



GAP 2019

Manejo de la Infección en Niños Quemados

Fecha de última revisión: Junio de 2019

AUTORES:

Dra. María Teresa ROSANOVA (Servicio de Epidemiología e Infectología - H. Garrahan)

Dra. María Soledad MUSSINI (Servicio de Epidemiología e Infectología - H. Garrahan)

Bioq. Adela ISASMENDI (Servicio de Microbiología - H. Garrahan)

Tec. José Luis PINHEIRO (Servicio de Microbiología - H. Garrahan)

Bioq. Claudia HERNANDEZ (Servicio de Microbiología - H. Garrahan)

Dr. Santiago LABORDE (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

Dra. Verónica ALVAREZ (Servicio de Epidemiología e Infectología - H. Garrahan)

Dra. Nidia TRAMONTI (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

Dr. Fabián GUARRACINO (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

Dr. Alejandro NORMAN (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

Dra. Mabel VILLASBOAS (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

Dr. Mauricio NAVARRO (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

Dr. Alberto MURRUNI (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

Dr. Hugo BASILICO (Unidad de Quemados - H. Garrahan)

REVISOR:

Dra. Graciela DEMIRDJIAN (Coordinación de Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria
- ex Coordinadora Unidad de Quemados - HG)



HOSPITAL DE PEDIATRÍA "JUAN P. GARRAHAN"

Dirección Médica Ejecutiva: Dra. Alejandra Villa

Coordinación Unidad Evaluación de Tecnología Sanitaria (UETS): Dra. Graciela Demirdjian

Guías de Atención Pediátrica (GAP)

Coordinación General:

Dra. Graciela Demirdjian

Comité Editorial:

Comité de Guías de Atención Pediátrica (GAP)

Farm. Marcela Rousseau (Coordinación de Evaluación de Medicamentos - UETS)

Farm. María Gabriela Fernández (Coordinación de Evaluación de Dispositivos y Equipos Médicos - UETS)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos)

Dra. Silvia Santos (Coordinación de Educación Continua)

Dra. María Teresa Rosanova (Servicio de Epidemiología e Infectología)

Dra. María Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Alberto Hernández (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía)

Dra. Marcela Dávila (Servicio de Cirugía)



ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES	4
GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH	6
ALCANCES Y METODOLOGÍA	7
INTRODUCCIÓN	
DEFINICIONES DE INFECCIONES	9
A. DIAGNOSTICO	
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	12
DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	12
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	14
UTILIDAD DE MARCADORES DE LABORATORIO	15
B. TRATAMIENTO	
EPIDEMIOLOGÍA DEL PACIENTE QUEMADO	17
TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL	18
USO DE COLISTÍN EN QUEMADOS	19
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA SISTÉMICA	19
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA TÓPICA	21
TABLA DE EVIDENCIA	24
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	26
INFECCIÓN Y MORTALIDAD	28
MEDIDAS DE AISLAMIENTO	29
BIBLIOGRAFIA	31



RESUMEN

SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

A. MANEJO DIAGNÓSTICO:

1. *El estudio histopatológico es considerado el **gold standard** para el diagnóstico de la infección de la herida por quemadura, aunque habitualmente sea reemplazado por el cultivo de la herida de la quemadura por dificultades prácticas. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
2. *Una densidad de 10^5 UFC/g de tejido para potenciales patógenos establece el diagnóstico de infección de herida por quemadura y predice el desarrollo de sepsis (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
3. *No existe evidencia suficiente para recomendar la utilización de rutina de reactantes de fase aguda como la **proteína C reactiva (PCR)** o la **procalcitonina (PrC)** para el diagnóstico y seguimiento de la infección en el paciente quemado. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)*

B. MANEJO TERAPÉUTICO:

1. *El uso de **ATB sistémicos profilácticos** no está recomendado en pacientes quemados ya que no son eficaces para prevenir infecciones o reducir la mortalidad de causa infecciosa, y aumentan el riesgo de infección por cepas resistentes. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
2. *Los **ATB sistémicos** en pacientes quemados están indicados sólo para tratar **infecciones confirmadas**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
3. *Aunque el uso de **agentes tópicos antimicrobianos** está ampliamente difundido, en la actualidad no hay evidencia de alta calidad para recomendar su uso de rutina, pero su aplicación reduciría el inóculo bacteriano en la superficie de la herida y el riesgo de infección. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)*
4. *En caso de **sospecha de infección y/o sepsis** indicar **tratamiento ATB empírico** hasta recibir los resultados de los cultivos, teniendo en cuenta la epidemiología local y luego adecuar el **tratamiento de la infección documentada** por aislamiento del germen a la sensibilidad ATB. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
5. *Los **ATB sistémicos preoperatorios** en pacientes con quemaduras están indicados sólo previo a **procedimientos quirúrgicos invasivos con alto riesgo de bacteriemia (escarectomías, injertos)** pero no para balneoterapia o cambios de vendajes. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)*
6. *Ante una **infección local** el **tratamiento** recomendado es **local**. Cuando la **infección local** se asocia a **signos de infección sistémica** se recomienda asociar tratamiento con **ATB sistémicos**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*
7. *Se recomienda fuertemente el **tratamiento quirúrgico precoz** ya que disminuye la incidencia de infección que es la principal causa de muerte en pacientes quemados. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*



C. CONTROL DE INFECCIONES

- 1. Ubicar a los pacientes con *microorganismos multirresistentes* en *habitación individual*. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 2. Aplicar el *Aislamiento de Contacto* en pacientes internados en el hospital *infectados o colonizados por microorganismos multirresistentes*. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 3. *Elementos biomédicos "no críticos" individuales y exclusivos* para los pacientes *infectados y/o colonizados por microorganismos multirresistentes*. Usar *camisolín y guantes* al entrar a la habitación del paciente infectado y/o colonizado por *microorganismos multirresistentes* ya que las superficies del medio ambiente o equipos biomédicos pueden estar contaminados con los mismos gérmenes que afectan al paciente. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- 4. Limpiar y desinfectar las superficies y equipos que puedan estar contaminados con patógenos, incluyendo las que se encuentran próximas al paciente (cabeceras, barandas de la cama, mesas auxiliares, etc.) y aquellas que son frecuentemente tocadas (picaportes, llaves de luz, etc.) (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**



GLOSARIO

1. **Quemadura (MeSH: [Burns](#)):** lesión o injuria tisular producida por el contacto con agentes térmicos (fuego, líquidos o sólidos calientes), químicos (MeSH: [burns, chemical](#)) o eléctricos (MeSH: [burns, electric](#)).
2. **Infección de herida quirúrgica (MeSH: [surgical wound infection](#)):** infección que ocurre en el sitio de una incisión quirúrgica.
3. **Control de infección (MeSH: [infection control](#)):** programas de vigilancia epidemiológica en servicios de salud designados para investigar, prevenir y controlar la diseminación de infecciones y sus microorganismos causales.
4. **Profilaxis antibiótica (MeSH: [antibiotic prophylaxis](#)):** uso de ATB antes, durante o después de un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico para prevenir complicaciones infecciosas.
5. **Administración tópica (MeSH: [topical administration](#)):** aplicación de preparaciones medicamentosas a la superficie corporal, principalmente piel o mucosas, como alternativa a la administración sistémica para evitar efectos adversos cuando se requieren altas dosis en un área localizada.
6. **Sepsis (MeSH: [sepsis](#)):** respuesta inflamatoria sistémica con etiología infecciosa probada o presuntiva; cuando es severa se asocia con disfunción orgánica distante al foco infeccioso; si se acompaña de hipotensión se denomina **shock séptico**.
7. **Celulitis (MeSH: [cellulitis](#)):** inflamación aguda, difusa y supurativa del tejido conectivo (particularmente subcutáneo profundo) y a veces muscular, generalmente como resultado de infección de una herida, úlcera o lesión de piel.
8. **Fascitis necrotizante (MeSH: [necrotizing fasciitis](#)):** infección bacteriana fulminante de la fascia y las capas profundas de la piel causada por varios microorganismos, principalmente *Streptococcus pyogenes*.



OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

OBJETIVOS Y PROPÓSITOS GENERALES

La presente **guía de práctica clínica (GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA)** tiene como **propósito** compilar las principales recomendaciones del **manejo adecuado de las infecciones en pacientes quemados**, incluyendo las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento dirigidas a disminuir la incidencia de complicaciones y mejorar el pronóstico.

ALCANCES

Los **alcances** de la guía incluyen pacientes **quemados en edad pediátrica** en los que se sospeche o se desee prevenir la ocurrencia de una **infección local o sistémica**.

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *En el niño quemado ¿cuál es el mejor método de diagnóstico de la infección de la herida por quemadura?*
2. *En el niño quemado ¿es efectivo el uso de antibióticos sistémicos profilácticos para disminuir las infecciones de la herida por quemadura?*
3. *En el niño quemado ¿es efectivo el uso de antibióticos tópicos para disminuir la infección de la herida por quemadura?*
4. *En el niño quemado ¿es efectiva la escarectomía precoz para disminuir las infecciones de la herida por quemadura?*
5. *¿Cuáles son los factores de riesgo de infección y mortalidad en pacientes quemados?*
6. *¿Cuáles son las medidas de control de infecciones más efectivas en unidades de quemados?*

METODOLOGIA

GRUPO DE TRABAJO

Esta guía fue elaborada por un equipo conformado por especialistas multidisciplinarios de los **servicios de Control Epidemiológico e Infección, Cirugía Plástica y Quemados, y Microbiología** del Hospital Garrahan.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se actualizó a **2019** la búsqueda en **bases de datos computarizadas (PUBMED, LILACS)** utilizando como palabras claves *burn Injury, antibiotic prophylaxis and burns, topical prophylaxis and burns, infections and burns*. Entre los artículos localizados se seleccionaron aquellos que evaluaran el uso de ATB sistémicos o tópicos para la prevención de las infecciones en heridas por quemadura, artículos relacionados con epidemiología y factores de riesgo de infección y mortalidad.



NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Los niveles de evidencia y grados de recomendación se consignaron según la Metodología GRADE (TABLA 1).

TABLA 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN LA METODOLOGÍA GRADE

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
ALTA Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	FUERTES Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.
MEDIA Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.	DÉBILES Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos. Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).
BAJA Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).	

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un “hágalo siempre” o bien “no lo haga nunca”

Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL** implica un “puede hacerlo, pero considere otros factores”



INTRODUCCION

Las **heridas por quemadura** representan un grave problema, sobre todo en la población pediátrica, dada la severidad de su presentación y la morbimortalidad asociada.¹ La **infección** es la complicación más frecuente y grave en el paciente quemado y ocasiona el **50-60%** de las muertes en grandes quemados. Son varios los **factores que favorecen su desarrollo**. La agresión térmica destruye la primera y más importante barrera defensiva del organismo, la piel y las mucosas, perdiéndose su protección mecánica, bioquímica (ácidos grasos) e inmunológica (secreción de inmunoglobulina A). Se pierde la flora normal de piel y mucosas, abriendo paso a la colonización por gérmenes más virulentos. El exudado rico en proteínas y los tejidos desvitalizados constituyen un medio de cultivo ideal para los microorganismos. Además de dañar las defensas locales, la lesión térmica deprime la respuesta inmune sistémica, de forma proporcional a la severidad de la agresión. Ésta afecta a prácticamente todos los componentes del sistema inmunológico, incluyendo disminución en la actividad de linfocitos, macrófagos y neutrófilos (quimiotaxis y poder fagocítico), disminución de los niveles de inmunoglobulinas y fibronectina, disminución de la capacidad de opsonización del suero, reducción de los niveles de los componentes de ambas vías del sistema del complemento, etc. Estas alteraciones inmunológicas se correlacionan con las complicaciones infecciosas y la posibilidad de supervivencia de los quemados. La inmunocompetencia del paciente quemado queda aún más comprometida por las múltiples intervenciones requeridas, la transfusión de hemoderivados, así como por la disrupción de las barreras mecánicas que producen la inserción de catéteres venosos, el sondaje urinario o la intubación traqueal, facilitando aún más las complicaciones infecciosas.

