





**UNIVERSIDAD DE A CORUÑA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

---

**Modelo predictivo de mortalidad  
y disfunción de órganos  
en pacientes quemados**

---

Memoria presentada por

**Rita María Galeiras Vázquez**

para optar al grado de

Doctora por la Universidad de A Coruña

Programa de doctorado: Medicina Clínica: Avances e Investigación

**A Coruña, Abril del 2008**



# UNIVERSIDAD DE A CORUÑA

## DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**D. Salvador Pita Fernández**, Catedrático de la Escuela Universitaria de A Coruña, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, y **D. José Ángel Lorente Balanza**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid,

### CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “*Modelo predictivo de mortalidad y disfunción de órganos en pacientes quemados*” realizado por D<sup>a</sup>. Rita María Galeiras Vázquez se ha llevado a cabo bajo su dirección y que se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, lo que firman para los efectos oportunos en A Coruña, a 23 de Abril del 2008.

Dr. Salvador Pita Fernández

Dr. José Ángel Lorente Balanza

A mis padres

*Quiero agradecer con todo mi afecto y gratitud la ayuda que recibí de quienes compartieron mi trayectoria profesional durante estos años, especialmente a quienes colaboraron de un modo u otro en la realización de este trabajo.*

*Al Dr José A. Lorente Balanza por su generosa contribución al material y dirección de esta tesis y al Dr Salvador E. Pita Fernández que dio buen cobijo e impulso al proyecto.*

*A la Dra Sonia Pértega Díaz porque tiene la actitud de un maestro: por su esmero y agudeza en el análisis, de esta tesis y de la vida misma, por el orden de su cabeza y el generoso desorden de su corazón.*

*A Carmen Varela por su amabilidad cotidiana endulzándonos las largas jornadas de trabajo. Al personal de la Biblioteca del CHJC por su cordialidad y diligencia en la búsqueda de documentos.*

*A la Unidad de Quemados de Getafe por transmitirme los fundamentos y la inquietud por la excelencia en el cuidado del paciente quemado crítico. Al Dr Enrique Cerdá que disfruta cuidando de la amistad desde entonces.*

*Al Hospital Juan Canalejo, especialmente al Servicio de Medicina Intensiva, por su docencia impagable durante mis años de formación.*

*A los pacientes de la Unidad de Quemados, mi mayor reto profesional cada día.*

*A mis amigos, especialmente a José Bande, Emilia Bouza y Pedro Rascado, porque encuentran la manera de hacer hermoso lo cotidiano.*

*A mi hermano Jose que, viviendo lejos, está siempre tan cerca.*

*A mis padres, que nacieron antes de la Guerra y tuvieron el magisterio del que vive con entrega e ilusión el devenir de cada día, por su sencillez y generosidad a raudales y por haber hecho de la familia su proyecto más importante.*

*Rita M<sup>a</sup> Galeiras Vázquez  
La Modia, día de Reyes del 2008*

*“Los ideales que han iluminado mi camino  
y una y otra vez me han infundido valor  
para enfrentarme a la vida con ánimo  
han sido la bondad, la belleza y la verdad”.*

Albert Einstein (1879-1955)

## **ÍNDICE**

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>RESUMEN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>11</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Impacto social del trauma por quemadura.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 Variables de ingreso asociadas con la mortalidad en pacientes quemados.....</b>	<b>17</b>
<b>1.3 Concepto de disfunción multiorgánica .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4 Scores de gravedad en el paciente crítico .....</b>	<b>21</b>
<b>1.5 La disfunción de órganos en el paciente quemado .....</b>	<b>27</b>
<b>1.6 Evolución de la disfunción de órganos en pacientes quemados .....</b>	<b>31</b>
<b>2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>32</b>
<b>3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Hipótesis.....</b>	<b>36</b>
<b>3.2 Objetivos.....</b>	<b>37</b>
<b>4 MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Ámbito de estudio.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2 Período de estudio.....</b>	<b>39</b>
<b>4.3 Tipo de estudio.....</b>	<b>39</b>
<b>4.4 Muestra estudiada.....</b>	<b>39</b>
4.4.1 Selección de la primera muestra (n=851).....	40
4.4.2 Selección de la segunda muestra (n=534).....	40
<b>4.5 Mediciones.....</b>	<b>43</b>
<b>4.6 Definiciones.....</b>	<b>45</b>
<b>4.7 Protocolo de manejo en la Unidad de Quemados.....</b>	<b>47</b>
<b>4.8 Justificación del tamaño muestral.....</b>	<b>48</b>
<b>4.9 Análisis estadístico.....</b>	<b>48</b>
4.9.1 Análisis estadístico de la primera muestra (n= 851).....	49
4.9.2 Análisis estadístico de la segunda muestra (n= 534).....	52
<b>4.10 Aspectos ético-legales.....</b>	<b>54</b>



