteriemia (81, 269).

En el análisis univariante hemos encontrado relación significativa de la mortalidad con la edad, la extensión y profundidad de las quemaduras, el síndrome de inhalación, la realización de fasciotomías, la SCC, la necesidad de transfusión pre, intra, perioperatoria y total, así como el desarrollo de infección grave, fracaso renal o SDRA. Estos resultados son acordes con datos previos publicados en relación a factores predictores de mortalidad (77, 78, 83, 269).

En relación con el género, aunque inicialmente no encontramos relación con la mortalidad, al ajustarlo por edad y síndrome de inhalación, vemos un aumento de mortalidad asociado al sexo femenino. Esta relación es incluso mayor a la observada por Derby (11), debido a que nuestra muestra no incluye niños y se especula sobre un papel inmunomodulador de los estrógenos.

Los pacientes con quemaduras más extensas y, sobre todo, más profundas, presentan una mayor destrucción tisular y precisan mayor número de fasciotomías. Su grado de anemización preoperatoria es mayor al resto, lo que aumenta su necesidad de transfusión preoperatoria y por ello los pacientes sometidos a transfusión antes del primer desbridamiento quirúrgico tienen una mayor mortalidad asociada. Otra consecuencia de estos cambios fisiopatológicos, es que, estos pacientes presentan unos valores de hemoglobina preoperatoria inferior a los del resto de pacientes y, como discutiremos más adelante, este valor preoperatorio de hemoglobina es determinante en la necesidad de transfusión intra y perioperatoria.

Las distintas variables relacionadas con la mortalidad en realidad también están relacionadas unas con otras, actuando como factores de confusión. En el estudio de regresión múltiple hemos podido desechar estos factores de confusión y establecer un modelo de predicción de la mortalidad en el momento de la primera cirugía de desbridamiento basado en la presencia de: edad \geq a 55 años, síndrome de inhalación, SCC \geq al 35% de la SCT en la primera cirugía de desbridamiento, transfusión intraoperatoria y transfusión preoperatoria. La elevada dispersión en los intervalos de confianza de las razones de probabilidad de alguno de estos factores se explica por el tamaño muestral pequeño y por la baja prevalencia de la variable dependiente. El modelo presenta muy buen ajuste global, lo que es perfectamente comprensible desde el punto de vista clínico. Todas las variables incluidas en nuestro modelo han sido previamente descritas como factores de riesgo de mortalidad en la literatura (80, 81, 269). Llama la atención que no hayamos podido incluir de forma independiente algunos factores como la extensión o profundidad de la quemadura, pero hay que tener en cuenta que una SCC en la primera cirugía de desbridamiento quirúrgico mayor del 35% presupone una quemadura extensa y profunda.

Durante la evolución y el ingreso hospitalario de los pacientes con quemaduras graves y críticas se desarrollan una serie de complicaciones, principalmente de origen infeccioso. La disminución en la incidencia de la infección de la quemadura secundaria al tratamiento quirúrgico precoz, ha hecho emerger la infección pulmonar como principal foco séptico y causa más frecuente de muerte por infección (12, 35). Esta tendencia también se ha visto reflejada en nuestro estudio, donde la neumonía es la principal complicación clínica. En concordancia con el resto de la literatura revisada (38, 50), la *Pseudomona aeruginosa* ha sido el germen más frecuentemente aislado.

Otras complicaciones graves observadas en nuestro medio son el fracaso renal agudo y el fracaso multiorgánico. Incluso con las mejores medidas de prevención, la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el paciente con quemaduras graves es casi generalizada. La progresión de esta

respuesta inflamatoria sistémica a fracaso multiorgánico no está bien definida. La mayoría de los factores conocidos derivan de las fuentes de infección, por liberación de endotoxinas por microorganismos gram positivos o exotoxinas por gram negativos. Estas toxinas inician una cascada de mediadores inflamatorios que pueden provocar daño en distintos órganos y progresar a fracaso multiorgánico (33). Sin embargo, la cascada de disfunciones orgánicas no siempre se asocia a una infección no controlada; otros "motores" potenciales son el deterioro de la barrera gastrointestinal, la quemadura abierta y la hipoxia tisular. La progresión suele comenzar por el sistema renal o pulmonar, progresando al hígado, intestino, sistema hematológico y sistema nervioso central. La mortalidad aumenta al aumentar el número de sistemas fracasados y cuando han fracasado ya tres órganos, la mortalidad descrita es del 100% (270). Aproximadamente el 15% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos quirúrgicos tienen fracaso multiorgánico y alrededor del 8% de todos los pacientes quemados desarrollan finalmente el síndrome (12). Teniendo en cuenta que los pacientes de nuestra muestra presentan quemaduras graves y todos ingresan en la zona crítica de la Unidad de Quemados, la incidencia de FMO de nuestra muestra es similar a la publicada.

La disfunción renal aguda afecta frecuentemente a los pacientes con lesiones térmicas y se asocia a una elevada mortalidad. La incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes quemados varía entre el 0,5% y el 30%, con una tasa de mortalidad descrita entre el 73% y el 100% (270), con lo que los datos de nuestra serie vuelven a ser acordes a los datos publicados.

La incidencia de episodios tromboembólicos observada es similar a la publicada en la literatura a pesar de que hay muy pocos datos al respecto. Pennucci et al. (271) observaron una incidencia de trombosis venosa profunda del 0,9%, alcanzando el 7,4% en pacientes con quemaduras eléctricas y fasciotomías precoces. Estimaron la incidencia de tromboembolismo pulmonar en un 0,6 - 2,4% en función de los factores de riesgo. No hemos encontrado ningún caso de tromboembolismo pulmonar en nuestra muestra.

2.2. TRANSFUSIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el intraoperatorio, la transfusión se ha realizado a criterio del anesthesiólogo basado en los datos hemodinámicos y clínicos de la hemorragia quirúrgica. En el postoperatorio inmediato, en la zona crítica de la Unidad de Quemados, la transfusión se ha llevado a cabo según criterios analíticos. Al no ser un estudio prospectivo, no contamos con un protocolo predefinido de transfusión, pero los criterios empleados han sido homogéneos.

Como ya hemos reseñado, el desbridamiento tangencial entre el segundo y séptimo día induce una importante pérdida de sangre intraoperatoria. Aunque la escara de la quemadura carece de vasos sanguíneos viables, a las 24 horas de la quemadura ya se ha establecido hiperemia en las zonas circundantes (68) y el cirujano utiliza la hemorragia difusa como objetivo para determinar si un desbridamiento es adecuado y se ha alcanzado el tejido sano subyacente. Además de las pérdidas agudas, en la anemización perioperatoria se han implicado otros mecanismos como la destrucción directa de hematíes y el secuestro eritrocitario, pero su papel no está bien establecido (272).

Los métodos utilizados en la literatura para estimar las pérdidas sanguíneas quirúrgicas han sido muchos, pasando por la combinación de parámetros de hemoglobina pre y postoperatoria con la transfusión sanguínea (73, 121), estimaciones directas realizadas por el cirujano o el anesthesiólogo (120), complejas fórmulas basadas en la edad, el peso y las áreas desbridadas (273), así como pesar las compresas antes y después de la cirugía (274).

Aunque muchos estudios han intentado establecer las pérdidas sanguíneas durante la cirugía de desbridamiento de pacientes quemados y la utilización de los recursos sanguíneos (103, 122-124), los resultados son dispares y poco comparables debido a las diferencias en la gravedad de las quemaduras, en los protocolos de ahorro de sangre empleados, en los tamaños muestrales y en la forma de calcular y expresar las pérdidas sanguíneas y las necesidades transfusionales.

Tradicionalmente se estimaba que durante el desbridamiento quirúrgico de una quemadura se pierde el 5% de la volemia por cada 1% de superficie corporal desbridada e injertada (119, 121). Mann (122) observó una disminución en la transfusión de 5,3 U de concentrado de hematíes en los años 80 a 0,83 U en los 90 tras aplicar un protocolo restrictivo en la cirugía de pacientes con SCQ mayor del 10%,. O'Mara et al. (123) disminuyó la transfusión sanguínea de 1,56 a 1,25 unidades gracias a un protocolo quirúrgico de medidas de ahorro de sangre. Este protocolo les permitió prescindir de la transfusión en una gran parte de la población. Cartotto et al. (73) disminuyeron la transfusión intraoperatoria de 3,3 a 0,1 concentrados de hematíes mediante un protocolo quirúrgico basado en el uso de torniquetes, tumescencia y adrenalina tópica. Robertson et al.(275) consiguieron disminuir la transfusión de 1,9 a 1,1 unidades mediante tumescencia, al igual que Kahalley (276), que pasó de 2,7 a 0,8 concentrados de hematíes. Gomez et al. (139) pasaron de transfundir 15,7 unidades de sangre a 7,9 durante la cirugía de desbridamiento (tabla V).

Budney et al. estimaron las pérdidas de sangre intraoperatorias en 117 ml por cada 1% de superficie corporal desbridada e injertada (120). Desai et al. (68) calcularon que los quemados con una SCQ mayor del 30% de la SCT perdían 0,75 ml de sangre por cm^2 entre los días 2 y 16 tras la quemadura. Criswell et al. (103) realizaron un estudio retrospectivo y estimaron que se necesitan 1,78 U de concentrado de hematíes por cada 1.000 cm^2 de piel escindida lo que corresponde aproximadamente al 6% de la SCT. Steadman (263) estimó las pérdidas sanguíneas en 387 ml por 1% de SCD e injertada y Luo et al. (125), con una media de 30% de SCD, estimaron pérdidas de hasta 0,47 ml por cm^2 (77,3 ml por 1% SCD) y una transfusión de 0,2 ml/ cm^2 de superficie corporal desbridada e injertada (33,3 ml por 1%).

En general, somos más restrictivos en la transfusión intraoperatoria que otros grupos de trabajo, aunque la falta de homogeneidad entre los estudios hace que los resultados sean difícilmente comparables. Ninguno de los trabajos revisados han homogeneizado el tipo de cirugía para calcular las necesidades

transfusionales, agrupando las cirugías de desbridamiento precoz con el resto de procedimientos quirúrgicos, con las diferencias hemodinámicas y hemostáticas que esto implica. Las pérdidas sanguíneas estimadas tanto en el intra como en el perioperatorio, también son inferiores a las revisadas en la literatura, seguramente debido a que somos más restrictivos en la transfusión y las tres fórmulas empleadas (120, 260, 262) incluyen el volumen transfundido.

El "*periodo perioperatorio*" se ha definido considerando que la anemia de la hemorragia quirúrgica se extiende más allá del mero intraoperatorio, por lo que hemos ampliado el tiempo para corregir esta anemia hasta 24 horas tras la intervención. Este concepto ya fue manejado por Posluszny (272) en su trabajo para clasificar las transfusiones a los pacientes quemados. Su perioperatorio (denominado "*ventana quirúrgica*") era un poco más amplio que el nuestro y además no analizaron el volumen de sangre transfundido en cada uno de los tiempos. Ningún otro estudio ha validado previamente este concepto, por lo que no tenemos datos en la literatura con los que comparar las necesidades transfusionales perioperatorias observadas.