DEFINICIONES DE INFECCIONES EN PACIENTES QUEMADOS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA *AMERICAN BURN ASSOCIATION (ABA) DEL 2007*¹

1. SIRS, SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

El concepto de **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)** no debería aplicarse a pacientes quemados por ser demasiado incluyente e insuficientemente específico para identificar efectivamente un estado inflamatorio relevante. Los pacientes quemados muestran signos de **SIRS** con frecuencia.

El diagnóstico de **sepsis** es un desafío en esta población ya que los **indicadores de infección sistémica** como fiebre, leucocitosis, hipotensión son bastante comunes en el paciente quemado no infectado. La **sepsis** debe redefinirse para esta población ya que los desencadenantes son diferentes a los de otros pacientes en cuidados críticos, y es una condición que justifica la indicación de ATB empíricos y una búsqueda del potencial foco de infección. La **sepsis asociada a la quemadura** es un **diagnóstico presuntivo** que se realiza en base a cambios en el estado clínico del paciente que advierten sobre la posibilidad de una infección, requiriendo el inicio de ATB empírica por la severidad del cuadro.

Recientemente se ha eliminado el concepto de **sepsis grave**, persistiendo la **sepsis** y el **shock séptico**, aunque la **ABA** aún no ha elaborado la definición actualizada. El **shock séptico** para el paciente quemado pediátrico se define como una hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una adecuada resucitación con líquidos. La **hipotensión inducida por sepsis** se define como una *presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg* o una *presión arterial media <70 mmHg* o una *disminución de PAS >40 mmHg* o *> 2 desvíos standard (D.S.)* por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas identificadas de hipotensión. La **hipoperfusión tisular inducida por sepsis** se define como shock séptico, lactato elevado u oliguria.



Existen **diferencias** entre la **sepsis** de la **población general** y la del **paciente quemado**. Todos los pacientes con **quemaduras >15-20% de superficie corporal quemada (SCQ)** tienen un **SIRS** persistente mientras la herida permanezca abierta (sin re-epitelización ni injerto), quedando expuestos a mediadores inflamatorios en forma continua. Secundariamente a esto, los pacientes quemados presentan taquicardia persistente, taquipnea, leucocitosis, y reconfiguran su temperatura normal alrededor de **38°C**. Debido al **SIRS** persistente, los pacientes quemados se encuentran excluidos de los últimos trabajos publicados de sepsis (**SEPSIS-3 2016 y Campaña sobreviviendo a la sepsis 2016**)²⁻³ quedando vigentes los criterios diagnósticos de la **ABA** que indican que para definir que un paciente **quemado** está **séptico** debe presentar **al menos 3 de los siguientes parámetros**:

- a. Temperatura >39° o <36.5°C
- b. Taquicardia progresiva
- c. Taquipnea progresiva
- d. Trombocitopenia (luego de 3 días de la injuria)
- e. Hiperglucemia (en ausencia de *diabetes mellitus* preexistente)
 - glucemia: >200 mg/dl
 - resistencia a la insulina
- f. Imposibilidad de continuar con la nutrición enteral por más de 24 hs:
 - distensión abdominal
 - intolerancia a la alimentación enteral con presencia de residuo gástrico
 - diarrea incontrolable

Además se requiere que una **infección documentada** sea identificada por alguno de estos **métodos**:

- a. cultivos positivos
- b. anatomía patológica
- c. respuesta clínica a los antimicrobianos

2. INFECCIÓN DE LA HERIDA POR QUEMADURA

- a. **Colonización de la herida:** Es la presencia de **microorganismos en bajas concentraciones (<10⁵ unidades formadoras de colonias o UFC/g de tejido)** en la superficie de la quemadura, sin infección invasiva.
- b. **Infección de la herida:** Es la presencia de **microorganismos en altas concentraciones (>10⁵ UFC/g de tejido)** tanto en la herida como en la escara, sin infección invasiva. Durante la colonización bacteriana del tejido, el cambio de colonización a infección depende de 3 parámetros: el nivel del inóculo bacteriano, las defensas del huésped y virulencia bacteriana. Reduciendo el inóculo, por lo tanto, se contribuiría a prevenir la infección.
- c. **Infección invasiva:** Es la infección que invade tejido sano subyacente, habitualmente en quemaduras no desbridadas con **altas concentraciones de patógenos (>10⁵ UFC/g de tejido)**. Se manifiesta con cambios en la coloración de la herida, rápida separación de la escara o los injertos de piel, o la invasión de tejido sano adyacente. Se puede acompañar de signos de toxiinfección, hipotensión y sepsis. El diagnóstico se confirma por **cultivo cuantitativo de la herida** y el **estudio histológico**.



- d. Celulitis de la herida de la quemadura:** Es la infección que ocurre en la piel sana ubicada alrededor de la quemadura o del sitio donante, comúnmente causada por *S. pyogenes* y *S. aureus*. Es usualmente leve, autolimitada, y representa la respuesta inflamatoria inicial a los productos de degradación que difunden desde la quemadura. Para el diagnóstico se requieren altas concentraciones de bacterias aisladas de la herida o escara, asociados a progresión del eritema, induración, calor y la sensibilidad de los tejidos circundantes.
- e. Infección necrotizante o fascitis:** Es una infección agresiva e invasiva fulminante con necrosis tisular por debajo de la herida de la quemadura. Los criterios diagnósticos incluyen biopsias y cultivos. Los correlatos clínicos incluyen manifestaciones sistémicas compatibles con infección grave, separación precoz de la escara y pérdida o cambio inexplicable de tejido en la profundidad de las heridas.

3. NEUMONÍA

Es una complicación común de la **lesión por inhalación** (inflamación debajo de la glotis por la exposición a los subproductos de la combustión, que se diagnostica por broncoscopia). Las estrategias cuantitativas para identificar patógenos son el método preferido para confirmar el diagnóstico de **neumonía asociada a respirador (NAR)**. La **NAR** es una complicación importante en pacientes quemados. El **diagnóstico clínico** puede ser difícil ya que son pacientes que se encuentran ventilados mecánicamente, con signos constantes de inflamación sistémica, y con alta prevalencia de lesión pulmonar aguda e infiltrados pulmonares. Para el diagnóstico de neumonía, en el contexto de la lesión por quemadura, la **ABA** agrega el **hallazgo microbiológico** ($\geq 10^5$ microorganismos/ml en aspirado traqueal, $\geq 10^4$ microorganismos/ml en lavado broncoalveolar y $> 10^3$ microorganismos/ml en cepillados bronquiales protegidos). La literatura apoya la discontinuación de ATB cuando no se cumplen estos criterios.

La **DIVISIÓN DE CIRUGÍA DE QUEMADURAS** de la **UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA-DAVIS** introdujo un **paquete o "bundle" de medidas para la prevención de NAR** que incluyen la elevación de la cabecera de la cama a 30 grados, cuidado oral diario con clorhexidina, interrupción de la sedación para la preparación para la extubación precoz, la prevención de úlceras por estrés y de trombosis venosa profunda. La extensión de la quemadura y el número de días de ventilación fueron **predictores independientes del desarrollo de NAR**. Sin embargo, los datos obtenidos después de la implementación del **"bundle"** revelaron una reducción significativa de **NAR**, independiente de esos dos factores.

4. INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER

- a. Bacteriemia y bacteriemia relacionada con el catéter:** La definición permanece sin cambios (identificación del mismo microorganismo en hemocultivo y el cultivo cuantitativo o cuantitativo de un segmento de catéter).
- b. Colonización del catéter:** Se define como el crecimiento de microorganismo aislado de un segmento de catéter, mediante un cultivo semicuantitativo o cuantitativo, sin bacteriemia concomitante.
- c. Infección del sitio de salida:** Se define como eritema, sensibilidad, induración o secreción purulenta dentro de los 2 cm del sitio de salida de un catéter.



A. DIAGNÓSTICO

1. En el niño quemado ¿cuál es el mejor método de diagnóstico de la infección de la herida por quemadura?

a. Diagnóstico Clínico

Realizar el diagnóstico de **infección a punto de partida de la quemadura** en base a síntomas y signos clínicos es inespecífico en estos pacientes cuyas complicaciones tienen causas multifactoriales.

Las **manifestaciones clínicas** pueden ser **sistémicas** o **locales**. El **cuadro sistémico** puede presentarse con fiebre o hipotermia, taquicardia no explicada, aumento de la frecuencia respiratoria, dolor tardío en la zona de la quemadura, desorientación, íleo, oliguria, y acompañarse con hallazgos de laboratorio como leucocitosis o leucopenia, hiperglucemia, y resistencia a la insulina (o requerimiento del uso de infusión continua de insulina por un periodo de al menos 2 horas). Esta última se considera un predictor de bacteriemia en pacientes con lesiones por quemadura.⁴

Existen además **signos locales** que sugieren infección de la quemadura: la profundización de la lesión, cambios de color en la quemadura y piel adyacente, la presencia de una base hemorrágica, la degeneración del tejido de granulación con formación de una nueva escara, el edema o coloración violácea o eritematosa en los márgenes de la quemadura, la pigmentación verdosa de la grasa subcutánea o la presencia franca de ectima gangrenoso en piel sana. También son indicadores de infección la rápida e inesperada separación de la escara, la aparición de lesiones vesiculares en zonas curadas o de espesor parcial en curación, y márgenes aserrados con secreción y costras melicéricas en quemaduras faciales de espesor parcial (esto es más característico del *herpes simple tipo 1*).

b. Diagnóstico microbiológico:

Las **muestras de biopsias** de tejido viable se recolectan en recipientes estériles y se envían al **Laboratorio de Microbiología** para realizar tinción de **Gram**, **cultivo para gérmenes comunes y hongos** y **cultivo cuantitativo** (de ser posible ya que es un método costoso y laborioso).

Actualmente las **muestras de biopsias** son procesadas en **medios sólidos** y **medios líquidos**. Los **medios sólidos** se incuban **24 a 48 hs**, mientras que los **medios líquidos** se incuban **7 días**. En el **Hospital Garrahan** utilizamos para la identificación microbiana la **tecnología MALDI-TOF** ("*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight*").

En las últimas décadas se evaluaron diferentes metodologías para el **diagnóstico microbiológico de la infección de la herida por quemadura**. Los resultados de los estudios comparativos para evaluar cuál de estos métodos era el más adecuado arrojaron resultados dispares, lo que puede atribuirse a diferencias sustanciales en las poblaciones estudiadas (como %SCQ, tipo de quemadura, población pediátrica o adultos) y en la recolección y el procesamiento de la muestra (tipo de biopsia recolectada, método utilizado para realizar el recuento, etc.). La mayor parte de los estudios se realizó antes del advenimiento del concepto de la necesidad de la escarectomía precoz, lo que también pudo incidir en los resultados.

En la **TABLA 2** se resumen los **métodos de diagnóstico microbiológico**.



