

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA



TESIS DOCTORAL
COAGULOPATÍA TEMPRANA DEL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO

Presentada por:
Itziar Pozuelo Echegaray

Dirigida por:
Manuel Quintana Díaz
Manuel Sánchez Sánchez

Madrid, 2017

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

COAGULOPATÍA TEMPRANA DEL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO

Itziar Pozuelo Echegaray

Dirigida por:

Manuel Quintana Díaz

Manuel Sánchez Sánchez

Madrid, 2017

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que han sido y son mi ejemplo a seguir en la vida, y me han ayudado incondicionalmente en todos los pasos que he dado.

A mis hermanas, que me han enseñado que la ilusión y el esfuerzo son la única herramienta para alcanzar un objetivo.

A mi amiga Erika Goyarrola, Doctora en Historia del Arte, porque dio cuerda al motor cuando hizo falta. Y a mi amigo Nicolas Medrano, siempre dispuesto a solucionarme la vida.

A mis directores, Manolo Quintana y Manolo Sánchez, por asesorarme y ayudarme por muy cortos que fueran los plazos.

Y por último, al servicio de Medicina Intensiva del Hospital La Paz-Carlos III, mi raíz, dónde he tenido la suerte de aprender de la mano de grandes profesionales a los que siempre estaré agradecida, que me acompañaron en largas tardes de recogida de datos y largas guardias siempre con buena cara y ganas de enseñar.

RESUMEN

El paciente quemado crítico, cuyo perfil hemostático predominante es el de la hipercoagulabilidad, puede desarrollar en un porcentaje no desdeñable, coagulopatía. Son pocos estudios los que han descrito esta entidad, que parece estar ligada a pacientes graves con superficie corporal quemada (SCQ) alta y se asocia con mayor tasa de transfusión de productos sanguíneos y mortalidad. Las incidencias descritas varían desde el 0% al 50.4% con gran heterogeneidad entre las definiciones utilizadas en cada trabajo, lo que hace que sean poco comparables entre sí. El objetivo del siguientes estudio es el de encontrar la definición que mejor selecciones a estos pacientes y definir su incidencia durante las primeras 72 horas de resucitación, además de sus factores de riesgo y morbimortalidad asociada. Para ello se diseñó un estudio retrospectivo en el que se analizaron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Quemados del Hospital Universitario La Paz-Carlos III con $SCQ \geq 20\%$. Se compararon dos umbrales analíticos para la definición de la patología, $INR \geq 1.2$ o ratio de tromboplastina parcial activada (rTTPA) ≥ 1.5 e $INR \geq 1.5$ o $rTTPA \geq 1.5$, considerándose sus diferencias en cuanto a necesidad de transfusión y estancia en UCI. De las dos definiciones, la segunda resultó ser la que mejor definía la coagulopatía desde el punto de vista práctico por asociar mayor necesidad de componentes sanguíneos así como mayor estancia en UCI, por lo que se utilizó para definir la incidencia, los factores de riesgo y la comorbilidad asociada. Se encontró una incidencia del 41.94% de coagulopatía en la muestra estudiada. La SCQ y la práctica de escarofasciotomías resultaron ser factores de riesgo para el desarrollo de la misma, y se describió una tendencia no significativa con el síndrome de inhalación. La presencia de coagulopatía se relacionó con un aumento del tiempo de estancia en UCI y en la utilización de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado. No se pudo demostrar que la presencia de coagulopatía se asocie con la mortalidad hospitalaria aunque se vio una tendencia no significativa en los primeros 30 días de ingreso.

ABSTRACT

A hipercoagulability profile is seen in critically burned patients, but a number of them will develop coagulopathy. There are only few studies which had described this pathology and it seems to be related to the most severe burn patients, those with larger total body surface area (TBSA), major needs for transfusion of blood products and increased mortality.

Previously described incidences varies from 0% to 50.4% with a big heterogeneity between the definitions used in each case, what makes them very difficult to compare with each other.

The objective of this work was to select the best definition or diagnostic criteria of coagulopathy and describe the incidence within the first 72 hours of resuscitation. Also to define the risk factors and associated morbidity and mortality. This is a retrospective study, data was collected from all burn patients with TBSA $\geq 20\%$ admitted to the Burn Unit of Hospital La Paz-Carlos III in Madrid from January 2007 to December 2014.

Two diagnostic criteria were compared, INR ≥ 1.2 or ratio of activated partial thromboplastin time (rAPTT) ≥ 1.5 and INR ≥ 1.5 or rAPTT ≥ 1.5 , looking for the differences in the transfusion rate and length of stay (LOS) in ICU. The second one seemed to be the one that better correlates with the previous parameters so, the clinically most useful definition of coagulopathy. Using this criteria, there was an incidence of 41.94% of coagulopathy, TBSA and the practice of scarofasciotomy were both risk factors, and a non significant tendency was seen in the case of the inhalation syndrome. Coagulopathy was related to longer LOS in ICU and blood product administration, red blood cells (RBC), platelets and fresh frozen plasma (FFP). The association with in-hospital mortality was not demonstrated but there was a non significant tendency in the first 30 days of admission.

ÍNDICE GENERAL

	Página
1. Resumen	
2. Abstract	
3. Índice general	7
4. Índice de tablas y figuras	8
5. Clave de abreviaturas	10
6. Introducción	12
6.1. Coagulopatía del paciente traumático	17
6.2. Coagulopatía del paciente quemado	19
7. Hipótesis	25
8. Objetivos	26
9. Pacientes y métodos	27
10. Resultados	30
10.1. Datos demográficos	30
10.2. Descripción de la quemadura	33
10.3. Evolución en UCI	35
10.4. Incidencia de coagulopatía	38
10.5. Factores de riesgo de coagulopatía	41
10.6. Mortalidad asociada a la coagulopatía	46
11. Discusión	48
12. Limitaciones	57
13. Conclusiones	58
14. Bibliografía	59

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1. Comorbilidad	31
Tabla 2. Gravedad de la quemadura por ABSI y SCQ	33
Tabla 3. Localización anatómica de la quemadura	34
Tabla 4. Profundidad de la quemadura	34
Tabla 5. Días de estancia en UCI y días de ventilación mecánica	35
Tabla 6. Analíticas los días 1, 2 y 3	36
Tabla 7. Frecuencia de coagulopatía v_1	39
Tabla 8. Frecuencia de coagulopatía v_2	39
Tabla 9. Unidades de hemoderivados transfundidos en función de la presencia de coagulopatía v_1	40
Tabla 10. Días de estancia en UCI en función de la presencia de coagulopatía v_1	40
Tabla 11. Unidades de hemoderivados transfundidos en función de la presencia de coagulopatía v_2	41
Tabla 12. Días de estancia en UCI en función de la presencia de coagulopatía v_2	41
Tabla 13. Frecuencia de coagulopatía en función de sexo y comorbilidad y edad media según la presencia de coagulopatía	42
Tabla 14. Frecuencia de coagulopatía en función del origen del paciente	42
Tabla 15. Análisis de factores de riesgo de coagulopatía	43
Tabla 16. Presencia de coagulopatía en relación el síndrome de inhalación	44
Tabla 17. Análisis multivariante de factores de riesgo	44
Figura 1. Distribución por sexo	30
Figura 2. Distribución por edad	30
Figura 3. Comorbilidad	31
Figura 4. Origen de los pacientes	31

Figura 5. Origen de ambiente laboral	32
Figura 6. Politraumatismo asociado	32
Figura 7. Ambiente de la quemadura	32
Figura 8. Mecanismo de la quemadura	33
Figura 9. Localización anatómica de la quemadura	34
Figura 10. Frecuencia de realización de escarofasciotomías	35
Figura 11. Días de ventilación mecánica	35
Figura 12. Días de estancia en UCI	35
Figura 13a. Creatinina días 1, 2 y 3	37
Figura 13b. Bilirrubina días 1, 2 y 3	37
Figura 13c. Creatin kinasa días 1, 2 y 3	37
Figura 13d. Hemoglobina días 1, 2 y 3	37
Figura 13e. Hematocrito días 1, 2 y 3	37
Figura 13f. Leucocitos días 1, 2 y 3	37
Figura 13g. Plaquetas días 1, 2 y 3	37
Figura 13h. INR días 1, 2 y 3	37
Figura 14. rTTPA días 1, 2 y 3	38
Figura 15. Fibrinógeno días 1, 2 y 3	38
Figura 16. Frecuencia de coagulopatía v_1	39
Figura 17. Frecuencia de coagulopatía v_2	39
Figura 18. Curva ROC para la definición de coagulopatía v_1	45
Figura 19. Curva de supervivencia en UCI	46
Figura 20. Curva de supervivencia en UCI en relación a la presencia de coagulopatía o no	47

CLAVE DE ABREVIATURAS

ABA: *American Burn Association.*

ABSI: *Abreviatte Burn Severity Index.*

APACHE: *Acute physiology and chronic health evaluation scoring system.*

CID: coagulación intravascular diseminada.

CK: creatin kinasa.

DP: dérmico-profunda.

DS: dérmico-superficial.

DT: desviación típica.

EBA: *European Burns Association.*

EP: epidérmica.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FFP: *fresh frozen plasma.*

F1.2: fragmento 1+2 de protrombina.

Hb: hemoglobina.

HTA: hipertensión arterial.

IC: intervalo de confianza.

ICC: índice intercuartílico.

INR: *International Normalized Ratio.*

Máx: valor máximo del rango.

Mín: valor mínimo del rango.

MMII: miembros inferiores.

MMSS: miembros superiores.

N: tamaño muestral.

LOS: *length of stay.*

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1.

PAP: complejo plasmina- α 2antiplasmina.

PDF: productos de degradación del fibrinógeno.

PFC: plasma fresco congelado.

p25: percentil 25.
p50: percentil 50.
p75: percentil 75.
rAPTT: *ratio of activated partial thromboplastin time.*
RBC: *red blood cells.*
RIQ: rango intercuartílico.
ROC: *Receiver Operating Characteristic.*
rTTPA: ratio de tiempo de tromboplastina parcial activada.
SAPS: *Simplified Acute Physiology Score.*
SCQ: superficie corporal quemada.
SD: subdérmica.
SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.
TAT: complejo trombina-antitrombina.
TBSA: *total body surface area.*
TEP: tromboembolismo pulmonar.
TP: tiempo de protrombina.
t-PA: activador tisular del plasminógeno.
TRALI: *transfusion related acute lung injury.*
TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.
TVE: test viscoelásticos.
TVP: trombosis venosa profunda.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

INTRODUCCIÓN

La patología traumática representa una de las principales causas de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En Europa, cada año, 250.000 personas resultan gravemente heridas en accidentes, lo que produce 35.000 muertes prematuras anuales, concentradas en la franja etaria de los 15 a los 25 años y que representa el 7% de todas las causas de muerte. En España se producen casi 3000 traumatismo graves por millón de habitantes/año, y 10.343 muertes al año por accidentes (1).

Después de los programas de prevención, la atención al trauma grave es el siguiente escalón en importancia, para reducir la mortalidad evitable en este sector de la población. Comenzando por la atención extra-hospitalaria, el paciente traumático deberá recibir una serie de cuidados encaminados a asegurar la supervivencia en las primeras horas así como disminuir la morbimortalidad posterior. De las estrategias llevadas a cabo en los primeros minutos y horas de atención, dependerá la resolución final del cuadro, no sólo en cuanto a supervivencia sino a las complicaciones derivadas que se desarrollarán durante su estancia en UCI. Una movilización sin una adecuada estabilización cervical temprana puede acarrear una lesión medular con para o tetraplejia en un paciente en el que se haya hecho una adecuada reanimación. Para mejorar ambos aspectos, supervivencia y funcionalidad, la atención al paciente politraumatizado se ha protocolizado, incluyendo la estabilización hemodinámica, respiratoria, neurológica y ortopédica, de acuerdo a su nivel de prioridad, tanto a nivel extra-hospitalario como hospitalario (2,3). Además, para mejorar la asistencia a este tipo de pacientes, se tiende a centralizar el traslado a aquellos hospitales preparados para una atención integral, con capacidad para tratar todas las lesiones y complicaciones que puedan ocurrir. Se requiere inicialmente un servicio de Urgencias en el que los equipos de emergencias realizan la transferencia del paciente a un equipo multidisciplinar encabezado, normalmente, por uno o varios intensivistas. El médico responsable coordinará la estabilización inicial y secundaria, la aplicación de tratamientos agudos incluidas las transfusiones, la

realización de pruebas diagnósticas, y la actuación por parte de otros equipos como Cirugía, Radiología, etc... Una vez en la UCI, este paciente precisa de un equipo de trabajo especializado compuesto por médicos y enfermeras, encargados de aplicar los tratamientos definitivos y realizar una reevaluación continuada. Son pacientes que suponen una gran carga de trabajo por lo que se requiere un alto nivel de formación así como un enfoque multidisciplinar. La centralización de la atención en centros de Trauma ha mejorado la implementación de infraestructuras y personal especializado en dichas unidades y así, aumentado la supervivencia de los pacientes tratados.

El paciente quemado representa una proporción de estos pacientes con su propia demografía. En Estados Unidos se atienden anualmente a 486.000 quemados de los cuales 40.000 precisan hospitalización y se producen 3275 muertes al año (4). En España 300 de cada 100.000 habitantes al año sufren algún tipo de quemadura por la que precisan atención médica. De ellos, 14 de cada 100.000 habitantes requieren ingreso hospitalario.

El mecanismo lesional es diverso, predominando la llama en la población adulta y la escaldadura en la población pediátrica.

La primera aproximación al paciente quemado pasa por la descripción de la quemadura en cuanto a profundidad y extensión (5). La profundidad de la quemadura se clasifica en 4 categorías:

1. Epidérmica: la piel está eritematosa pero intacta, se produce dolor y edema en la zona. Normalmente no se contempla en el cálculo de la superficie corporal quemada (SCQ) por ser de poca gravedad, cura espontáneamente sin complicaciones en 3 a 5 días y no queda cicatriz. El mejor ejemplo es la quemadura solar.
2. Dérmico-superficial: afecta a la epidermis y parte de la dermis papilar. Producen eritema y flictenas y son intensamente dolorosas. Epitelizan en 7 a 14 días y son frecuentes las producidas por escaldadura con agua hirviendo.
3. Dérmico-profunda: afecta a la epidermis y la dermis papilar completa por debajo de la dermis reticular. Presentan un punteado rojo sobre

fondo blanquecino no muy doloroso. Precisa tratamiento quirúrgico para la reepitelización y se producen frecuentemente por llama.

4. Subdérmica: afecta a todas las capas de la piel y al tejido subcutáneo, dañando nervios, fascia y musculo. Se trata de una zona desvitalizada y sin sensibilidad al dolor con alto riesgo de infección profunda por lo que siempre precisa tratamiento quirúrgico. Se pueden ver en la zona de entrada de las quemaduras eléctricas de alta tensión y en las producidas por llama.

Para calcular la extensión de la quemadura o SCQ existen varias fórmulas (6), algunas de las más utilizadas son la “regla del 9 de Wallace” en la que la superficie corporal se divide en zonas que representan el 9% de superficie corporal total cada una y la de Lund-Browder o de la “palma de la mano” en la que el área estimada de la palma y dedos de la mano del paciente equivalen al 1% de su superficie corporal total, esta última es más precisa para superficies quemadas <15%.