Llama la atención la bajísima proporción en la relación de transfusión plasma fresco congelado: concentrado de hematíes de nuestra muestra. La transfusión de PFC y de plaquetas se ha realizado ante una coagulopatía documentada analíticamente. Así, por cada 6 pacientes que recibieron transfusión con concentrados de hematíes durante el perioperatorio, sólo 1 recibió PFC.

El 25% de los pacientes con daño traumático presentan coagulopatía al ingreso, definida como "*coagulopatía inducida por el traumatismo*". Es un tipo de coagulopatía compleja y multifactorial, que aumenta el riesgo de hemorragia y de muerte en estos pacientes (277). Está inducida por la activación del factor tisular, el daño endotelial, la isquemia y la inflamación, y exacerbada por el consumo de factores de la coagulación, la hiperfibrinólisis, la hipocalcemia, la hemodilución, la hipotermia y la acidosis. Así se desarrolló el concepto de "*reanimación hemostática*", que incluye el uso precoz de PFC para disminuir la mortalidad en los pacientes con hemorragia grave (278).

Tras la Segunda Guerra Mundial, a medida que mejoraron las técnicas de fraccionamiento de los componentes de la sangre, los bancos de sangre se hicieron más complejos. La práctica transfusional fue evolucionando desde la transfusión de sangre completa a la transfusión del componente necesario en cada circunstancia, transición que fue realizada sin ninguna evidencia científica sobre la seguridad o eficacia de cada táctica. Hasta hace poco, los protocolos de transfusión hablaban de administrar una unidad de PFC por cada 4 - 10 CH, recomendando la transfusión de PFC sólo ante una coagulopatía demostrada por laboratorio (279). La mala prensa del PFC se debe fundamentalmente a su uso profiláctico o a su utilización como coloide para la reposición de volemia en pacientes sin hemorragia activa (280, 281), induciendo un aumento en la tasa de infecciones y en el daño pulmonar agudo.

Estudios retrospectivos realizados en soldados norteamericanos (282, 283), han demostraron asociación entre una elevada relación PFC:CH y una disminución de la mortalidad en pacientes sometidos a transfusión masiva. Estos datos sugieren que el PFC, además de reponer los factores de la coagulación, tiene otros mecanismos de acción beneficiosos, como su contribución en la reparación del endotelio (278). Estudios observacionales realizados en pacientes con politraumatismos sugieren que la transfusión de proporciones elevadas de PFC:CH en pacientes sometidos a transfusión masiva (≥ 10 CH) mejoran la supervivencia. Estos hallazgos han producido cambios en la práctica clínica en ciertos sectores (284).

Dado el énfasis en la transfusión 1:1 PFC:CH, se ha empezado a aplicar en otros ámbitos distintos al de la transfusión masiva, pero los resultados no son tan alentadores. Los estudios realizados en pacientes con bajo riesgo de transfusión masiva o pacientes quirúrgicos no han demostrado beneficio en la mortalidad, en la hemorragia o en el uso de otros hemoderivados al utilizar plasma precozmente y, sin embargo, sí se ha observado un aumento en la incidencia de lesión pulmonar aguda (TRALI) y de mortalidad secundaria a ella (284).

Un reciente meta-análisis (285) ha estudiado el efecto de la administración profiláctica y terapéutica de plasma sobre la supervivencia, incluyendo estudios en trasplante hepático, cirugía cardíaca, pacientes quemados, reversión de anticoagulantes orales y otras aplicaciones. Concluyen que no hay evidencia científica sobre el beneficio del uso profiláctico o terapéutico del PFC en las indicaciones evaluadas. Los datos disponibles sobre la utilización de plasma en pacientes no sometidos a transfusión masiva son escasos y de baja calidad, por lo que son necesarios más estudios prospectivos y aleatorizados (286).

Por todo lo anterior, puede que la proporción en la transfusión de PFC y CH llevada a cabo en nuestra muestra, esté en concordancia con la evidencia científica hasta el momento publicada.

2.2.1. FACTORES DE RIESGO DE TRANSFUSIÓN INTRA Y PERIOPERATORIA

Las principales causas de transfusión sanguínea en las Unidades de Quemados son la hemorragia activa y los valores analíticos. Según Wahl et al. (126) las causas de transfusión son por orden de frecuencia: un hematocrito bajo, con una media pretransfusional entre 22,5% y 26,8%; la hemorragia activa; la inestabilidad hemodinámica o el déficit en la oxigenación tisular; y la patología cardiovascular previa. Palmieri et al. en 2004 (104) realizaron una encuesta a 55 Unidades de Quemados sobre sus prácticas transfusionales. Las tres primeras causas de transfusión fueron hemorragia, inestabilidad hemodinámica y enfermedad cardíaca, con un umbral transfusional de 8,1 g/dl. La mitad de las transfusiones realizadas en pacientes quemados graves se realizan en relación a las cirugías de desbridamiento y cobertura de las quemaduras (272).

Todos los estudios revisados establecen el periodo perioperatorio como un factor de riesgo de transfusión en los pacientes quemados. El siguiente paso es establecer los factores de riesgo de transfusión durante dicho perioperatorio. Pocos estudios analizan estos factores. Hart et al. (287) relacionaron la hemorragia intraoperatoria con la superficie de piel quemada y desbridada, con las quemaduras de tercer grado y con el tiempo entre la quemadura y la primera

escisión quirúrgica. También observaron relación entre la colonización de la quemadura, la alteración de la hemostasia y la hemorragia intraoperatoria. Posluszny et al. (272) analizaron los factores relacionados con la transfusión total en pacientes quemados, tanto quirúrgica como no-quirúrgica, en una población de 60 pacientes adultos con quemaduras $\geq 20\%$ SCT, sometidos a desbridamiento y cobertura con injertos y transfusión de al menos 1 CH. Encontraron relación entre la transfusión sanguínea y el porcentaje de SCQ, la puntuación APACHE al ingreso, la duración de la ventilación mecánica, el síndrome de inhalación y el número total de cirugías. No encontraron relación con la edad del paciente. Palmieri y Greenhalgh (104) encontraron que, además del porcentaje de SCQ, las enfermedades cardíacas, el SDRA y la edad aumentan la transfusiones. Identificar las características clínicas o demográficas que determinan la transfusión intraoperatoria de los pacientes quirúrgicos, es clave para desarrollar y promover nuevas técnicas de ahorro de sangre.

Hemos analizado la relación de factores pre e intraoperatorios con la incidencia de transfusión intra y perioperatoria. En el análisis univariante, hemos observado relación entre la transfusión intra y perioperatoria con la extensión de la quemadura, la realización de fasciotomías, la hemoglobina preoperatoria, la superficie corporal cruenta y los tiempos entre la quemadura y la cirugía y el intraoperatorio. La profundidad de las quemaduras y el género sólo los hemos podido relacionar con la transfusión perioperatoria.

Hasta ahora, no se había descrito el sexo femenino como factor de protección frente a la transfusión perioperatoria en pacientes quemados, sin embargo, el "TASH score" (índice desarrollado para identificar pacientes politraumatizados que van a precisar transfusión masiva), sí tiene en cuenta el sexo masculino como factor de riesgo de hemorragia (288).

En el análisis de regresión múltiple se han establecido como predictores independientes de transfusión la extensión de la quemadura y la hemoglobina preoperatoria, tanto para el periodo intra como para el perioperatorio. La duración de la cirugía ha aumentado la probabilidad de transfusión

intraoperatoria, pero no de transfusión perioperatoria. Sí tiene importancia en ésta, sin embargo, la presencia de quemaduras subdérmicas. Ambos modelos de predicción son buenos, pues la bondad de ajuste global de ambos modelos arroja un área bajo la curva de ROC con valores por encima del 0,75. Como este estudio transcurre durante la primera cirugía de desbridamiento, no hemos podido analizar otros factores tardíos relacionados con la transfusión, como son la infección de la quemadura, el SDRA o el número de cirugías practicadas.

El uso de medidas quirúrgicas de ahorro de sangre ha sido relativamente poco frecuente, errático y no sistematizado. Su aplicación no se ha relacionado con la incidencia de transfusión intra ni perioperatoria, por lo que es poco probable que constituyan un factor de confusión a la hora de valorar la transfusión.

Del total de las transfusiones realizadas en el perioperatorio, casi la mitad se realizan en el postoperatorio inmediato, lo que avala nuestra propuesta sobre la definición de un "*periodo perioperatorio*" para valorar la hemorragia quirúrgica. El umbral de transfusión en el postoperatorio inmediato se ha situado en 7,9 g/dl de hemoglobina, lo que concuerda con los datos publicados (104, 126). Los pacientes quemados, además de la hemorragia quirúrgica, presentan mayor destrucción y secuestro de los eritrocitos, no sólo de los propios sino también de los transfundidos, con alteraciones en la morfología de las células y una disminución significativa en la vida media de los hematíes transfundidos (272, 289). Esto puede explicar que las transfusiones realizadas en la zona crítica resulten tan poco rentables en relación a los parámetros analíticos. Resulta muy costoso disminuir el umbral transfusional de los pacientes quemados en las Unidades de Cuidados Críticos, pero es más difícil aún durante el postoperatorio inmediato, en el que la hemorragia aún puede ser activa y el paciente se encuentra en un estado de desbalance volémico difícil de valorar.

Con respecto a los datos analíticos, hemos observado una disminución en los valores de hemoglobina y hematocrito entre el preoperatorio y el postoperatorio, tanto inmediato como a las 24 horas, lo que concuerda con la desarrollo de la hemorragia y la transfusión a lo largo del proceso. Aunque la

transfusión entre la salida de quirófano y las 24 horas no es infrecuente, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de hematocrito y hemoglobina entre ambos momentos. A las 24 horas de la cirugía se ha producido una disminución en la incidencia de leucocitosis que refleja la disminución en los marcadores inflamatorios secundaria a la escisión de las quemaduras. Las plaquetas y las pruebas de coagulación están alteradas más frecuentemente en el postoperatorio inmediato, volviendo a sus valores iniciales tras 24 horas. Tras la hemorragia, la hemodilución intraoperatoria, la hipotermia y el desbalance hemostático secundario al desbridamiento quirúrgico, la coagulación se ve alterada, pero estas circunstancias regresan espontáneamente en las primeras horas postoperatorias, por lo que los parámetros se normalizan sin apenas necesidad de transfusión de otros hemoderivados (PFC y plaquetas).

La mayoría de nuestros pacientes han precisado transfusión de hemoderivados en algún momento del ingreso. El 50% de los CH se han transfundido durante el curso de algún desbridamiento quirúrgico, lo que coincide con estudios previos (272). Así, las medidas intraoperatorias de ahorro de sangre podrían ser un mecanismo eficaz para disminuir la transfusión total de hemoderivados a los pacientes quemados (267). El volumen de sangre transfundido por ingreso ha sido ligeramente inferior al observado en otros estudios, aunque existe una gran variabilidad entre los datos publicados (tabla XXXII).

Tabla XXXII. Transfusión de hemoderivados en pacientes quemados. Revisión de la literatura.

