
Artículo de Revisión

Utilidad de la eritropoyetina en el paciente quemado grave con anemia. Revisión del tema

Usefulness of erythropoietin in seriously burned patient with anemia. Topic review

Guillermo de la Cruz García^{1*}. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4309-9103>

¹Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: guille.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: La quemadura grave representa el tipo de agresión biológica más severo que puede sufrir el organismo y ponen en peligro la vida del paciente por el permanente riesgo de sepsis y falla multisistémica progresiva. La anemia incide en la morbilidad y mortalidad del quemado en estado grave; su tratamiento ha pasado por diversos momentos en la historia y su corrección depende de las transfusiones sanguíneas que aumentan el riesgo de complicaciones y reacciones adversas.

Objetivo: Actualizar los conocimientos sobre la utilidad de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en el quemado grave.

Desarrollo: La gravedad de la quemadura está determinada por la intensidad de la temperatura y la duración de la exposición. La anemia es una de las complicaciones más frecuentes en los quemados graves y su tratamiento en ocasiones se limita al uso de transfusiones de sangre, sin embargo la eritropoyetina es una alternativa terapéutica; pertenece a la familia de las citoquinas, alcanza la médula ósea, donde estimula células progenitoras cuyo objetivo es lograr su transformación en eritrocitos. La administración de eritropoyetina humana recombinante en el paciente quemado grave con anemia se considera eficaz, ya que al estimular los mecanismos de la eritropoyesis, produce una elevación paulatina pero mantenida del hematocrito acompañándose de otros efectos beneficiosos.

Conclusiones: La eritropoyetina humana por sus características farmacológicas, se muestra como una opción de tratamiento para el paciente quemado grave con anemia al permitir la recuperación de manera sostenida de los valores de hemoglobina con un mínimo de complicaciones, disminuye el uso de transfusiones de sangre que pueden aumentar la morbilidad de estos enfermos.

DeCS: QUEMADURAS; ERITROPOYETINA/uso terapéutico; ANEMIA/tratamiento farmacológico.

Palabras clave: quemaduras; quemado grave; anemia; eritropoyetina humana; uso terapéutico; tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Background: The serious burn represents the most severe type of biological aggression the body can suffer and endangers the patient's life due to the permanent risk of sepsis and progressive multisystem failure. Anemia affects the morbidity and mortality of seriously burned patient in serious condition; its treatment has gone through different moments in history and its correction depends on blood transfusions that increase the risk of complications and adverse reactions.

Objective: To update knowledge about the usefulness of erythropoietin in the treatment of anemia in seriously burned patient.

Development: The severity of the burn is determined by the intensity of the temperature and the duration of the exposure. Anemia is one of the most frequent complications in seriously burned patient and its treatment is sometimes limited to the use of blood transfusions. However, erythropoietin is a therapeutic alternative; it belongs to the family of cytokines, reaches the spinal cord, where it stimulates progenitor cells with the objective of achieving their transformation into erythrocytes. The administration of recombinant human erythropoietin in seriously burned patient with anemia is considered effective, since by stimulating the mechanisms of erythropoiesis, it produces a gradual but sustained elevation of the hematocrit accompanied by other beneficial effects.

Conclusions: Human erythropoietin, due to its pharmacological characteristics, is shown as a treatment option for seriously burned patient with anemia by allowing the sustained recovery of hemoglobin values with a minimum of complications, reducing the use of blood transfusions that can increase the morbidity of these patients.

MeSH: BURNS; ERYTHROPOIETIN/therapeutic use; ANEMIA/drug therapy.

Keywords: Burns; seriously burned patient; anemia; human erythropoietin; therapeutic use; drug therapy.