<b>5 RESULTADOS</b> .....	55
<b>5.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE 851 PACIENTES QUEMADOS</b> .....	56
<b>5.1.1 Características generales de los pacientes</b> .....	56
<b>5.1.2 Análisis de mortalidad</b> .....	66
5.1.2.1 Desarrollo de un modelo predictivo de mortalidad .....	66
5.1.2.2 Necesidad de ventilación mecánica precoz como factor de riesgo de mortalidad.....	76
<b>5.2 ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE 534 PACIENTES QUEMADOS</b> .....	79
<b>5.2.1 Características generales de los pacientes</b> .....	79
<b>5.2.2 Análisis de mortalidad</b> .....	80
5.2.2.1 Relación de variables demográficas, de lesión y comorbilidad con la mortalidad.....	80
5.2.2.2 Relación de la disfunción de órganos al ingreso y durante la fase de resucitación con la mortalidad.....	81
<b>5.2.3 Caracterización de la disfunción de órganos desde el ingreso hasta el día 4</b> .....	93
<b>5.2.4 Determinantes del empeoramiento de la función cardiovascular</b> .....	98
<b>5.2.5 Determinantes del empeoramiento de la función respiratoria</b> .....	100
<b>6 DISCUSIÓN</b> .....	103
<b>6.1 Variables predictoras de mortalidad</b> .....	104
6.1.1 Efecto de la edad.....	104
6.1.2 Efecto del sexo.....	106
6.1.3 Efecto de la extensión y profundidad de la quemadura.....	107
6.1.4 Efecto de la inhalación.....	108
6.1.5 Efecto de la ventilación mecánica precoz.....	111
6.1.6 Modelo predictivo de mortalidad.....	111
<b>6.2 Efecto de la disfunción de órganos al ingreso y su evolución durante la resucitación</b> .....	114
6.2.1 Efecto de la disfunción al ingreso.....	114
6.2.2 Efecto de los cambios en la función de órganos desde el día 0 al día 4.....	115
<b>6.3 Determinantes del deterioro cardiovascular</b> .....	117
<b>6.4 Determinantes del deterioro respiratorio</b> .....	119

<b>6.5 Otros componentes del SOFA.....</b>	<b>120</b>
<b>6.6 Limitaciones del estudio.....</b>	<b>122</b>
<b>7 APORTACIONES MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>125</b>
<b>8 CONCLUSIONES.....</b>	<b>131</b>
<b>9 BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>133</b>

## Listado de Abreviaturas

ABA	American Burn Association
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
DO	Disfunción de órganos
GCS	Glasgow Coma Score
FiO2	Fracción inspirada de Oxígeno
FMO	Fracaso Multiorgánico
HDFVVC	Hemodiafiltración venovenosa continua
INR	International normalized ratio
Iv	Endovenosa
MPM	Mortality Probability Models
PAM	Presión Arterial Media Mortality Probability Models
PAS	Presión Arterial Sistémica
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCQ	Superficie corporal quemada
SDMO	Síndrome de disfunción multiorgánica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SQP	Superficie quemada profunda
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TP	Tiempo de protrombina
UCI/UCIs	Unidad/-es de Cuidados Intensivos
VM	Ventilación Mecánica

## **RESUMEN DEL ESTUDIO**

**TÍTULO:**

**MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD Y DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS EN PACIENTES QUEMADOS**

**OBJETIVOS:**

- Diseñar un modelo de predicción de la mortalidad en enfermos quemados.
- Determinar si la ventilación mecánica precoz es un factor pronóstico de mortalidad.
- Determinar si la magnitud de la disfunción de órganos tras el trauma se asocia de forma independiente con la mortalidad en enfermos quemados.
- Determinar si el cambio en el grado de disfunción de órganos durante la fase de resucitación se asocia con la mortalidad en enfermos quemados.
- Identificar los componentes de la disfunción de órganos que se asocian con la mortalidad en enfermos quemados.

**MATERIAL Y MÉTODOS:**

**Ámbito de estudio:** Unidad de Quemados del Hospital de Getafe. Madrid.

**Período de estudio:** Desde el 1 de Enero de 1992 al 31 de Diciembre del 2005.

**Tipo de estudio:** Observacional de seguimiento prospectivo.

**Muestra estudiada:** De una población total de **998 pacientes** con quemaduras moderadas o graves según la Asociación Americana de Quemaduras<sup>1</sup> se han analizado dos muestras:

**Primera muestra: 851 pacientes** (excluidos pacientes con lesión eléctrica; trauma no-térmico asociado; quemadura química o insuficiencia cutánea de otro origen no térmico.)