Autor	Año de publicación	Concentrados de hematíes transfundidos por paciente, basado en la SCQ
Graves et al. (290)	1989	> 10% SCQ: 19,7 CH
Vasko et al. (291)	1991	> 10% SCQ: 8,94 CH > 30% SCQ: 17 CH
Palmieri et al. (98)	2006	≥ 20% SCQ: 13,7 CH ≥ 50% SCQ: >30 CH
Yogore et al. (124)	2006	< 10% SCQ: 4 CH 11 – 19% SCQ: 8 CH 20 – 40% SCQ: 12 CH >40% SCQ: 20 CH

SCQ: superficie corporal quemada; CH: concentrados de hematíes.

La transfusión de hemoderivados es un tratamiento efectivo e inmediato de la anemia ya que, al restaurar los valores de hemoglobina, mejora la capacidad de transporte de oxígeno, aumenta la función cardíaca y evita el daño tisular secundario a la hipoxia (272). Sin embargo, como casi todos los tratamientos médicos, no está libre de riesgos. Aunque limitado, persiste el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Produce un efecto inmunomodulador que desencadena un aumento en la tasa de infección nosocomial, también observado en los pacientes quemados (98, 292). El desarrollo de TRALI ocurre en una de cada 5.000 transfusiones y es responsable del 51% de las muertes por transfusión (293). La incompatibilidad ABO por error en la transfusión, aunque poco frecuente, suele producir una reacción hemolítica fatal.

Según la guía clínica de Napolitano (294), no hay datos suficientes para realizar recomendaciones con nivel 1 de evidencia sobre los riesgos asociados a la transfusión, pero sus conclusiones se resumen en: 1. La transfusión de eritrocitos es un factor de riesgo independiente de la infección nosocomial (nivel 2); 2. La transfusión alogénica es un factor de riesgo independiente de fracaso multiorgánico y de SIRS (nivel 2); 3. La transfusión se asocia con mayor estancia hospitalaria (nivel 2); 4. Existe relación entre la transfusión de CH y el desarrollo de daño pulmonar agudo (TRALI) y de distrés respiratorio (nivel 2).

En nuestro estudio, la transfusión total de CH se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones postoperatorias, incluyendo infección grave, fracaso renal agudo, necesidad de hemodiafiltración y desarrollo de SDRA. La estancia en la zona crítica, la estancia hospitalaria y la mortalidad, al igual que en otros estudios (98-101), se han relacionado de forma estadísticamente significativa con el número total de unidades de sangre transfundidas. No contamos con datos sobre la incidencia del desarrollo de TRALI en nuestra muestra.

El aumento de las complicaciones no sólo se ha asociado al número de concentrados de hematíes transfundidos, sino que también se relaciona con el número de unidades de plasma fresco congelado y de plaquetas.

2.3. ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE EL USO INTRAOPERATORIO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO

El ácido tranexámico forma un complejo reversible con el plasminógeno en el punto donde éste debería unirse a la lisina de la fibrina, impidiendo su acción proteolítica y retrasando la fibrinólisis. El efecto del fármaco, sin embargo, es limitado en el tiempo, pues tiene una vida media de 2 h y el 95% se elimina por orina sin cambios a las 24 h de su administración intravenosa. Dentro de las indicaciones aceptadas en su ficha técnica se incluyen todos aquellos casos con una actividad fibrinolítica patológicamente aumentada, ya sea local o general, tanto si la hemorragia se ha producido como si existe riesgo de ella (199).

Durante la cirugía de desbridamiento quirúrgico de los pacientes quemados coexisten varias causas de hiperfibrinólisis que justifican el empleo de fármacos antifibrinolíticos. La hemorragia aguda intraoperatoria induce una coagulopatía multifactorial secundaria a: la pérdida sanguínea, la dilución de los factores de la coagulación, la alteración en la función de las plaquetas, la hipotermia y el aumento de la fibrinólisis (295). La hiperfibrinólisis secundaria a la hemorragia se debe a una brusca liberación de activadores a la sangre, con la conversión casi total del plasminógeno disponible en plasmina. La hiperfibrinólisis no sólo produce inestabilidad del coágulo formado, sino que también altera la función de las plaquetas. Por otro lado, en los pacientes quemados graves se produce una activación del sistema fibrinolítico, con elevación del t-PA y del dímero D y disminución del plasminógeno y de la alfa2-antiplasmina. Asimismo, se observa una elevación del PAI-1, por lo que la fibrinólisis se encuentra simultáneamente activada e inhibida, con un balance final de activación de la fibrinólisis (296).

El tranexámico disminuye las pérdidas sanguíneas tanto en pacientes normales como en aquellos con una respuesta fibrinolítica exagerada, disminuyendo las necesidades transfusionales un tercio, sin aumento de las complicaciones postoperatorias (185). Su empleo intraoperatorio está avalado por años de uso en distintas cirugías programadas (204), con un efecto beneficioso en la prevención y control de la hemorragia.

A raíz de la publicación de los resultados del ensayo clínico CRASH-2 (229), sobre el uso de TXA en 20.000 pacientes politraumatizados, han aparecido en la literatura múltiples estudios sobre el uso del ácido tranexámico en muchas y diversas cirugías (208, 209, 213, 219, 222, 224-226), pero no existen datos publicados sobre la administración sistémica de ácido tranexámico en pacientes quemados. Mientras estén limitadas las publicaciones del nivel 1 de evidencia científica debido a las limitaciones en sus indicaciones aprobadas, podemos considerar que el ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico eficaz y bien tolerado (243).

El ácido tranexámico se ha empleado como técnica de ahorro de sangre intraoperatoria en aproximadamente la mitad de los casos de nuestra muestra. No hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (grupo TXA y grupo no-TXA) en relación a las variables preoperatorias e intraoperatorias recogidas, por lo que consideramos que ambos grupos de estudio son homogéneos.

En los pacientes en los que se han realizado autoinjertos, el uso intraoperatorio de ácido tranexámico ha disminuido la probabilidad de perder los injertos. La pérdida de los autoinjertos ocurre típicamente en los primeros días tras la cirugía y suele deberse a fuerzas de cizalladura y a un inadecuado contacto entre el injerto y el lecho quirúrgico, generalmente secundario a hematoma o seroma. Existen datos publicados sobre la mejora en la viabilidad de los autoinjertos en relación con medidas de ahorro de sangre y con la utilización de pegamentos tópicos de fibrina (138, 297). En el análisis univariante entre la transfusión intraoperatoria y la viabilidad de los injertos, no habíamos encontrado diferencias significativas. Sin embargo, el uso de ácido tranexámico sí parece aumentar el contacto de los injertos con las zonas desbridadas. A nuestro criterio, la hemorragia que se produce en los pacientes que se les ha administrado ácido tranexámico, además de ser menor, es más lenta que en los pacientes del grupo no-TXA y quizá por eso se forma menos hematoma debajo de los injertos y aumenta la viabilidad de los mismos.

2.3.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

El uso intraoperatorio de ácido tranexámico ha disminuido de forma estadísticamente significativa la incidencia de transfusión intraoperatoria y perioperatoria en la cirugía de desbridamiento primario precoz de quemaduras graves, con una reducción absoluta del riesgo en torno al 25%, por lo que el ácido tranexámico se establece como factor de protección frente a la transfusión sanguínea.

La transfusión realizada en la zona crítica de la Unidad de Quemados ha sido igual en ambos grupos, lo que significa que los pacientes del grupo tranexámico no se transfunden más durante el postoperatorio inmediato. No hemos encontrado diferencias significativas entre la transfusión de PFC y plaquetas en ambos grupos, seguramente justificado por la baja incidencia de transfusión de estos hemoderivados en nuestra muestra.

Con respecto a los concentrados de hematíes, no sólo hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de transfusión intra y perioperatoria entre ambos grupos, sino que también hemos observado diferencias en el volumen de sangre transfundido, tanto en el periodo intraoperatorio como en el perioperatorio. Por tanto, el TXA disminuye la incidencia de transfusión intra y perioperatoria y el volumen de concentrado de hematíes transfundido en ambos periodos.

Sin embargo, cuando analizamos sólo los pacientes transfundidos de cada grupo (TXA y no-TXA), las diferencias estadísticas desaparecen. Es decir, no hemos podido demostrar beneficio en la administración intraoperatoria de TXA entre los pacientes transfundidos. Esta observación ya había sido descrita previamente en otros estudios realizados en pacientes quemados, en los que la aplicación de protocolos de optimización de los recursos hemoderivados permitieron prescindir de la transfusión alogénica en una gran parte de la población (73, 123, 275).

Una posible explicación sería que, al ser un estudio retrospectivo no controlado, el hecho de administrar TXA implica una mayor optimización de los recursos hemoderivados. Los profesionales concienciados con los riesgos derivados de la transfusión alogénica suelen ser más restrictivos a la hora de indicar una transfusión sanguínea. En estos casos, cuando resulta imprescindible recurrir a transfusión en un determinado momento, el clínico puede sentir una cierta sensación de frustración por el "fracaso en sus técnicas de ahorro de sangre" y e indique un volumen de transfusión tan liberal como cualquier otro. Por otro lado, es frecuente encontrar en la literatura guías clínicas que hablan sobre el umbral de transfusión (58), a partir del cual debe o no debe indicarse una transfusión sanguínea. Pero muy pocos trabajos hablan de cuantas unidades deben administrarse tras alcanzar el desencadenante de la transfusión o con qué criterios.

Según la guía de práctica clínica sobre transfusión en pacientes críticos (294), los concentrados de hematíes deben administrarse de uno en uno, con una cuidadosa monitorización hemodinámica y con control postransfusional de los valores de hemoglobina. Esta práctica evita la transfusión excesiva y previene la aparición de complicaciones, como la sobrecarga circulatoria y el edema pulmonar. Se consideran excepciones los pacientes que presentan niveles críticos de anemia, definida como el valor de hemoglobina al cual los mecanismos compensadores fracasan en su intento de preservar la oxigenación tisular, y los pacientes con hemorragia aguda. La transfusión intraoperatoria raramente puede ser guiada por objetivos analíticos, debido a la urgencia de la situación de la hemorragia aguda y a la falta de tiempo, limitado por la cirugía. Sin embargo, la transfusión perioperatoria, aunque supone una corrección de la anemia secundaria a la hemorragia aguda intraoperatoria, suele transcurrir en unas circunstancias más sosegadas. La transfusión de hemoderivados en este periodo sí podría realizarse siguiendo estos criterios de transfusión, utilizando los concentrados de hematíes de uno en uno y realizando control analítico después de cada uno de ellos.

Podríamos pensar que, al no existir aleatorización de los pacientes, la administración de ácido tranexámico implica mayor interés en la optimización de los recursos hemoderivados y que la disminución observada en la incidencia de transfusión sea consecuencia de un umbral transfusional más restrictivo, con mayor "tolerancia" a la anemia. Pero al comparar los valores analíticos de hematocrito y hemoglobina entre los grupos TXA y no-TXA, no hay diferencias significativas ni antes ni después del procedimiento quirúrgico. Es decir, el TXA no se administró a los pacientes con la hemoglobina preoperatoria más altas, pensando que se tendría más margen de actuación, pues los valores analíticos preoperatorios fueron similares a los del grupo no-TXA. Por otro lado, a pesar de precisar menos transfusión sanguínea, los pacientes del grupo TXA no terminaban más anémicos que los pacientes del grupo no-TXA, con unos valores de hematocrito y hemoglobina similares tanto al final de la cirugía como transcurridas 24 horas desde la operación.