Estos dos datos definen la quemadura, pero para la valoración del paciente quemado hacen falta otras consideraciones que determinan su gravedad. Para ello existen varias escalas de gravedad de aplicación al paciente quemado, la más comúnmente utilizada por ser una escala fácil de calcular, es el índice de gravedad de la quemadura o ABSI (*Abreviatte Burn Severity Index*), en el que se combinan 5 elementos para dar una puntuación: sexo, edad, SCQ, presencia de quemaduras subdérmicas y síndrome de inhalación y/o traumatismo asociado. Se considera quemado crítico a aquel con una puntuación mayor a 7 puntos, y la puntuación se correlaciona con la mortalidad de forma que se podría considerar la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes con puntuaciones por encima de 12 puntos por el mal pronóstico que asocian (7,8).

Otros índices son el índice de Baux, que combina edad y SCQ y tiene un alto valor predictivo positivo para mortalidad (9) y el SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*) II que se creó para la evaluación del paciente crítico en general y ha sido validada para población quemada (10).

Los criterios de ingreso en una Unidad de Quemados Críticos recomendado por la *European Burns Association* (EBA) y que se aplican en España son los siguientes (11):

- Presentar quemaduras, al menos, dérmico superficiales de extensión mayor al 20% de superficie corporal a cualquier edad o >10% de SCQ en edades extremas.
- Quemaduras químicas.
- Quemaduras eléctricas.
- Quemaduras en localizaciones especiales: genitales, cara y cuello, manos y grandes articulaciones. Y quemaduras circunferenciales.
- Lesiones asociadas graves (síndrome de inhalación, traumatismos, etc.).
- Quemaduras en pacientes de alto riesgo (antecedentes personales importantes sobre todo si asocian inmunosupresión).

Tanto la ABA (*American Burn Association*) como la EBA (*European Burns Association*) han establecido los criterios para el funcionamiento de una Unidad de Quemados Críticos: no debe tener menos de 10 camas, debe tener una media de 75-100 ingresos anuales durante al menos 3 años, debe mantener una media diaria de 3 pacientes ingresados y se deberían realizar al menos 50 cirugías al año. En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, establece para una unidad de referencia de Quemados Críticos los siguientes requisitos de actividad asistencial: que la unidad tenga una media de 100 ingresos al año durante 3 años, que atienda 500 urgencias por quemaduras al año y entre 70 y 100 cirugías de quemaduras agudas por año (12).

El conocimiento sobre la fisiopatología de la quemadura y la respuesta orgánica a la misma han permitido conocer las necesidades concretas de este tipo de paciente en las primeras horas tras la agresión, momento de máxima importancia para el paciente traumático y en particular para el quemado. La destrucción de la barrera cutánea y la respuesta inflamatoria sistémica secundaria se siguen de un aumento de la permeabilidad, pérdida de proteínas con disminución de la presión oncótica, desarrollo de edema intersticial generalizado y del shock hipovolémico primordial en esta fase temprana. La resucitación con volumen en

esta etapa es el tratamiento fundamental que ha demostrado disminuir la mortalidad en esta población y se basa en la administración de líquidos de reposición en base al cálculo de las necesidades que dependen de la superficie corporal quemada. Existen varias fórmulas para realizar el cálculo de las necesidades de las primeras 24 horas y ninguna ha demostrado ser mejor que otra, la más ampliamente utilizada es la Fórmula de Parkland ($\% \text{ SCQ} \times \text{peso en kg} \times 4\text{ml}$) cuyo resultado se divide para infundir el 50% del volumen en las primeras 8 horas y el resto en las siguientes 16 horas. El objetivo de la resucitación es conseguir un gasto urinario $\geq 0.5 \text{ ml/kg/min}$ y algunos estudios avalan la utilidad de la monitorización hemodinámica y las medidas de termodilución para guiar la resucitación con el objeto de no llegar a la sobrecarga de volumen que también tendría efectos deletéreos (13,14). Las guías europeas recomiendan realizar la resucitación inicial con Ringer Lactato y evitar la administración de coloides en las primeras 8 horas. Se recomienda el uso de soluciones balanceadas para evitar la sobrecarga de cloro, sin embargo, no hay estudios concluyentes que avalen el uso de una sola formulación por lo que la elección del líquido depende del centro.

Al igual que en el paciente traumático, existen guías de práctica clínica para el paciente quemado que recogen los protocolos de actuación particulares a esta población basados en la evidencia científica. En algunos aspectos, como es el de la tromboprolifaxis, no existen suficientes estudios para una recomendación generalizada, y en el caso de la transfusión, no se han realizado estudios específicos para quemados con suficiente fortaleza. En la práctica clínica, se extrapolan muchas de las conclusiones de los estudios en materia de transfusión en paciente crítico traumático a la población quemada puesto que tradicionalmente, en la categorización del paciente que ingresa en una UCI, se ha incluido al paciente quemado en el grupo de paciente traumatizado. Esto se debe a que comparten ciertas características de causalidad, fisiopatología, tratamiento y pronóstico. El mecanismo lesional en el paciente traumático así como el ambiente en el que ocurre el accidente determinan en gran parte su evolución, y de forma similar ocurre en el quemado crítico.

La hemorragia masiva y/o crítica es uno de los factores más importantes en cuanto a morbilidad asociada al paciente traumático, y su tratamiento precoz es, hoy en día, uno de los pilares fundamentales en la atención al trauma grave (15).

1. Coagulopatía del paciente traumático.

El trauma directo sobre estructuras vasculares y el sangrado difuso favorecido y perpetuado por una coagulopatía aguda, dan lugar a una anemia y exanguinación con pérdida de componentes sanguíneos y factores de coagulación que terminan de cerrar el círculo vicioso del sangrado crítico, facilitado por los componentes de la clásica triada de la muerte, hipotermia y acidosis. Los tipos de coagulopatía asociada a la hemorragia crítica se deben al consumo, pérdida y dilución de factores de coagulación y plaquetas, todo ello favorecido por los efectos deletéreos del tratamiento administrado así como de un posible tratamiento crónico del propio paciente. Sin embargo, hoy día ya sabemos que existe una coagulopatía intrínseca, determinada por otros factores, y que es temprana en la evolución del trauma (16).

Tras la agresión a los tejidos se produce una liberación al torrente sanguíneo de sustancias proinflamatorias y procoagulantes, ambos sistemas íntimamente relacionados (17). Se activa una respuesta inflamatoria local y sistémica, que de manera exagerada y junto a la hipoperfusión tisular y la disfunción endotelial secundaria a la propia agresión, perpetúan un estado inflamatorio y una disfunción hemostática en esta fase temprana hasta en un 30% de pacientes. Este grupo de pacientes cursan con disfunción plaquetaria e hipocoagulabilidad patente en la prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activada. Hay un incremento en la expresión de trombomodulina y niveles altos de proteína C activada así como una tendencia a la fibrinólisis con aumento de la actividad de t-PA, descenso de la de PAI-1 con aumento del D-dímero y el PDF y descenso del fibrinógeno. Se caracterizan por presentar un sangrado difuso y temprano que puede agravarse por la acidosis y la

hipotermia, condiciones que disminuyen la funcionalidad de las plaquetas y factores de coagulación, y aceleran el proceso de fibrinólisis (18,19). En una fase más tardía, el fenotipo puede cambiar a un patrón de hipercoagulabilidad, favorecida por el shock, que cursaría con aumento de los depósitos de fibrina, mayor inflamación y fallo orgánico, siendo la coagulación intravascular diseminada su caso extremo.

Varias hipótesis intentan explicar esta disfunción hemostática, en ellas juega un papel importante la vía de la proteína C, que se activa a través de su receptor endotelial, la trombomodulina y el complejo trombomodulina-trombina, e inhibe la coagulación mediante la inactivación de los factores Va y VIIIa (facilitado por la proteína S), además, inhibe a PAI-1, favoreciendo así la fibrinólisis. Otro factor clave es el fibrinógeno, que en la hemorragia de moderada a severa, es el primero de los factores de coagulación en alcanzar niveles críticos, comprometiendo así la fortaleza del coágulo incluso con un nivel de plaquetas cercanos a la normalidad (20,21). Además, la hipofibrinogenemia por si sola altera la función plaquetaria y aumenta la activación de la proteína C (22).

La coagulopatía temprana afecta a aproximadamente un 28% de pacientes traumáticos y se asocia con mayores necesidades transfusionales, incidencia de fracaso multiorgánico, tiempo de estancia en UCI y hospitalaria así como mortalidad (23,16). Es por esto que desde hace años se están realizando estudios para mejorar su diagnóstico y tratamiento precoz. El conocimiento más detallado de su fisiopatología ha permitido la incorporación de otro tipo de soportes hemostáticos al tratamiento para mejorar la supervivencia de estos pacientes. En 2010, Shakur et al. en el estudio CRASH-2 (24), demostraron que la administración precoz de ácido tranexámico en el paciente traumatológico sangrante mejora la supervivencia de estos. Otros estudios demostraron la hipofibrinogenemia en el trauma y el beneficio de la terapia temprana con concentrado de fibrinógeno (20). Sin embargo, la terapia transfusional sigue siendo, hoy en día, la base del tratamiento del sangrado crítico y la coagulopatía asociada, y sendos trabajos se han desarrollado en el ámbito de la transfusión masiva (25,26).

2. Coagulopatía del paciente quemado.

De forma similar al paciente traumático, el perfil hemostático del quemado es variable a lo largo de su evolución, clásicamente se ha definido como un paciente procoagulante, con mayor tendencia a la hipercoagulabilidad que sería el patrón más prevalente, siendo éste un tipo de paciente que “sangra poco y se transfunde poco” pues el paciente quemado raramente precisa transfusión masiva en la fase aguda.

A mayor extensión y profundidad de la quemadura, mayor daño endotelial y liberación de factor tisular, produciéndose una activación de la respuesta inflamatoria aguda y de los mediadores de la coagulación (27). Se trata de una respuesta fisiológica que ayuda a contener el daño a la zona agredida, es una respuesta innata que representa un mecanismo de defensa para prevenir el sangrado y la consecuente muerte. Las alteraciones del sistema de la coagulación del periodo temprano postquemadura son proporcionales a la gravedad de la misma, se hace más evidente en aquellos con SCQ mayor al 30% y se caracterizan por una activación de las vías procoagulantes y un cierto grado de activación de la fibrinolisis. A nivel analítico, existe una deficiencia de los anticoagulantes naturales: antitrombina, proteína C, proteína S y plasminógeno; Y aumento de factores de coagulación: fibrinógeno, FVII y FVIII y elementos que reflejan la producción de trombina como el fragmento 1.2 de la protrombina (F 1.2). Existe una activación de la fibrinólisis con niveles altos de t-PA, PDF y D-dímero pero con cifras altas de PAI-1, α 2 antiplasmina y complejo plasmina- α 2 antiplasmina (PAP). Esto, junto con cifras elevadas del complejo trombina-antitrombina (TAT) indican un equilibrio en la activación de la hemostasia y sus reguladores (28-37).

La activación controlada de la coagulación, como ya hemos mencionado, es un mecanismo de defensa natural, sin embargo, la activación incontrolada puede llevar a situaciones catastróficas. La extensión de la respuesta procoagulante con la formación de microtrombos generalizados en la anatomía, puede conducir a una hipoperfusión orgánica y la coagulación intravascular diseminada, de la que se han reportado casos hasta en un 30% de necropsias de pacientes quemados (38).

La CID es secundaria a una exposición masiva de factor tisular con una activación generalizada y exagerada de la coagulación en la que los sistemas de control no son capaces de finalizarla, hay un defecto de los anticoagulantes fisiológicos y la fibrinólisis por lo que se rompe la homeostasis de la coagulación favoreciendo la trombosis y más adelante, y en menor medida, el sangrado. Se comporta pues, como una coagulopatía de consumo de factores de coagulación y plaquetas con una depleción de las proteínas reguladoras, existe un déficit de antitrombina III y proteína C. Analíticamente hay una prolongación del tiempo de protrombina (TP), disminución del fibrinógeno con aumento de sus productos de degradación y trombopenia (39,40). Existe una trombosis generalizada con oclusión vascular de la microcirculación y disfunción orgánica, y en la fase de sangrado, se aprecia un sangrado difuso por sitios de venopunción, mucosas, a nivel pulmonar, gastrointestinal y a veces cerebral. Se asocia a situaciones de shock grave, entre ellos el quemado crítico, y evoluciona hacia el fallo multiorgánico con una alta mortalidad. En el quemado crítico se considera el estado de hipercoagulabilidad un factor clave en su desarrollo y su incidencia es muy variable según series, desde el 0.09% al 91.1% (30,34,41). Esta llamativa variabilidad probablemente tiene que ver con que los criterios diagnósticos nunca se han validado para el paciente quemado y su diagnóstico es difícil en esta población. En el estudio de Rizoli et al. (42), se vio la pobre correlación entre el diagnóstico clínico y anatomopatológico de CID en el trauma, poniéndose en duda si los criterios diagnósticos habituales son correctamente usados en esta población. Dados los resultados, es posible que este problema también exista en la población quemada.

Aunque hemos visto que la hipercoagulabilidad es un patrón común en el quemado y la CID una de las complicaciones más graves y que podría llevar a una situación de sangrado crítico, no todos los pacientes tienen este perfil. Al igual que en el trauma, hay factores que alteran la fisiología de la respuesta inflamatoria y de la coagulación, favoreciendo así la aparición de coagulopatía que puede ser de varios tipos, generalmente actuando de forma solapada.

Existe una coagulopatía basal que se debe a la pérdida directa de factores y plaquetas en el foco hemorrágico, su consumo, y el efecto de la hiperfibrinólisis en mayor o menor medida. En la coagulopatía de consumo, plaquetas y factores de coagulación se consumen en el foco hemorrágico, sea este único o múltiple. El consumo es mayor a la producción favoreciéndose un déficit temprano cuanto mayor sea la hemorragia. En el paciente traumático, el primero de los factores en llegar a niveles críticos es el factor I, el fibrinógeno (43), sin embargo, en el paciente quemado no se ha podido demostrar hasta ahora un descenso del mismo. El sangrado en el quemado crítico no suele estar presente a su ingreso en urgencias pero puede ser evidente a lo largo de las primeras 24-72 horas asociándose en muchas ocasiones a intervenciones tempranas como las escarotomías y/o fasciotomías.

La coagulopatía asociada es la que se favorece en presencia de factores como la hipotermia y la acidosis, frecuentemente presentes en el paciente traumático y en relación a situaciones especiales en el paciente quemado como es la hipotermia durante la cirugía. La hipotermia se ha relacionado con un deterioro de la respuesta inmune, alteración de la coagulación y el funcionamiento de las plaquetas y alteración en la homeostasis cerebral y cardíaca. En el paciente quemado, la hipotermia durante y después la cirugía, es un factor que afecta negativamente al pronóstico. Durante la intervención, la pérdida de barrera cutánea expuesta, la temperatura del quirófano, la infusión de líquidos, la alteración de la termorregulación inducida por la anestesia etc... influyen en la pérdida de temperatura, que es un factor condicionante del sangrado y la necesidad de transfusión intra y perioperatoria, estos efectos que se podrían evitar consiguiendo la normotermia pre e intraoperatoria (44) y lo que además, ayudaría a paliar el pico de recalentamiento postoperatorio.

Con los tratamientos administrados, favorecemos el desarrollo de una coagulopatía derivada. En el paciente quemado tiene especial interés la coagulopatía dilucional, pues la resucitación vigorosa con líquidos sigue siendo hoy en día la piedra angular del tratamiento agudo para combatir la hipovolemia protagonista en las primeras horas de la quemadura (45).