INTRODUCCIÓN

La quemadura grave representa el tipo de agresión biológica más severo que puede sufrir el organismo y ponen en peligro la vida del paciente por el permanente riesgo de sepsis y falla multisistémica progresiva. La cicatrización, en las etapas tardías, da lugar a terribles deformaciones estéticas y funcionales, además de la experiencia traumática desde el punto de vista psicológico. ⁽¹⁾

Las quemaduras son causadas por diferentes mecanismos y agentes físicos y químicos. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 300 mil personas mueren anualmente por quemaduras en el mundo por lo que representa un problema de salud pública. ⁽²⁾

Aproximadamente medio millón de casos quemados se reciben cada año y de ellos 40 mil son hospitalizados y reciben tratamiento definitivo. La incidencia anual en los Estados Unidos es de aproximadamente 486 mil casos y de ellos 3275 fallecen según reporta la Asociación Americana de Quemados. ^(3,4)

El aumento generalizado de la permeabilidad capilar que se observa en las quemaduras, por la acción de agentes vasoactivos, resulta en grandes pérdidas del volumen circulatorio. El secuestro masivo de líquido en los tejidos, produce una gran reducción del volumen circulatorio, con vasoconstricción e isquemia en ciertas regiones, especialmente en la circulación esplácnica. ⁽⁵⁾

Aunque el sangrado externo por quemaduras generalmente es modesto, hay pérdida considerable de glóbulos rojos por destrucción térmica directa, por trombosis y coagulación y por diapédesis a través de capilares de permeabilidad aumentada. Pero como la pérdida de plasma es proporcionalmente mayor, lo usual es que el paciente exhiba un hematocrito elevado. ⁽⁶⁾

Cuando el hematocrito desciende en forma significativa, es muy probable que se deba a hemorragia por lesiones asociadas. Tal situación se presenta en politraumatismos con ruptura del bazo, fracturas y lesiones graves de los tejidos blandos. Se debe establecer con precisión la causa de la hemorragia y administrar transfusiones para restaurar la volemia y prevenir el colapso circulatorio en preparación para operación de emergencia, lo cual tiene prioridad sobre el tratamiento de la quemadura. Otra causa frecuente de reducción del valor del hematocrito puede ser la hemorragia gastrointestinal por ulceración aguda o gastritis erosiva. ⁽⁷⁾

La anemia es una de las entidades de salud que más incide en la morbilidad y mortalidad del paciente quemado en estado grave. Se debe a la destrucción directa de los eritrocitos y al secuestro de eritrocitos dañados por el sistema reticuloendotelial. Hay factores aún no identificados que contribuyen a la anemia hemolítica que usualmente aparece entre el cuarto y décimo días, y que es independiente de la lesión térmica y de la destrucción o secuestro de los glóbulos rojos. ⁽⁸⁾

El tratamiento de la anemia ha pasado por diversos momentos en la historia y su corrección dependía de las transfusiones sanguíneas. La aplicación de transfusiones seriadas implica aumento del riesgo de complicaciones y reacciones adversas. Esta forma tradicional de resolver el problema se acompaña de riesgos biológicos, no biológicos, inmunológicos y de supresión del funcionamiento normal de la médula ósea. Debido a esto, se ha implementado alternativamente el tratamiento de la anemia mediante la eritropoyetina. ⁽⁹⁾

La eritropoyetina (Epo) es una hormona cuya función más conocida es su participación en el proceso de eritropoyesis, aunque, cada vez adquieren más trascendencia otras funciones. En particular, a través de una acción antiapoptótica, aseguraría la supervivencia para que las células eritroides puedan cumplir con su programa de diferenciación. ⁽⁴⁾

No se han encontrado muchas referencias en Cuba sobre el uso de la eritropoyetina en el paciente quemado. La presente revisión tiene como objetivo actualizar los conocimientos sobre los principios

farmacológicos del uso de la eritropoyetina en la anemia secundaria a las quemaduras graves como marco teórico que sustenta su aplicación en el servicio de Cirugía Estética Reconstructiva y Quemados del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de Camagüey.