TABLA 2: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE INFECCIÓN DE LA QUEMADURA

MÉTODO DE DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS
Cultivo de superficie	No diferencia colonización de infección Utilidad epidemiológica: conocer flora del paciente y establecer medidas de aislamiento Ventajas: Fácil realización. Bajo costo.
Hisopado superficial cuantitativo	No diferencia colonización de infección Utilidad epidemiológica: aporta datos de flora predominante y orienta tratamiento empírico
Biopsia cuantitativa	Ventajas: Muestra de zona profunda, evita colonización de superficie. Alta sensibilidad (100%) Punto de corte $> 10^5$ UFC/gramo de tejido: <ul style="list-style-type: none"> $<10^5$ UFC/g tejido: baja posibilidad de infección 10^5 a 10^8 UFC g tejido: difícil interpretación (1/3 verdaderamente infectados) $>10^8$ UFC/g tejido: altamente sugestivo de infección Desventajas: Mayor costo. Requiere varias tomas de muestra. Baja especificidad (36%).

- *En 1973 Pruitt y Foley* ⁵ corroboraron que el cultivo cuantitativo $\geq 10^5$ bacterias por gramo de tejido se asociaba con una **alta tasa de mortalidad (75%)**.
- *Steer y col.* ⁶ compararon **141 muestras de hisopados y 141 muestras de biopsias** tomadas de **74 pacientes quemados**. Se encontró una **correlación significativa ($p < 0.001$)** entre los **recuentos de colonias** de las muestras por **hisopado y biopsia**, aunque con pobre poder predictivo uno de otro.
- *En un estudio posterior, Steer y col* ⁷ evaluaron en **69 muestras pareadas** la relación entre el **recuento bacteriano** obtenido por **hisopado y por biopsia** y la **evolución clínica** del paciente. En pacientes con **>15% de SCQ** no se pudo demostrar relación entre el recuento bacteriano y el desarrollo de sepsis o pérdida de injertos.
- *En 2007 Uppal y col.* ⁸ realizaron un screening bacteriológico de **100 pacientes con >30% de SCQ**, tomando **muestras de hisopados, biopsia y hemocultivos**. Hubo cierta **correlación** entre las muestras obtenidas por **hisopado y biopsia** en cuanto a la **identificación microbiológica** del germen. Sin embargo, la correlación con la **evolución clínica** sólo se pudo establecer con el **cultivo cuantitativo del material de biopsia**. Cuando **hemocultivos y biopsias** eran positivas para el mismo germen, el **recuento de colonias de la biopsia** era **$>10^5$ UFC/g de tejido** en el **90%** de los casos.
- *Halstead y col.* ⁹ realizaron una **revisión sistemática (RS)** de **26 estudios** que aportan alguna **evidencia** de que: **(a)** las biopsias son más sensibles para predecir sepsis; **(b)** se necesita **>1 biopsia cuantitativa** para estimar la carga bacteriana; **(c)** recuentos mayores predicen peores resultados clínicos; **(d)** los cultivos requieren interpretarse en el contexto clínico. La gran heterogeneidad entre estudios, las deficiencias metodológicas y los cambios diagnósticos y terapéuticos significativos introducidos en el cuidado de las heridas por quemaduras desde la realización de estos estudios dificultan su interpretación en el contexto actual. Los autores sugieren que se requieren nuevas investigaciones para poder definir el mejor método para el diagnóstico de infección asociada a la quemadura.



c. Diagnóstico histopatológico:

Es el **método diagnóstico** considerado **de elección o "gold standard"**. La forma más confiable de realizar el diagnóstico definitivo de infección es mediante la observación de microorganismos en el tejido viable (sano) que subyace a la quemadura. (**VER CUADROS 1 Y 2**) Permite estadificar el *status* microbiológico de la quemadura, y así realizar el seguimiento, establecer un pronóstico y definir estrategias de tratamiento. Las **muestras de biopsias de tejido viable** se remiten en recipientes con formaldehído al 10%. Los procedimientos de rutina son: coloraciones de Brown & Brenn, PAS y Grocott, y examen histológico.

CUADRO 1: CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE INFECCIÓN INVASIVA EN HERIDAS POR QUEMADURAS

- Presencia de microorganismos en tejido viable
- Trombosis de pequeños vasos y necrosis isquémica de tejido viable
- Evidencia de signos inflamatorios
- Hemorragia en tejidos no injuriados
- Evidencia de proliferación microbiana
- Inclusiones virales intracelulares

CUADRO 2: ESTADIFICACIÓN MICROBIOLÓGICA INFECCIÓN DE QUEMADURA POR BIOPSIA HISTOLÓGICA

Estadio I: Colonización

- **Superficial:** microorganismos presentes sólo en la superficie de la herida
- **Penetrante:** profundidad variable de penetración microbiana de la escara
- **Proliferativa:** nivel variable de proliferación microbiana en la interfase de tejido viable - no viable

Estadio II: Invasión

- **Microinvasión:** en tejido viable inmediatamente subyacente al espacio subescara
- **Invasión profunda:** profundidad variable y expansión en el tejido subcutáneo viable
- **Invasión microvascular:** microorganismos entre pequeñas venas y linfáticos



d. Utilidad de Marcadores Bioquímicos

2. ¿Sirven la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PrC) para el diagnóstico de infección en el niño quemado?

La evidencia bibliográfica sobre la utilidad de **marcadores bioquímicos** para identificar y/o pronosticar infección específicamente en pacientes pediátricos quemados es escasa.¹⁰⁻¹¹

- **Housinger y col.** en un **estudio de casos y controles** compararon **32 niños quemados fallecidos** contra **32 sobrevivientes** para analizar varios parámetros fisiológicos (recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, temperatura, requerimientos de fluidos). La **plaquetopenia $<100.000/mm^3$** se asoció con mayor **mortalidad** y fue predictor de cambios pulmonares, hematológicos y cardiovasculares asociados con la **sepsis**.¹² Otros autores sugieren que los cambios en la concentración de la **PCR** medida diariamente predice la ocurrencia de **sepsis** más precozmente que el **recuento plaquetario**.¹³

La **PCR** cuantitativa es un indicador inespecífico de respuesta inflamatoria. Su concentración plasmática elevada se ha relacionado con la presencia y evolución de algunas infecciones, pero son pocos los estudios en niños quemados.¹⁴

- **Lobo et al.** en una **cohorte de pacientes críticos en cuidados intensivos** (incluyendo quemados) encontraron asociación entre de **PCR** elevada al ingreso y mayor riesgo de **internación prolongada, fallo multiorgánico** y **mortalidad**. La persistencia de **PCR** elevada se asoció con peor pronóstico.¹⁵
- Otra **cohorte de pacientes quemados** corroboró la relación entre concentraciones elevadas de **PCR** y mayor riesgo de **mortalidad**, y de la persistencia de valores elevados con peor evolución.¹⁶
- **Jeschke y col.** en una **cohorte de 918 niños quemados** verificaron que niveles más elevados de **PCR** se asociaron con la **mortalidad** pero no fueron un buen marcador de infección o **sepsis**.¹⁷
- En el estudio de **Rosanova y col.** en **48 niños quemados** en el Hospital Garrahan la **PCR** permaneció elevada en todas las determinaciones realizadas independientemente de si se constataba **sepsis** y/u otra **infección**. Dado que la **prevalencia de infección** se ubicó en **66.6%**, el **valor predictivo positivo (VPP = 62.5%)** de la **PCR** no resultó de utilidad clínica.¹⁸

Con respecto a la **PrC**, es el péptido precursor de la hormona calcitonina y se libera en cualquier sitio del organismo en respuesta a la presencia de toxinas bacterianas y mediadores pro-inflamatorios bacterianos específicos, como la interleuquina 1b, el factor de necrosis tumoral y la interleuquina. La medición de la **PrC** parecería prometedora en el **diagnóstico de sepsis** en pacientes quemados, aunque su papel exacto aún no está determinado. La persistencia de valores elevados se asociaría con la presencia de **infección bacteriana**. Su elevado **valor predictivo negativo (VPN)** permitiría excluir la necesidad de ATB y decidir sobre el mantenimiento, suspensión o reformulación del tratamiento ATB en pacientes críticos. La evidencia de **ensayos clínicos** muestra que el uso de algoritmos basados en niveles de **PrC** conducen a una reducción significativa en el uso de ATB en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, no se ha reportado el papel de la **PrC** en el monitoreo de la efectividad de la terapia con ATB y en la determinación de la duración del tratamiento en quemaduras críticas.

- **Dos pequeños estudios en pacientes quemados** no pudieron corroborar la utilidad de la **PrC** para el diagnóstico precoz de sepsis.¹⁹⁻²⁰



- En un estudio posterior se observaron niveles significativamente más altos de **PrC** en pacientes quemados con **sepsis** que en aquellos sin infección sistémica. Valores **>0.5 ng/ml** tuvieron una **sensibilidad del 100%** y una **especificidad del 89.3%** en el diagnóstico de **sepsis**, por lo que se concluye que la **PrC** fue altamente predictiva de infección.²¹
- En 2011 una **RS** de **19 estudios** en pacientes **adultos y pediátricos** concluyó que la **PrC** podría ser un marcador útil para el diagnóstico de **sepsis** en el paciente quemado, pero los resultados son inconsistentes por las diferentes definiciones de **sepsis**, y el costo podría limitar su accesibilidad.²²
- En una cohorte prospectiva de **145 pacientes quemados** el valor máximo de **PrC** fue un predictor independiente de **sepsis** por **regresión logística**, y el descenso en los niveles se asoció significativamente con la efectividad del tratamiento.²³
- En un ensayo no aleatorizado, la introducción de un algoritmo basado en la **PrC** redujo la duración del **tratamiento ATB** en un promedio de **5 días** sin mayores complicaciones o mortalidad.²⁴
- En la serie de **Rosanova y col.** todos los pacientes excepto 6 (3 con infección y 3 sin infección) tenían niveles de **PrC > 0.5 ng/ml**, por lo que la sensibilidad y especificidad en esta serie no fueron útiles para el diagnóstico de infección. Los autores concluyen que los niveles de **PrC** (al igual que la **PCR**) no permitieron identificar a los pacientes con mayor **riesgo de infección o muerte**, y que dada la alta prevalencia de infección y sepsis sería aconsejable el tratamiento empírico frente a la sospecha, pues el descarte erróneo conlleva un alto riesgo para el paciente.¹⁸

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICAS:

1. El estudio histopatológico es considerado el **gold standard** para el diagnóstico de la infección de la herida por quemadura, aunque habitualmente sea reemplazado por el cultivo de la herida de la quemadura por dificultades prácticas. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
2. Una densidad de **10⁵ UFC/g de tejido** para potenciales patógenos establece el diagnóstico de infección de herida por quemadura y predice el desarrollo de **sepsis** (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
3. No existe evidencia suficiente para recomendar la utilización de rutina de reactantes de fase aguda como la **proteína C reactiva (PCR)** o la **procalcitonina (PrC)** para el diagnóstico y seguimiento de la infección en el paciente quemado. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



B. TRATAMIENTO

EPIDEMIOLOGÍA DE LA UNIDAD DE QUEMADOS

Microrganismos más frecuentemente aislados en la unidad de quemados

En general, los aislamientos microbiológicos son variables de institución a institución, y aún en la misma institución los microorganismos aislados pueden variar en tipo y sensibilidad. Los **gérmenes Gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus beta hemolítico grupo A*** predominan en la **1ª semana** siguiente a la injuria.²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸

Luego de la **1ª semana**, los **bacilos Gram negativos** (sobre todo **multiresistentes** como *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) colonizan e infectan al paciente quemado. En las semanas posteriores, son los **hongos** lo que adquieren un papel importante, sobre todo en las **quemaduras de gran porcentaje (>50%) de superficie corporal**.²⁹⁻³⁰ Las especies de *Candida spp.* son las más frecuentemente aisladas. Los **hongos filamentosos** son los más agresivos, siendo *Aspergillus spp.* y *Fusarium spp.* las especies más frecuentes. El diagnóstico de infección fúngica es más dificultoso que el de las infecciones bacterianas, ya que diferenciar colonización de infección en estas infecciones requiere idealmente de análisis histopatológico.³¹