Los líquidos infundidos no solo diluyen los factores de coagulación sino también los hematíes disminuyendo así su efecto reológico sobre las plaquetas

(46). Estudios con tromboelastografía demostraron que en presencia de hemodilución, hay un defecto en la acción de los factores de coagulación y en la fortaleza del coágulo (47), y además, sabemos que los coloides tiene un efecto negativo independiente sobre la coagulación, disminuyendo la fortaleza del coágulo una vez formado (18). Como hemos mencionado, la dilución en el caso del paciente quemado es especialmente importante dado que la resucitación con grandes cantidades de volumen, en su mayor parte cristaloides, es el pilar fundamental del tratamiento. En este sentido, en este grupo de pacientes no se puede aplicar el concepto de hipotensión permisiva dentro de la resucitación con control de daños recomendada en el trauma (48).

Además, en fases más tardías de la evolución del quemado crítico, existen otros dos determinantes del sangrado potencial, el relacionado con las cirugías (49) y la coagulopatía inducida por la sepsis (50).

La cirugía precoz de desbridamiento y cobertura de la quemadura es parte fundamental del tratamiento del paciente quemado pues ha demostrado aumentar la supervivencia de los mismos (51,52). Se suele realizar en los primeros 3 a 5 días desde la quemadura y asocian pérdida sanguínea vinculada a la propia técnica quirúrgica en la que la piel necrótica se retira exponiéndose la sana para su reepitelización. Es una técnica que asocia una pérdida sanguínea que se estima en unos 120ml a 210ml por cada 1% de superficie corporal desbridada (53) con una anemia secundaria, y en los casos más graves puede llegar a ser comprometedor para la vida del paciente (54). Aunque múltiples estudios se han realizado en búsqueda de una técnica que permita el ahorro sanguíneo durante la intervención, ningún método ha demostrado ser superior a los demás, pero la misma aplicación de un protocolo para la disminución del sangrado ha demostrado ser efectivo (55), disminuyendo la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión (44,51-57). Además, estos pacientes se beneficiarían de la programación conjunta con el banco de sangre en base a la estimación previa de pérdidas (58).

Conocemos ya cómo estos elementos conducen al desarrollo de la coagulopatía, sin embargo, no todo se ha podido explicar con estos factores.

Sherren et al. (59) demostraron que hasta un 12.8% de pacientes quemados presentaban la clásica “triada mortal” a su llegada al Servicio de Urgencias. En ellos se encontró un mayor déficit de fluidos o infrarresucitación, es decir, menor efecto de la dilución, con niveles elevados de lactato y déficit de bases que reflejan hipovolemia e hipoperfusión. En este grupo de pacientes, por tanto, parece que la hipoperfusión juega un papel más importante que la hemodilución de los factores de la coagulación.

En los últimos años se ha estudiado la presencia de un patrón de coagulopatía que desarrollaría en los primeros días de la quemadura, un grupo no despreciable de pacientes quemados (60). En este grupo la hipovolemia y la hipoperfusión juegan un papel decisivo acentuando el desbalance en la homeostasis de la coagulación a favor de la hipocoagulabilidad, con prolongación de los tiempos de coagulación como parámetro analítico que se acompaña, clínicamente, de una tendencia al sangrado difuso. Su fisiopatología no está bien establecida aun, comparte elementos de la coagulopatía post-traumática pero a diferencia de ella, en el paciente quemado no se ha podido demostrar la hipofibrinogenemia ni la hiperfibrinólisis temprana detectable por test viscoelásticos (35). Es una entidad que asocia mayor morbilidad y mortalidad con matices especiales en cuanto a su fisiopatología. Estos pacientes, presentan mayor necesidad de transfusión de productos sanguíneos y mayores tiempos de estancia en UCI.

No son muchos los estudios sobre este tema, y dependiendo de la definición utilizada, se reflejan datos muy variables en cuanto a su incidencia, que varía desde el 0% al 50.4% dependiendo de la gravedad de la quemadura. En el estudio de Lu et al. (61,62) se incluyeron 102 pacientes con SCQ >15% y se definió coagulopatía como un *International Normalized Ratio* (INR) ≥ 1.3 y un ratio de tromboplastina parcial activada (rTTPA) ≥ 1.5 , sin encontrarse ningún paciente que cumpliera la definición. Mitra et al. (63) incluyeron 99 pacientes con SCQ $\geq 20\%$, utilizaron como umbral un INR > 1.5 ó un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) > 60 segundos, y encontraron una incidencia del 37% de coagulopatía. En 2013, Sherren et al. (64) estudiaron 117 pacientes con SCQ $\geq 30\%$, y con la definición de

coagulopatía de INR >1.2 ó TTPA >45 segundos, describiendo una incidencia del 39.3%. El último estudio, Wu et al. (65) incluyeron 133 pacientes con SCQ \geq 40%, y con el umbral de INR \geq 1.5 ó TTPA \geq 45 segundos, encontraron una incidencia del 50.4%.

Existe, por tanto, una gran heterogeneidad en la definición de esta patología que hace difícil la comparación de unos estudios con otros, y ningún estudio ha demostrado cuál de estas definiciones refleja mejor la coagulopatía del quemado (66). Siendo así, parece importante su reconocimiento y tratamiento, pues de ello dependerá el pronóstico de hasta casi un 50% de enfermos, especialmente aquellos que presenten factores de riesgo para desarrollar coagulopatía y sangrado de otro origen, como los pacientes que necesiten cirugías por la extensión y profundidad de la quemadura.

HIPÓTESIS

Los criterios diagnósticos actuales para la definición de coagulopatía del quemado crítico no están establecido, los diversos estudios llevados a cabo a este respecto utilizan cifras arbitrarias de INR por lo que la incidencia real podría no estar correctamente estimada. Además, ningún estudio ha establecido cual es la definición más apropiada en cuanto a su utilidad clínica, esto último podría ayudar a establecer un criterio diagnóstico único que haga comparables los resultados de los estudios sobre coagulopatía en el quemado.

OBJETIVOS

1. Objetivo general: definir la incidencia de la coagulopatía en nuestra población de paciente quemado crítico en los primeros tres días de resucitación, cuando los efectos asociados a la cirugía de desbridamiento y cobertura son menos evidentes.

2. Objetivos específicos:

- a. Establecer el umbral de INR y rTTPA que defina la coagulopatía del quemado de forma más práctica, atendiendo a las necesidades de transfusión de productos sanguíneos y días de estancia en UCI.
- a. Definir los factores de riesgo para el desarrollo de dicha coagulopatía, estudiando la comorbilidad previa y los tratamientos aplicados como la escarofasciotomía.
- b. Valorar el efecto de coagulopatía en el pronóstico, definido como días de estancia en UCI, necesidad de transfusión y mortalidad hospitalaria.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de cohortes prospectivo en el que se elabora una base de datos de pacientes ingresados en la Unidad de Quemados del Hospital Universitario La Paz-Carlos III de Madrid. Esta es una unidad especializada atendida por un equipo multidisciplinar compuesto por Medicina Intensiva, Cirugía Plástica y el estamento de enfermería, con formación y entrenamiento específico para el cuidado de este tipo de enfermo. Es una unidad de referencia nacional que atiende a quemados de la propia comunidad autónoma así como pacientes trasladados desde otras comunidades cercanas o no. Consta de 10 camas en habitaciones individuales de alta protección frente a infecciones, acondicionadas en espacio y temperatura y con prestaciones concretas como bañera y cama de levitación (Clinitron[®]).

La resucitación inicial del paciente quemado durante el periodo de estudio se realizó en base al cálculo de necesidades iniciales por la fórmula de Parkland con ajustes sucesivos para diuresis ≥ 0.5 ml/kg/h y guiada por medidas periódicas de parámetros hemodinámicos por termodilución con sistema PiCCO[®]. En todos los casos se tuvo en cuenta la fluidoterapia administrada por los sistemas de emergencia desde la hora 0 de la quemadura para el cálculo de las necesidades iniciales. La fluidoterapia empleada en las primeras 24 horas fue Ringer Lactato e Isofundin[®], ambas soluciones se alternaban cada 500ml, con corrección de la oliguria mediante incremento del ritmo de infusión y no con la administración de bolos. Pasadas las primeras 24 horas se podían añadir coloides en perfusión continua si había presencia de hipotensión, y además, se iniciaba noradrenalina siempre que persistiera la hipotensión a pesar de las medidas previas.

La primera valoración se realizaba en la sala de críticos o en la unidad de quemados por parte de Medicina Intensiva realizándose el ABC primario y por parte de Cirugía Plástica con estimación de la extensión y profundidad de las quemaduras. Seguidamente se realizaba el baño en la unidad de quemados y, en caso de indicación por parte del equipo quirúrgico, pasaban a quirófano para

realización de escarofasciotomías por la presencia o riesgo alto de síndrome compartimental.

En aquellos pacientes con sospecha de síndrome de inhalación por los signos clínicos que fueron intubados, se realizó estudio por fibrobroncoscopia en todos los casos en que fue posible. Sin embargo, en la mayoría de los casos el diagnóstico se realizó en base a la sospecha clínica (ambiente cerrado, carbonilla en el esputo, vibrisas quemadas).

El hospital consta de Servicio de Transfusión por lo que aquellos pacientes que necesitaron productos sanguíneos, dispusieron de los mismos inmediatamente y las plaquetas siempre fueron frescas.

Se registraron todos los pacientes que ingresaron en el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2014. Los criterios de inclusión eran los siguientes: edad mayor o igual a 13 años, quemaduras de cualquier origen y superficie corporal quemada igual o superior al 20% de la superficie corporal total. Los criterios de exclusión eran: presencia de enfermedades basales que alteraran la coagulación sanguínea, tratamiento habitual con anticoagulantes y/o antiagregantes, y embarazadas.

Las características demográficas, enfermedades y tratamiento previo más relevantes fueron recogidos así como las características de la quemadura, el índice abreviado de gravedad de la quemadura ABSI, la presencia de síndrome de inhalación, politraumatismo asociado y el retraso en el ingreso en caso de tratarse de pacientes derivados desde otra comunidad autónoma. Se recogieron los datos analíticos más relevantes en los primeros 3 días de ingreso, así como el número de transfusiones recibidas en estos días. También se incluyeron factores relacionados con el tratamiento del paciente como la necesidad de ventilación mecánica y la práctica de escarofasciotomías. Por último se recogió la mortalidad hospitalaria. Con el fin de encontrar los niveles analíticos más precisos para definir esta patología, se compararan dos umbrales diferentes de INR y rTTPA en cuanto a las necesidades de productos sanguíneos y estancia en UCI.

Completada la base de datos, se realizó el análisis estadístico con el programa Stata/SE versión 12.0[®]. La descripción de los valores cuantitativos se hizo como media y desviación típica, mediana e intervalo intercuartílico, así como los valores máximo y mínimo. Las distribuciones de variables categóricas se describieron por medio de frecuencias absolutas y relativas de la distribución.

Con el objeto de identificar diferentes factores de riesgo asociados a la presencia de coagulopatía se utilizó el contraste Chi-cuadrado o Test exacto de Fisher para variables categóricas y para variables cuantitativas se utilizó el test T-Student o test de Mann Whitney.

El análisis multivariante se llevó a cabo mediante regresión logística binaria con el método *forward conditional*, introduciendo como variable dependiente la presencia de coagulopatía y como variables independientes las que obtuvieron significación estadística en el análisis univariable y podían tener una implicación clínicamente plausible. El análisis de la calibración del modelo se realizó mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow. El poder discriminatorio del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (*receiver operator characteristics*) obtenida analizando la probabilidad del valor pronosticado por el modelo multivariante. Los resultados del modelo multivariable se presentan ajustados y en forma de odds ratio (intervalo de confianza [IC] del 95%).

Para describir la mortalidad en UCI se han usado curvas de Kaplan-Meier. Se compararon ambas definiciones de coagulopatía, para ver si existía diferencias respecto a la supervivencia, utilizando el test Log-Rank o el test de Wilcoxon.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 557 pacientes quemados ingresaron en la Unidad de Quemados. Hubo 4 pérdidas por falta de datos. Aplicados los criterios de inclusión y exclusión, la muestra analizada constaba de 186 pacientes.

1. Datos demográficos:

La muestra constaba de 142 varones (76.34%) y 44 mujeres (23.66%). La edad media fue de 45.58 años, con una desviación típica de 17.95 años (figura 1). La edad mínima fue de 13 años y la máxima 105 como se observa en la figura 2..

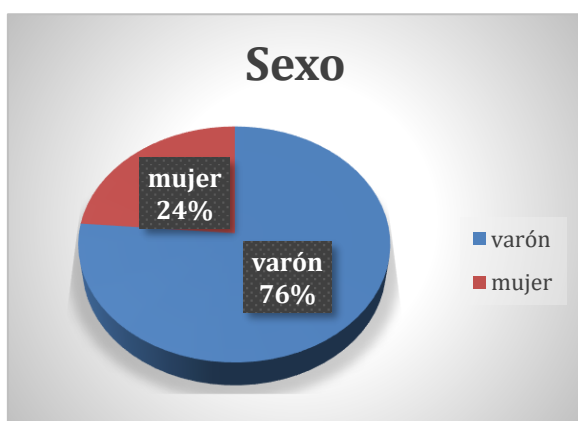


Figura 1. Distribución por sexo.

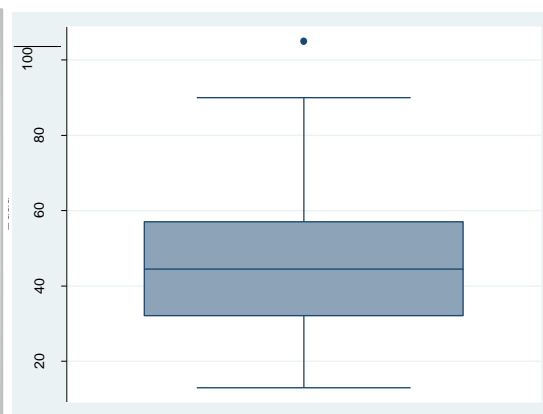


Figura 2. Distribución por edad.

La comorbilidad previa que presentaban los pacientes en el momento de ingreso en UCI se presenta a continuación, donde observamos unas prevalencias bajas de antecedentes personales, destacando la HTA con una prevalencia del 17.74%. El resto de comorbilidades oscilan entre un 3.23 % (obesidad) y un 7.53% (Diabetes Mellitus).

Comorbilidad previa	Frecuencia	Porcentaje
Obesidad	7	3.76
Hipertensión arterial	33	17.74
EPOC	7	3.76
Enfermedad arterial grave	6	3.23
Diabetes Mellitus	14	7.53

Tabla 1. Comorbilidad.

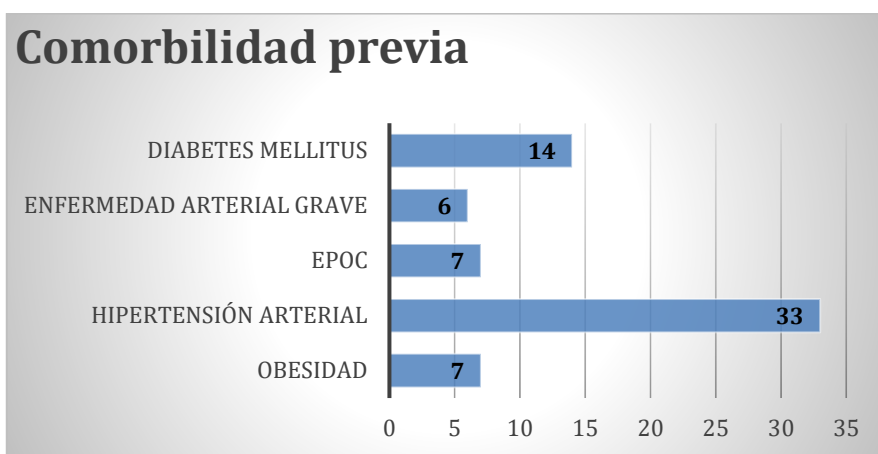


Figura 3. Comorbilidad.