DESARROLLO

Se realizó una revisión bibliográfica para desarrollar un análisis crítico reflexivo del contenido de artículos originales y de revisión sobre el tema. La estrategia de búsqueda adoptada fue la utilización de las palabras clave o descriptores en español e inglés. Las palabras clave empleadas fueron: quemaduras graves, anemia y eritropoyetina. La búsqueda fue realizada en las bases de datos *SciELO*, *Pubmed/Medline*, *Ebsco*, *ClinicalKey*, *Springer*, *Web of Science* e *Infomed*.

Los criterios de inclusión para la selección de los artículos fueron: publicaciones en español e inglés disponibles en los portales de datos seleccionados publicados entre los años 2000 al 2019, que presentaran de manera clara la metodología o el referencial teórico seleccionado. Se preseleccionaron 72 artículos, se realizó la lectura y análisis de los mismos, comprobando la pertinencia con el estudio, y su relación con la temática abordada. Se seleccionaron las 30 publicaciones de mayor novedad y profundidad en el tratamiento del tema, de ellas 20 correspondientes a los últimos cinco años. Se incluyeron otras referencias que sobrepasan los cinco años por ser relevantes en la temática.

Efectos relacionados con las quemaduras

El autor considera que la quemadura es una lesión traumática que conduce a una necrosis de profundidad y extensión variable producida por diferentes agentes, los cuales conllevan a alteraciones histohumorales capaces de producir la muerte o provocar secuelas invalidantes o deformantes, físicas o psíquicas.

La piel es uno de los mayores órganos y solo el músculo la sobrepasa en peso y extensión. Su extensión es de 0.25 m² en el recién nacido y de 1.8 m² como promedio en el adulto. Cumple funciones de sensibilidad, protección del medio ambiente y termorregulación. La pérdida de una parte sustancial de la piel es incompatible con la vida. La exposición corta a temperaturas hasta de 40°C resulta bien tolerada, pero de allí en adelante el incremento de la temperatura causa un aumento logarítmico de la lesión tisular, y a 70°C una exposición fugaz produce necrosis de la epidermis. ⁽¹⁰⁾

El aumento generalizado de la permeabilidad capilar que se observa en las quemaduras, por la acción de agentes vasoactivos, resulta en grandes pérdidas del volumen circulatorio. El secuestro masivo de líquido en los tejidos produce una gran reducción del volumen circulatorio, con vasoconstricción e isquemia en ciertas regiones, especialmente en la circulación esplácnica. ⁽⁵⁾

Aunque el sangrado externo por quemaduras generalmente es modesto, hay pérdida considerable de glóbulos rojos por destrucción térmica directa, por trombosis, coagulación y por diapédesis a través de capilares de permeabilidad aumentada. Pero como la pérdida de plasma es proporcionalmente mayor, lo usual es que el paciente exhiba un hematocrito elevado. ⁽⁶⁾

Cuando el hematocrito desciende en forma significativa, es muy probable que se deba a hemorragia por lesiones asociadas. Tal situación se presenta en politraumatismos con ruptura del bazo, fracturas y lesiones graves de los tejidos blandos. Se debe establecer con precisión la causa de la hemorragia y administrar transfusiones para restaurar la volemia y prevenir el colapso circulatorio en preparación para operación de emergencia, lo cual tiene prioridad sobre el tratamiento de la quemadura. Otra causa frecuente de reducción del valor del hematocrito puede ser la hemorragia gastrointestinal por ulceración aguda o gastritis erosiva. ⁽⁸⁾

La quemadura produce alteraciones en los mecanismos sistémicos de defensa del huésped, con disminución tanto de la inmunidad celular como del sistema inmunitario humoral, anergia a antígenos cutáneos de hipersensibilidad retardada y disminución de las inmunoglobulinas. La sepsis constituye la complicación más seria y la primera causa de morbilidad y mortalidad. ^(11,12)

El paciente con quemaduras extensas exhibe un marcado estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo, mayor que en cualquier otro tipo de trauma, que persiste por varias semanas, hasta tanto la herida haya cicatrizado. En estos pacientes, el soporte nutricional de elección es el método enteral, mediante suplementos orales o por medio de un tubo delgado nasogástrico o nasoyeyunal. ⁽¹³⁾

El autor, en correspondencia con lo planteado en otro estudio ⁽¹⁴⁾ considera que el mantenimiento de un adecuado estado nutricional representa el factor de mayor importancia en cuanto a la supervivencia del paciente quemado, una vez sobrepasada la etapa de reanimación.