Cronología de infecciones más prevalentes en el paciente quemado

La **infección** es la complicación más frecuente en el paciente quemado. El reporte del **NATIONAL BURN REPOSITORY 2016** informó que **7/10 complicaciones** más frecuentes en el paciente quemado eran de **etiología infecciosa**, encabezando la lista **neumonía, infección del tracto urinario (ITU) y celulitis**.³²

El **patrón de infecciones intrahospitalarias** sigue una **línea de tiempo** relativamente predecible (Figura 1). Generalmente durante la **1ª semana de hospitalización**, se producen **infecciones de piel y tejidos blandos**. Por el contrario, la **neumonía, bacteriemia e ITU** tienden a ocurrir más adelante, con una mediana de inicio a **>30 días del ingreso**.³³

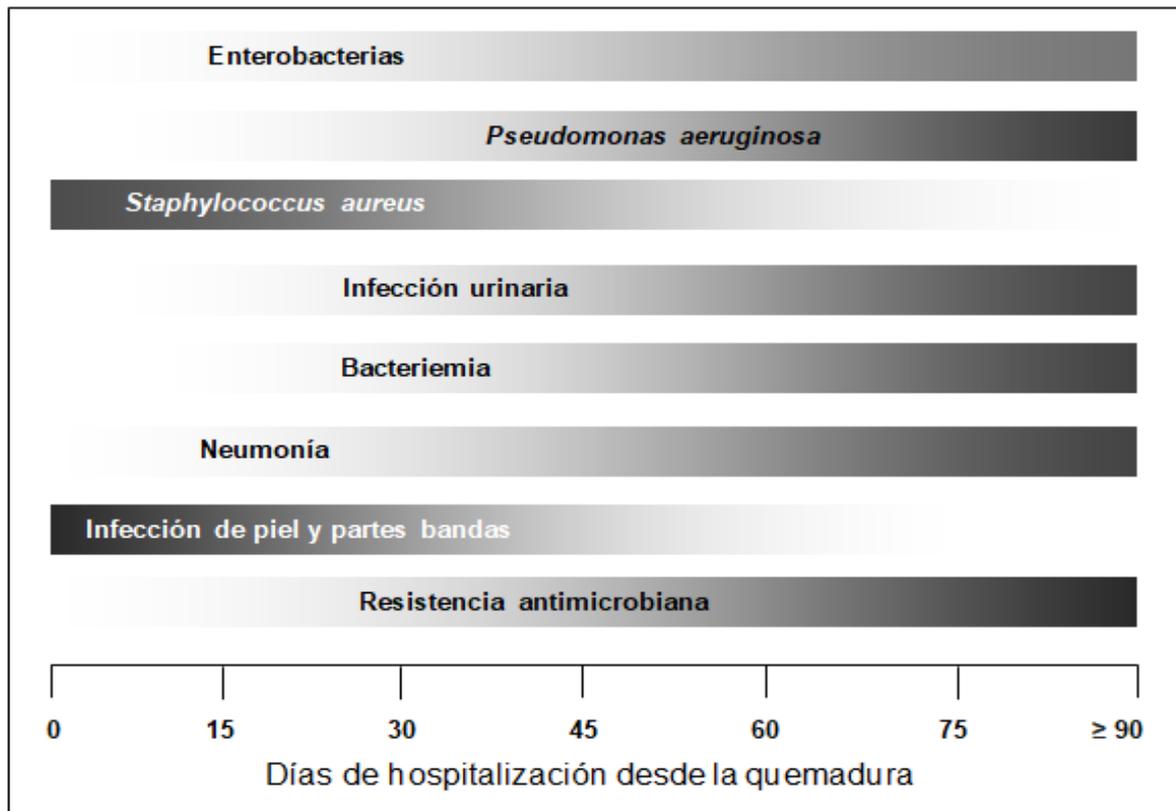
Análisis epidemiológico de la Unidad de Quemados del Hospital J. P. Garrahan

La **epidemiología de las infecciones** documentadas en la **Unidad de Quemados del Hospital Garrahan** es coincidente con la de otras unidades de quemados según la bibliografía consultada.

- **Entre 2007 y 2009 se analizó una cohorte prospectiva de 110 niños quemados. Se documentaron 128 infecciones intrahospitalarias en 84 pacientes, siendo la forma clínica más frecuente fue la sepsis relacionada con la quemadura. Las infecciones bacterianas fueron las más comunes, predominaron las bacterias Gram negativas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* multiresistentes. El tiempo promedio de aparición de la infección fue de 10 días (rango: 2-84). Las infecciones fúngicas más frecuentes fueron por *Candida albicans* y *no albicans* y el tiempo promedio de aparición fue de 10.5 días (rango: 2-60). Entre los Gram positivos, *S. aureus* fue el más frecuente (tiempo promedio de aislamiento: 6.5 días; rango: 2-56).**³⁴



FIGURA 1. CRONOLOGÍA DE INFECCIONES Y PATÓGENOS MÁS PREVALENTES POST-QUEMADURA (adaptado de ³³. El sombreado más oscuro indica un aumento de la incidencia relativa.)



TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL EN EL PACIENTE QUEMADO

La **terapia con ATB** requiere iniciarse inmediatamente luego de realizado el diagnóstico de infección y/o sepsis. Un **retraso de 6 horas** en la administración de antibióticos a pacientes sépticos aumenta la **mortalidad**. Para mayor eficacia, cuando se sospecha infección en un paciente quemado, el enfoque inicial es comenzar **tratamiento ATB empírico de amplio espectro**, y reevaluar después de **48-72 hs** guiado por **antibiogramas** y **pruebas de sensibilidad**. El uso inicial empírico de ATB de amplio espectro seguido de la adecuación según resultados microbiológicos, tiene un beneficio directo para el paciente individual y también colectivo por prevenir el desarrollo de gérmenes multirresistentes. ³⁵

El **uso de ATB** debe tener en cuenta a qué **microorganismo** se dirige, y seleccionar la molécula con mayor **eficacia antibacteriana** para lograr una concentración en el sitio de infección lo suficientemente alta como para producir la lisis bacteriana (bactericida). ³⁶ La **dosificación** individual de ATB también es esencial para la efectividad del tratamiento y para evitar la toxicidad. Una vez que se inician los ATB, el **intervalo entre dosis** no debe exceder **3 veces la vida media** de la droga. ³⁵

Para evitar que surja resistencia bacteriana como consecuencia de la presión de selección, es necesario controlar la **prescripción de ATB**. Evitar la terapia ATB innecesaria es una excelente estrategia para disminuir la aparición de resistencia bacteriana. ³⁶



USO DE COLISTÍN EN EL MANEJO DE GÉRMENES MULTI-RESISTENTES EN LA UNIDAD DE QUEMADOS

El aumento en la incidencia de infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes, sobre todo en áreas críticas, ha revalorado el uso de viejos ATB como el colistín. Su uso en pacientes quemados y sobre todo en población pediátrica ha sido pobremente estudiado.

- En un estudio prospectivo descriptivo en el Hospital Garrahan evaluamos 45 pacientes quemados (38 infectados por gérmenes multirresistentes) que recibieron colistín parenteral a una dosis de 2.5-5 mg/kg/día cada 8 ó 12 hs para determinar su seguridad y la respuesta terapéutica. En 7 casos la indicación fue como tratamiento empírico en pacientes sépticos y con >1 semana de internación en el área de quemados. No hubo incrementos significativos en la urea o la creatinina que requirieran suspensión de la droga, ni alteraciones neurológicas atribuibles al colistín. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente. Se concluyó que el colistín parece ser una droga segura para tratar pacientes quemados cuidadosamente seleccionados que no tengan otra opción terapéutica, y que se requiere monitorear la función renal y la neurotoxicidad.³⁷ Estos datos y conclusiones son coincidentes con la bibliografía revisada.³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN EL PACIENTE QUEMADO

3. En el niño quemado ¿es útil el uso de ATB sistémicos profilácticos para disminuir las infecciones de la herida por quemadura?

Las heridas por quemadura suelen ser estériles inmediatamente después de la lesión. Sin embargo, al final de la 1ª semana de admisión, más del 90% están colonizadas por bacterias. Esta colonización puede conducir a una infección local o sistémica. Las infecciones de las heridas por quemadura representan una de las principales complicaciones que se presentan tanto en quemados graves en terapia intensiva como en aquellos con heridas leves. La utilidad de profilaxis ATB para disminuir las infecciones y la morbimortalidad asociada a la herida por quemadura ha sido ampliamente estudiada pero pobremente demostrada. Los principales estudios han intentado comprobar la eficacia del uso de ATB sistémicos, tópicos y tratamiento quirúrgico precoz.

- Un ECA pequeño en 80 niños quemados (3 grupos) no logró mostrar eficacia de los ATB para prevenir infecciones en heridas por quemadura y concluyó que una adecuada y cuidadosa atención de las heridas parece ser suficiente para prevenir complicaciones y obtener cicatrización.⁴⁸
- Un solo ECA (1998) con 40 quemados ventilados con >20% SCQ mostró reducción de la incidencia de neumonía con el uso de profilaxis ATB sistémica, pero no pudo demostrar que ésta fuera superior al placebo o la ausencia de tratamiento para ningún otro desenlace primario (infección de quemadura, sepsis, bacteriemia, infección del tracto urinario o muerte asociada con infección).⁴⁹
- Una RS Cochrane de 36 ECAs (2117 pacientes) analizó el uso de ATB profilácticos tópicos y sistémicos, y descontaminación del tracto digestivo. No se encontraron beneficios de los ATB profilácticos sistémicos administrados al ingreso o de forma perioperatoria. Se concluyó que la evidencia disponible es limitada y no muestra que la profilaxis con ATB reduzca el riesgo de infección por quemadura, infecciones invasivas o mortalidad asociada con la infección.⁵⁰
- Otra RS de 5 estudios evaluó el uso de ATB profilácticos en niños quemados. No se encontró un alto nivel de evidencia para avalar la administración de ATB sistémicos como profilaxis.⁵¹



De acuerdo con las guías de la **SOCIEDAD FRANCESA DE LESIONES POR QUEMADURAS**, los **ATB sistémicos** no están indicados si no hay infección confirmada y ante una **infección local** el **tratamiento** propuesto es **local**. Sin embargo, cuando la infección local se asocia a signos de **infección sistémica**, los **ATB sistémicos** están recomendados como tratamiento. Por su parte, la **guía de práctica** de la **EUROPEAN BURNS ASSOCIATION (EBA)** también afirma que no hay evidencia que respalde el uso de profilaxis con ATB sistémicos.⁵² Aunque prescribir **ATB profilácticos** para quemaduras puede ser percibido como beneficioso, el riesgo de desarrollar **resistencia a múltiples fármacos (MDRO)** y las consiguientes complicaciones superan los beneficios. Este riesgo de **gérmenes multi-resistentes** existe no sólo para un paciente, sino también por medio de contaminación cruzada para otros pacientes de la unidad.

4. ¿Se modifican las concentraciones plasmáticas de los ATB en quemados?