Con respecto al origen, cabe destacar que la mayoría de los pacientes ingresaron en UCI procedentes del servicio de Urgencias (65.05%) frente a un 34.95% que fueron trasladados desde otro hospital.

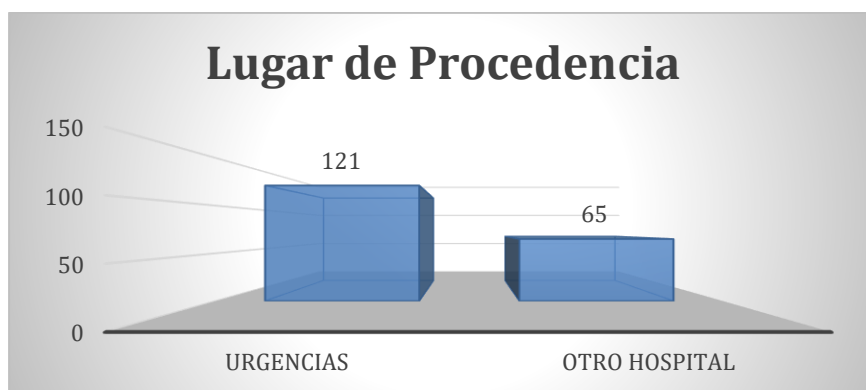


Figura 4. Origen de los pacientes.

De los pacientes derivados de otros hospitales, en 26 ocasiones existió un retraso en el ingreso en la unidad. Doce pacientes (6.45%) retrasaron su ingreso 1 día, 2 pacientes (1.08%) dos días, 4 pacientes (2.15%) tres días, y el resto (4.29%) se retrasaron más de tres días.

Cabe destacar que en casi una cuarta parte de los pacientes, en concreto un 19.02% de ellos, la quemadura se produjo en el ámbito laboral, como puede verse en el siguiente gráfico.

Sólo 12 pacientes presentaban asociado politraumatismo (6.45%).

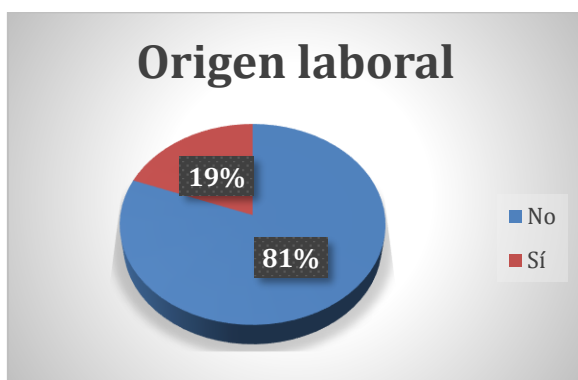


Figura 5. Origen de ambiente laboral.

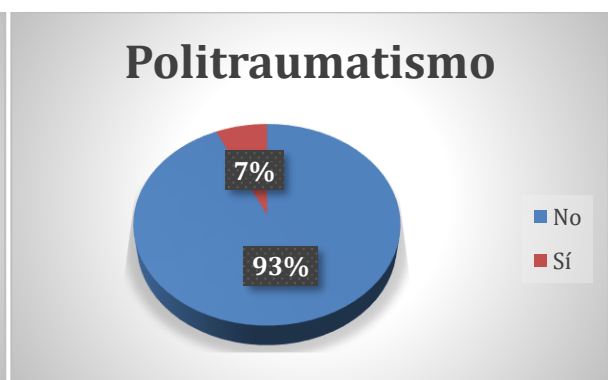


Figura 6. Politraumatismo asociado.

De los 166 pacientes que sufrieron quemaduras por llama y/o explosión, en 109 se conocía el ambiente de la lesión, siendo en 73 casos (66.97%) en ambiente cerrado.

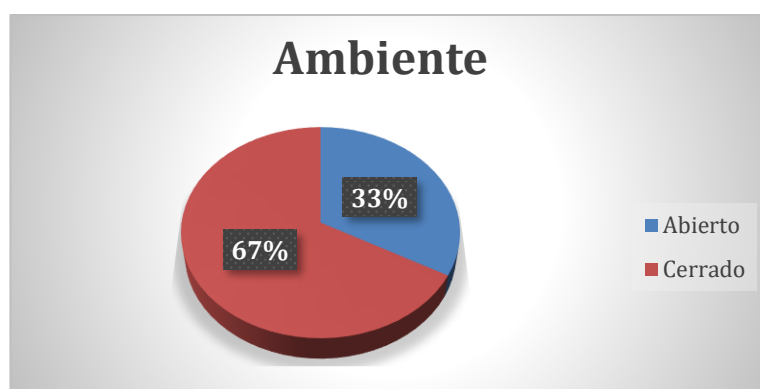


Figura 7. Ambiente de la quemadura.

En relación al síndrome de inhalación, 48 pacientes lo presentaron (25.26%).

2. Descripción de la quemadura

La gravedad de la quemadura fue medida a través del ABSI y por el porcentaje de superficie corporal quemada. La tabla siguiente muestra los datos donde observamos un ABSI medio de 8.37 (Desviación típica: 2.51, rango: 3-16). Este dato contrasta con el ABSI de la muestra completa, sin aplicar los criterios de selección, que fue de 6.24 (Desviación típica: 2.5, rango: 2-16).

	N	Media	DT	Mín	Máx	RIQ	p25	p50	p75
ABSI	186.00	8.37	2.51	3.00	16.00	3.00	7.00	8.00	10.00
% Superficie corporal quemada	186.00	39.42	20.14	20.00	100.00	26.00	24.00	31.00	50.00

Tabla 2. Gravedad de la quemadura por ABSI y SCQ.

La superficie corporal quemada media fue 39.42% (Desviación típica: 20.14, rango: 20-100).

El mecanismo lesional fue en su mayoría por llama (80.11%) seguido, aunque con menor frecuencia, de escaldadura y quemadura eléctrica con un 5.38% en ambos casos.

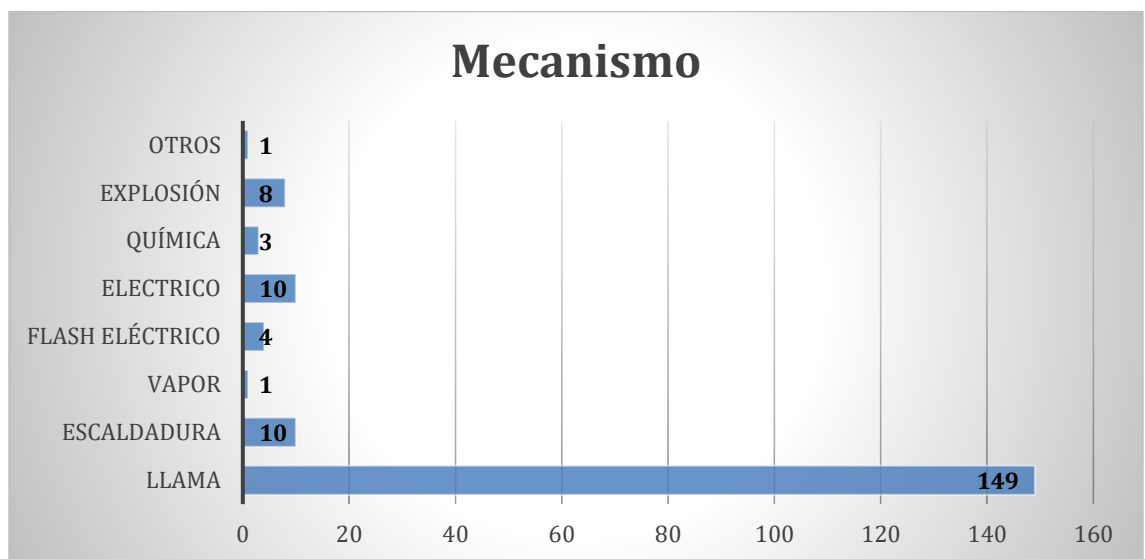


Figura 8. Mecanismo de la quemadura.

Las localizaciones más frecuentes fueron miembros superiores y tronco, como observamos a continuación.

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Cara	119	64.32
Cuello	92	49.73
Tronco	162	87.57
Miembros superiores	170	91.89
Miembros inferiores	127	68.65

Tabla 3. Localización anatómica de la quemadura.

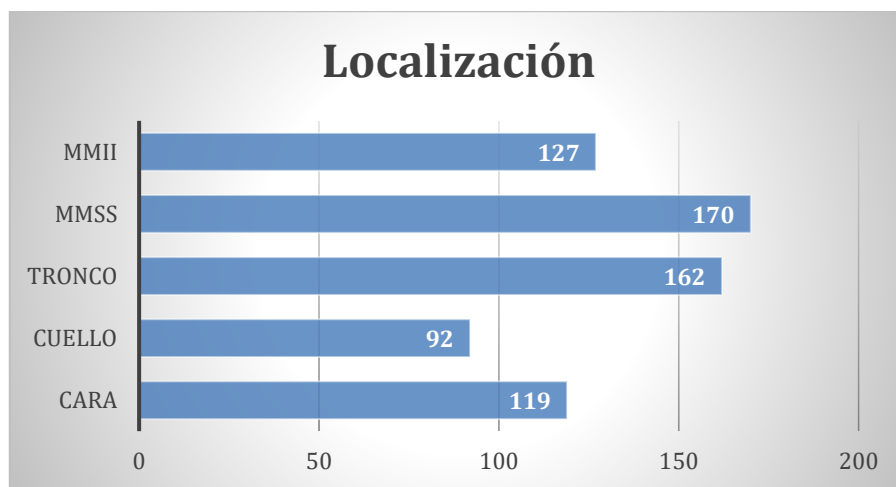


Figura 9. Localización anatómica de la quemadura.

La siguiente tabla muestra la profundidad de la quemadura. Observamos el que hasta en un 38.38% de casos existía profundidad subdérmica (SD), aunque lo más frecuente fueron las quemaduras dérmicas, mostrando una tasa de entre 60.00% las dérmico-superficiales (DS) y 88.65% las dérmico-profundas (DP).

Profundidad de la quemadura	Frecuencia	Porcentaje
Dérmica superficial (DS)	111	60.00
Dérmica profunda (DP)	164	88.65
Subdérmica (SD)	71	38.38
Epidérmicas (EP)	2	1.08

Tabla 4. Profundidad de la quemadura.

Un alto porcentaje de pacientes precisaron la realización de escarofasciotomía durante las primeras horas de ingreso, fue realizada a un 42.47% de los pacientes ingresados en UCI.

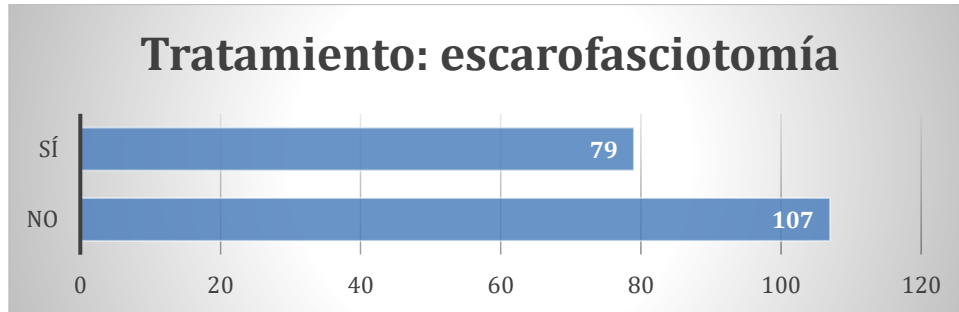


Figura 10. Frecuencia de realización de escarofasciotomías.

3. Evolución en UCI.

La estancia en UCI tuvo un amplio rango. La media fue de 30.97 ± 24.97 días, con un rango que osciló entre 0 y 130 días.

	N	Media	DT	Mín	Máx	RIQ	p25	p50	p75
Días de ventilación mecánica	185.00	16.96	19.51	0.00	92.00	27.00	1.00	10.00	28.00
Días de estancia en UCI	186.00	30.97	24.99	0.00	130.00	34.00	11.00	25.00	45.00

Tabla 5. Días de estancia en UCI y días de ventilación mecánica.

Los días de ventilación tuvieron una media de 16.96 ± 19.58 días, con un rango de 0 días a 92 días.

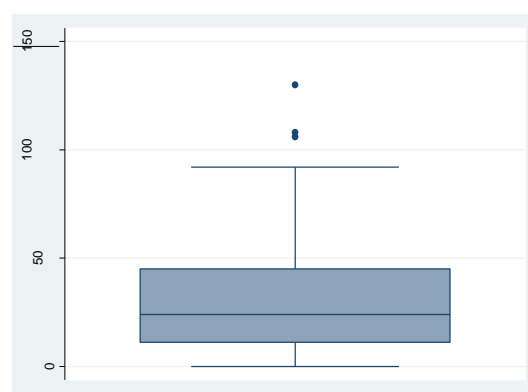
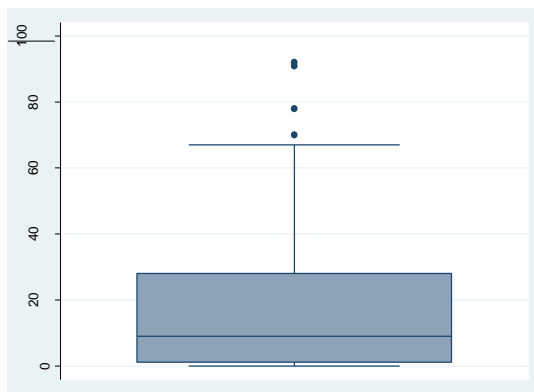


Figura 11 (izquierda). Días de ventilación mecánica. Figura 12 (derecha). Días de estancia en UCI.

En la tabla siguiente se muestra la evolución analítica de los pacientes durante el periodo de estudio. El p valor que aparece en la última columna compara la evolución de los parámetros en esos días. Como podemos observar, todos los valores de p son menores de 0.05 a excepción de CK, lo que indica que todos los valores obtenidos en las diferentes analíticas se han modificado a lo largo de esos 3 días, menos en este parámetro donde se ha mantenido constante.

Parámetro	Primer día	Segundo día	Tercer día	P valor
Creatinina mg/dl	0.97 ±0.35 (0.1-2.38)	1.05 ±0.42 (0-3.14)	1.02 ±0.45 (0.4-3.29)	0.009
Bilirrubina mg/dl	0.89 ±0.86 (0.1-8.2)	0.82 ±0.77 (0.1-6.6)	0.62 ±0.51 (0.1-4.2)	<0.001
CK μmol/L	3460 ±8933 (66-56088)	5483 ±14446 (37-72410)	3706 ±4959 (41-19353)	0.226
Hemoglobina (g/dl)	14.48 ±2.89 (5-21.9)	13.89 ±2.71 (5.4-21.3)	11.91 ±2.37 (6.8-20.1)	<0.001
Hematocrito (%)	44.08 ±9.08 (14.2-67.4)	42.69 ±8.65 (16.1-67.9)	36.31 ±7.43 (18.7-64.5)	<0.001
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	18.6 ±9.4 (2.9-52.9)	14.0 ±8.5 (1.6-41.0)	10.3 ±5.6 (0.8-39.6)	<0.001
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	249 ±122 (11-771)	189 ±77 (34-452)	150 ±60 (44-366)	<0.001
INR	1.2 ±0.45 (0.9-5.8)	1.23 ±0.24 (0.8-3.2)	1.2 ±0.19 (0.8-1.8)	0.004
rTTPA (segundos)	1.09 ±0.53 (0.6-5)	1.25 ±0.45 (0.5-5.3)	1.37 ±0.34 (0.7-3.1)	<0.001
Fibrinógeno (mg/dl)	356.02 ±201.11 (90-1262)	476.43 ±185.53 (117-1213)	659.16 ±197.13 (177-1255)	<0.001

Tabla 6. Analíticas los días 1, 2 y 3. Expresado en media ± desviación típica, y rango.