Tipos de quemaduras

La quemadura puede ser, de primer grado o epidérmicas; este tipo de lesión que solo causa un mínimo daño epitelial, cicatriza espontáneamente a partir de las estructuras dérmicas no afectadas. Las quemaduras de segundo grado pueden ser: dérmicas superficiales (A); lesionan hasta la capa papilar de la dermis, dérmicas profundas (AB) lesionan hasta la capa reticular de la dermis. La presencia de ampollas significa quemadura de segundo grado y es la más dolorosa. La quemadura que afecta el espesor total de la piel se denomina de tercer grado o hipodérmicas (B). La lesión llega hasta la grasa subcutánea, la fascia, músculos, tendones y huesos pueden ser afectados. La cicatrización se logra solo mediante la aplicación de un injerto de piel. Generalmente no es dolorosa, pues los filetes nerviosos, al ser destruidos, producen anestesia. ⁽¹⁵⁾

La gravedad de la quemadura está determinada por la intensidad de la temperatura y la duración de la exposición al agente causal. Tanto el espesor como la extensión de la quemadura definen el pronóstico del paciente. ^(16,17)

Los mediadores inflamatorios son responsables tanto de la perpetuación y progresión de las alteraciones locales en la herida por quemadura como de los aspectos deletéreos sistémicos, entre ellos el hipermetabolismo y el catabolismo exagerado. ⁽¹⁸⁾

Historia de la eritropoyetina

Birkeland et al. ⁽¹⁹⁾ hacen un recuento histórico sobre este fármaco y describen que en 1863, el médico francés Denis Jourdanet reconoció indirectamente la relación entre la menor presión parcial de oxígeno en sangre y la elevación del número de eritrocitos cuando realizaba determinaciones de hematocrito a personas que habían permanecido mucho tiempo viviendo en las alturas de los Alpes. Jourdanet constató que la sangre de estas personas era más viscosa que la de sus pacientes "normales". Friedrich Miescher describió en 1893 la formación de eritrocitos como resultado de una disminución de oxígeno en la médula ósea. Sobre esta base hubo intentos para tratar la anemia por medio de la inducción de hipoxia.

Holbro et al. ⁽²⁰⁾ reportan que en 1906, el francés Paul Carnot y su colaboradora Catherine Deflandre plantearon por primera vez la hipótesis de que un factor humoral podía regular la formación de la sangre. En 1948, dos nefrólogos finlandeses, Eva Bonsdorff y Eva Jalavistole dieron el nombre de eritropoyetina (Epo) a este factor.

Como verdadero "descubridor" de la Epo suele considerarse a Allan Jacob Erslev, citado por Luzardo Iglesias, ⁽²¹⁾ quién publicó en 1953, los primeros artículos científicos en los que se probaba sin duda alguna la existencia de la Epo. Eugene Goldwasser fue otra figura clave en la investigación de la

Epo. En 1954, él y su grupo de investigación de la Universidad de Chicago confirmaban los trabajos de Erslev con resultados propios. Goldwasser y su colaborador Leon Orris Jacobson pudieron demostrar en 1957 que la Epo se forma en el riñón (Jacobson y Goldwasser, 1957) y en 1977 Miyake y colaboradores aislaron por primera vez Epo de la orina humana.

Murillo y Barrantes⁽²²⁾ citan que en 1983, Fu-KuenLin, un empleado de Amgen identificó el gen de la Epo humana. En 1984, Sylvia Lee-Huang, de la Universidad de Nueva York, informó por primera vez la clonación y expresión de Epo recombinante humana (rhuEpo) en la bacteria *Escherichia coli*; lo que luego fue logrado también en células de mamíferos (células CHO). De esta forma, se hizo posible la producción de rhuEpo en grandes cantidades.