El **ATB ideal** es el que penetre rápidamente al sitio de infección, que sea bactericida, no tóxico, que no altere el patrón de resistencia de otros microorganismos.⁵³

En el **paciente quemado** es frecuente encontrar **niveles subterapéuticos** de algunos ATB como **aminoglucósidos, cefalosporinas, aztreonam y vancomicina**. Las **alteraciones de la farmacocinética** pueden responder a un aumento del *clearance* renal y/o aumento del volumen de distribución, lo que obliga a ajustar las dosis en función de los niveles séricos o *clearance* de creatinina, y a utilizar frecuentemente dosis mayores a las habituales. Los **bajos niveles de albumina sérica** que presentan los pacientes quemados y que se correlacionan con la extensión de la lesión necesitan ser evaluados al momento de indicar ATB y de evaluar su efectividad terapéutica, ya que diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas pueden originar cambios en su concentración, determinar la penetración a tejidos y la actividad ATB. La **hipoperfusión** a nivel gastrointestinal, subcutáneo y muscular que se observa en pacientes quemados hemodinámicamente inestables y sépticos puede reducir significativamente la absorción de fármacos generando concentraciones plasmáticas insuficientes, por lo que la vía de administración indicada es la intravenosa.

La **insuficiencia renal aguda** como complicación de la sepsis disminuye la eliminación de antimicrobianos como **β -lactámicos, vancomicina, aminoglucósidos y quinolonas**, generando concentraciones plasmáticas más elevadas. En caso de antibacterianos como **aminoglucósidos o vancomicina**, puede dar origen a **toxicidad** ya que tienen un **margen terapéutico estrecho**, por lo que la dosificación de estos fármacos necesita ajustarse a la función renal.

El **volumen de distribución** de un antimicrobiano es variable entre individuos y en el mismo paciente ante cambios en su situación clínica; en pacientes quemados el volumen de distribución para **ceftazidima y ticarcilina** se reporta aumentado. Los antibacterianos con menos unión a proteínas como **aminoglucósidos y quinolonas**, tienen generalmente una correlación plasma/tejidos mayor que los **β -lactámicos** que se caracterizan por una elevada unión a proteínas plasmáticas.⁵⁴

- **Dalley y col.** estudiaron las **concentraciones plasmáticas de cefalotina y piperacilina-tazobactam** durante la **escarectomía**. Se observó que la concentración plasmática de dichos ATB luego de una única dosis prequirúrgica se encontraba por debajo de la **CIM bacteriana**. El tiempo que los ATB betalactámicos se mantienen en **concentraciones por encima de la CIM del microorganismo** debe ser **>40-60% del intervalo interdosis**, y en el caso de pacientes **inmunosuprimidos >100%**. En **cirugías prolongadas**, se recomienda **repetir la dosis del ATB** para lograr una máxima efectividad.⁵⁵



Debido a los cambios farmacocinéticos los quemados necesitan dosis diferentes de antimicrobianos, ya sea aumentando la **dosis** o disminuyendo los **intervalos de administración**. En pacientes con función renal disminuida se requiere disminuir la dosis para prevenir la acumulación de droga. Es recomendable ajustar los ATB en el paciente quemado con **estudios farmacocinéticos**, algunos de los cuales están disponibles (especialmente **aminoglucósidos, vancomicina, ceftazidime, imipenem, aztreonam**). En la **TABLA 3** se listan las **dosis recomendadas de ATB en quemados**.

TABLA 3. DOSIS DE ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN PACIENTES QUEMADOS (adaptado de ⁵⁶)

Antibiótico	Dosis pediátrica	Intervalo	Dosis máxima diaria	Dosis adulto (#)
Aciclovir	30 mg/kg/día	c/ 8 hs	2.4g (800mg/dosis)	30 mg/kg/día
Anfotericina B	1 mg/kg/día (+)	c/24hs	1.5 mg/kg/día	50 mg/día
Anfotericina liposomal	1-5 mg/kg/día	c/24 hs	5 mg/kg/dosis	1-5 mg/kg/día
Amicacina	15-20 mg/kg/día	c/8-12 hs	1500 mg/día	5 mg/kg/dosis c/8 hs
Ampicilina	200-300 mg/kg/día	c/4-6 hs	400 mg/kg/día	1-2 g/dosis c/4-6 hs
Ampicilina-Sulbactam	100-200 mg/kg/día	c/6-8 hs	8 g (Ampicilina)	1-2 g Ampi c/6-8 hs
Aztreonam	30 mg/kg/dosis	c/6-12 hs	3 g	1-2 g c/8-12 hs
Cefalotina	100 mg/kg/día	c/6-8 hs	10-12g	1g c/6-8 hs
Cefepime	100-150 mg/kg/día	c/8-12 hs	2-4g	2g c/8-12 hs
Cefotaxima	50-180 mg/kg/día	c/6-4 hs	8 g	1-2 g c/6 hs
Ceftazidima	90-150 mg/kg/día	c/8 hs	6 g	1-2 g c/8 hs
Ceftriaxona	50-100 mg/kg/día	c/12-24 hs	2-4 g	1-2 g c/12 hs
Cefuroxima	50-100 mg/kg/día	c/6-8 hs	9 g	750-1500 mg c/8 hs
Ciprofloxacina	20-30 mg/kg/día	c/12 hs	800 mg (ev) 1500 mg (vo)	200-400mg c/12 hs(ev) 500-750mg c/12 hs(vo)
Clindamicina	15-40 mg/kg/día	c/6-8 hs	2.4 g	600 mg c/8 hs
Colistina	2.5-5 mg/kg/día	c 8-12 hs	5 mg/kg/día	100 mg c/12 hs
Fluconazol	5-10 mg/kg/día	c/24 hs	400 mg	400 mg/día
Gentamicina	5-7 mg/kg/día	c/8 hs	300 mg	1-1.7 mg/kg c/8 hs
Imipenem	50 mg/kg/día	c/6-8 hs	4 g	250 mg-1 g/dosis c/6-8 hs
Itraconazol (!)	5-10 mg/kg/día	c/24 hs	400 mg/día	100-200 mg c/12 hs
Meropenem	60 mg/kg/día SNC 120 mg/kg/día	c/8 hs	6 g	1 g/dosis c/8 hs
Metronidazol	30 mg/kg/día	c/8 hs	2-4 g	
Penicilina G	100000-250000U/kg/día	C4-6 hs	20 millones	2-24 millones U/día c/4-6hs
Piperacilina	200-300 mg/kg/día	c/4-6 hs	12 g	2-4 g c/4-6 hs
Teicoplanina	10-15 mg/kg/día	c/24 hs	400 mg	400 mg/día
TMP/SMX	8-10 mg/kg/día TMP	c/12 hs	320 mg de TMP	160 mg c/12 hs
Vancomicina	40-60 mg/kg/día	c/6-8 hs	2 g	0,5-2 g c/6 hs

(#) Adulto es considerado todo paciente mayor a 50 kg de peso

(+) Dosis inicial 0.25 mg/kg/dosis e ir aumentando con intervalos de 6 hs hasta 1 mg/kg/día

(!) Vía de administración solamente oral

Considerar ajuste de dosis y/o intervalo de antibióticos en pacientes con insuficiencia renal

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO TÓPICO EN NIÑOS QUEMADOS

5. En el niño quemado ¿es útil el uso de ATB tópicos para disminuir la infección de la herida por quemadura?

Se conocen múltiples **agentes tópicos** para el tratamiento de las heridas por quemadura. Es posible que el **ATB tópico** reduzca la carga bacteriana en lesiones **sin infección** o **con contaminación**, actuando en superficie. Una vez producida la **infección** o **infección invasiva** se requerirá **tratamiento combinado** o **mixto** con:

- ATB vía oral o endovenosa** dependiendo del estado clínico del paciente y la semiología de la lesión, y teniendo en cuenta cultivos o sospecha de germen.
- Tratamiento local o quirúrgico** eliminando áreas con evidencia de infección con margen de seguridad.



Los **agentes tópicos** junto con el **desbridamiento quirúrgico** temprano han logrado disminuir la morbimortalidad de pacientes con quemaduras graves. Cuando el tejido quemado se coloniza, la cicatrización se enlentece porque la presencia de bacterias produce una respuesta inflamatoria exagerada y deletérea que entorpece la cicatrización de la herida y favorece la infección. Los objetivos de utilizar agentes antimicrobianos tópicos son evitar la colonización bacteriana y favorecer la cicatrización temprana de la herida al reducir la posibilidad de infección. Sin embargo, su eficacia no ha sido establecida fehacientemente en estudios controlados. La evidencia sobre su utilidad para prevenir infecciones en las quemaduras es escasa, pero su utilización muy extendida.⁵⁷

Compuestos con plata

- a. **Sulfadiazina de plata al 1%:** Su mecanismo de acción no está claro. Es bactericida contra bacilos aerobios gramnegativos y puede ser eficaz frente a hongos. No penetra adecuadamente en la escara. Su efecto adverso más destacado es la posibilidad de desarrollar leucopenia y raramente reacciones cutáneas. Algunos trabajos han mostrado que dificulta la cicatrización por su toxicidad sobre los queratinocitos y fibroblastos. Este agente puede estar asociado a nitrato de cerio, pero solo o combinado, no puede ser usado en pacientes con alergia a las sulfas. Debido a que las sulfas pueden producir ictericia de ganglios de la base (*kernicterus*) se desaconseja su empleo en < 2 meses y embarazadas. Existen otros métodos para su aplicación, como los apósitos embebidos que tienen la ventaja de poder ser recambiados cada 24 hs.
- b. **Nitrato de plata:** Se usa en solución al 0.5%. Es bactericida contra cocos Gram positivos (CGP), bacilos Gram negativos (BGN) y levaduras, y no penetra en la escara. Requiere aplicarse cada 2-3 hs y en grandes superficies puede causar intensos trastornos electrolíticos o hiperpigmentación en la zona empleada. Se ha observado en algunos centros de grandes quemados el desarrollo de resistencia secundaria a las formulaciones con plata después de su uso prolongado. Prácticamente no se utiliza en la actualidad.

Agentes antibióticos de uso local

- c. **Acetato de mafenida al 0.5%:** Es un ATB local bacteriostático con amplio espectro contra BGN aerobios y anaerobios, pero no actúa sobre hongos. Su efecto adverso más importante es el posible desarrollo de acidosis metabólica. Al igual que la sulfadiazina puede retardar la cicatrización por el mismo mecanismo. Tiene la mejor penetración en la escara. Su desventaja es que produce dolor en el sitio de aplicación. Debido a su corta semivida requiere aplicarse cada 12 hs. No está disponible en la Argentina.
- d. **Bacitracina:** Es un ATB polipeptídico, de uso local, en una base de petróleo. Es eficaz frente a cocos y bacilos grampositivos. Su modo de acción es por inhibición de la síntesis de la pared microbiana. Suele utilizarse en combinación con otros agentes antibióticos tópicos.
- e. **Framicetina:** Es una sal sulfatada de neomicina B que es bactericida y activa frente a CGP y BGN.
- f. **Otros agentes:** Se han usado en el tratamiento local de las heridas por quemaduras con resultados variables **polimixina, neomicina** sola o combinada con **bacitracina, y mupirocina**.



Agentes desinfectantes

- g. Clorhexidina:** Es el antiséptico de elección debido a su amplio espectro antimicrobiano, siendo activo frente a CGP, BGN y esporas. Su actividad es rápida y su acción duradera. Sus efectos adversos son escasos debido a su prácticamente nula absorción cutánea. Se utiliza en quemaduras sucias o con riesgo de infección, también en grandes quemados. Además, es el antiséptico de primera elección en quemaduras de la cavidad oral. No interfiere con la re-epitelización
- h. Hipoclorito de Na al 0.025% (solución de Dakin modificada):** actividad frente a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, enterococo resistente a vancomicina y otras bacterias resistentes. Tiene efecto citoprotector y el costo es muy bajo.

Ambos pueden utilizarse y se utilizan durante la **1ª fase de la curación (tiempo sucio)** seguido luego de un enjuague de los agentes.