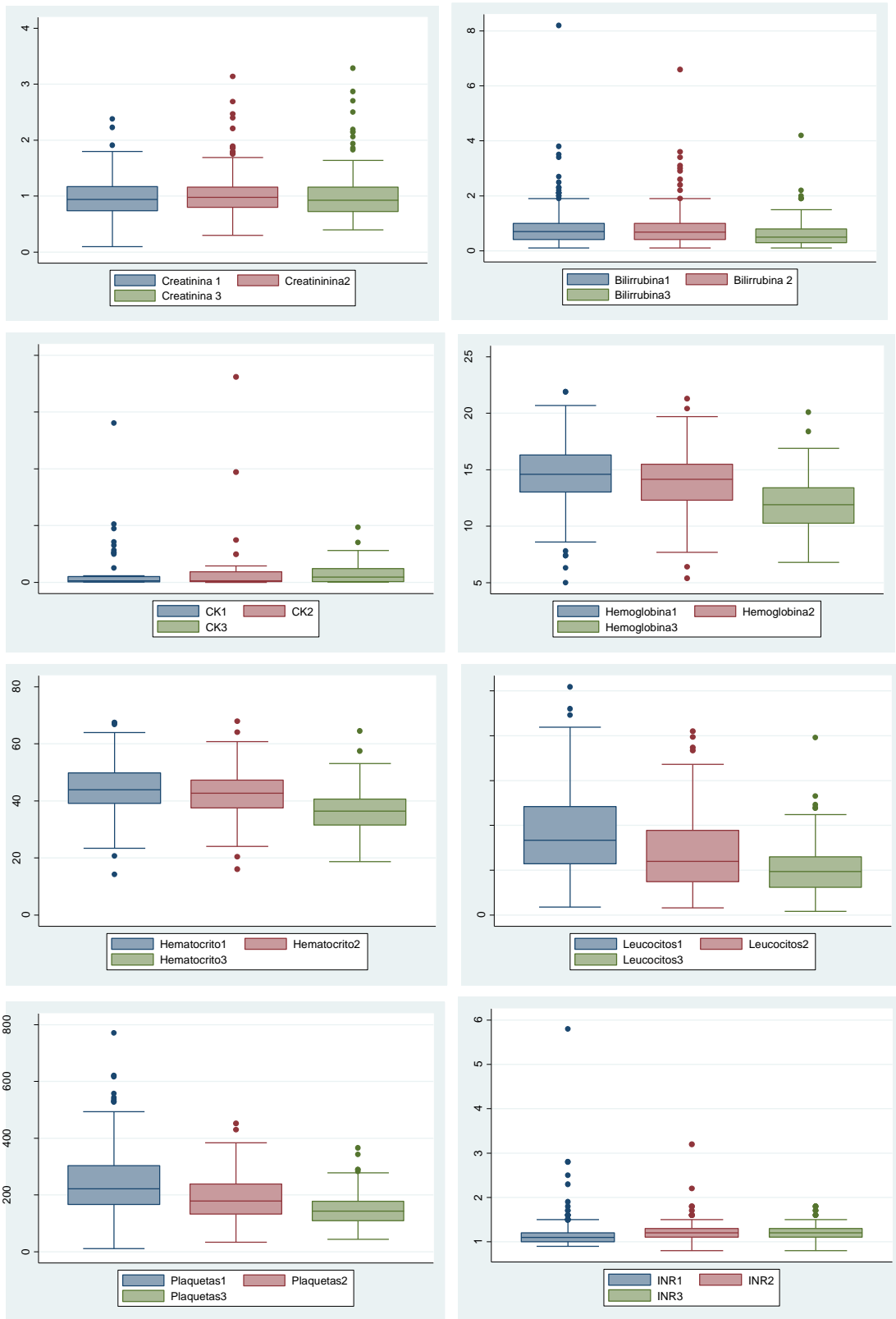


Figura 13a (primera línea izquierda). Creatinina días 1, 2 y 3. Figura 13b (primera línea derecha). Bilirrubina días 1, 2 y 3. Figura 13c (segunda línea izquierda). Creatin Kinasa días 1, 2 y 3. Figura 13d (segunda línea derecha). Hemoglobina días 1, 2 y 3. Figura 13e (tercera línea izquierda). Hematocrito días 1, 2 y 3. Figura 13f (tercera línea derecha). Leucocitos días 1, 2 y 3. Figura 13g (cuarta línea izquierda). Plaquetas días 1, 2 y 3. Figura 13h (cuarta línea derecha). INR días 1, 2 y 3.

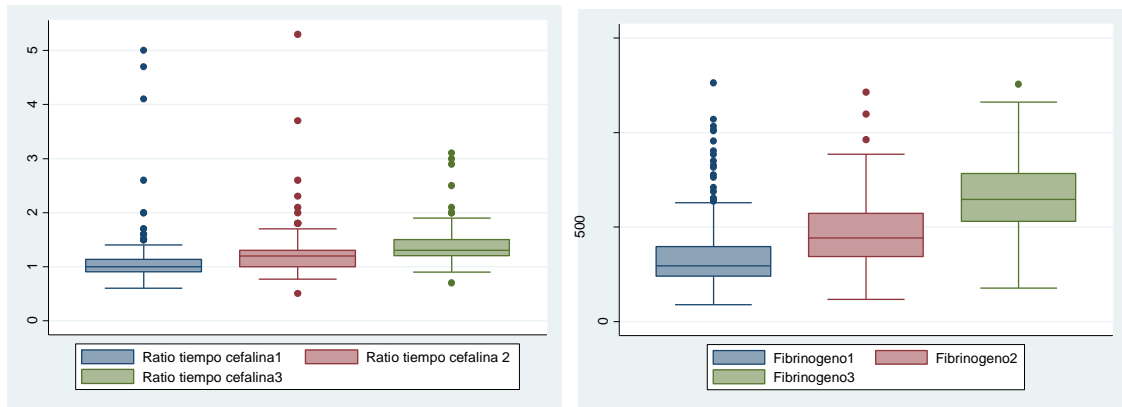


Figura 14 (izquierda). rTTPA días 1, 2 y 3. Figura 15 (derecha). Fibrinógeno días 1, 2 y 3.

Finalmente, con respecto a las transfusiones de productos sanguíneos, durante el primer día el 6.45% de los pacientes necesitaron transfusión de hematíes y 9 pacientes de plasma fresco congelado. El segundo día, 7 pacientes requirieron transfusión de hematíes, 2 pacientes de plaquetas, y 7 pacientes de plasma, mientras que el tercer día, 24 pacientes requirieron transfusión de hematíes, 4 pacientes de plaquetas y 15 de plasma.

4. Incidencia de coagulopatía.

Utilizamos en este trabajo dos definiciones diferentes de coagulopatía basados en las pruebas clásicas de coagulación:

1. $INR \geq 1.5$ o $tTTPA \geq 1.5$ en el día 1, día 2 o día 3 y que llamaremos coagulopatía_v1.
2. $INR \geq 1.2$ o $rTTPA \geq 1.5$ en el día 1, día 2 o día 3 y que llamaremos coagulopatía_v2.

Basándonos en las definiciones anteriores, observamos que la incidencia de coagulopatía, que aparece en las siguientes tablas, es de un 41.94% con la primera definición, y de un 74.19% si se utiliza la segunda definición.

Coagulopatía_v1	Frecuencia	Porcentaje
No	108	58.06
Sí	78	41.94

Tabla 7. Frecuencia de coagulopatía v_1.

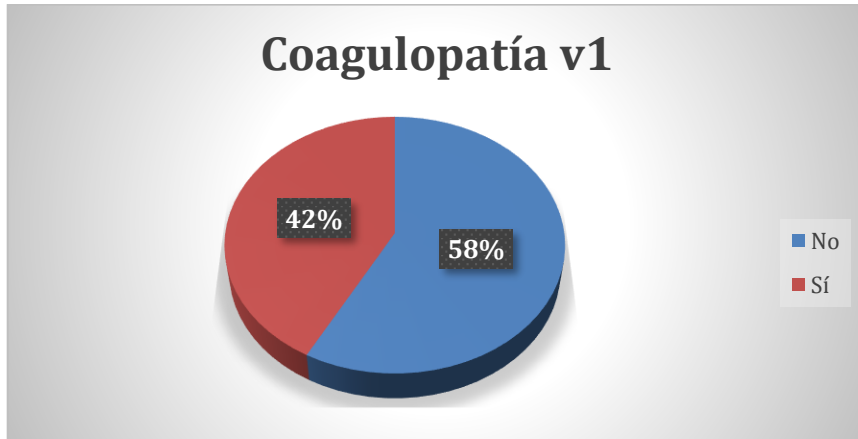


Figura 16. Frecuencia de coagulopatía v_1.

Coagulopatía_v2	Frecuencia	Porcentaje
No	48	25.81
Sí	138	74.19

Tabla 8. Frecuencia de coagulopatía v_2.

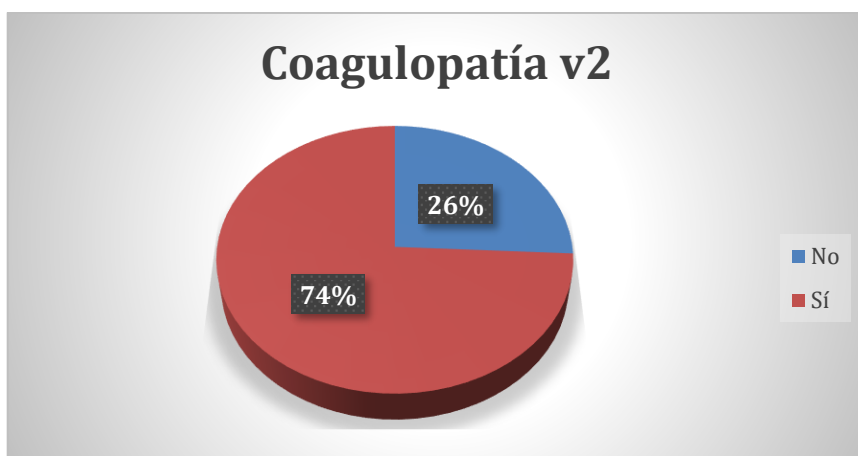


Figura 17. Frecuencia de coagulopatía v_2.

Para analizar la validez clínica de ambas definiciones, nos planteamos comparar entre ambas el número de transfusiones realizadas y su repercusión sobre la estancia en UCI.

En primer lugar, tomaremos la definición de Coagulopatía v_1 y observamos como, el total de transfusiones de hematíes tiene una media de 0.27 en pacientes sin coagulopatía frente a una media de 1.83 en pacientes con coagulopatía, siendo esa diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Las plaquetas y el plasma también muestra un mayor número de transfusiones en pacientes con coagulopatía como se muestra en la tabla siguiente, siendo la diferencia en cualquier caso, significativa.

Transfusiones	Coagulopatía v_1								P valor
	No				Sí				
	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	
Hematíes	0.27	0.94	0.00	6.00	1.83	3.94	0.00	23.00	< 0.001
Plaquetas	0.01	0.10	0.00	1.00	0.10	0.44	0.00	3.00	0.037
Plasma fresco	0.12	0.75	0.00	6.00	1.94	4.2	0.00	22.00	< 0.001

Tabla 9. Unidades de hemoderivados transfundidos en función de la presencia de coagulopatía v_1.

La estancia en UCI de los pacientes con coagulopatía es casi 8 días mayor de media, siendo la diferencia significativa ($p = 0.013$)

Estancia en UCI	Coagulopatía v_1								P valor
	No				Sí				
	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	
	27.59	24.69	1.00	130.00	35.64	24.81	0.00	91.00	0.013

Tabla 10. Días de estancia en UCI en función de la presencia de coagulopatía v_1.

Utilizando la segunda definición, Coagulopatía v_2, los patrones son diferentes. Tenemos que el número de transfusiones de plaquetas es similar en ambos grupos de pacientes y, de la misma forma, tampoco hay diferencias en los

días de estancia en UCI. Tan solo observamos diferencias significativas en el número de transfusiones de hematíes y de plasma fresco, que es algo superior en los pacientes con coagulopatía.

Coagulopatía v_2									P valor
Transfusiones	No				Sí				
	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	
Hematíes	0.06	0.32	0.00	2.00	1.22	3.14	0.00	23.00	0.002
Plaquetas	0.02	0.14	0.00	1.00	0.06	0.34	0.00	3.00	0.598
Plasma fresco	0.00	0.00	0.00	0.00	1.19	3.33	0.00	22.00	0.002

Tabla 11. Unidades de hemoderivados transfundidos en función de la presencia de coagulopatía v_2.

Coagulopatía v_2									P valor
Estancia en UCI	No				Sí				
	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	
Estancia en UCI	25.67	24.73	1.00	130.00	32.81	24.91	0.00	108.00	0.051

Tabla 12. Días de estancia en UCI en función de la presencia de coagulopatía.

5. Factores de riesgo asociados a coagulopatía.

Dados los resultados previos, parece que la primera definición de coagulopatía, Coagulopatía v_1 que se corresponde con un INR ≥ 1.5 , discrimina mejor esta patología por ser la que se asocia con más factores pronóstico y de relevancia clínica. Estos son la necesidad de transfusión de productos sanguíneos y la estancia en UCI. En este apartado se intenta identificar los factores de riesgo asociados a coagulopatía definida, por tanto, por la primera de las opciones.

En la primera tabla se muestra la comparación de las variables demográficas (edad y sexo) y antecedentes personales, entre pacientes que tuvieron coagulopatía durante los 3 primeros días de estancia en UCI frente a los que no la tuvieron. Para las variables numéricas se han calculado la mediana e intervalo intercuartílico, mientras que, para las variables cuantitativas, se ha obtenido su

porcentaje. Como vemos, todos los valores de p son mayores que 0.05, por lo cual no podemos afirmar que estos factores difieran entre ambos grupos.

Variables demográficas y antecedentes	Coagulopatía		P valor
	No	Sí	
Sexo (%)			0.848
Hombre	76.85%	75.64%	
Mujer	23.15%	24.36%	
Edad (años); mediana (IIC)	47 (32-58)	41 (31-56)	0.083
Comorbilidad previa (%)			
Obesidad	5.56%	1.28%	0.131
Hipertensión arterial	19.44%	15.38%	0,474
EPOC	5.56%	1.28%	0.131
Enfermedad arterial grave	4.63%	1.28%	0.202
Diabetes Mellitus	9.26%	5.13%	0.292

Tabla 13. Frecuencia de coagulopatía en función de sexo y comorbilidad y edad media según la presencia de coagulopatía.

La procedencia del paciente no fue significativo, en ambos grupos fue la urgencia la forma de ingreso en UCI más frecuente.

Variable	Coagulopatía		P valor
	No	Sí	
Procedencia (%)			0.101
Urgencias	60.19%	71.79%	
Otro hospital	39.81%	28.21%	

Tabla 14. Frecuencia de coagulopatía en función del origen del paciente.

La tabla siguiente muestran las variables relacionadas con la quemadura, el mecanismo de producción y la profundidad de la misma. Observamos que la llama es el mecanismo más frecuente en la coagulopatía (85.90% frente a un 75.93%) aunque la diferencia no fue significativa ($p=0.065$). No hay diferencias significativas respecto al resto de factores, salvo en la profundidad superficial, donde la frecuencia de pacientes que presentan coagulopatías es inferior.