Características de la eritropoyetina

El gen de la Epo en el humano se encuentra en el cromosoma 7 (posición 7q21-7q22). Consta de 5,4 kb, 5 exones y 4 intrones y codifica una proteína de 193 aminoácidos denominada proeritropoyetina. Mediante una modificación posterior, son clivados un péptido de 27 residuos aminoacídicos del extremo N terminal, y un residuo de asparagina del extremo C terminal, quedando la proteína madura formada por 165 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 34 kDa. La estructura terciaria de la Epo está formada por cuatro hélices g antiparalelas. El contenido de hidratos de carbono, que constituye aproximadamente 40 % de la masa molecular, consiste en un O-glicosídico (Ser 126) y tres N-glicosídicos (Asn 24, Asn 38 y Asn 83). Las cadenas laterales están formadas por los monosacáridos manosa, galactosa, fucosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina y N-acetilneuramínico.⁽²³⁾

La Epo pertenece filogenéticamente a la familia de las citoquinas, entre las que se encuentran también somatotrofina, prolactina, interleuquinas 2-7 y los llamados factores estimulantes de colonias” (G-CSF, M-CSF y GM-CSF). La Epo alcanza la médula ósea, sitio de desarrollo de la eritropoyesis, donde estimula a células progenitoras cuyo objetivo es lograr su transformación en eritrocitos.⁽²⁴⁾

La función de la eritropoyesis es mantener el balance de eritrocitos, los cuales se generan diariamente en número aproximado de doscientos mil millones. En el proceso de eritropoyesis, la Epo por unión al receptor de Epo (REpo), actúa sobre los precursores tempranos BFU-E (*Bursa Forming Unit-Erythroid*), y, especialmente sobre las células más maduras CFU-E (*Colony Forming Unit-Erythroid*). El número de receptores varía en las distintas células del linaje eritroide, desde las BFU-E hasta los normoblastos inmaduros, y es mayor en las CFU-E. En estadios posteriores, la expresión de REpo decrece a medida que las células eritroides se diferencian y maduran. Los eritrocitos maduros no expresan receptores de Epo. Desde ambos estadios de progenitores eritroides (BFU-E y CFU-E) se promueve tanto la proliferación como la diferenciación celular.⁽²⁴⁾

Distintas evidencias sustentan la hipótesis de que la Epo no sería responsable del compromiso del linaje eritroide sino que, a través de una acción antiapoptótica, aseguraría la supervivencia para que las células puedan cumplir con su programa de diferenciación.⁽²⁵⁾

En los últimos años se ha demostrado que la función de la Epo en el organismo no está limitada a la formación de nuevos eritrocitos. El receptor de Epo se ha encontrado en diferentes tipos de células somáticas como neuronas, astrocitos, células de la microglía y células del músculo cardíaco. La misma hormona ha sido localizada en sitios específicos de las neuronas, especialmente en el hipocampo, una región del cerebro muy afectada cuando se produce falta de oxígeno. Se han observado interacciones entre la Epo y su receptor en quimiotaxis, angiogénesis, activación intracelular de calcio y en la inhibición de la muerte celular.⁽²⁶⁾

La función más conocida de la Epo relacionada con los procesos de formación de energía por vía aeróbica, tan importante para el mantenimiento de la vida y del bienestar ha dado lugar a un gran desarrollo en el conocimiento de la hormona y permitido su síntesis mediante técnicas recombinantes. Aun así, todos los esfuerzos realizados para conocer en profundidad los procesos de síntesis y regulación, así como los efectos de la Epo en distintos tejidos no han tenido en todos los casos, resultados definitivos. En particular, el rol paracrino de la Epo en el cerebro y en el útero todavía no ha sido totalmente aclarado. ⁽²⁷⁾

Uso de la eritropoyetina en del paciente quemado grave con anemia

La quemadura grave altera de manera significativa los parámetros hematológicos y de coagulación. La principal manifestación es la anemia, que se encuentra presente con relativa frecuencia en los pacientes con más del 10 % de la superficie corporal quemada. La causa de la anemia en la quemadura grave es multifactorial; ⁽²⁸⁾ este conocimiento resulta importante dado que las transfusiones sanguíneas tienen potenciales complicaciones y efectos deletéreos asociados.