Agentes tópicos naturales y enzimáticos

- i. Miel:** Es una sustancia no tóxica y no irritante. El poder antiséptico se debería, aparte de la alta concentración de azúcares y del poder antimicrobiano de ciertos ácidos orgánicos, a la formación de peróxido de hidrógeno a partir de glucosa por la acción del complejo enzimático glucosa-oxidasa. En países en desarrollo ha sido empleada en quemaduras superficiales e intermedias. Reduce el inóculo bacteriano y favorece la granulación de las heridas por quemadura (promueve la epitelización y la angiogénesis). Optimiza la cicatrización y esterilización de la herida. Además, genera una interfase no adherente entre el vendaje y el lecho de la herida que impide la remoción del tejido de granulación al retirar los mismos, detalle de suma importancia para el cuidado de estos pacientes. Actualmente la **miel de manuka** resulta promisorio como tratamiento tópico.
- En **2015 Fiorilli y col.** publicaron un trabajo realizado en el **Hospital Garrahan** que tuvo como objetivo investigar *in vitro* el poder bactericida de la miel frente a distintos gérmenes. La miel pura diluida al medio con caldo Mueller Hinton resultó bactericida frente a todos los microorganismos Gram negativos ensayados.⁵⁸
 - En un **ECA** publicado en **2010** se evaluó la utilidad de la **miel sin procesar** para el tratamiento tópico de quemaduras de <40% de SCQ. En **150 pacientes** se aleatorizaron 2 lesiones a recibir **tratamiento tópico con miel o sulfadiazina de plata**. Los sitios tratados con miel tuvieron una **reepitelización promedio 3 días más rápida** que los de sulfadiazina.⁵⁹
- j. Desbridante enzimático (colagenasa):** La **colagenasa** es una enzima proteolítica con actividad selectiva para remover el tejido necrótico sin dañar el nuevo tejido de granulación formado y el tejido sano. Tiene un efecto antimicrobiano indirecto ya que al ser un desbridante enzimático elimina el tejido desvitalizado, reduciendo las posibilidades de invasión de ese tejido, que es el que principalmente se ve invadido, comprometido y al que no llega el ATB suministrado. Además produce un desbridamiento continuo que impide la colonización y luego la invasión de gérmenes, manteniendo la lesión en un estado agudo y evitando las condiciones de colonización y posiblemente la formación de *biofilms* de distintos gérmenes.⁶⁰ También puede acelerar la cicatrización de la herida y evitar el dolor asociado al desbridamiento mecánico, ayudar a detener la profundidad de la quemadura y con todo esto, reducir la necesidad de cirugía.⁶¹



En **Argentina** el compuesto está asociado a **cloranfenicol**. La **colagenasa uso tópico** no se absorbe por el tejido necrótico o inflamado de la piel. Se desconoce si el cloranfenicol es absorbido en una cantidad significativa de la piel intacta, heridas o membranas mucosas. Sin embargo se recomienda evitar su uso en recién nacidos, y personas con alteraciones hematológicas preexistentes por la potencial e infrecuente posibilidad de anemia aplásica secundaria la cloranfenicol.

En la **TABLA 4** se sintetiza la **evidencia científica** más reciente sobre **ATB y agentes de uso tópico**.

TABLA 4: TABLA DE EVIDENCIA. PROFILAXIS ANTIBACTERIANA SISTÉMICA Y TÓPICA

ESTUDIO	DISEÑO	PACIENTES	OBJETIVOS	CONCLUSIONES
Avni 2010 ⁶²	RS y MA 17 estudios ECA y cuasi-experimentales ATB sistémico, no absorbible y tópico	N = 1113 Niños y adultos	1º: Evaluar mortalidad por todas las causas a >100 días de randomización. 2º: Evaluar bacteriemia, neumonía, infección de la herida, desarrollo de resistencia y eventos adversos.	<u>ATB tópico</u> : no beneficio <u>ATB sistémicos por 4-14 días</u> : < mortalidad por todas las causas (RR 0.54, IC 95% 0.34-0.87) < tasa de neumonía <u>ATB perioperatorios</u> : < infección de herida (significación estadística límite) y neumonía No efecto sobre mortalidad > resistencia ATB (RR 2.84, IC 95%: 1.38-5.83) No ↓ significativa de bacteriemia
Barajas-Nava 2013 ⁵⁰	RS y MA Cochrane de ECAs 7 ATB sistémicos (4 perioperatorios y 3 al ingreso al hospital o durante el tto. de rutina) 2 profilaxis con ATB no absorbibles 1 ATB locales administrados por vía aérea ATB tópico con sulfadiazina de plata vs placebo u otro ATB tópico	N total: 2117 N= 119 Niños y adultos N= 140 N= 30 N= 645	Evaluar el efecto de la profilaxis ATB en las tasas de infección de herida	<u>ATB sistémicos</u> : No efecto en las tasas de infección de herida por quemadura ni mortalidad < tasa de neumonía (TMS): RR = 0.18; IC 95%: 0.05-0.72) No reducción de sepsis <u>ATB perioperatorio o selectivo para decontaminación de TD</u> : No efecto en <i>outcomes</i> <u>ATB administrados por vía aérea</u> : No hubo evidencia de diferencia en mortalidad o tasas de sepsis en comparación con placebo. <u>ATB tópico (sulfadiazina de plata)</u> : > infección de herida (OR = 1.87; IC95%: 1.09 - 3.19) y > estadía hospitalaria
Rosanova 2011 ⁵¹	RS 5 estudios	N= 1308 Niños y adultos	Evaluar el uso de ATB profilácticos sistémicos en quemados (prevención de infección de herida, tasa de bacteriemia, evolución, mortalidad y emergencia de resistencia)	No se demostró utilidad del uso de ATB en prevenir las infecciones de heridas La incidencia de bacteriemia se asocia directamente al porcentaje de superficie quemada Mejor supervivencia de los injertos en pacientes que recibieron profilaxis ATB (50% vs. 23%) Reducción de la mortalidad Aumento de la resistencia ATB



Ramos 2017 ⁶³	RS y MA de ECAs y estudios no aleatorizados 19 estudios	Niños y adultos	Evaluar la efectividad de la profilaxis ATB sistémica Diferentes ATB, poblaciones y procedimientos quirúrgicos	<u>ATB sistémicos:</u> No beneficio. Podría ser útil en pacientes con SCQ >20% y que requieren ARM. <u>ATB perioperatorio</u> (pre-toilette quirúrgica): Algún beneficio en quemaduras severas y en prevención de infecciones de injerto.
Malik 2010 ⁶⁴	ECA	N = 150 Niños y adultos	Comparar eficacia de miel contra sulfadiazina de plata en quemaduras superficiales de <40% de SCQ	Tiempo de reepitelización más rápido en el grupo miel que en el grupo sulfadiazina (13 vs. 15 días; p=0.0001)
Rosanova 2012 ⁵⁷	RS 11 estudios Agentes tópicos con plata vs. otros Agentes tópicos vs. placebo ATB de uso sistémico en forma tópica vs agentes con plata Agentes tópicos naturales vs. agentes con plata	N= 593 Niños y adultos	Evaluar la eficacia comparativa de agentes tópicos para prevención de infección de herida o sepsis	No superioridad de agentes tópicos
Rashaan 2014 ⁶⁵	RS y MA de ECAs 7 estudios Sulfadiazina de plata vs otros agentes antisépticos Quemaduras de espesor parcial 1 ^{er} s 48 hs de la injuria	N = 473 niños	Evaluar reepitelización, prendimiento del injerto, infección, dolor, N° de toillettes, estadía hospitalaria	No diferencias en la incidencia de infección o prendimiento del injerto <u>Agentes antisépticos:</u> < tiempo de cicatrización (diferencia promedio: -3.43 días, IC 95% -2.01 a -4.78) < N° de toillettes (-19.89, IC 95%: -1.66 a -38.12) < estadía hospitalaria (-2.07 días, IC 95%: -1.5 a -2.63) vs sulfadiazina de plata
Norman 2017 ⁶⁶	RS Cochrane 56 ECAs Grado 2, <40% SCQ Agentes antisépticos vs. ATB tópicos Agentes antisépticos vs. tto. no antibacteriano u otro agente antiséptico	N = 5807 pacientes Adultos	Evaluar eficacia y seguridad de diferentes agentes tópicos con propiedades antisépticas Puntos finales: reepitelización, infección, persistencia de hisopados positivos	No se pudo establecer una conclusión en cuanto a cicatrización o infección



TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: ESCARECTOMÍA PRECOZ

6. En el niño quemado ¿es útil la escarectomía precoz para disminuir la infección de la herida por quemadura?

La eliminación del tejido desvitalizado reduce la posibilidad de infección de la quemadura, aunque no es suficiente para evitarla. Un tejido bien perfundido e irrigado difícilmente será invadido o infectado por microorganismos, si bien puede ser colonizado. Inversamente un tejido hipóxico o necrótico será fácilmente invadido por gérmenes. Por otro mecanismo, la presencia de tejido necrótico o hipóxico mantiene y/o perpetúa la fase inflamatoria en el proceso de cicatrización. Esta fase se caracteriza por la liberación de factores intermediarios de la inflamación que tienen por finalidad la migración de células que van a participar en el desbridamiento autólogo y en la inmunidad celular. Para esto distintas citoquinas actúan provocando vasodilatación local y a veces, como efecto adverso, generan la salida al intersticio de proteínas y líquido que se traduce en el característico edema intersticial en el paciente quemado y que finalmente promueve la hipoxia tisular.

La **escarectomía precoz** fue descrita por **Janzekovich** en el año **1968** y significó un importante avance en el tratamiento de pacientes con quemaduras, logrando reducir la incidencia de complicaciones de origen infeccioso a partir de la quemadura. Esta técnica surge con el conocimiento de que la invasión de la escara ocurría después del 5º día post-quemadura, por lo que la escarectomía precoz consistía en eliminar el tejido quemado idealmente antes del día 5 post-quemadura. ⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹

La **escarectomía** es la eliminación de tejido quemado que puede realizarse de distintas formas:

- **Escarectomía tangencial:** Consiste en eliminar láminas de piel quemada en forma secuencial y sucesiva del tejido desvitalizado mediante dermatomo hasta llegar a tejido vital (sangrante). Suele utilizarse en escarectomías precoces y quemaduras intermedias y profundas sin infección invasiva. Suele provocar importante sangrado que requiere ser controlado.
- **Escarectomía a fascia o suprafascial:** Elimina la escara y todo el tejido celular subcutáneo hasta el plano supra-aponeurótico. Suele utilizarse en quemaduras profundas o con infección invasiva para lograr la eliminación con margen sano de seguridad. El sangrado es más controlable por lo cual también puede utilizarse en grandes resecciones.

Desde el advenimiento del **tratamiento quirúrgico precoz** se ha observado una disminución de la incidencia de sepsis y de infección de la herida por quemadura, si bien hay estudios con resultados disímiles.