Las fórmulas basadas en la dilución de la hemoglobina son un método simple, barato y poco invasivo de estimar las pérdidas sanguíneas quirúrgicas. La volemia puede calcularse mediante distintas fórmulas, utilizando datos como el sexo, el peso, la talla, el índice de masa corporal o la superficie corporal (262).

Se asume que tras una hemorragia aguda la volemia se restablece rápidamente gracias a la redistribución del líquido extravascular al espacio intravascular, provocando una dilución en la concentración de hemoglobina. Así, la pérdida sanguínea puede calcularse comparando la hemoglobina antes y después de la hemorragia. Para que este cálculo sea correcto, los pacientes han de estar normovolémicos y la volemia debe restaurarse rápidamente tras la hemorragia.

Esta presunción, sin embargo, no es correcta. Varios estudios han demostrado que la volemia no está normalizada después de varios días de una hemorragia aguda (298-300) y las fórmulas basadas en la dilución de la hemoglobina nunca han sido validadas. Meunier et al. (299) intentaron validar la estimación de las pérdidas sanguíneas mediante la dilución de la hemoglobina, asumiendo la normovolemia en los pacientes. Compararon los resultados obtenidos de la

fórmula, las pérdidas reales y la dilución de la hemoglobina, en un grupo de 39 individuos sanos donantes de sangre. Observaron que el método de dilución de la hemoglobina infraestima las pérdidas sanguíneas en más de un 30%, tras una pérdida de sangre moderada (aproximadamente el 10% de la volemia). En este trabajo, la máxima dilución de la hemoglobina secundaria a redistribución, ocurre al sexto día tras la donación, y aun así, la concentración de hemoglobina es superior a la esperada según la pérdida sanguínea. Esto implica que el descenso de hemoglobina observado tras una cirugía no refleja la pérdida sanguínea real y que, cuanto más precozmente se realiza el análisis de la hemoglobina, mayor es la infraestimación de la hemorragia, pues los valores de hemoglobina van a seguir disminuyendo hasta una semana después.

Los mecanismos de restauración de la volemia tras la hemorragia aguda varían ampliamente en función del volumen de sangre perdido y del uso de líquidos intravenosos, aunque no sean coloides. También la estimación de la volemia esta sujeta a variaciones interindividuales que pueden afectar las pérdidas sanguíneas calculadas (301).

El aumento en la permeabilidad vascular produce paso de líquido desde el espacio plasmático al intersticial, tanto en las zonas quemadas como en las zonas adyacentes. Es máximo a las 24 horas y comienza a resolverse en 1 o 2 días. La destrucción de la barrera epidérmica además, favorece la evaporación de fluidos. La reanimación de los pacientes con quemaduras graves es crucial para evitar el shock postquemadura, el fracaso renal y el fracaso multiorgánico, pero su exceso puede perpetuar la formación de edema. Por todo, los pacientes quemados graves no sólo no presenten normovolemia tras una pérdida sanguínea aguda, sino que tampoco presentan un estado de normovolemia estricto en el preoperatorio del desbridamiento quirúrgico precoz. Así, la dilución de la hemoglobina puede ser cuestionado como método para estimar las pérdidas sanguíneas quirúrgicas y guiar la transfusión de hemoderivados en general y, especialmente, en pacientes con quemaduras graves.

Las fórmulas basadas en la dilución de la hemoglobina de Budney (120), Judkins (261) y Gross (262) para la estimación de las pérdidas sanguíneas, han sido utilizadas previamente en pacientes quemados (73). A diferencia de lo observado con la transfusión, no hemos encontrado diferencias en las pérdidas sanguíneas estimadas entre los grupos TXA y no-TXA. Sin embargo, a la luz de lo expuesto, la dilución de la hemoglobina no parece ser un método adecuado para estimar las pérdidas sanguíneas en los pacientes quemados.

No hemos encontrado diferencias entre los grupos TXA y no-TXA en la incidencia de complicaciones. La frecuencia de eventos tromboembólicos ha sido muy baja, al igual que en la literatura (271), sin diferencias relacionadas con la utilización del tranexámico intraoperatorio. A pesar del teórico riesgo trombogénico atribuido a este fármaco basado en aportaciones individuales a la literatura médica, los estudios aleatorizados no han demostrado un aumento en la incidencia de episodios trombóticos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa o embolia pulmonar (94, 302-304).

Los fármacos antifibrinolíticos, y en concreto el ácido tranexámico, se utiliza en un amplio abanico de condiciones de riesgo hemorrágico. Ha mostrado eficacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas, en las necesidades transfusionales y en el número de reintervenciones por sangrado (305).

3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo presenta las limitaciones propias relacionadas con su metodología, al ser un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico.

Los estudios retrospectivos tienen un limitado control sobre la muestra, los datos y el diseño del estudio. Nos hemos ajustado a la calidad de los registros de las historias clínicas. Se han perdido algunas variables de posible interés, como sueroterapia o datos hemodinámicos intraoperatorios, evolución clínica de ciertas complicaciones y datos sobre reacciones transfusionales y TRALI, aunque, por otro lado no eran objeto de este estudio.

Al ser un estudio observacional, no se ha podido establecer un protocolo de transfusión intra y postoperatorio. La indicación de transfusión de hemoderivados ha quedado sometida a criterio clínico de un equipo habitual, con amplia experiencia en el tratamiento de los pacientes quemados. Además, los resultados no muestran diferencias en los criterios ni umbrales de transfusión empleados.

Los estudios de cohortes requieren generalmente un tamaño muestral elevado. En la actualidad, la incidencia de quemaduras graves en nuestro medio es baja, por lo que, al igual que en la mayoría de las series publicadas, un estudio unicéntrico nos ha proporcionado una muestra limitada. La realización de un estudio prospectivo unicéntrico por tanto, sería largo y muy costoso, siendo más adecuado realizar un diseño multicéntrico.

Aunque el estudio de cohortes retrospectiva no es un modelo epidemiológico eficiente en eventos raros o con largos periodos de latencia, estas circunstancias no se dan en nuestro estudio. La transfusión intraoperatoria de hemoderivados es frecuente en la cirugía de desbridamiento precoz de quemaduras y la latencia entre la exposición al fármaco y la transfusión es muy corta, por lo que lo consideramos que el diseño es adecuado.

La fortaleza de este tipo de estudios radica en que permiten calcular incidencias. Son buenos para inferir causalidad, pues el riesgo (TXA) es anterior al resultado (transfusión) y además, son más rápidos y baratos que los estudios prospectivos.

En nuestro casos, un estudio de cohortes retrospectiva tiene un nivel de evidencia aceptable, dado que no existen estudios previos publicados con un diseño similar. Pensamos que los resultados favorables obtenidos en este análisis retrospectivo justifican el diseño de un estudio prospectivo, aleatorizado y enmascarado, que mejore la evidencia científica. Probablemente su realización quedará paralizada, dado el bajo coste del fármaco y el escaso interés de la industria farmacéutica.

CONCLUSIONES

1. El ácido tranexámico administrado durante la cirugía precoz de desbridamiento y cobertura en pacientes con quemaduras graves, ha disminuido los requerimientos transfusionales durante los periodos intraoperatorio y perioperatorio.
2. Los factores de riesgo de transfusión intra o perioperatoria han sido: la superficie corporal quemada, la hemoglobina preoperatoria, la duración de la cirugía y la presencia de componente subdérmico en la quemadura.
3. La transfusión intraoperatoria, la transfusión perioperatoria, así como el número total de concentrados de hematíes administrados a lo largo del ingreso, se han relacionado con una mayor estancia hospitalaria, mayor índice de complicaciones y mayor mortalidad. Los predictores de mortalidad han sido: la edad, la presencia de lesión por inhalación, la superficie corporal cruenta y la necesidad de transfusión preoperatoria o intraoperatoria.
4. El uso intraoperatorio de ácido tranexámico en la cirugía precoz de desbridamiento y cobertura de quemaduras graves no ha aumentado la incidencia de complicaciones (incluidos los eventos tromboembólicos o el fracaso multiorgánico), ni la mortalidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Mousawi A, Mecott-Rivera G, Jeschke M, Herndon D. Burn teams and burn centres: the importance of a comprehensive team approach to burn care. *Clin Plastic Surg.* 2009;36:547-54.
2. Haynes B. The history of burn care. In: Bosivich J, editor. *The Art and Science of Burn Care.* Rockville: Aspen Publication. 1987; p. 3-9.
3. Cockshott W. The history of the treatment of burns. *Surg Gynecol Obstet* 1956;102:116-24.
4. Underhill F, Carrington G, Kapsinov R, Pack G. Blood concentration changes in extensive superficial burns, and their significance for systemic treatment. *Arch Intern Med.* 1923;32:31-9.
5. Cope O, Moore F. The redistribution of body water and fluid therapy of the burned patient. *Ann Surg.* 1947;126:1010-45.
6. Brigham P, McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in the United States: estimate, trends, and data sources. *J Burn Care Rehabil.* 1996;17:95-107.
7. Wilkinson E. The epidemiology of burns in secondary care, in a population of 2.6 million people. *Burns.* 1998;24:139-43.
8. Gómez-Cía T, Mallén L, Márquez T, Portela C, Lopez I. Mortality according to age and burned body surface in the Virgen del Rocio University Hospital. *Burns.* 1999;25:317-23.
9. Fernández-Morales E, Gálvez-Alcaraz L, Fernández-Crehuet J, Gómez-Gracia E, Salinas J. Epidemiology of burns in Malaga, Spain. *Burns.* 1997;23:323-32.
10. Rioja J, Alonso P, Soria M. Incidence of member burns in Andalucía (Spain). *Burns.* 1993;19:220-2.
11. Kerby J, McGwin GJ, George R, Cross J, Chaudry I, Rue Lr. Sex differences in mortality after burn injury: results of analysis of the National Burn Repository of the American Burn Association. *J Burn Care Res.* 2006;27:452-6.
12. American Burn Association NBR Advisory Committee. National Burn Repository; Report of data from 2001-2010. American Burn Association, National Burn Repository®; 2011; Available from: http://www.ameriburn.org/resources_publications.php.

13. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns. Introduction. *BMJ*. 2004;328:1366-8.
14. Pham T, Cibran N, Heimbach D. Evaluation of the burn wound: management decisions. In: Herndon D, editor. *Total Burn Care*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Co; 2007. p. 119-26.
15. Sheridan R. Burns [Review]. *Crit Care Med*. 2002;30 (Suppl 11):S500-14.
16. Puig L. Anatomía y fisiología de la piel humana. In: Ferrándiz C, editor. *Dermatología clínica*. 2nd ed. Madrid: MMI Elsevier España, S.A.; 2001. p. 1-10.
17. Criterios acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud. Quemados críticos. 2007; Available from: www.msc.es/CentrosDeReferencia/docs/QuemadosCriticos.pdf
18. American Burn Association. *Advanced Burn Life Support Providers Manual*. Chicago: American Burn Association; 2007 [cited 2012 Apr]; Available from: http://es.scribd.com/jonathan_sosa_57/d/83859073-ABLS-Advanced-Burn-Life-Support-Provider-Manual.
19. Garrido A, Pinos P, Medrano S, Bruscas M, Moreno M, Gil I. Quemaduras. 2001; Available from: <http://www.cirugest.com/revisiones/cir03-04/03/01.htm>.
20. Demling R. The burn edema process: current concepts. *J Burn Care Res*. 2005;26:207-27.
21. Rose J, Herndon D. Advances in the treatment of burn patients. *Burns*. 1997;23 Suppl 1:S19-26.
22. Shimazu S, Tanaka H, Sakaki S, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Burn depth affects dermal interstitial fluid pressure, free radical production and serum histamine levels in rats. *J Trauma*. 2002;52:683-7.
23. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture 1995. *Burns*. 1996;22:255-74.
24. Lund T, Onarheim H, Reed R. Pathogenesis of oedema formation in burn injuries. *World J Surg*. 1992;16:2-9.
25. Kramer G, Lund T, Beckum O. Pathophysiology of shock and burn edema. In: Herndon D, editor. *Total Burn Care*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co; 2007. p. 93-106.

26. Adams H, Baxter C, Izemberg S. Decreased contractility and compliance of the left ventricle as complications of thermal trauma. *Am J Heart.* 1984;108:1477-87.
27. Zuzuki K, Nishima M, Kohama A. Left ventricular contractility and diastolic properties in severe burns. *Jpn J Burn Injuries.* 1989;15:36-43.
28. Dries D, Waxman K. Adequate resuscitation of burn patients may not be measured by urine output and vital signs. *Crit Care Med.* 1991;19:327-9.
29. Keck M, Herndon D, Kamolz L, Frey M, Jeschke M. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr.* 2009;159:327-36.
30. Palmieri T, Levine S, Schonfeld-Warden N, O'Mara M, Greenhalgh D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to sustained stress after major burn injury in children. *J Burn Care Res.* 2006;27:742-8.
31. Mlcak R, Suman O, Herndon D. Respiratory management of inhalation injury. *Burns.* 2007;33:2-13.
32. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit Care Med.* 2006;34(Suppl 9):S239-44.
33. Alvarado R, Chung K, Cancio L, Wolf S. Burn resuscitation. *Burns.* 2009;35:4-14.
34. Greenhalgh D. Hypoxic pulmonary vasoconstriction after combined burn and inhalation injury. *Crit Care Med.* 2006;34:1562-3.
35. Cancio L. Airway management and smoke inhalation injury in the burn patients. *Clin Plastic Surg.* 2009;36:555-67.
36. Samama C, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet J, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:95-116.
37. Pruitt B, McManus A. The changing epidemiology of infection in burn patients. *World J Surg.* 1992;16:57-67.
38. Palmieri T. What's new in critical care of the burn-injured patient? *Clin Plastic Surg.* 2009;36:607-15.
39. Boucher B, Kuhl D. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. *Clin Infect Dis.* 1992;14:458-63.

40. Fodor L, Fodor A, Ramon Y, Shoshani O, Rissin Y, Ullmann Y. Controversies in fluid resuscitation for burn management: literature review and our experience. *Int J Care Injured*. 2006;37:374-9.
41. Baxter C. Guidelines for fluid resuscitation. *J Trauma*. 1981;21:687-90.
42. Demling R. Fluid replacement in burned patients. *Surg Clin North Am*. 1987;67:15-30.
43. Monafu W, Halverson J, Schechtman K. The role of concentrated sodium solutions in the resuscitation of patients with severe burns. *Surgery*. 1984;95:129-34.
44. Scheulen J, Munster A. The Parkland formula in patients with burns and inhalation injury. *J Trauma*. 1982;22:869-71.
45. Baxter C, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann N Y Acad Sci*. 1968;150:974-94.
46. Cartotto R. Fluid resuscitation of the thermally injured patient. *Clin Plastic Surg*. 2009;36:569-81.
47. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD000567.
48. Warden G. Fluid resuscitation and early management. In: Herndon D, editor. *Total Burn Care*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co; 2007. p. 107-18.
49. Pham T, Cancio L, Gibran N. American Burn Association practice guidelines: burn shock resuscitation. *J Burn Care Res*. 2008;29:257-66.
50. Pruitt B. Protection from excessive resuscitation: pushing the pendulum back. *J Trauma*. 2000;49:567-8.
51. Blumetti J, Hunt J, Arnoldo D, Parks J, Purdue G. The Parkland formula under fire: is the criticism justified? *J Burn Care Res*. 2008;29:180-6.
52. Friedrich J, Sullivan S, Engrav L, Round K, Blayney C, Carrougher G, et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? *Burns*. 2004;30:464-6.
53. Shah A, Kramer G, Grady J. Meta-analysis of fluid requirements for burn injury 1980-2002. *J Burn Care Rehabil*. 2003;24:S118.

54. Tricklebank S. Modern trends in fluid therapy for burns. *Burns*. 2009;35:757-67.
55. Cochran A, Edelman L, Saffle J, Morris S. The relationship of serum lactate and base deficit in burn patients to mortality. *J Burn Care Res*. 2007;28:231-40.
56. Oda J, Yamashita K, Inoue T, Harunari N, Ode Y, Mega K, et al. Resuscitation volume and abdominal compartment syndrome in patients with major burns. *Burns*. 2006;32:151-4.
57. Saffle J. The phenomenon of fluid creep in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res*. 2007;28(382-395).
58. Hill S, Carless P, Henry D, Carson J, Hebert P, McClelland D, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD002042.
59. Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns*. 2004;30:798-807.
60. Kuntscher M, Germann G, Hartmann B. Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns. *Resuscitation*. 2006;70:37-43.
61. Reynolds E, Ryan D, Sheridan R, Doody D. Left ventricular failure complicating severe pediatric burn injuries. *J Pediatr Surg*. 1995;30:264-9.
62. Schiller W, Bay R. Hemodynamic and oxygen transport monitoring in management of burns. *New Horiz*. 1996;4:475-82.
63. Shah M, Hasselblad V, Stevenson L, Binanay C, O'Connor C, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005;294:1664-70.
64. Holm C, Mayr M, Hörbrand F, Tegeler J, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, et al. Reproducibility of transpulmonary thermodilution measurements in patients with burn shock and hypothermia. *J Burn Care Rehabil*. 2005;26:260-5.
65. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma*. 1970;10:1103-8.

66. Mosier M, Gibran N. Surgical excision of the burn wound. *Clin Plastic Surg.* 2009;36:617-25.
67. Ong Y, Samuel M, Song C. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns.* 2006;32:145-50.
68. Desai M, Herndon D, Broemeling L, Barrow R, Nichols R, RL R. Early wound excision significantly reduces blood loss. *Ann Surg.* 1990;211:753-62.
69. Herndon D, Barrow R, Rutan R, Rutan T, Desai M, Abston S. A comparison of conservative versus early excision: therapies in severely burned patients. *Ann Surg.* 1989;209:547-52.
70. Xiao-Wu W, Herndon D, Spies M, Sanford A, Wolf S. Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg.* 2002;137:1049-54.
71. Sill J, Law E, Craft-Coffman B. An evaluation of excision with application of autografts or porcine xenografts within 24 hours of burn injury. *Ann Plast Surg.* 1996;36:176-9.
72. Sorensen B, Fisker N, Steensen J, Kalaja E. Acute excision or exposure treatment: final results of a three-year-old randomized controlled clinical trial. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1984;18:87-93.
73. Cartotto R, Musgrave M, Beveridge M, Fish J, Gomez M. Minimizing blood loss in burn surgery. *J Trauma.* 2000;49:1034-9.
74. Shakespeare P. Burn wound healing and skin substitutes. *Burns.* 2001;27:517-22.
75. Saffle J. Closure of the excised burn wound: temporary skin substitutes. *Clin Plastic Surg.* 2009;36:627-41.
76. Benito J, Navarro A, Baena P, Mirabet V. An analysis of burn mortality: a report from a Spanish regional burn center. *Burns.* 1991;17:201-4.
77. Jaskille A, Medina M, Guagliardo M. The ramifications of third degree burn and increasing age on adult mortality from thermal injury: a review of the National Burn Repository Data 2002-2006. 4th Annual Academic Surgical Congress; Sanibel, Florida 2009.
78. Macedo J, Santos J. Predictive factors of mortality in burn patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007;49:365-70.

79. Germann G, Barthold U, Lefering R, Raff T, Hartmann B. The impact of risk factors and pre-existing conditions on the mortality of burn patients and the precision of predictive admission-scoring systems. *Burns*. 1997;23:195-203.
80. Ryan C, Schoenfeld D. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med*. 1998;338:362-6.
81. Carlson R, Finley R, Miller S, Jones L, Morath N, Alkire S. Fluid retention during the first 48 hours as an indicator of burn survival. *J Trauma*. 1986;26:840-3.
82. Jaskilla A, Shupp J, Pavlovich A, Fidler P, Jordan M, Jeng J. Outcomes from burn injury-Should decreasing mortality continue to be our compass? *Clin Plastic Surg*. 2009;36:701-8.
83. Tobiansen J, Hiebert J, Edlich R. A practical burn severity index. *J Burn Care*. 1982;3:229-35.
84. Bull J, Squire J. A study of mortality in a burns unit. *Ann Surg*. 1949;130:160.
85. Saffle J, Davis B, Williams P. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American Burn Association Patient registry. *J Burn Care Rehabil*. 1995;16:219-32.
86. Merrell S, Saffle J, Sullivan J, Larsen C, Warden G. Increased survival after major thermal injury: A nine year review. *Am J Surg*. 1987;154:623-7.
87. Tompkins R, Burke J, Schoenfeld D, Bondoc C, Quinby WJ, Behringer G, et al. Prompt eschar excision: a treatment system contributing to reduce burn mortality. A statistical evaluation of burn care at the Massachusetts General Hospital (1974-1984). *Ann Surg*. 1986;204:272-81.
88. Rashid A, Khanna A, Gowar J, Bull J. Revised estimates of mortality from burns in the last 20 years at the Birmingham Burns Centre. *Burns*. 2001;27:723-30.
89. Brusselaers N, Hoste E, Monstrey S. Outcome and changes over time in survival following severe burns from 1985 to 2004. *Int Care Med*. 2005;31:1648-53.
90. Herruzo R, Fernández-Arjona M, García-Torres V, Martínez-Ratero S, Lenguas F, Rey-Calero J. Mortality evolution study of burn patients in a critical care burn unit between 1971 and 1991. *Burns*. 1995;21:106-9.