Igualmente podemos ver una mayor gravedad, medida a través del ABSI y del porcentaje de SCQ asociado a pacientes que presentan coagulopatía. Respecto a la

localización observamos una mayor frecuencia en la zona de cara y cuello y miembros superiores, sin encontrar diferencias significativas en el resto. Para finalizar, la necesidad de escarofasciotomía es más frecuente en pacientes con coagulopatía ($p < 0.001$)

Variables relacionadas con la quemadura	Coagulopatía		P valor
	No	Sí	
Mecanismo (%)			0.065
Llama	75.93%	85.90%	
Escaldadura	8.33%	1.28%	
Vapor	0.93%	0.00%	
Flash eléctrico	3.70%	0.00%	
Eléctrico	5.56%	5.13%	
Química	2.78%	0.00%	
Explosión	2.78%	6.41%	
Otros	0,00%	1.28%	
Origen laboral (%)			0.281
No	78.30%	84.62%	
Sí	21.70%	15.38%	
Politraumatismo (%)			0.558
No	94.44%	92.31%	
Sí	5.56%	7.69%	
Ambiente (%)			0,452
Abierto	36.21%	29.41%	
Cerrado	63.36%	70.59%	
Profundidad (%)			
Dérmica superficial (DS)	66.36%	51.28%	0,039
Dérmica profunda (DP)	85.05%	93.59%	0.070
Subdérmica (SD)	34.58%	43.59%	0.213
Epidérmicas (EP)	0.93%	1.27%	0.823
ABSI; mediana (IIC)	7 (6-9)	9 (8-11)	< 0,001
% Superficie corporal; mediana (IIC)	28 (23-36)	43 (25-70)	< 0,001
Localización (%)			
Cara	57.94%	73.08%	0,034
Cuello	44.85%	56.41%	0.121
Tronco	85.98%	89.74%	0.444
MMSS	86.92%	98.72%	0,004
MMII	70.09%	66.67%	0.620
Tratamientos (%)			
Escarofasciotomía	27.78%	62.82%	< 0,001

Tabla 15. Análisis de factores de riesgo de coagulopatía.

Finalmente, con respecto al síndrome de inhalación, la tasa en pacientes con coagulopatía fue de un 35.90% frente a un 18.52% de los pacientes que no presentaron coagulopatía. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.008$).

		Coagulopatía		P valor
		No	Sí	
Síndrome de inhalación (%)				0.008
	No	81.48%	64.10%	
	Sí	18.52%	35.9%	

Tabla 16. Presencia de coagulopatía en relación el síndrome de inhalación.

Una vez que hemos reconocido los factores relacionados con la coagulopatía, se realizó un modelo de regresión multivariante para detectar aquellos factores que, en su conjunto, se asocian con la coagulopatía. Para ello se seleccionaron todos aquellos que resultaron ser significativos en el análisis anterior.

En la tabla inferior, solamente aparecen aquellas variables que fueron significativas. Observamos que el OR de 1.03 en la variable porcentaje de superficie corporal indica que cada unidad porcentual de superficie quemada aumenta el riesgo de presentar coagulopatía en un 3%. Igualmente, la realización de escarofasciotomía en el ingreso es 2.59 veces más frecuente en pacientes que posteriormente desarrollaron coagulopatía durante su estancia en UCI. Este modelo consigue explicar un 33.45% de la variabilidad del modelo.

	OR	P valor	Intervalo de confianza	
			Inferior	Superior
Superficie corporal	1.03	0.002	1.01	1.05
Escarofasciotomía	2.59	0.009	1.27	5.28
Pseudo R ²	0.3345			
P valor Hosmer Lemeshow	0.737			

Tabla 17. Análisis multivariante de factores de riesgo.

Se comprobó la calibración del modelo mediante el contraste de Hosmer Lemeshow, como el p valor es mayor a 0.05, concretamente 0.737, podemos afirmar que dicha probabilidad coincide, es decir, que el modelo está bien calibrado.

Por otra parte el poder discriminatorio del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva ROC. Tenemos el gráfico de la curva a continuación y observamos un área bajo la curva de 0.7244, que al estar próximo a la unidad, significa que efectivamente el modelo reconoce bien a los pacientes con coagulopatía, o lo que es lo mismo, tiene un gran poder discriminatorio.

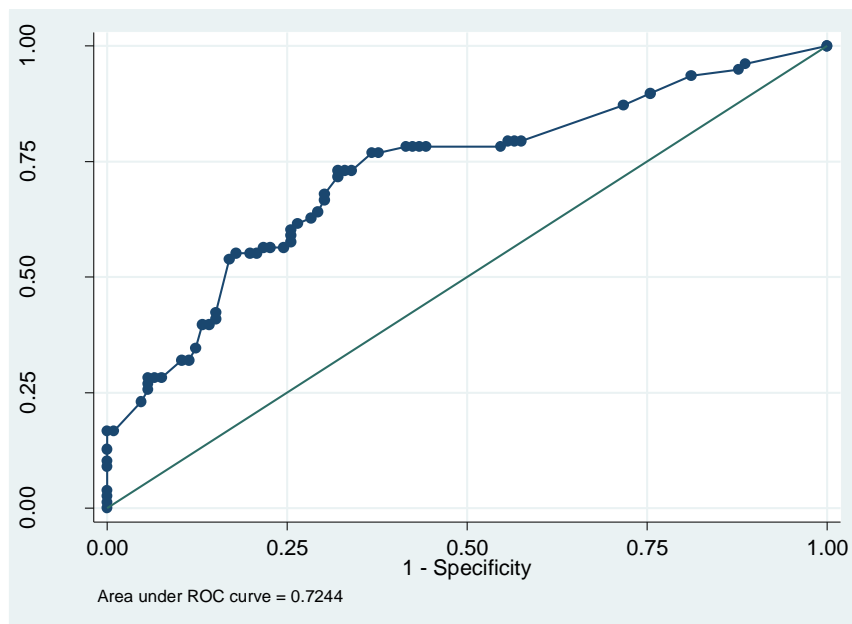


Figura 18. Curva ROC para la definición de coagulopatía v_1.

6. Mortalidad asociada a coagulopatía.

Del total de los 186 pacientes ingresados por quemaduras graves en UCI, fallecieron 60, siendo un 32.26% del total.

El gráfico siguiente muestra la función de supervivencia del tiempo de exitus en UCI.

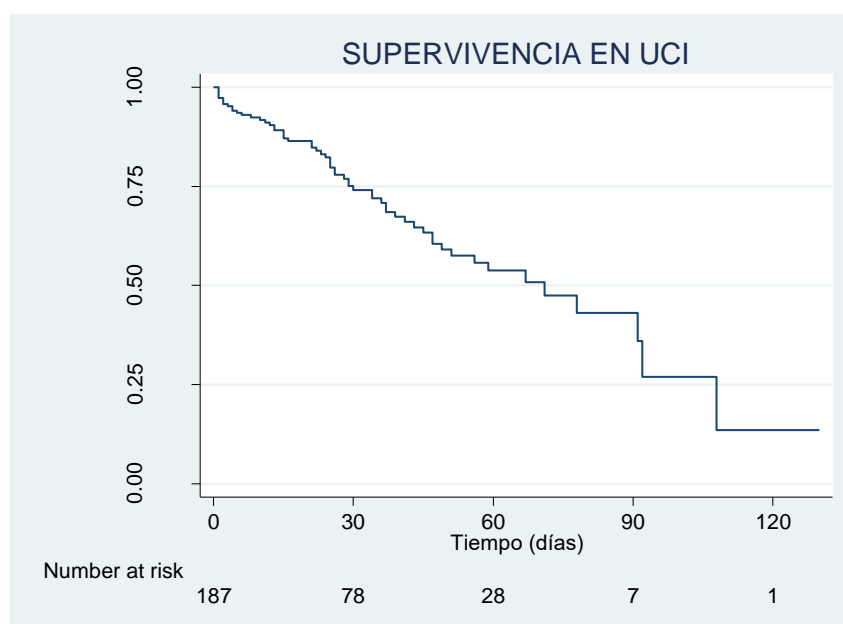


Figura 19. Curva de supervivencia en UCI.

De los pacientes que cursaron con coagulopatía, treinta pacientes (38.46%) murieron en UCI a diferencia de los 30 pacientes que fallecieron de los 108 que no tuvieron coagulopatía (27.78%), no siendo esta diferencia significativa ($p=0.124$).

En el análisis del tiempo hasta su fallecimiento, el gráfico siguiente muestra ambas funciones (para pacientes con y sin coagulopatía), al igual que el número de pacientes que había en cada uno de los instantes (en día). El resultado del test de Log Rank es de 0.887, es decir, no hay diferencias en ambas curvas, aunque es cierto que en los primeros días, hasta aproximadamente los 30 días, la curva de supervivencia de los pacientes con coagulopatía está por debajo de los paciente sin

coagulopatía. Esto puede ser debido a que la tasa de mortalidad es mayor en este primer grupo durante este tiempo.

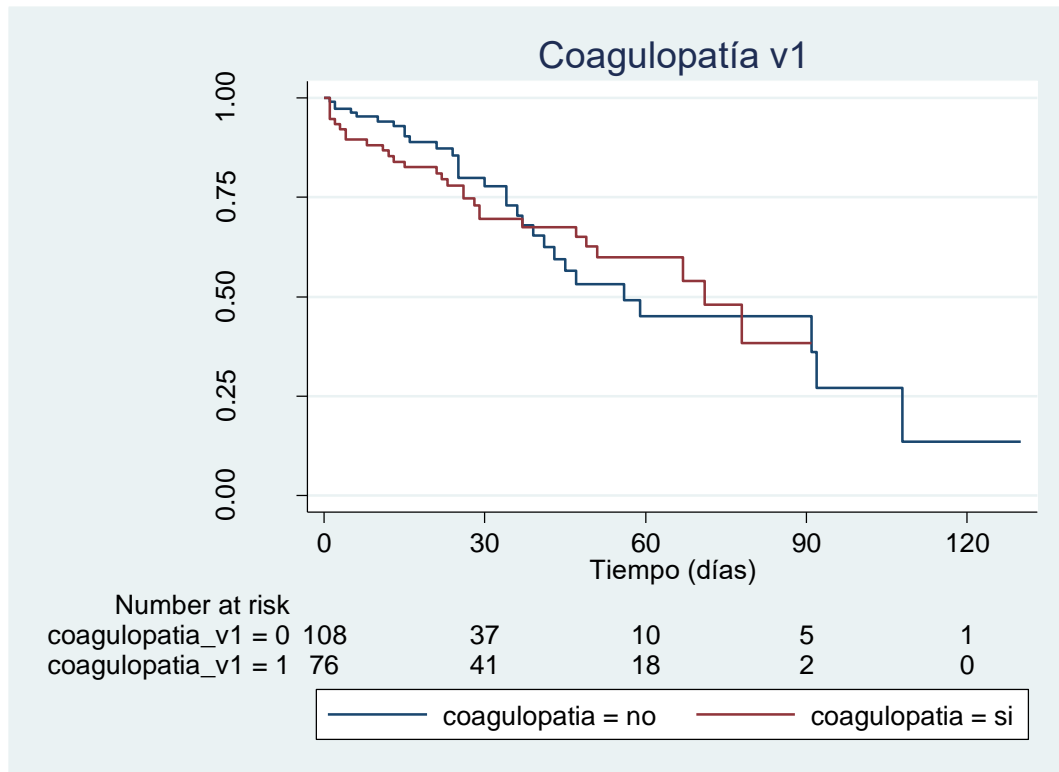


Figura 20. Curva de supervivencia en UCI en relación a la presencia de coagulopatía (línea roja) o no (línea azul).

DISCUSIÓN

La magnitud de las alteraciones hemostáticas y, por tanto, los criterios diagnósticos de la coagulopatía del quemado, no son bien conocidos aún. La gran heterogeneidad de los trabajos previos sobre esta entidad hacía muy difícil la estimación de la incidencia real, pues a lo largo de los años se han utilizado diferentes umbrales de INR para su definición de forma arbitraria (66). En función de la definición elegida, la incidencia de la coagulopatía se ha encontrado entre el 0 y el 50.4% de pacientes quemados (61-65). Y sin embargo, en la encuesta llevada a cabo por Lavrentieva et al. (67) la mayoría de médicos no seguían una definición específica ni unos criterios para detectar la coagulopatía.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, podemos establecer que la definición de coagulopatía del paciente quemado crítico a través de las pruebas clásicas de coagulación es posible, definiendo la misma como un $\text{INR} \geq 1.5$ o $\text{rTTPA} \geq 1.5$.

En nuestro estudio se decidió seleccionar pacientes con $\text{SCQ} \geq 20\%$, superficie que ya en estudios previos había demostrado estar relacionada con mayor comorbilidad (68) y los estudios previamente mencionados tienen en común, que se eligieron pacientes con SQC siempre mayor al 15%, excluyéndose, por tanto, los quemados más leves. De todos los estudios revisados sobre coagulopatía, la nuestra es la serie más larga con 186 pacientes quemados críticos, seguida de la del trabajo de Wu et al. (65) con 133 pacientes.

Las características demográficas de nuestra muestra son las de cualquier Unidad de Quemados de referencia, con una distribución por sexo, edad y gravedad similar a otras (4). La tasa de mortalidad se corresponde con la estimada por el ABSI tanto en el grupo de pacientes con $\text{SQC} \geq 20\%$ como en el total de la muestra.

Otros elementos como el síndrome de inhalación también presentaron una incidencia similar a la encontrada en otras series. Y el politraumatismo asociado a la quemadura, que en otras series fue un criterio de exclusión, se estudió

presentando una incidencia del 7%, incluyéndose en el análisis de factores de riesgo por considerarse un factor de confusión.

Destaca la presencia de un 38.38% de quemaduras de profundidad subdérmica, y aunque lo más frecuente es la coexistencia de varios grados de profundidad con protagonismo de la quemadura dérmico-profunda y dérmico-superficial, el alto porcentaje de quemaduras SD refleja una vez más la selección de pacientes más graves. Este dato se correlaciona con el de la práctica de escarofasciotomías, necesarias en un 42.47% de pacientes, puesto que es en el caso de quemaduras más profundas cuando se desarrolla con frecuencia el síndrome compartimental.

Consideramos que para una correcta descripción de la incidencia de coagulopatía se debería primero disponer de un criterio diagnóstico útil que nos permitiera no sólo su estimación en nuestra muestra sino la comparación con otros estudios en este campo. Este es el primer estudio en el que se comparan criterios diagnósticos y se valida una definición para esta patología.

En la comparación de los 2 umbrales de coagulopatía para intentar determinar una mejor definición, encontramos que utilizar un $\text{INR} \geq 1.2$ o $\text{rTTPA} \geq 1.5$ identificaba hasta un 74.19% de pacientes con coagulopatía, y aunque estos pacientes recibían más transfusiones de hematíes y PFC, no se vio una diferencia significativa en los días de estancia en UCI ni en la mortalidad (dato sobre mortalidad no mostrado).

Por otro lado, la definición más restrictiva ($\text{INR} \geq 1.5$ o $\text{rTTPA} \geq 1.5$), establecía un 41.94% de coagulopatía que se asocia con mayor transfusión de los 3 componentes sanguíneos (hematíes, plaquetas y PFC) así como de un aumento de los días de estancia en UCI de forma significativa.