Lundy JB et al. ⁽²⁹⁾ han reportado que la administración de eritropoyetina humana recombinante en el paciente quemado grave contribuye a disminuir la mortalidad. En este estudio, los pacientes tratados con Epo requirieron menor cantidad y frecuencia de transfusiones.

El autor considera que existen pocas referencias en Cuba que aborden este tema a pesar de las potencialidades de la eritropoyetina humana recombinante.

Napolitano LM ⁽⁸⁾ establece que la anemia es una de las complicaciones más frecuentes en el paciente grave y se debe a procesos inflamatorios. La anemia se relaciona con concentraciones elevadas de hepcidina lo que resulta en eritropoyesis con restricción de hierro y disminución de la concentración de eritropoyetina. La eritroferrona ha sido identificada como una hormona que media la supresión de hepcidina con incremento de la absorción de hierro y movilización de las reservas del mismo. A pesar que las transfusiones sanguíneas son la práctica común en los pacientes graves, el autor considera que la estimulación de la eritropoyesis parece ser el método más efectivo en el mantenimiento de las cifras de hemoglobina en pacientes graves.

La eficacia de la corrección de la anemia lleva implícito el primero de los beneficios asociados a estos agentes terapéuticos: la disminución de las transfusiones sanguíneas, lo que determina la disminución de las complicaciones a ella asociadas, reacciones transfusionales agudas o crónicas, sobrecarga de hierro, infecciones virales y sensibilización inmunológica. La anemia era corregida con transfusiones sanguíneas con los riesgos clínico, inmunológico y de transmisión de infecciones asociados. ⁽³⁰⁾

El autor está de acuerdo con lo planteado por Birkeland et al. ⁽¹⁹⁾ quienes consideran que la corrección de la anemia con Epo recombinante humana (EPOrh) conlleva, además, otros efectos pleiotrópicos: cardiovasculares: disminución del gasto cardíaco, volumen plasmático, aumento de la resistencia vascular periférica y la hipertrofia ventricular izquierda. También tiene efectos no cardiovasculares: incremento del consumo máximo de O₂ durante el ejercicio, de la capacidad anaeróbica, mejoría en la predisposición a la hemorragia (incremento en los niveles de fibrinógeno, factor VIII y cualitativamente, en la agregación plaquetaria), mejoría de la inmunidad celular y humoral, disminución de los niveles de colesterol, triglicéridos y cLDL, disminución de anticuerpos citotóxicos, mejoría de la depresión y funciones cognitivas, capacidad ante esfuerzos físicos, capacidad de trabajo, en la actividad sexual, el apetito, normalización del patrón sueño/vigilia, en resumen, mejoría de la calidad de vida.

Pérez-Oliva Díaz et al. ⁽²⁷⁾ reportan en su investigación los diferentes eventos adversos no graves secundarios al uso de Epo. Los más frecuentes son fiebre, hipertensión arterial, la infección urinaria y el dolor en el sitio de inyección.