91. Bloesma G, Dokter J, Boxma H, Oen I. Mortality and causes of death in a burn center. *Burns*. 2008;34:1103-7.
92. Wallace E, Churchill W, Surgenor D, Cho G, McGurk S. Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1994. *Transfusion*. 1998;38:625-36.
93. Custer B, Hoch J. Cost-effectiveness analysis: what it really means for transfusion medicine decision making. *Transfus Med Rev*. 2009;23:1-12.
94. Leal R, Alberca I, Asuero S, Carpio N, Contrera E, Fernández E, et al. The "Sevilla" Consensus Document on alternatives to allogeneic blood transfusion. *Sociedades españolas de Anestesiología (SEDAR), Medicina Intensiva (SEMICYUC), Hematología y Hemoterapia (AEHH), Transfusión sanguínea (SETS), Trombosis y Hemostasia (SETH)*. *Med Clin*. 2006;127(Suppl 1):3-20.
95. Hebert P, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
96. Corwin H, Gettinger A, Pearl R, Fink M, Levy M, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32:39-52.
97. Sittig K, Deitch E. Blood Transfusions: for the thermally injured or for the doctor? *J Trauma*. 1994;36:369-72.
98. Palmieri T, Caruso D, Foster K, Cairns B, Peck M, Gamelli R, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2006;34:1602-7.
99. Jeschke M, Chinkes D, Finnerty C, Przkora R, Pereira C, Herndon D. Blood Transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med*. 2007;35:579-83.
100. Kwan P, Gomez M, Cartotto R. Safe and successful restriction of transfusion in burn patients. *J Burn Care Res*. 2006;27:826-34.
101. Palmieri T, Lee T, O'Mara M, Greenhalgh D. Effects of a restrictive blood transfusion policy on outcomes in children with burn injury. *J Burn Care Res*. 2007;28:65-70.
102. Boral L, Kowal-Vern A, M Yr, Patel H, Latenser B. Transfusions in burn patients with/without comorbidities. *J Burn Care Res*. 2009;30:268-73.

103. Criswell K, Gamelli R. Establishing transfusion needs in burn patients. *Am J Surg.* 2005;189:324-6.
104. Palmieri T, Greenhalgh D. Blood transfusion in burns: what do we do? *J Burn Care Rehabil.* 2004;25:71-5.
105. Poletes G, Miller S, Finley R, Lincks J. Blood use in the burn unit: a possible role for erythropoietin. *J Burn Care Rehabil.* 1994;15:37-41.
106. Jensen J, Goodson W, Vasconez L, Hunt T. Wound healing in anemia. *West J Med.* 1986;144:465-7.
107. Trueblood H, Nelsen T, Oberhelman H. The effect of acute anemia and non-deficiency anemia on wound healing. *Arch Surg.* 1969;99:1122.
108. Zederfeldt B. Studies on wound healing and trauma. *Acta Chir Scand.* 1957;224:123S.
109. Jonsson K, Jensen J, Goodson W, Scheuenstuhl H, West J. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg.* 1991;214:605-13.
110. Heughan C, Grislis G, Hunt T. The effect of anemia on wound healing. *Ann Surg.* 1974;179:163-4.
111. Iancu C, Mocan L, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:299-303.
112. Muller P, Lozano D. Control of blood loss in the treatment of a Jehovah's Witness with massive thermal injuries using a fibroblast derived temporary skin substitute. *Burns.* 2004;30:483-7.
113. Kim D, Slater H, Goldfarb W, Hammel IE. Experience with patients with burns who refuse blood transfusion for religious reasons. *J Burn Care Rehabil.* 1993;14:541-3.
114. Ball A, Winstead P. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehovah's Witnesses. *Pharmacotherapy.* 2008;28:1383-90.
115. Goodnough L, Brecher M, Kanter M, AuBuchon J. Transfusion medicine. First of two parts: Blood transfusion. *N Engl J Med.* 1999;340:438-47.

116. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Madrid: SETS; 2006 [updated 2011 Jul]; Available from: http://www.sets.es/index.php?option=com-docman&task=cat_view&gid=65&Itemid=2.
117. Alvarez G, Hebert P, Szick S. Debate: transfusing to normal hemoglobin levels will not improve outcome. *Crit Care*. 2001;5:56-63.
118. Higgins S, Fowler R, Callum J, Cartotto R. Transfusion-related acute lung injury in patients with burns. *J Burn Care Res*. 2007;28:56-64.
119. Housinger T, Lang D, Warden G. A prospective study of blood loss with excisional therapy in pediatric burn patients. *J Trauma*. 1993;34:262-3.
120. Budny P, Regan P, Roberts A. The estimation of blood loss during burns surgery. *Burns*. 1993;19:134-7.
121. Moran K, O'Reilly T, Furman W, Munster A. A new algorithm for calculation of blood loss in excisional burn surgery. *Am Surg*. 1988;54:207-8.
122. Mann R, Heimbach D, Engrav L, Foy H. Changes in transfusion practices in burn patients. *J Trauma*. 1994;37:220-2.
123. O'Mara M, Hayetian F, Slater H, Goldfarb I, Tolchin E, Caushaj P. Results of a protocol of transfusion threshold and surgical technique on transfusion requirements in burn patients. *Burns*. 2005;31:558-61.
124. Yogore M, Boral L, Kowal-Vern A, Patel H, Brown S, Latenser B. Use of blood bank services in a burn unit. *J Burn Care Res*. 2006;27:835-41.
125. Luo G, Fan H, Sun W, Peng Y, Chen L, Tao J, et al. Blood loss during extensive escharectomy and auto-microskin grafting in adult male major burn patients. *Burns*. 2011;37:790-3.
126. Wahl W, Hemmila M, Maggio P. Restrictive red blood cell transfusion: not just for the stable intensive care unit patients. *Am J Surg*. 2008;195:803-6.
127. American Association of Blood Banks [Homepage on the Internet]. Bethesda (MD): Circular of information for the use of human blood and Blood; [updated 2009 Dec; cited 2012 Apr 23]; Available from: http://www.aabb.org/resources/bct/pages/aabb_coi.aspx.
128. Cardone D, Klein A. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:722-9.

129. Calder L, Hebert P, Carter A, Graham I. Review of published recommendations and guidelines for the transfusion of allogeneic red blood cells and plasma. *Can Med Association J.* 1997;156:S1-S8.
130. Lunn J, Elwood P. Anaemia and surgery. *BMJ.* 1970;3:71-3.
131. Perioperative Red Blood Cell Transfusion. *JAMA.* 1988;260:2700-3.
132. Jeschke M, Herndon D. Blood transfusion in burns: Benefit or risk? *Crit Care.* 2006;34:1822-3.
133. Shander A. Surgery without blood. *Crit Care Med.* 2003;31 (Suppl 12):S708-14.
134. Degoute C. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs.* 2007;67:1053-76.
135. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis J. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg.* 2004;187:398-402.
136. Choi M, Panthaki Z. Tangential excision of burn wounds. *J Craniofac Surg.* 2008;19:1054-60.
137. Djurickovic S, Snelling C, Boyle J. Tourniquet and subcutaneous epinephrine reduce blood loss during burn excision and immediate autografting. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22:1-5.
138. Foster K, Greenhalgh D, Gamelli R, Mozingo D, Gibran N, Neumeister M, et al. Efficacy and safety of a fibrin sealant for adherence of autologous skin grafts to burn wounds. *J Burn Care Res.* 2008;29:293-303.
139. Gomez M, Logsetty S, Fish J. Reduced blood loss during burn surgery. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22:111-7.
140. Sheridan R, Szyfelbein S. Trends in blood conservation in burn care. *Burns.* 2001;27:272-6.
141. Carless P, Moxey A, O'Connell D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med.* 2004;14:123-44.
142. Henry D, Carless P, Moxey A, O'Connell D, Forgie M, Wells P, et al. Preoperative autologous donation for minimizing allogeneic blood transfusion [review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):CD003602.

143. Price T, Goodnough L, Vogler W, Sacher R, Hellman R, Johnston M, et al. Improving the efficacy of preoperative autologous blood donation in patients with low hematocrit: a randomized, double-blind, controlled trial of recombinant human erythropoietin. *Am J Med.* 1996;101 Suppl 2A:S22-7.
144. Stowell C, Chandler H, Jove M, Guilfoyle M, Wacholtz M. An open label randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with perioperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopaedics.* 1999;22 Suppl 1:S105-12.
145. Boulton F, James V. Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion: British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task Force. *Transfus Med.* 2007;17:354-65.
146. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn D. Acute normovolaemic haemodilution: physiology, limitations and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:747-54.
147. Weiskopt R, Viele M, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA.* 1998;279:217-21.
148. Kochamba G, Pfeffer T, Sintek C, Khonsari S. Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:900-3.
149. Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A. Effectiveness of acute normovolaemic haemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. *Anesthesiology.* 2002;97:794-800.
150. Olsfanger D, Fredman B, Goldstein B, Shapiro A, Jedeikin R. Acute normovolaemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth.* 1997;79:317-21.
151. Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel D. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2002;96:276-82.
152. Kahraman S, Altunkaya H, Celebioglu B, Kanbak M, Paşaoğlu I, Erdem K. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:614-7.

153. Segal J, Blasco-Colmenares E, Norris E, Guallar E. Perioperative acute normovolaemic haemodilution: a meta-analysis. *Transfusion*. 2004;44:632-44.
154. Imai R, Matsumura H, Uchida R, Watanabe K. Perioperative hemodilutional autologous blood transfusion in burn surgery. *Injury*. 2008;39:57-60.
155. Huet C, Salmi L, Fergusson D, Koopman-van Gemert A, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Anesth Analg*. 1999;89:861-9.
156. Careless P, Henry D, Moxey A, O'connell D, Brown T, Fergusson D. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD001888.
157. Goodnough L, Brecher M, Kanter M, Au Buchon J. Transfusion medicine. Blood conservation. *N Engl J Med*. 1999;340:525-33.
158. Ozmen V, McSwian N, Nichols R, Smith J, Flint L. Autotransfusion of potentially culture-positive blood in abdominal trauma: preliminary data from a prospective study. *J Trauma*. 1992;32:36-9.
159. Jeng J, Boyd T, Jablonski K, Harviel J, Jordan M. Intraoperative blood salvage in excisional burn surgery: an analysis of yield, bacteriology, and inflammatory mediators. *J Burn Care Rehabil*. 1998;19:305-11.
160. Samuelsson A, Bjönsson A, Nettelblad H, Sjöberg F. Autotransfusion techniques in burn surgery [letter]. *Burns*. 1997;23:188-9.
161. Furie B. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359:938-49.
162. Marfarlane R. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature*. 1964;202:498-9.
163. Furie B. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*. 2005;115:3355-62.
164. Hoffman M, Monroe D. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:391-196.
165. Gomez K, McVey J. Tissue factor initiated blood coagulation. *Front Biosci*. 2006;11:1349-59.