- *Uno de los primeros estudios en el tema fue realizado por **Lloyd y col.** Durante el período de estudio la **incidencia de sepsis** descendió del **6 al 1%** y la **mortalidad por complicaciones relacionadas a la quemadura** descendió del **40 al 18%**. ⁷⁰*
- *En **2 ECAs** en los que se comparaba la **escarectomía precoz versus tratamiento conservador** no se mostró una reducción significativa en las infecciones de la herida por quemadura en pacientes con quemaduras extensas (>15% SCQ). ⁷¹⁻⁷²*
- *En un **MA** que incluyó **6 ECAs** la **escarectomía precoz** se asoció con una reducción significativa de la **estadía hospitalaria** y la **mortalidad** comparada contra el **tratamiento quirúrgico convencional** en pacientes sin lesión inhalatoria (**RR: 0.36, IC95%: 0.20-0.65**). ⁷³*

La herida es cubierta con **autoinjertos u homoinjertos de piel**, pudiéndose realizar este procedimiento en forma más precoz cuando la escarectomía inicial se hizo también sin demora. ⁷⁴



RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

1. El uso de **ATB sistémicos profilácticos** no está recomendado en pacientes quemados ya que no son eficaces para prevenir infecciones o reducir la mortalidad de causa infecciosa, y aumentan el riesgo de infección por cepas resistentes. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
2. Los **ATB sistémicos preoperatorios** en pacientes con quemaduras están indicados sólo previo a **procedimientos quirúrgicos invasivos con alto riesgo de bacteriemia (escarectomías, injertos)** pero no para balneoterapia o cambios de vendajes. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
3. Los **ATB sistémicos** en pacientes quemados están indicados sólo para tratar **infecciones confirmadas**. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
4. Ante una **infección local** el **tratamiento** recomendado es **local**. Cuando la **infección local** se asocia a **signos de infección sistémica** se recomienda asociar tratamiento con **ATB sistémicos**. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
5. Aunque el uso de **agentes tópicos antimicrobianos** está ampliamente difundido, en la actualidad no hay evidencia de alta calidad para recomendar su uso de rutina, pero su aplicación reduciría el inóculo bacteriano en la superficie de la herida y el riesgo de infección. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
6. Se recomienda fuertemente el **tratamiento quirúrgico precoz** ya que disminuye la incidencia de infección que es la principal causa de muerte en pacientes quemados. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**



INFECCIÓN Y MORTALIDAD

7. ¿Cuáles son factores de riesgo de infección y mortalidad en niños quemados?

Son muchos los factores que contribuyen a la **morbimortalidad** de los pacientes quemados. En los países en desarrollo la mortalidad por infección es muy alta y es un factor de riesgo importante a prevenir. Los efectos inmunosupresores de las quemaduras, la estadía hospitalaria, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, sumados al riesgo intrínseco de la edad pediátrica, son otros factores que ponen riesgo a estos pacientes. Conocer los factores de riesgo de infección y mortalidad que puedan ser prevenidos es un importante desafío en la población pediátrica con quemaduras.

- En un estudio en **adultos** publicado en **2012** se concluyó que los **factores de riesgo de infección** más significativos fueron el **alto % SCQ** y la **escisión tardía**. *Pseudomona aeruginosa* fue el patógeno más frecuente. Los **factores de riesgo de mortalidad** más importantes fueron **edad avanzada, alto %SCQ y enfermedad subyacente**.⁷⁵
- Con el objetivo de determinar los **factores de riesgo asociados a infección** en niños quemados se estudiaron todos los pacientes ingresados por quemaduras en la **Unidad de Quemados del Hospital Garrahan** entre **2007 y 2009**. En esta **cohorte de 110 niños** se documentaron **128 infecciones intrahospitalarias en 84 pacientes**. Se produjeron **17 (15%) muertes**; en **14/17 (82%)** la causa de muerte estuvo relacionada con la **infección**. Los **factores de riesgo de infección por análisis bivariado** fueron **>%SCQ, > puntaje de Garcés, > profundidad de la quemadura, profilaxis ATB, uso de ATB tópicos, uso de catéter venoso central, catéter arterial, sonda vesical, asistencia respiratoria, escarectomía y requerimiento de injerto**. El **análisis multivariado** seleccionó como **factores de riesgo independientes de infección** el **uso de catéteres venosos centrales (RR: 5.15; IC 95%: 1.44-18.46), profilaxis ATB (RR: 5.22, IC 95%: 1.26-21.63) y requerimiento de injerto (RR: 3.65; IC 95%: 1.08-12.37)**.⁷⁶
- Otro estudio en **niños** publicado en **2015** informa que el estado inconsciente del paciente, la hospitalización prolongada, las transfusiones, la ventilación mecánica, el uso de catéter venoso central, la alimentación enteral por sonda nasogástrica, el catéter urinario y el uso de carbapenemes y glucopéptidos fueron significativamente más altos en los pacientes infectados. El **análisis multivariado por regresión logística** mostró que la **hospitalización prolongada, la presencia de neutropenia, el uso de catéter venoso central y de carbapenemes** fueron **factores de riesgo independientes** para el desarrollo de infecciones. En cuanto a los **factores de riesgo de muerte**, en el **análisis bivariado** inconsciencia, ventilación mecánica, alimentación enteral por sonda nasogástrica, bloqueadores de receptores H_2 y catéter urinario se asociaron significativamente con mortalidad. En el **análisis de regresión logística** sólo la **ventilación mecánica** fue un **predictor independiente de mortalidad**.⁷⁷

La literatura sobre el riesgo de mortalidad asociado con las quemaduras en la infancia es escasa. En los últimos años, los pacientes que sobreviven a las quemaduras han aumentado, pero a pesar de los avances en el tratamiento de las quemaduras, las infecciones siguen siendo la causa más común de morbilidad y mortalidad. Conocer los factores de riesgo que conducen a las infecciones en pacientes quemados es importante para crear estrategias para prevenirlas y así reducir la mortalidad asociada. Medidas como el lavado de manos apropiado, entrenamiento periódico del personal de salud, manejo adecuado de catéteres venosos centrales, uso racional de antibióticos y derivación oportuna a centros especializados son estrategias que pueden mejorar el pronóstico de estos pacientes.



MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES

8. *Qué precauciones de aislamiento se deben tomar en la unidad de quemados?*

Guía Práctica de Control de Infecciones en la Unidad de Quemados ⁷⁸⁻⁷⁹

- Los pacientes con **quemaduras extensas (>30% de SCQ)** requieren permanecer en **habitaciones individuales**. El riesgo de infección de la quemadura se relaciona directamente con la extensión de la quemadura.
- Se recomienda aplicar las **Precauciones Estándar** para la atención de los pacientes, que incluyen medidas preventivas que se deben usar en todo momento independientemente del estado de infección del paciente.
- El uso de las **barreras de protección** reduce la colonización e infección de los pacientes y sus entornos.
- Como **medidas generales** recordar en la unidad evitar el uso de mangas largas y abrigos, la presencia de joyas como anillos, relojes, pulseras, etc., y mantener las uñas cortas y limpias.
- Los **elementos para la atención del paciente** (estetoscopio, termómetro, tela adhesiva, tensiómetro, caja de guantes, ambú, etc.) serán de **uso individual**
- La **medicación tópica** permanecerá en la habitación y será de **uso exclusivo** para el paciente.
- El uso de rutina de **camisolines** para ingresar a áreas de cuidados intensivos de pacientes quemados (pacientes de alto riesgo) **no** está recomendado ya que su uso no previene la colonización o infección de los pacientes internados en ellas. El **CENTER FOR DISEASE CONTROL (CDC)** recomienda abolir esa práctica.
- La aplicación de las **Precauciones Estándar** al igual que las **Precauciones de Aislamiento de Contacto** pueden constituir una excepción a esta recomendación general, ya que está indicado el uso de camisolines y guantes antes de entrar a la habitación de un paciente para realizar actividades en las que puedan existir contactos no intencionales con las superficies que lo rodean y que pueden estar contaminadas.
- Los **elementos de uso común con otros pacientes** requieren limpiarse y desinfectarse y/o esterilizarse según tipo de elemento, después de su uso para evitar la transmisión de gérmenes entre pacientes.
- Si el paciente estuviera colonizado o infectado con algún microorganismo multirresistente se implementarán las recomendaciones para **Precauciones de contacto de gérmenes multi-resistentes**:
 - a. **Higiene de manos:** Se aplicarán los **5 momentos de higiene de manos** que señala la **OMS**:
 - **Momento 1:** Antes de tocar al paciente para evitar colonizarlo con los gérmenes que se puedan portar en las manos.
 - **Momento 2:** Inmediatamente antes de realizar una tarea aséptica/limpia para proteger al paciente de los gérmenes que podrían infectarlo incluso los gérmenes del propio paciente.



- **Momento 3:** Inmediatamente después del riesgo de exposición del operador a fluidos corporales (y tras quitarse los guantes) para protegerse y proteger el medioambiente que rodea al paciente de los gérmenes del paciente.
- **Momento 4:** Después de tocar al paciente, para protegerse y proteger el entorno que rodea al paciente de los gérmenes.
- **Momento 5:** Después del contacto con el entorno del paciente, cualquier objeto, mueble, que sea parte del entorno del paciente y aunque no haya tenido contacto con el paciente para protegerse y proteger al paciente.

Recordar que hay 2 momentos antes y 3 momentos después de tocar al paciente o su entorno.

Alternativas de higiene de manos:

- Lavado de manos con agua y jabón común y una vez secas, frotado con solución de base alcohólica.
- Lavado de manos con agua y jabón antimicrobiano como clorhexidina al 4%.
- En ausencia de suciedad visible en la piel de las manos, preferir el uso de soluciones de base alcohólica. Cada cinco frotados o más, efectuar un lavado de manos con jabón común.

b. Uso de camisolín y guantes: El personal de salud al ingresar a la habitación necesita colocarse camisolín y guantes (luego de higienizarse las manos), tanto al tomar contacto con el paciente como con el medio ambiente que lo rodea. El camisolín y los guantes serán removidos una vez usados. Inmediatamente después se debe proceder a realizar una nueva higiene de manos.

c. Indicaciones Médicas: No ingresarlas a la habitación, permanecerán colgadas del lado de afuera.

d. Limpieza y desinfección del medioambiente hospitalario: Se recomienda usar productos que limpien y desinfecten en forma simultánea. *Ejemplos:* peroxomonosulfato de potasio estabilizado, detergente higienizante clorado, amonios cuaternarios, etc. Seguir las especificaciones del fabricante del producto elegido.