CONCLUSIONES

La eritropoyetina humana por sus características farmacológicas, se muestra como una opción de tratamiento para el paciente quemado grave con anemia. Ella permite la recuperación de manera más sostenida de los valores de hemoglobina, se asocia a un mínimo de complicaciones y disminuye el uso de transfusiones de sangre que en ocasiones aumentan la morbilidad de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spronk I, Legemate C, Oen I, van Loey N, Polinder S, van Baar M. Health related quality of life in adults after burn injuries: A systematic review. PLoS One [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 24];13(5):e0197507. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967732/>
2. Tian H, Wang L, Xie W, Shen Ch, Guo G, Liu J, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of severe burn patients: results of a severe burn patients: a retrospective multicenter study in China, 2011-2015. Burns Trauma [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 24];6:14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964711/>
3. Stone R, Natesan Sh, Kowalczewski CJ, Mangun L, Clay NE, Clohessy RM, et al. Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. Front Pharmacol [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 25];9:672. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046385/>
4. Günter CI, Machens HG, Ilg FP, Hapfelmeier A, Jelkmann W, Egert-Schwender S, et al. A randomized controlled trial: regenerative effects, efficacy and safety of erythropoietin in burn and scald injuries. Front Pharmacol [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 25];9:951. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6220439/>
5. Bang CY, Woo SH. The Fate of Chronic Burn Wounds Suspected as Marjolin's Ulcers. J Burn Care Res [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 25];39(1):148-53. Available from: <https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/39/1/148/4775261?redirectedFrom=fulltext>
6. Bedri H, Romanowski KS, Liao J, Al-Ramahi G, Heard J, Granchi T, et al. A National Study of the Effect of Race, Socioeconomic Status, and Gender on Burn Outcomes. J Burn Care Res [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 25];38(3):161-8. Available from: <https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/38/3/161/4582120?redirectedFrom=fulltext>
7. Spahn D, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Maegele M, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Critical Care [Internet]. 2019 [cited 2019 May 6];23(1):98. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2347-3>
8. Napolitano LM. Anemia and Red Blood Cell Transfusion. Critical care clinics. [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];33(2):345-64. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0749070416301233.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
9. Hasan S, Johnson NB, Mosier MJ, Shankar R, Conrad P, Szilagyi A, et al. Myelo-erythroid commitment after burn injury is under beta-adrenergic control via MafB regulation. Am J Physiol Cell Physiol [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 25];312(3):C286-C301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401945/>
10. Austin RE, Schlagintweit S, Jeschke MG, MacDonald R, Ahghari M, Shahrokhi S. The Cost of Burn Transfers: A Retrospective Review of 7 Years of Admissions to a Regional Burn Center. J Burn Care Res [Internet]. 2018 [cited 2019 May 6];39(2):229-34. Available from: <https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/39/2/229/4802243?redirectedFrom=fulltext>
11. Flurry MD, Herring KL, Carr LW, Hauck RM, Potochny JD. Salve and Burdock: A Safe, Effective Amish Remedy for Treatment of Traumatic Wounds? Adv Skin Wound Care [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];30(5):213-21. Available from: <https://pennstate.pure.elsevier.com/en/publications/salve-and-burdock-a-safe-effective-amish-remedy-for-treatment-of->
12. Gawaziuk JP, Liu T, Sigurdson L, Buchel E, Hayakawa TEJ, Shiga S, et al. Free tissue transfer for necrotizing fasciitis reconstruction: A case series. Burns [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];43(7):1561-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28536044>
13. Clark A, Imran J, Madni T, Wolf SE. Nutrition and metabolism in burn patients. Burns Trauma [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];5:11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5393025/>
14. Kraft R, Jensen KO, Jeschke MG, Schinkel CW. Patient With Scald Burn of the Esophagus. J Burn Care Res [Internet]. 2018 [cited 2019 May 6];39(3):468-70. Available from: <https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/39/3/468/4796752?redirectedFrom=fulltext>