166. Mackman N, Tilley R, Key N. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1687-93.
167. Müller F, Renné T. Novel roles for factor XII-driven plasma contact activation. *Curr Opin Hematol* 2008;15:516-21.
168. Crawley J, Zanardelli S, Chion C, Lane D. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007;5(Suppl 1):S95-101.
169. Dalhbäck B, Stenflo J. Regulatory mechanisms in hemostasis: natural anticoagulants. In: Hoffman R, Furie B, Benz E, McGlave P, Silberstein L, Shattil S, editors. *Hematology Basic principles and practice.* 5th Edition. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 1843-9.
170. Rijken D, Lijnen R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemostas.* 2009;7:4-13.
171. Goodnough L, Price T, Parvin C. The endogenous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: the effects of age and gender. *J Lab Clin Med* 1995;126:57-64.
172. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfusion Med.* 1998;8:309-17.
173. Faris P, Ritter M. Epoetin alpha. A bloodless approach for the treatment of perioperative anemia. *Clin Orthop.* 1998;357:60-7.
174. Kettlehaek C, Hones C, Messinger D, Schrag P. Randomized multicenter trial of the influence of recombinant human erythropoietin on intraoperative and postoperative transfusion need in anemia patients undergoing right hemicolectomy for carcinoma. *Br J Surg.* 1998;85:63-7.
175. Crosby E. Perioperative use of erythropoietin. *Am J Ther.* 2002;9:371-6.
176. Pierce C, Darson D. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion.* 2005;20:83-90.
177. Lundy J, Hetz K, Chung K, Renz E, White C, King B, et al. Outcomes with the use of recombinant human erythropoietin in critically ill burn patients. *Am Surg.* 2010;76:951-6.

178. Singh A, Szczech L, Tang K, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-98.
179. Careless P, Henry D, Moxey A, O'Connell D, McClelland B, Henderson K, et al. Desmopressin for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD001884.
180. Haith LJ, Patton M, Goldman W. Diminishing blood loss during operation for burns. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:119-23.
181. Levy J. Pharmacological methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion.* 2008;48 (Suppl):S31-8.
182. Mannucci P, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Eng J Med.* 2007;356:2301-11.
183. Brown J, Birkmeyer N, O'Connor G. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation.* 2007;115:2901-13.
184. Henry D, Careless P, Moxey A, O'Connell D, Stokes B, McClelland B, et al. Antifibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD001886.
185. Henry D, Carless P, Moxey A, O'Connell D, Stokes B, Fergusson D, et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD001886.
186. Zuazu-Jausoro I, Fontcuberta J, Del Pozo D, Pérez-Ceballos E, Vicente V. Tratamiento hemostático no sustitutivo. *Haematologica (ed esp).* 2003;87 (Suppl.6):S16-20.
187. Mangano D, Tudor I, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354:353-65.
188. Mangano D, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor I, Juneja R, Filipescu D, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2007;297:471-9.
189. Fergusson D, Hebert P, Mazer D, Frenes S, MacAdams C, Murkin J, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Eng J Med.* 2008;358:2319-31.

190. Wong B, McLean R, Fremes S, Deemar K, Harrington E, Christakis G, et al. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:808-16.
191. Karkouti K, Wijeyesundera D, Yau T, McCluskey S, Tait G, Beattie S. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2010;110:21-9.
192. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2009;9:98-101.
193. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:183-93.
194. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20:65-72.
195. Eaton M. Antifibrinolytic therapy in surgery for congenital heart disease. *Anesth Analg.* 2008;106:1087-100.
196. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet adaption during extracorporeal circulation. *Am J Hematology.* 1991;38:113-9.
197. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:83-91.
198. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris V, Ferraris S, Saha S, Hessel En, Haan C, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(Suppl 5):S27-86.
199. Artículos S.I.M. Express. Ácido tranexámico. 2009; Available from: 174.142.232.51/~colfarsf/uploads/365Acidotranexamico1209.pdf.
200. Lukes A, Freeman E, Van Drie D, Baker J, Adomako T. Safety of tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding: an open-label extension study. *Women's Health.* 2011;7:591-8.

201. Bonnet M, Basso O. Prohemostatic interventions in obstetric hemorrhage. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:259-64.
202. Almadi M, Ghali P, Constantin A, Galipeau J, Szilagyi A. Recurrent obscure gastrointestinal bleeding: dilemmas and success with pharmacological therapies. Case series and review. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:625-31.
203. Gluud L, Klingenberg S, Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(1):CD006640.
204. Dunn C, Goa K. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57:1005-32.
205. Porte R, Leebeek F. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs*. 2002;62:2193-211.
206. Illanes S, Zhou W, Schwarting S, Heiland S, Veltkamp R. Comparative effectiveness of hemostatic therapy in experimental warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:191-5.
207. Breuer T, Martin K, Wilhelm M, Wiesner G, Schreiber C, Hess J, et al. The blood sparing effect and the safety of aprotinin compared to tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:167-71.
208. Jiménez J, Iribarren J, Brouard M, Hernández D, Palmero S, Jiménez A, et al. Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial [Research article]. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:138.
209. Gurusamy K, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs A, Davidson B. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD009052.
210. Molenaar I, Warnaar N, Groen H, Ten Vergert E, Slooff M, Porte R. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transpl*. 2007;7:185-94.
211. Wu C, Ho W, Cheng S, Yeh D, Wen M, Liu T, et al. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a "blood transfusion"-free hepatectomy. *Ann Surg*. 2006;243:173-80.

212. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine*. 2008;33:2577-80.
213. Farrokhi M, Kazemi A, Eftekharian H, Akbari K. Efficacy of prophylactic low dose of tranexamic acid in spinal fixation surgery: a randomized clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23:290-6.
214. Grant J, Howard J, Luntley J, Harder J, Aleissa S, Parsons D. Perioperative blood transfusion requirements in pediatric scoliosis surgery: the efficacy of tranexamic acid. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:300-4.
215. Sethna N, Zurakowski D, Brustowicz R, Bacsik J, Sullivan L, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anesthesiology*. 2005;102:727-32.
216. Bednar D, Bednar V, Chaudhary A, Farrokhyar F. Tranexamic acid for hemostasis in the surgical treatment of metastatic tumors of the spine. *Spine*. 2006;31:954-7.
217. Caglar G, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137:227-31.
218. Celebi N, Celebioglu B, Selcuk M, Canbay O, Karagoz A, Aypar U. The role of antifibrinolytic agents in gynecologic cancer surgery. *Saudi Med J*. 2006;27:637-41.
219. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi G, et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomized, placebo controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d5701.
220. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;64:955-8.
221. Choi W, Irwin M, Samman N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:125-33.
222. Bharath K, Bhagat H, Mohindra S. Use of tranexamic acid as a rescue measure to achieve hemostasis after massive blood loss in a pediatric neurosurgical patient. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23:376-7.

223. Durán de la Fuente P, García-Fernández J, Pérez-López C, Carceller F, Gilsanz Rodríguez F. Usefulness of tranexamic acid in cranial remodeling surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2003;50:388-94.
224. Goobie S, Meier P, Pereira L, McGowan F, Prescilla R, Scharp L, et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostosis surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology.* 2011;114:862-71.
225. Holcomb J. Tranexamic acid in elective craniostosis surgery: it works, but how? *Anesthesiology.* 2011;114:737-8.
226. Maugans T, Martin D, Taylor J, Salisbury S, Istaphanous G. Comparative analysis of tranexamic acid use in minimally invasive versus open craniostosis procedures. *J Craniofac Surg.* 2011;22:1772-8.
227. Maniar R, Kumar G, Singhi T, Nayak R, Maniar P. Most Effective Regimen of Tranexamic Acid in Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study in 240 Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Mar 15. [Epub ahead of print].
228. Schouten E, Van de Pol A, Schouten A, Turner N, Jansen N, Bollen C. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:182-90.
229. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23-32.
230. Arango M. Aleatorización clínica de un antifibrinolítico en la hemorragia significativa. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2005;52:585-6.
231. Tang Y, Chapman T, Brooks P. Use of tranexamic acid to reduce bleeding in burns surgery *J Plast Reconst & Aesthetic Surg.* 2012 May;65:684-6. Epub 2011 Oct 7.
232. Horrow J, Van Riper D, Strong M, Grunewald K, Parmet J. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology.* 1995;82:383-92.
233. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:148-54.

234. Fraser I, Poret R, Kouides P, Lukes A. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents. Part 1: in major surgery. *Drug Saf.* 2008;31:217-30.
235. Lucas N, Delaval Y, Menestret P, Delaval P. A case of anaphylactic shock with tranexamic acid. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:607-9.
236. Snir M, Axer-Siegel R, Buckman G, Yassur Y. Central venous stasis retinopathy following the use of tranexamic acid. *Retina.* 1990;10:181-4.
237. Cravens G, Brown M, Brown D, Wass T. Antifibrinolytic therapy use to mitigate blood loss during staged complex major spine surgery: postoperative visual color changes after tranexamic acid administration. *Anesthesiology.* 2006;105:1274-6.
238. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, Stampf S, Lehane C, Wiesenack C, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:114-21.
239. Manji R, Grocott H, Leake J, Ariano R, Manji J, Menkis A, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth.* 2012;59:6-13.
240. Rydin E, Lundberg P. Tranexamic acid and intracranial thrombosis. *Lancet.* 1976;2:49.
241. Taparia M, Cordingley F, Leahy M. Pulmonary embolism associated with tranexamic acid in acquired haemophilia. *Eur J Haematol.* 2002;68:307-9.
242. Woo K, Tse L, Woo J, Vallance-Owen J. Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract.* 1989;43:465-6.
243. McCormack P. Tranexamic Acid: A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;5:585-617.
244. Friederich P, Henny C, Messelink E, Geerdink M, T K, Kurth K, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2003;361:201-5.
245. Ranucci M, Isgro G, Soro G, Conti D, De Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII in major surgical procedures. Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Arch Surg.* 2008;143:296-304.

246. Flynn J, Pajoumand M, Camp PJ, Jahania M, Ramaiah C, Akers W. Recombinant factor VIIa for refractory bleeding following orthotopic heart transplantation. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1639-42.
247. Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2005;94:592-5.
248. Morante L, Guasch E, Palacio F, Gilsanz F. Activated recombinant factor VII to reverse oral anticoagulants for emergent cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2006;102:1902-3.
249. Mayer S, Brun N, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer M, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358:2127-37.
250. Hauser C, Boffard K, Dutton R, Bernard G, Croce M, Holcomb J, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma.* 2010;69:489-500.
251. Bianchi A, Jackson D, Maitz P, Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with recombinant factor VIIa in a patient with extensive burns. *Thromb Haemost.* 2004;91:203-4.
252. Johansson P, Eriksen K, Alsbjörn B. Rescue treatment with recombinant factor VIIa is effective in patients with life-threatening bleedings secondary to major wound excision: a report of four cases. *J Trauma.* 2006;61:1016-8.
253. Johansson P, Eriksen K, Nielsen S, Rojkjaer R, Alsbjörn B. Recombinant FVIIa decreases perioperative blood transfusion requirements in burn patients undergoing excision and skin grafting-Results of a single center pilot study. *Burns.* 2007;33:435-40.
254. Careless P, Anthony D, Henry D. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. *Br J Surg.* 2002;89:695-703.
255. Sensar P. Riesgo de embolia gaseosa con Tissucol. 2011; Available from: (<https://http://www.sensar.org/2011/01/riesgo-de-embolia-gaseosa-con-tissucol-duo/>).
256. Nervi C, Gamelli R, Greenhalgh D, Luterman A, Hansbrough J, Achauer B, et al. A multicenter clinical trial to evaluate the topical hemostatic efficacy of fibrin sealant in burn patients. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22:99-103.