Estos resultados nos indican que usar un parámetro más liberal, dará lugar a mayor número de falsos positivos, entendiendo esto como aquellos pacientes que presentan alteraciones analíticas de la coagulación que no influyen de manera marcada en el pronóstico. El único estudio en el que se usó el umbral de $\text{INR} \geq 1.2$ fue el de Sherren et al. (64) en el que se encontró una incidencia de coagulopatía del 39.3%, en esta ocasión se seleccionaron pacientes con una $\text{SCQ} \geq 30\%$ y un

ABSI medio para el grupo de coagulopatía fue de 10.5, por lo que probablemente se trataba de pacientes más graves. Una posible explicación para esta cifra, que a priori se esperaría mayor, es que para este estudio sólo se utilizó una analítica, la del ingreso, sin estudiarse su evolución en las siguientes horas o días. En el mismo año, Mitra et al. (63), utilizaron un umbral de $\text{INR} \geq 1.5$ con una incidencia del 37% de coagulopatía, en esta ocasión la muestra tenía similares características a la nuestra y se estudió la evolución analítica al ingreso y a las 24 horas. El último estudio llevado a cabo sobre este aspecto es de Wu et al. (65) y se realizó en 2016, también usaron un $\text{INR} \geq 1.5$ para el diagnóstico y encontraron una incidencia del 50.4%. Difiere de nuestro estudio en que se seleccionaron pacientes con mayor SCQ ($\geq 40\%$) con una gran incidencia de síndrome de inhalación, hasta del 74.4%, y ligeramente mayor proporción de quemados por llama (81.2%) lo que probablemente esté en relación a que este estudio se realizó en un hospital militar, donde la proporción de quemados en explosión suele ser mayor, y aunque de por sí este dato no se recoge en el estudio, sí se expone una frecuencia de hasta un 16.5% de lesiones pulmonares por explosión.

En contraposición a estos resultados previos y los de nuestro estudio, Lu et al. (61) llevaron a cabo un análisis también en 2013 en el que, usando un $\text{INR} \geq 1.3$ para definir la coagulopatía, no fueron capaces de encontrar ningún paciente que cumpliera la definición. Este resultado se puede explicar porque eligieron pacientes con $\text{SCQ} \geq 15\%$ y la mayor proporción de la muestra correspondía precisamente al grupo de 15-30% de SCQ, escogiendo por tanto pacientes de menor gravedad. Además, como parte de la definición de coagulopatía, se exigía que la cifra de plaquetas fuera normal, lo que probablemente excluyó de la incidencia a una parte de los pacientes.

Por tanto, la incidencia de coagulopatía encontrada en nuestra muestra es coherente con la incidencia estimada previa, usando una definición analítica para su diagnóstico, que definen bien esta patología por ser clínicamente práctica.

Como hemos visto anteriormente, para conocer la fisiopatología de la hemostasia en el quemado se han analizado parámetros directos de estos procesos como la AT, PAI-1, tPA, etc... este tipo de estudios quizás sean los ideales, sin

embargo, son caros y llevan tiempo, por lo que no es la técnica ideal para su uso clínico.

Sabemos por estudios en paciente traumatológico, que usar los parámetros clásicos INR y rTTPA puede no ser la mejor forma de evaluar la coagulación de forma real, tienen limitaciones diagnósticas y lleva tiempo disponer de los resultados. En ese sentido, serían los test viscoelásticos los más representativos de la coagulación *in vivo*, aunque no se encuentran disponibles en todos los centros (69). Por tanto, para una mayor utilidad clínica se decidió utilizar INR y rTTPA para definir esta patología, y además, poder comparar los resultados entre series.

Complicaciones de la terapia transfusional

Como hemos descrito, el desarrollo de coagulopatía se asocia con un aumento de las necesidades de transfusión de productos sanguíneos. Resultados similares se obtuvieron previamente para transfusión de concentrados de hematíes y plasma fresco en el estudio de Mitra et al. (63) y una tendencia ($p=0.07$) a una mayor necesidad de transfusión de hematíes en el estudio de Wu et al. (65). Hasta la fecha, no se había analizado la necesidad de plaquetas en el paciente quemado en relación a la coagulopatía.

No era el objetivo de este estudio demostrar una causalidad entre la necesidad de transfusión y la mortalidad, sin embargo, sí existe una morbimortalidad indirecta asociada al acto transfusional ya conocida. Son múltiples los efectos adversos de la transfusión y bien estudiados, la reacción transfusional, el TRALI, TACO (70,71), la sobrecarga hídrica, la inmunomodulación (72) y la lesión por almacenamiento (73), son algunos de los efectos colaterales que hacen de ella una terapia que debería reservarse a casos seleccionados.

En el paciente crítico, el tratamiento transfusional es un factor de riesgo independiente para con el desarrollo de infección, SDRA, fallo multiorgánico y mortalidad (74). El quemado crítico desarrolla un estado de inmunosupresión que

sigue a la quemadura y que es fundamental para el curso evolutivo del mismo (75). La infección es la complicación más prevalente del paciente quemado (4), siendo la neumonía la más frecuente, y su desarrollo se acompaña de un incremento en la mortalidad (76). En modelos animales, se ha visto que la inmunosupresión producida por la transfusión asociada a la presencia de quemadura favorece la translocación bacteriana y asocia mayor mortalidad (77). Y en series grandes de unidades de quemados pediátricas se ha visto la relación entre la trasfusión de productos sanguíneos en paciente quemado crítico y el desarrollo de sepsis y posterior mortalidad, sobre todo en pacientes con síndrome de inhalación (78). Por tanto, la transfusión de componentes sanguíneos aumenta el riesgo, ya presente, de una complicación potencialmente mortal en el quemado crítico. De hecho, en el trabajo de Palmieri et al. (79) se demostró que en esta población la transfusión de hematíes se asocia con mayor riesgo de infección proporcional al número de unidades transfundidas y a mayor mortalidad. En el estudio de Lu et al. (80) los principales factores de riesgo para necesidad de transfusión fueron SCQ, edad, sexo masculino y quemadura por llama, además se demostró un aumento de los días de estancia en UCI en los pacientes que recibieron productos sanguíneos y aunque no se pudo demostrar un aumento en la mortalidad, sí se observó una tendencia ($p=0.055$) con la transfusión de plasma fresco.

La anemia en el paciente crítico es muy prevalente durante su estancia en UCI y al alta, el propio ingreso en UCI tiene un efecto deletéreo en las cifras de hemoglobina (81). En el paciente quemado la anemia tiene 4 componentes fundamentales: la destrucción directa de los eritrocitos por la quemadura, el secuestro eritrocitario en la microcirculación por trombosis a este nivel, la disminución de la eritropoyesis (82) y la pérdida asociada a flebotomías (83) y cirugías. En este grupo, el umbral transfusional aun no se ha establecido, y los estudios en paciente crítico no son del todo extrapolables a esta población por su diseño. El umbral transfusional establecido por las guías para el paciente crítico es de 7 g/dl de Hb (84). El estudio TRICC comparó 2 protocolos de transfusión de hematíes en UCI, uno liberal con un umbral transfusional de Hb de 10 g/dl frente a uno restrictivo con Hb de 7 g/dl. Se demostró que el protocolo restrictivo era, al menos, tan efectivo como el protocolo liberal, con diferencias favorables a la

trasfusión restrictiva que incluían la reducción de la mortalidad hospitalaria, las complicaciones cardíacas y el grado de disfunción orgánica (85). En este estudio la proporción de pacientes traumático era baja (19%) y se excluyeron aquellos pacientes que presentaban una caída de la Hb de 3g/dl en las primeras 12 horas, condición que puede cumplir el quemado crítico en relación a la resucitación.

Tras la publicación de este estudio, se publicaron otros en población quemada en busca del umbral transfusional óptimo para este tipo de paciente, con la limitación de que todos ellos fueron retrospectivos. En 2004 se llevo a cabo una encuesta a médicos responsables de unidades de quemados en Canadá donde se vio que el umbral transfusional más utilizado era una Hb de 8.1 g/dl, y una tendencia a aumentar la utilización de productos sanguíneos a mayor edad y SCQ (86). Kwan et al. (87) en 2006 compararon la aplicación de un protocolo restrictivo (Hb 7 g/dl) con otro liberal (Hb > 7 g/dl) y concluyeron que los pacientes trasfundidos con protocolo liberal recibían más unidades de hematíes con mayor mortalidad asociada. Al año siguientes, Palmieri et al. (88) compararon también un protocolo restrictivo (Hb 7 g/dl) frente a uno liberal (Hb 10 g/dl) comprobando que los pacientes sometidos a transfusión liberal recibían más transfusiones y presentaban más complicaciones (pulmonar, cardiovascular, neurológica, renal, síndrome compartimental e infecciones) aunque sin encontrarse diferencias en cuanto a mortalidad. Estos dos estudios van en contraposición a otros 2 trabajos realizados en población pediátrica en los que no se encontró aumento de la mortalidad, estancia en UCI ni desarrollo de SDRA asociado a la transfusión masiva. En ambos se estudió la transfusión durante el acto quirúrgico, con la limitación de que fueron series cortas de 16 y 20 pacientes y se utilizaron ratios 1:1 con PFC para simular la transfusión de sangre completa (89,90).

Los efectos secundarios de la transfusión de hematíes en UCI, nos deben hacer prevenir su uso de manera anticipada, en especial en este tipo de paciente, el paciente quemado crítico, en el que de manera general predomina la hipercoagulabilidad como fenómeno fisiopatológico. La búsqueda activa de la coagulopatía en los primeros días de la quemadura, en especial en aquellos pacientes con factores de riesgo para su aparición, es fundamental para su

tratamiento temprano, permitiéndonos prevenir el sangrado intra y extraoperatorio, la transfusión evitable y los efectos deletéreos asociados a ella.

Factores de riesgo de coagulopatía

Los factores de riesgo identificados en nuestro estudio coinciden, en parte, con los previamente descritos por algunos autores.

El porcentaje de superficie corporal quemada está directamente relacionado con el desarrollo de coagulopatía, de forma que cada 1% de SCQ aumenta un 3% el riesgo de coagulopatía. Relación que ya había sido descrita por otros autores previamente (63,64).

En nuestro estudio, la práctica de escarofasciotomías se relaciona con el desarrollo de coagulopatía con un OR de 2.59. Sólo en el estudio de Mitra et al. (63) se estudió este parámetro como posible factor de riesgo sin encontrarse en esa ocasión significación estadística, aunque sí una tendencia. En el estudio de Wu et al. (65) sí que se recogió la práctica de escarofasciotomías en las primeras 48h pero en esta ocasión no se analizó su relación con el desarrollo de coagulopatía sino que se buscaba su efecto sobre la transfusión de hematíes, sin demostrarse asociación.

El síndrome de inhalación presentó una relación en el estudio univariante en la que se relaciona con mayor incidencia de coagulopatía, 35.9% frente a una 18.52% en los pacientes sin inhalación, pero esta asociación no se pudo demostrara en el análisis multivariante. En el estudio de Mitra et al. (63) se demostró un aumento de riesgo de coagulopatía (OR 2.96) en presencia de inhalación, y en el estudio de Sherren et al. (64) se mostró relación estadísticamente significativa en el estudio univariante pero no se realizó análisis multivariante. Lo mismo pasó en el estudio de Van Haren et al. (60) en el que el síndrome de inhalación se relacionó con la coagulopatía ($p=0.05$) sin realizarse posteriormente estudio multivariante. El problema fundamental al que nos enfrentamos cuando analizamos la asociación de coagulopatía con el síndrome de inhalación es la ausencia de unos criterios diagnósticos estandarizados, por lo que

las conclusiones extraídas de cada trabajo son difícilmente extrapolables. En algunos trabajos se utilizó la fibrobroncoscopia como método diagnóstico pero en otros no, y no siempre se detallaba cuales eran los hallazgos que debían definir el cuadro.

El síndrome de inhalación se produce principalmente en los quemados por llama o explosión en un ambiente cerrado, y es el resultado de la exposición de la vía aérea al aire a alta temperatura que, además, contienen partículas y/o gases tóxicos. Esta agresión activa una respuesta inflamatoria local con aumento de la permeabilidad y edema pulmonar y de la coagulación con formación de depósitos de fibrina. Respuesta que se extenderá de forma sistémica de forma proporcional a su intensidad. El síndrome de inhalación afecta hasta a un 30% de pacientes quemados, es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad que asocia más días de ventilación mecánica, estancia en UCI y drogas vasoactivas (91) y su tratamiento, hasta la fecha, es de soporte.

A través de análisis de lavado broncoalveolar se ha descrito una activación de la coagulación a nivel pulmonar con un descenso en la actividad fibrinolítica, similar a la respuesta sistémica presente en la mayoría de los quemados, con aumento de TAT y PDF, descenso de la AT y la proteína C así como de la actividad de tPA (33). En base a estos hallazgos, se han llevado a cabo ensayos clínicos con la administración de antitrombina nebulizada, aunque con resultados contradictorios que no avalan su recomendación de forma rutinaria (30,31).

Llama la atención, por tanto, que esta patología sea un factor de riesgo para el desarrollo de coagulopatía, como se ha demostrado en otros estudios publicados previamente (60,63,64), porque a la vez se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica (92). Puede ser, en definitiva, un representante de la gravedad, que haga declinar el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis hacia una de las dos vertientes en cada caso.

Hipercoagulabilidad y riesgo trombótico

La presencia de una coagulopatía que se relaciona con morbilidad en el paciente quemado nos debe encaminar hacia su búsqueda activa, con el fin de

prevenir el sangrado, sobre todo en relación a las cirugías próximas, y las posibles complicaciones. Sin embargo, conociendo el perfil hemostático del quemado crítico, cabe preguntarse si la hipercoagulabilidad, que es el patrón predominante, juega algún papel clínicamente relevante en este paciente.

Los tres componentes de la triada de Virchow están presentes en el paciente quemado, hipercoagulabilidad, lesión endotelial por la propia quemadura e inmovilización prolongada. Sin embargo, la incidencia de eventos trombóticos en esta población es baja, con cifras de trombosis venosa profunda (TVP) clínicamente significativa del 0.25-3%, tromboembolismo pulmonar (TEP) de 0.05-1.4% y un riesgo de muerte por complicaciones trombóticas del 0.1-0.3% (93-97). Ninguna teoría ha explicado este fenómeno, pero puede que el estado hiperdinámico del quemado crítico mitigue el estasis venoso en las regiones quemadas disminuyendo así el efecto protrombótico. De hecho, las guías internacionales no hacen una recomendación generalizada de tromboprofilaxis en el paciente quemado pues no existen estudios sólidos que lo avalen, y su uso es controvertido, quizá debiéndose reservar a pacientes con factores de riesgo pues puede incrementar el riesgo de sangrado y trombocitopenia (45).

Por tanto, aunque la hipercoagulabilidad sea el patrón hemostático más prevalente, su significación clínica es escasa, y puede que la coagulopatía tenga mayor trascendencia clínica en aquellos pacientes que la presentan.

LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, que ha favorecido, además, la falta de datos de algunos pacientes. Al tratarse de un estudio observacional, no existe el elemento experimental de la aleatorización, y aunque el análisis multivariante trata de corregirlo, hay sesgos inherentes difíciles de controlar. Además, al ser un estudio de un solo centro se ha visto limitado el tamaño de la muestra así como la extrapolación de los resultados a la población, como ocurre con todos los estudios unicéntricos.

Se ha elegido usar los parámetros clásicos de la coagulación, asumiendo sus limitaciones, al ser los que estaban disponibles y hacían a este estudio más fácilmente comparable con los previos. Los estudios que han comparado los resultados de los test viscoelásticos (TVE) con las pruebas clásicas nos han enseñado que existe una discrepancia entre los resultados (60). Esto es entendible si tenemos en cuenta que el INR y el rTTPA sólo representan el 4% de producción de trombina inicial (98). De hecho, en la atención inicial al trauma grave, las guías recomiendan el estudio temprano de la coagulopatía post-traumática y sugieren el uso de los TVE para la resucitación hemostática con un grado de recomendación 1C (48). En concreto, ROTEM[®] ha demostrado ser un buen método para detección de coagulopatía y predictor de evolución a fallo multiorgánico y mortalidad en el paciente traumático (15) además de disminuir la necesidad de transfusiones (99). Y en población quemada, su uso para guiar la transfusión en el sangrado perioperatorio ha demostrado disminuir la tasa de utilización de productos sanguíneos (100). Por tanto, probablemente los test viscoelásticos reflejen mejor el estado de la coagulación real del paciente, y serían de elección en el diseño de un estudio prospectivo a este respecto.