15. Gao G, Li W, Chen X, Liu S, Yan D, Yao X, et al. Comparing the Curative Efficacy of Different Skin Grafting Methods for Third-Degree Burn Wounds. *Med Sci Monit* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];23:2668-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464767/pdf/medscimonit-23-2668.pdf>
16. Saied N, Harfoush A, Ayed T, Moustafa A, Hassan R, Eldolify E, et al. Team Approach Helps Patient Survive High-voltage Electric Burn. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];5(3):e1243. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404433/>
17. Xu P, Fu X, Xiao N, Guo Y, Pei Q, Peng Y, et al. Involvements of gamma delta T Lymphocytes in Acute and Chronic Skin Wound Repair. *Inflammation* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];40(4):1416-27. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10753-017-0585-6>
18. Rehou S, Mason S, MacDonald J, Pinto R, Jeschke MG. The influence of substance misuse on clinical outcomes following burn. *Burns* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];43(7):1493-8. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0305417917302073.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
19. Birkeland KI, Stray-Gundersen J, Hemmersbach P, Hallen J, Haug E, Bahr R. Efecto de la Administración de Eritropoyetina Recombinante Humana (EPOrHu) en los Niveles Séricos del Receptor Soluble de Transferrina (RST) y en el Rendimiento en Ciclismo. *PubliCE* [Internet]. 2015 [citado 3 Jun 2019]; [aprox 10.p]. Disponible en: <https://journal.onlineeducation.center/api-oas/v1/articles/sa-E57cfb272497fd/export-pdf>
20. Holbro A, Skoda R, Lundberg P, Passweg J, Buser A, Lehmann T. Erythropoietin receptor mutation—a rush of blood to the head? *Ann Hematol* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 6];94(7):1229-31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-015-2346-7>
21. Luzardo Iglesias B, Castillo Calderón GJ, Pina Morales E, García García I, Espinosa Machado BM. Eficacia de la aplicación de la eritropoyetina humana recombinante en el tratamiento de la anemia del paciente quemado. *Mediciego* [Internet]. 2013 [citado 3 Jun 2019];19(1):[aprox 6.p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2013/mdc131f.pdf>
22. Murillo AU, Barrantes CF. Importancia de la Biotecnología en el desarrollo de medicamentos. *Revistas UCR* [Internet]. 2015 [citado 3 Jun 2019];5(5):1-7. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/20780/20925>
23. Williams KN, Szilagyi A, Conrad P, Halerz M, Kini AR, Li Y, et al. Peripheral blood mononuclear cell-derived erythroid progenitors and erythroblasts are decreased in burn patients. *J Burn Care Res* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 6];34(1):133-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292581>
24. Kiang JG, Zhai M, Liao PJ, Bolduc DL, Elliott TB, Gorbunov NV. Pegylated G-CSF inhibits blood cell depletion, increases platelets, blocks splenomegaly, and improves survival after whole-body ionizing irradiation but not after irradiation combined with burn. *Oxidative med. cell. longev.* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 6];2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964894/>
25. Era T, Takagi T, Takahashi T, Bories JC, Nakano T. Characterization of hematopoietic lineage-specific gene expression by ES cell in vitro differentiation induction system. *Blood* [Internet]. 2000[cited 2019 May 6];95(3):870-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648398>
26. Pérez-Oliva Díaz JF. 15 años de Eritropoyetina Recombinante Humana cubana. Beneficios y retos. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2013 [citado 3 Jun 2019];12(3):464-71. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v12n3/rhcm19313.pdf>
27. Pérez-Oliva Díaz JF, Casanova González M, Cuesta Panaco O, Bencomo Rodríguez O, López Torres B, González C, et al. Tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, hipertrofia ventricular izquierda y balance beneficio riesgo en la ERC-3b. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2013 [citado 3 Jun 2019];12(3):472-86. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v12n3/rhcm20313.pdf>
28. Hu DH, Tao K. To see the future development of burn medicine from the view of holistic integrative medicine. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];33(4):193-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427130>

29. Lundy JB, Hetz K, Chung KK, Renz EM, White CE, King BT, et al. Outcomes with the use of recombinant human erythropoietin in critically ill burn patients. Am Surg [Internet]. 2010 [cited 2019 May 6];76(9):951-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20836341>
30. Huang GS, Dunham CM. Mortality outcomes in trauma patients undergoing prehospital red blood cell transfusion: a systematic literature review. Int J Burns Trauma [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];7(2):17-26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435648/>

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Recibido: 02/12/19

Aprobado: 10/01/20



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)