257. Mittermayr R, Wassermann E, Thurnher M, Simunek M, Redl H. Skin graft fixation by slow clotting fibrin sealant applied as a thin layer. *Burns*. 2006;32:305-11.
258. Genahr A, McLuckie A. Transpulmonary thermodilution in the critically ill. *Brit J Int Care*. 2004;32:6-10.
259. Comité de Transfusión del Hospital Universitario de La Paz. Guía de Transfusión de Hemoderivados y Alternativas a la Transfusión. Madrid [updated 2010; cited feb 2012]; Available from: <http://www.hulp.insalud.es>.
260. Bourke D, Smith T. Estimating allowable hemodilution. *Anesthesiology*. 1974;41:60-612.
261. Judkins J. Anesthesia. In: Settle J, editor. *Principles and Practice of Burns Management*. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 314.
262. Gross J. Estimating allowable blood loss: correcting for dilution. *Anesthesiology*. 1983;58:277-80.
263. Steadman P, Pegg S. A quantitative assessment of blood loss in burn wound excision and grafting. *Burns*. 1992;18:490-1.
264. Jie X, Qingyan M, Zheng W. Comparable results between standardization methods and regression analysis in predicting mortality rate among samples with burns. *Burns*. 2003;29:247-55.
265. Peck M. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*. 2011;37:1087-100.
266. Wibbenmeyer L, Amelon M, Morgan L, Robinson B, Chang P, Lewis R, et al. Predicting survival in an elderly burn patient population. *Burns*. 2001;27:583-90.
267. Curinga G, Jain A, Feldman M, Prosciak M, B P, Milner S. Red blood cell transfusion following burn. *Burns*. 2011;37:742-52.
268. Palmieri T, Sen S, Falwell K, Greenhalgh D. Blood product transfusion: does location make a difference? *J Burn Care Res*. 2011;32:61-5.
269. Shupp J, Oetgen W, Jaskille A, Pezzullo J, Oetgen W, Jaskille A, et al. Epidemiology of bloodstream infections in burn-injured patients: a review of the National Burn Repository. *J Burn Care Res*. 2010;31:521-8.

270. Sheridan R, Tompkins R. Etiology and prevention of multisystem organ failure. In: Herndon D, editor. *Total Burn Care*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co; 2007. p. 434-45.
271. Pannucci C, Osborne N, Wahl W. Venous thromboembolism in thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository. *J Burn Care Res*. 2011;32:6-12.
272. Posluszny J, Conrad P, Halerz M, Shankar R, Gamelli R. Classifying transfusions related to the anemia of critical illness in burn patients. *J Trauma*. 2011;71:26-31.
273. Janezic T, Prezelj B, Brcic A, Arnez Z, Zalatelj-Kragelj L. Intraoperative blood loss after tangential excision of burn wounds treated by subeschar infiltration of epinephrine. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1997;31:245-50.
274. Rosenberg J, Zawacki B. Reduction of blood loss using tourniquets and "compression" dressings in excising limb burns. *J Trauma*. 1986;26:47-50.
275. Robertson R, Bond P, Wallace B, Shewmake K, Cone J. The tumescent technique to significantly reduce blood loss during burn surgery. *Burns*. 2001;27:835-8.
276. Kahalley L, Dimick A, Gillespie R. Methods to diminish intraoperative blood loss. *J Burn Care Rehabil*. 1991;12:160-1.
277. Brohi K, Cohen M, Ganter M, Schultz M, Levi M, Mackersie R, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*. 2008;64:1211-7.
278. Borgman M, Spinella P, Holcomb J, Blackbourne L, Wade C, Lefering R, et al. The effect of FFP: RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sang*. 2011;101:44-54.
279. Harrigan C, Lucas C, Ledgerwood A, Walz D, Mammen E. Serial changes in primary hemostasis after massive transfusion. *Surgery*. 1985;98:836-44.
280. MacLennan S, Williamson L. Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma*. 2006;60:S46-50.
281. Stanworth S, Hyde C, Murphy M. Evidence for indications of fresh frozen plasma. *Transfus Clin Biol*. 2007;14:551-6.

282. Borgman M, Spinella P, Perkins J, Grathwohl K, Repine T, Beekley A. The ratio of blood transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63:805-13.
283. Kashuk J, Moore E, Johnson J, Haenel J, Wilson M, Moore J, et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma: packed red blood cells the answer? *J Trauma*. 2008;65:261-70.
284. Roback J, Caldwell S, Carson J. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010;50:1227-39.
285. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2012 Jan 18; [Epub ahead of print].
286. Spahn D, Cerny V, Coats T, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care*. 2007;11:R17.
287. Hart D, Wolf S, Beauford R, Lal S, Chinkes D, Herndon D. Determinants of blood loss during primary burn excision. *Surgery*. 2001;130:396-402.
288. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60:1228-36.
289. Loebel E, Marvin J, Curreri W, Baxter C. Erythrocyte survival following thermal injury. *J Surg Res*. 1974;16:96-101.
290. Graves T, Cioffi W, Mason AJ, McManus W, Pruitt BJ. Relationship of transfusion and infection in a burn population. *J Trauma*. 1989;29:948-52.
291. Vasko S, Burdge J, Ruberg R, Verghese A. Evaluation of erythropoietin levels in the anemia of thermal injury. *J Burn Care Rehabil*. 1991;12:437-41.
292. Alter H, Klein H. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008;112:2617-26.
293. FDA. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: annual summary of fiscal year 2008. [Updated 2008]; Available from:
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm113649.htm>.

294. Napolitano L, Kurek S, Luchette F, Corwin H, Barie P, Tisherman S, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med.* 2009;37:3124-57.
295. Lawson J, Murphy M. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Sem Hematol.* 2004;41:55-64.
296. García-Frade L, García-Avello A. Alteraciones de la hemostasia en pacientes quemados. In: Llorente J, Esteban A, editors. *Cuidados intensivos del paciente quemado.* Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1998. p. 391-401.
297. Branski L, Mittermayr R, Herndon D, Jeschke M, Hofmann M, Masters O, et al. Fibrin sealant improves graft adherence in a porcine full-thickness burn wound model. *Burns.* 2011;37:1360-6.
298. Brecher M, Monk T, Goodnough L. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion.* 1997;37:1070-4.
299. Meunier A, Petersson A, Good L, Berlin G. Validation of a haemoglobin dilution method for estimation of blood loss. *Vox Sanguinis.* 2008;95:120-4.
300. Valeri C, Dennis R, Ragno G, Macgregor H, Menzoian J, Khuri S. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion.* 2006;46:365-71.
301. Toledo P, Eosakul S, Goetz K, Wong C, Grobman W. Decay in blood loss estimation skills after web-based didactic training. *Simul Healthc.* 2012;7:18-21.
302. Adler Ma S, Brindle W, Burton G, Gallacher S, Hong F, Manelius I, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:26-35.
303. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason J. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:1577-85.
304. Peitsidis P, Kadir R. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:503-16. Epub 2011 Feb 4.
305. Ker K, Kiriya J, Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. *BMC Emerg Med.* 2012;12:3.

ANEXOS

ANEXO 1: CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS.



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a ANA DOMÍNGUEZ RUIZ-HUERTA
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y
REANIMACIÓN
4^a PLANTA HOSPITAL MATERNAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
P^o DE LA CASTELLANA 261
28046- MADRID

Fecha: 28 de febrero de 2012

REFERENCIA: ESTUDIO ACIDO TRANEXÁMICO

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio retrospectivo sobre requerimientos transfusionales en cirugía precoz del paciente quemado crítico: efecto del ácido tranexámico", con código ADR-TRA-2012-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS

SALIDA
N. de Registro: 7306 / RG 12841
Fecha: 01/03/2012 09:14:53

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ANA DOMÍNGUEZ RUIZ-HUERTA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **28 de febrero de 2012**, por **D^a ANA DOMÍNGUEZ RUIZ-HUERTA**, para la clasificación del estudio titulado **“Estudio retrospectivo sobre requerimientos transfusionales en cirugía precoz del paciente quemado crítico: efecto del ácido tranexámico”**, con código **ADR-TRA-2012-01**, y cuyo promotor es **D^a ANA DOMÍNGUEZ RUIZ-HUERTA**, se emite resolución.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a ANA DOMÍNGUEZ RUIZ-HUERTA
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA Y
REANIMACIÓN
4^a PLANTA HOSPITAL MATERNAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
P^o DE LA CASTELLANA 261
28046- MADRID

Fecha: 28 de febrero de 2012

REFERENCIA: ESTUDIO ACIDO TRANEXÁMICO

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio retrospectivo sobre requerimientos transfusionales en cirugía precoz del paciente quemado crítico: efecto del ácido tranexámico", con código ADR-TRA-2012-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 7306 / RG 12841
Fecha: 01/03/2012 09:14:53

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

2. QUIRÓFANO:

Desbridamiento primario: fecha hora

TRANEXÁMICO: SÍ NO Dosis total

Anestesia:

- Vía aérea: Monitorización: Fármacos:
- Hemodinámicamente estable/inestable: DVA:
- Temperatura: preoperatoria postoperatoria
- Medidas de calentamiento: calentador infrarrojos.

Cirugía:

- Desbridamiento: laminar fascial
- Zonas desbridadas: (localización y % SC)

- Medidas evitar pérdida sanguínea:

Compresas + adrenalina Manguito isquemia Tissucol (2/5cc)

- Cobertura Biobrane Injerto cutáneo
- Zonas dadoras:
- Tiempo quirúrgico:

Estimación pérdidas sanguíneas:

Sueroterapia: Tipo volumen

Transfusión intraoperatoria: Producto nº unidades motivo

3. 24 HORAS:

- Protocolo sedación
- Protocolo HBPM
- Datos analíticos:

	PREOPERATORIO	4hr	12hr	24hr
Hto				
Hb				
Leucos (N%)				
Plaquetas				
APTT				
TP				
Glucosa				
Lactato				
PCR				

- Transfusión:

		EPISODIO 1	EPISODIO 2	EPISODIO 3	EPISODIO 4
DATOS PRETRANSFUSIONAL	<ul style="list-style-type: none"> • FC • TAS/TAD • Diuresis (última hora) • Hto • Hb • pH 				
TRANSFUSIÓN					
<ul style="list-style-type: none"> • Fecha (hora) • Número de unidades 					
MOTIVO					
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangrado activo (localización) 2. Inestabilidad HD (acidosis, hipoTA, DVA...) 3. Angina/dolor torácico 4. Dificultad respiratoria 5. AP de coronaria 6. Criterio analítico (Hto/Hb) 7. Otros 					

4. ALTA:

Fecha:

- Viabilidad de los injertos a los 7 días (sólo los primeros):
- Estancia total en UCI
- Localización actual: UCI planta domicilio (fecha alta) exitus
- Intervenciones quirúrgicas: Fecha Desbridamiento

- Complicaciones asociadas al uso de TXA:

- Morbilidad:(INCLUYE→infección de la herida Qx, neumonía, sepsis, daño pulmonar agudo, fallo renal, inestabilidad HD, fallo multiorgánico...)
 episodio fecha resolución

- Transfusión total:

Número total de CH

Otros hemoderivados

Factores coagulación, fibrinógeno.