CONCLUSIONES

- La definición analítica que mejor discrimina a los pacientes coagulopáticos desde el punto de vista práctico es un INR ≥ 1.5 o rTTPA ≥ 1.5 , por ser la que asocia más días de estancia en UCI además de mayor necesidad de transfusión de los tres componentes sanguíneos.
- La incidencia de coagulopatía en el quemado crítico encontrada en nuestra muestra es del 41.94%.
- Los pacientes que presentan coagulopatía podrían detectarse por presentar factores de riesgo para su desarrollo, como son mayores SCQ y aquellos que precisen la práctica de escarofasciotomías al ingreso.
- La coagulopatía temprana del paciente quemado incrementa las necesidades de transfusión y podría, por tanto, aumentar la morbimortalidad asociada a esta terapia.
- El desarrollo de coagulopatía temprana en el paciente quemado se asocia con un aumento en los días de estancia en UCI.
- En nuestra muestra, no se ha podido demostrar que la presencia de coagulopatía se asocie con un aumento de riesgo de mortalidad hospitalaria, aunque existe una tendencia no significativa a un aumento de la mortalidad en los primeros 30 días de ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. OECD (2014), Health at a Glance: Europe 2014, OECD Publishing.
2. National Association Of Emergency Medical Technicians Us (Naemt). PHTLS: Prehospital Trauma Life Support. 8th ed. United States of America: Jones y Bartlett Publishers Inc; 2016.
3. ATLS: Advanced Trauma Life Support[®]. 9th ed. Chicago: American College of Surgeons;2012.
4. American Burn Association, National Burn Repository[®] 2016. Version 12.0.
5. European Practice Guidelines for Burn Care. EBA. 2013.
6. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II-assessment and resuscitation. *BMJ* 2004;329(7457):101-3.
7. Tobiasen J, Hieben JM, Edlich RF. The abbreviate burn severity index. *Ann Emerg Med.* 1982; 11: 260-272.
8. Cuenca-Pardo J, Alvarez-Díaz CJ. Evaluación del índice de severidad de las quemaduras (ABSI) en pacientes atendidos en la Unidad de Quemados del Hospital de Traumatología “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” del IMSS. *Cir Plast* 2013;23(1):5-13.
9. Jeng JC. Patrimoine de Docteur Baux-Baux Scores. *J Burn Care Res* 2007; 28:380-1.
10. Pantet O, Faouzi M, Brusselaers N, Vernay A, Berger MM. Comparison of mortality prediction models and validation of SAPS II in critically ill burns patients. *Ann Burns Fire Disasters* 2016;29:123-9.
11. European Practice Guidelines for Burn Care. Minimum level of Burn Care. Provision in Europe. Third edition, 2015. Hannover: European Burns Association (EBA). Disponible en: www.euroburn.org.
12. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 270, de 11-11-06).
13. Zhang Z, Ni H, Qian Z (2015) Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute

- respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 41:444–51.
14. Sánchez M, García-de-Lorenzo A, Herrero E, López T, Galván B, Asensio MJ, et al. A protocol for resuscitation of severe burn patients guided by transpulmonary thermodilution and lactate levels: a 3-year prospective cohort study. *Critical Care* 2013;17(4):R176.
 15. Müller MC, Balvers K, Binnekade JM, Curry N, Stanworth S, Gaarder C, et al. Thromboelastometry and organ failure in trauma patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014;18(6):687.
 16. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30.
 17. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109: 2698–704.
 18. Darlington DN, Kremenevskiy I, Pusateri AE, Scherer MR, Fedyk CG, Kheirabaldi BS, et al. Effects of *In vitro* hemodilution, hypothermia and rFVIIa addition on coagulation in human blood. *Int J Burn Trauma* 2012;2(1):42-50.
 19. Dirkmann D, Hanke AA, Görlinger K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 2008;106:1627–32.
 20. Schöchel H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14: R55.
 21. Dobson GP, Letson HL, Sharma R, Sheppard FR, Cap AP. Mechanism of early trauma-induced coagulopathy: the clot thickens or not?. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79(2):301-9.
 22. Diez N, Montes R, Alonso A, Medina P, Navarro S, España F, et al. Association of increased fibrinogen concentration with impaired activation of anticoagulant protein C. *J Thromb Haemost* 2006;4(2):398-402.
 23. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55:39-44.
 24. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects

- of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32.
25. Callum JL, Rizzoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment pharmacologic strategies and transfusion management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:522-8.
 26. Camazine MN, Hemmila MR, MD, Leonard JC, Jacobs RA, Horst JA, Kozar RA, et al. Massive transfusion policies at trauma centers participating in the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(6 Suppl 1):S48-53.
 27. Kowal-Vern A, Sharp-Pucci MM, Walenga JM, Dries DJ, Gamelli RL. Trauma and thermal injury: comparison of hemostatic and cytokine changes in the acute phase of injury. *J Trauma* 1998; 44: 325-9.
 28. Curreri PW, Wilterdink ME, Baxter CR. Characterization of elevated fibrin split products following thermal injury. *Ann Surg* 1975; 181(2):157-60.
 29. Schaden E, Hoerburger D, Hacker S, Kraincuk P, Baron DM, Kozek-Langenecker S. Fibrinogen function after severe burn injury. *Burns* 2012;38: 77-82.
 30. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Parlapani A, Thomareis O, Scourtis H, et al. The efficacy of antithrombin administration in the acute phase of burn injury. *Thromb Haemost* 2008;100:286-90.
 31. Korte W, Graf L. Burn injuries – is antithrombin back on stage in critical care?. *Thromb Haemost* 2008;100(2):177-8.
 32. Hofstra JJ, Vlaar AP, Knape P, Mackie DP, Determann RM, Choi G, et al. Pulmonary activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis after burn injuries and inhalation trauma. *J Trauma* 2011;70:1389-97.
 33. Niedermayr M, Schramm W, Kamolz L, Andel D, Römer W, Hoerauf K, et al. Antithrombin deficiency and its relationship to severe burns. *Burns* 2007;33(2):173-8.
 34. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Papaioannous-Gaki G, Parlapani A, Thomareis O, et al. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med* 2008;34:700-6.

35. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirabadi BS, et al. Thrombelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67:266–75.
36. Garcia-Avello A, Lorente JA, Cesar-Perez J, García-Frade LJ, Alvarado R, Arévalo JM, et al. Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb Res* 1998; 89: 59–64.
37. Cullen JJ, Murray DJ, Kealey GP. Changes in coagulation factors in patients with burns during acute blood loss. *J Burn Care Rehabil* 1989;10(6):517-22.
38. Wells S, Sissons M, Hasleton PS. Quantification of pulmonary megakaryocytes and fibrin thrombi in patients dying from burns. *Histopathology* 1984;8:517–27.
39. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:604-6.
40. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145:24–33.
41. Barret JP, Gomez PA. Disseminated intravascular coagulation: a rare entity in burn injury. *Burns* 2005;31: 354-7.
42. Rizoli S, Nascimento B Jr, Key N, Tien HC, Muraca S, Pinto R, et al. Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomopathologic evidence. *J Trauma* 2011;71(5 Suppl 1):S441-7.
43. Ganter MT, Schmuck S, Hamiel CR, Wischmeyer PE, Heule D, Zollinger A, et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy. *J Cardiothorac Vascular Anesthesia* 2008;22:675-80.
44. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008;108:71–7.

45. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS; American Burn Association. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;29(1):257-66.
46. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pfliegger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost* 1999;81:400-6.
47. Fenger-Eriksen C, Anker-Moller E, Heslop J, Ingerslev J, Sorensen B. Thromboelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: Improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005;94:324-9.
48. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
49. Pidcoke HF, Isbell CL, Herzig MC, Fedyk CG, Schaffer BS, Chung KK, et al. Acute blood loss during burn and soft tissue excisions: An observational study of blood product resuscitation practice and focused review. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(6 Suppl 1):S39-47.
50. Johansen ME. Hemostasis and endothelial damage during sepsis. *Dan Med J* 2015;62(8):B5135.
51. Munster AM, Smith D, Meek M, Sharkey P. The effect of early surgical intervention on mortality and cost-effectiveness in burn care 1978-91. *Burns* 1994;20:61-4.
52. Tompkins RG, Remensnyder JP, Burke JF, Tompkins DM, Hilton JF, Schoenfeld DA, et al. Significant reductions in mortality for children with burn injuries through the use of prompt eschar excision. *Ann Surg* 1988;208(5):577-85.
53. Cartotto R, Musgrave MA, Beveridge M, Fish J, Gomez M. Minimizing blood loss in burn surgery. *J Trauma* 2000;49:1034-9.
54. Mzezewa S, Jönsson K, Aberg M, Sjöberg T, Salemark L. A prospective double blind randomized study comparing the need for blood transfusion with terlipressin or a placebo during early excision and grafting of burns. *Burns* 2004;30:236-40.
55. Sterling JP, Heimbach DM. Hemostasis in burn surgery-A review. *Burns*

- 2011;37:559-65.
56. 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.
 57. Sheridan RL, Szyfelbein SK. Trends in blood conservation in burn care. *Burns* 2001;27:272-6.
 58. Criswell K, Gamelli R. Establishing transfusion needs in burn patients. *Am J Surg* 2005;189:324-6.
 59. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B. Lethal trial in severe burns. *Burns* 2014;40(8):1492-6.
 60. Van Haren RM, Thorson CM, Valle EJ, Busko AM, Guarch GA, Andrews DM, et al. Hypercoagulability after burn injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(1):37-43.
 61. Lu RP, Ni A, Lin FC, Ortiz-Pujols SM, Adams SD, Monroe III, DM, et al. Major burn injury is not associated with acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1474-9.
 62. Sherren PB, Hussey J. Major burn injuries and early coagulation dysfunction. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(4):746-7.
 63. Mitra B, Wasiak J, Cameron PA, O'Reilly G, Dobson H, Cleland H. Early coagulopathy of major burns. *Injury* 2013;44(1):40-3.
 64. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B. Acute burn induced coagulopathy. *Burns* 2013;39:1157-61.
 65. Wu G, Zhuang M, Fan X, Hong X, Wang K, Wang H, et al. Blood transfusions in severe burn patients: Epidemiology and predictive factors. *Burns* 2016;42(8):1721-7.
 66. Glas GJ, Levi M, Schultz MJ. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):865-74.
 67. Lavrentieva A, Depetris N, Kaimakamis E, Berardino M, Stella M. Monitoring and treatment of coagulation abnormalities in burn patients. An international survey on current practices. *Ann Burns Fire Disasters* 2016;30;29(3):172-7.
 68. Pozuelo Echegaray I, Quintana Díaz M, Sánchez Sánchez SM, Martínez Méndez JR, García de Lorenzo y Mateos A. Paciente quemado crítico:

- factores asociados al desarrollo de coagulopatía en las 72h posreanimación. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2017. In Press, DOI 10.1016/j.acci.2016.12.001.
69. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL. Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997; 42(4):716–20.
 70. Politis C, Wiersum JC, Richardson C, Robillard P, Jorgensen J, Renaudier P, et al. The International Haemovigilance Network Database for the Surveillance of Adverse Reactions and Events in Donors and Recipients of Blood Components: technical issues and results. *Vox Sang* 2016;111(4):409-17.
 71. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, Wang J, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ, et al. Early Packed Red Blood Cell Transfusion and Acute Respiratory Distress Syndrome after Trauma. *Anesthesiology* 2009;110:351–60.
 72. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:2249-54.
 73. Sanders J, Patel S, Cooper J, Berryman J, Farrar D, Mythen M, et al. Red blood cell storage is associated with length of stay and renal complications after cardiac surgery. *Transfusion* 2011;51:2286–94.
 74. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667–74.
 75. Zedler S, Bone RC, Baue AE, von Donnersmarck GH, Faist E. T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns. *Crit Care Med* 1999;27(1):66-72.
 76. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns* 2008;34(8):1103-7.
 77. Gianotti L, Pyles T, Alexander JW, Babcock GF, Carey MA. Impact of blood transfusion and burn injury on microbial and bacterial survival. *Transfusion* 1992;32:312-7.
 78. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Przkora R, Pereira CT, Herndon DN. Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med* 2007;35:579–83.

79. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD, Gamelli RL, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. American Burn Association Burn Multicenter Trials Group. *Crit Care Med* 2006;34(6):1602-7.
80. Lu RP, Lin FC, Ortiz-Pujols SM, Adams SD, Whinna HC, Cairns BA, et al. Blood utilization in patients with burn injury and association with clinical outcomes. *Transfusion* 2013;53(10):2212-21
81. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, MacKirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32:100-9.
82. Deitch EA, Sitting KM. A serial study of the erythropoietic response to thermal injury. *Ann Surg* 1993;217:293-9.
83. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion on critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
84. Carson JL, Grossman J, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58.
85. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trial Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
86. Palmieri TL, Greenhalgh DG. Blood transfusion in burns: what do we do? *J Burn Care Rehabil* 2004;25:71-5.
87. Kwan P, Gomez M, Cartotto R. Safe and successful restriction of transfusion in burn patients. *J Burn Care Res* 2006;27:826-34.
88. Palmieri TL, Lee T, O'Mara MS, Greenhalgh DG. Effects of a restrictive blood transfusion policy on outcomes in children with burn injury. *J BurnCare Res* 2007;28(1):65-70.
89. Barret JP, Desai MH, Herndon DN. Massive transfusion of reconstituted whole blood is well tolerated in pediatric burn surgery. *J Trauma* 1999;47:526-8.

90. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Sen S. Prospective comparison of packed red blood cell-to-fresh frozen plasma transfusion ratio of 4:1 versus 1:1 during acute massive burn excision. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;74:76-83.
91. Tan Al, Smiles S, Friebe T, Magdum A, Frew Q, El-Muttardi N, et al. Smoke inhalation increases intensive care requirements and morbidity in paediatric burns. *Burns* 2016;42:(5): 1111-5.
92. Pannucci CJ, Osborne NH, Wahl WL. Creation and validation of a simple venous thromboembolism risk scoring tool for thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository. *J Burn Care Res* 2012;33:20-5.
93. Rue LW 3rd, Cioffi WG Jr, Rush R, McManus WF, Pruitt BA. Jr. Thromboembolic complications in thermally injured patients. *World J Surg* 1992;16:1151-4.
94. Harrington DT, Mozingo DW, Cancio L, Bird P, Jordan B, Goodwin CW. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications. *J Trauma* 2001; 50: 495-9.
95. Wibbenmeyer LA, Hoballah JJ, Amelon MJ, Chang PX, Loret De Mola RM, Lewis RD 2nd, et al. The prevalence of venous thromboembolism of the lower extremity among thermally injured patients determined by duplex sonography. *J Trauma* 2003;55:1162-7.
96. Fecher AM, O'Mara MS, Goldfarb IW, Slater H, Garvin R, Birdas TJ, Caushaj PF. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns* 2004;30:591-3.
97. Barret JP, Dziewulski PG. Complications of the hypercoagulable status in burn injury. *Burns* 2006; 32:1005-8.
98. Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:17-25.
99. Schöchl H, Nienaber U, Maegle M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Critical Care* 2011;15:R83.
100. Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P, Baron DM, Metnitz PG, Kozek-Langenecker S. Perioperative treatment algorithm for

bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. Br J Anaesth 2012;109(3):376-81.