RECOMENDACIONES DE CONTROL DE INFECCIONES

5. Ubicar a los pacientes con **microorganismos multirresistentes** en **habitación individual**. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
6. Aplicar el **Aislamiento de Contacto** en pacientes internados en el hospital **infectados o colonizados por microorganismos multirresistentes**. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
7. **Elementos biomédicos "no críticos" individuales y exclusivos** para los pacientes **infectados y/o colonizados por microorganismos multirresistentes**. Usar camisolín y guantes al entrar a la habitación del paciente infectado y/o colonizado por microorganismos multirresistentes ya que las superficies del medio ambiente o equipos biomédicos pueden estar contaminados con los mismos gérmenes que afectan al paciente. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
8. Limpiar y desinfectar las superficies y equipos que puedan estar contaminados con patógenos, incluyendo las que se encuentran próximas al paciente (cabeceras, barandas de la cama, mesas auxiliares, etc.) y aquellas que son frecuentemente tocadas (picaportes, llaves de luz, etc.) (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, Gamelli RL et al. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns. *J. Burn Care Res.* 2007; 28 (6): 776-790.
- 2 Singer M, Deutschman C, Seymour C et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-810.
- 3 Rhodes A, Evans L, Alhazzari W et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Int. Care Med.* 2017; 43 (3): 304-377.
- 4 Hogan BK, Lobo SE, Hospenthal DR. Correlation of American Burns Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. *J. Burn Care Res.* 2012; 33: 371-378.
- 5 Pruitt BA Jr., Foley FD. The use of biopsies in burn patient care. *Surgery* 1973; 73 (6): 887-897.
- 6 Steer JA, Papini RP, Wilson AP et al. Quantitative microbiology in the management of burn patients. I. Correlation between quantitative and qualitative burn wound biopsy culture and surface alginate swab culture. *Burns* 1996; 22 (3): 173-176.
- 7 Steer JA, Papini RP, Wilson AP et al. Quantitative microbiology in the management of burn patients. II. Relationship between bacterial counts obtained by burn wound biopsy culture and surface alginate swab culture, with clinical outcome following burn surgery and change of dressings. *Burns* 1996; 22 (3): 177-181.
- 8 Uppal SK, Ram S, Kwatra B et al. Comparative evaluation of surface swab and quantitative full thickness wound biopsy culture in burn patients. *Burns* 2007; 33: 460-466.
- 9 Halstead FD, Lee KC, Kwei J, Dretzke J, Oppenheim BA, Moiemem NS. A systematic review of quantitative burn wound microbiology in the management of burns patients. *Burns* 2018; 44 (1): 39-56.
- 10 Dries DJ, Marini JJ. Management of Critical Burn Injuries: Recent Developments. *Korean J. Crit. Care Med.* 2017; 32 (1): 9-21. Disponible en: <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00969>
- 11 Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ, et al. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clinical Infectious Diseases* 2017; 65 (12): 2130-2136.
- 12 Housinger TA, Brinkerhoff C, Warden GD. The relationship between platelet count, sepsis, and survival in pediatric burn patients. *Arch. Surg.* 1993; 128 (1): 65-67.
- 13 Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16 (8): 735-747.
- 14 Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28 (3): 235-243.
- 15 Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123 (6): 2043-2049.
- 16 Belgian Outcome in Burn Injury Study Group. Development and validation of model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br. J. Surg.* 2009; 96 (1): 111-117.
- 17 Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, Kraft R, et al. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *Int. J. Burn Trauma* 2013; 3 (3): 137-143.
- 18 Rosanova M., Tramonti N, Taicz M et al. Evaluación del valor de la proteína C reactiva y de la procalcitonina en la predicción de infección y mortalidad en los niños quemados. *Arch. Argent. Pediatr.* 2015; 113 (1): 36-44.
- 19 Neely AN, Fowler LA, Kagan RJ, Warden GD. Procalcitonin in pediatric burn patients: an early indicator of sepsis? *J. Burn Care Rehabil.* 2004; 25 (1): 76-80.
- 20 Seoane L, Pertega S, Galeiras R, Astola I, et al. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns* 2014; 40 (2): 223-229.
- 21 Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns* 2008; 34 (6): 770-774.
- 22 Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns* 2011; 37 (4): 549-558.



- 23 Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, Kaimakamis E, et al. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns* 2012; 38 (3): 356-363.
- 24 Lavrentieva A, Kontou P, Soulountsi V et al. Implementation of a procalcitonin-guided algorithm for antibiotic therapy in the burn intensive care unit. *Ann. Burns Fire Disasters* 2015; 28 (3): 163-170.
- 25 Geyik MF, Aldemir M, Hosoglu S, et al. Epidemiology of burn unit infections in children. *Am. J. Infect. Control* 2003; 31: 342-346.
- 26 Mayhall C, Glen A. The epidemiology of Burn Wound Infections. Then and Now. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 543-550.
- 27 Heideman M, Bengtsson A. The immunologic response to thermal injury. *World J. Surg.* 1992; 16: 53-56.
- 28 Demirdjian G. Análisis estadístico de los primeros 3 años de la unidad de quemados del Hospital Garrahan. *Rev. de Cir. Infantil* 1997; 7: 31-34.
- 29 Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL et al. The risk factors and Time Course of Sepsis and Organ Dysfunction after Burn Trauma. *J. Trauma* 2003; 54: 959-966.
- 30 Basil A, Pruitt J, McManus A et al. Burn Wound Infections: Current Status. *World J. Surg* 1998; 22: 135-145.
- 31 Rosanova MT, Villasboas M, Rodríguez P et al. Infecciones fúngicas en pacientes quemados. *Medicina Infantil* 2006; XIII: 208-210.
- 32 Wanis M, Walker SA, Daneman N, et al. Impact of hospital length of stay on the distribution of Gram negative bacteria and likelihood of isolating a resistant organism in a Canadian burn center. *Burns* 2016; 42: 104-111.
- 33 van Duin D, Strassle PD, DiBiase LM, et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am. J. Infect. Control* 2016; 44: 1511-1516.
- 34 Rosanova MT, Stamboulian D y Lede R. Infecciones en los niños quemados: análisis epidemiológico y de los factores de riesgo. *Arch. Argent. Pediatr.* 2013; 111 (4): 303-308.
- 35 ISBI Practice Guidelines for Burn Care. ISBI Practice Guidelines Committee. *Burns* 2016; 42: 953-1021.
- 36 Ravat F, Le-Floch R, Vinsonneau C. Antibiotics and the burn patient. *Burns* 2011; 37: 16-26.
- 37 Rosanova MT., Epelbaum C., Mudryk G. et al. Colistín en el tratamiento de infecciones en una unidad de pacientes pediátricos quemados en Argentina. *Medicina Infantil* 2008; XV: 13 -15.
- 38 Goverman J, Weber J, Keaney T et al. Intravenous Colistin for the treatment of multi- drug resistant, gram negative infection in the pediatric burn population . *J. Burn Care & Research* 2007; 421-426.
- 39 Roger J, Turnidge N, Milner et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative infections: *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6: 586-601.
- 40 Falagas M, Kasiakou S. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Review of anti-infective agents. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1333-1341.
- 41 Saun TJ, Rogers AD, Leis JA, Cartotto R. The Use of Intravenous and Inhaled Colistin Therapy During a Burn Center Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Burn Care Res.* 2018; 39(6): 1029-1036.
- 42 Falagas M, Kasiakou S, Kofteridis D. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible gram-negative bacteria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25: 596-599.
- 43 Obrish M, Fish D, Maclaren R et al. Nosocomial infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1353-1364.
- 44 Wilkinson RE, Hill DM, Hickerson WL. Outcome analysis of colistin-treated burn center patients. *Burns* 2017; 43 (6): 1244-1249.
- 45 Azzopardi EA, Boyce DE, Thomas DW, Dickson WA. Colistin in burn intensive care: back to the future? *Burns* 2013; 39(1): 7-15.



- 46 Berlana D, Llop JM, Fort E et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug resistant gram-negative infections. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62: 39-43.
- 47 Corcione S, Baietto L, Malvasio V, Stella M, Di Perri G, D'Avolio A, De Rosa FG. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) in burn patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 319-321.
- 48 Chahed J, Ksia A, Selmi W et al. Burns injury in children: Is antibiotic prophylaxis recommended? *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2014; 11: 323-325.
- 49 Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, Mashiko K, Yamamoto Y, Otsuka T. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients. *J Trauma* 1998 ; 45(2): 383-387.
- 50 Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, et al. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008738.
- 51 Rosanova M, Mónaco A, Perez G. Utilidad de la profilaxis antibiótica sistémica y antibioticoterapia tópica en niños quemados: ¿que evidencia hay? *Medicina Infantil* 2011; XVIII: 279-284.
- 52 European Burns Association. *European Practice Guidelines for Burn Care. Minimum. Version 3.* 2015.
- 53 Machado AS, Oliveira MS, Sanches C, Silva Junior CVD, Gomez DS, Gemperli R, Santos SRCJ, Levin AS. Clinical Outcome and Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring for the Treatment of Infections in Acute Burn Patients. *Clin. Ther.* 2017; 39 (8): 1649-1657.
- 54 Miquet Romero, Rodríguez Garcell. Uso de antimicrobianos en el control de la sepsis del paciente quemado. *Rev. Acta Médica* 2011; 13 (1): 89-100.
- 55 Dalley A., Lipman J., Bala Venkatesh M. et al. Inadequate antimicrobial prophylaxis during surgery: a study of B-lactam levels during burn debridement. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60: 166-169.
- 56 Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson DL. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injuries. *CID* 1992; 14: 458-463.
- 57 Rosanova MT, Stamboulían D, Lede R et al. Revisión sistemática: ¿Cuál es el agente tópico más eficaz en la prevención de infecciones en el paciente quemado? *Arch. Argent. Pediatr.* 2012; 110 (4): 298-303.
- 58 Fiorilli G, Rosanova MT, Hernández C et al. Evaluación del poder bactericida de miel de abeja polifloral sobre gérmenes de pacientes internados en un hospital pediátrico. *Medicina Infantil* 2015; XXII: 296-299.
- 59 Malik KI, Malik MA, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial thickness burns. *Int. Wound J.* 2010; 7 (5): 413-417.
- 60 Ramundo J, Gray M. Collagenase for Enzymatic Debridement. *A Systematic Review. J. WOCN* 2009, 36 (6S): S4-S11.
- 61 Pham CH, Collier ZJ, Fang M et al. The role of collagenase ointment in acute burns: a systematic review and meta-analysis. *J. Wound Care North American Supplement* 2019; 28: S9-S15.
- 62 Avni T, Levcovich A, Ad-El D, et al. Prophylactic antibiotics for burn patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c241-250.
- 63 Ramos G, Cornistein W, Cerino GT, Nacif G. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J. Hosp. Infect.* 2017; 97 (2): 105-114.
- 64 Malik KI, Malik MA, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial thickness burns. *Int. Wound J.* 2010; 7 (5): 413-417.
- 65 Rashaan ZM, Krijnen P, Klamer RR, Schipper IB, Dekkers OM, Breederveld RS. Nonsilver treatment vs. silver sulfadiazine in treatment of partial-thickness burn wounds in children: A systematic review and meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration* 2014; 224: 473-482.
- 66 Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jefferies JM et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD011821.
- 67 Trop M, Herzog S, Pfurtscheller K et al. The past 25 years of pediatric burn treatment in Graz and important lessons been learned. An overview. *Burns* 2015; 714-720.



-
- 68 Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, Holmes J, Korentager R, et al. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *J. Burn Care Res.* 2013; 34: e60-79.
- 69 Vinita P, Khare NA, Chandramouli M, Nilesh S, Sumit B et al. Comparative analysis of early excision and grafting vs. delayed grafting in burn patients in a developing country. *J. Burn Care Res.* 2016; 37 (5): 278-282.
- 70 Lloyd JR, Hight DW. Early laminar excision: improved control of burn wound sepsis by partial dermatome debridement. *J. Pediatr. Surg.* 1978; 13 (6D): 698-706.
- 71 Engrav LH, Heimbach DM, Reus JL, et al. Early excision and grafting vs. nonoperative treatment of burns of indeterminant depth: a randomized prospective study. *J. Trauma* 1983; 23: 1001-1004.
- 72 Gray DT, Pine RW, Harnar TJ et al. Early surgical excision versus conventional therapy in patients with 20 to 40 percent burns. A comparative study. *Am. J. Surg.* 1982; 144: 76-80.
- 73 Ong YS, Samuel M, Song C et al. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns* 2006; 32: 145-150.
- 74 Ayaz M, Karami MY, Deilami I, Moradzadeh Z. Effects of Early Versus Delayed Excision and Grafting on Restoring the Functionality of Deep Burn-Injured Hands: A Double-Blind, Randomized Parallel Clinical Trial. *J. Burn Care Res.* 2019; 40 (4): 451-456.
- 75 Alp E, Çoruh A, Günay GK, Yontar Y, Doganay M. Risk Factors for Nosocomial Infection and Mortality in Burn Patients: 10 Years of Experience at a University Hospital. *J. Burn Care Res.* 2012; 33: 379-385.
- 76 Rosanova MT, Stamboulian D, Lede R et al. Risk factors for mortality in burn children. *Braz. J. Infect. Dis.* 2014, 18: 144-149.
- 77 Aktar F, Tekin R, Güneş A et al. Determining the Independent Risk Factors and Mortality Rate of Nosocomial Infections in Pediatric Patients. *Biomed Res. Int.* 2016; 7240864.
- 78 Organización Mundial de la Salud, Higiene de las manos: ¿por qué, cómo, cuándo? Junio 2012. <https://www.who.int/gpsc/5may/tools/es/>
- 79 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Last update: May 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>