**Segunda muestra: 534 pacientes** (excluidos de la muestra anterior pacientes con estancia en la Unidad <72 horas; demora de ingreso >72 horas; pacientes con

inmunosupresión o enfermedad terminal; ingresos para control post-quirúrgico; pacientes con recogida insuficiente de datos).

### **Mediciones:**

Para la primera muestra: de cada enfermo se recogieron variables demográficas (edad, sexo), de lesión (mecanismo, inhalación, superficie quemada total y profunda) y de manejo (necesidad de soporte ventilatorio precoz, fibrobroncoscopia), demora de ingreso, fecha de ingreso y de alta, y el resultado en términos de mortalidad (vivo *vs exitus*).

Para la segunda muestra: se recogió además: antecedentes personales, disfunción de órganos al ingreso medido como score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) en el día 0, cambio en la disfunción de órganos durante la resucitación hasta el día 4 post-quemadura medido como delta-SOFA.

### **Análisis estadístico:**

Se realiza un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Para ajustar por el efecto de múltiples variables en la presencia de eventos durante la evolución de los pacientes se utiliza un modelo de regresión logística. La capacidad de diversas variables para predecir eventos en el seguimiento se determina por medio de curvas ROC y el área bajo la curva.

### **RESULTADOS:**

La mortalidad intraunidad en los pacientes estudiados fue de un 17.6% (IC 95%:15.0%-20.2%). Se desarrolla un **modelo predictivo de mortalidad** en el que las variables asociadas a una mayor mortalidad fueron el sexo femenino, la necesidad de ventilación mecánica precoz, la edad, la superficie corporal quemada y la superficie quemada profunda. Cuando se considera la necesidad de ventilación mecánica precoz, la inhalación no se asocia de forma independiente a la mortalidad. Este modelo presenta

buenas propiedades de discriminación (área bajo la curva ROC=0,944 (IC 95%: 0,909-0,979)) y calibración ( $p=0,999$ , test Hosmer-Lemeshow =0,785).

El análisis de la disfunción de órganos cuantificada a través del SOFA demuestra que el **SOFA medido en el momento del ingreso** (SOFA día 0) se asocia con la mortalidad (OR:1,43) y que **el cambio en el grado de disfunción de órganos** ( $\Delta$ SOFA=SOFA máximo entre día 0-4 menos SOFA día 0) tras el ingreso durante la fase de resucitación, se asocia con la mortalidad (OR:1,55) en estos enfermos. Se evalúa la contribución al pronóstico de cada uno de los componentes del delta SOFA y se muestra que el score respiratorio (OR:2,51) y cardiovascular (OR:1,46) se asocian a la mortalidad en el modelo final.

### **CONCLUSIONES:**

El estudio permite obtener una ecuación que predice de forma eficiente el riesgo de mortalidad. La ventilación mecánica precoz es una variable que se asocia con la mortalidad. La disfunción de órganos en el momento del ingreso, medido por el SOFA, se asocia con la mortalidad. Los cambios experimentados en dicho score, fundamentalmente los componentes cardiovascular y respiratorio, durante el seguimiento del estudio, se asocian con la mortalidad.

# **1 INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Impacto social del trauma por quemadura

En todo el mundo, las quemaduras causan morbilidad y mortalidad significativa para la especie humana. Actualmente en Estados Unidos, un 4% de los traumatismos son térmicos. Cada año unas 700.000 personas sufren una lesión por quemadura que requiere valoración profesional. Entre estas víctimas, aproximadamente 50.000 son quemaduras moderadas o severas e ingresan para tratamiento hospitalario<sup>2</sup>. Algunos de estos pacientes requerirán cuidados de paciente crítico al menos parte de su hospitalización. Se registran unas 4.500 muertes relacionadas con fuego y quemadura cada año<sup>3</sup>.

No se trata, por tanto, de un traumatismo frecuente en el contexto del número total de pacientes críticos o de enfermos politraumatizados. Sin embargo, su importancia viene condicionada por:

- las características de la población afectada, con frecuencia pacientes en edad productiva o pediátrica;
- la necesidad de una hospitalización y rehabilitación prolongadas, con un elevado coste del tratamiento;
- el desarrollo de limitaciones funcionales y estéticas muy graves, con importante impacto psicológico;
- la posibilidad de reducir de forma importante la mortalidad y de mejorar la calidad de vida de estos pacientes si se lleva a cabo el tratamiento apropiado en un centro especializado.

## 1.2 Variables de ingreso asociadas con la mortalidad en pacientes quemados

La valoración de la probabilidad de muerte en una población de pacientes es útil cuando la mortalidad es un evento relevante. Tradicionalmente, variables no modificables obtenidas al ingreso tales como la edad, la extensión de la quemadura y la presencia de inhalación han sido utilizadas para predecir mortalidad tras el trauma térmico.

Fue en 1924 cuando Berkow<sup>4</sup> empezó a expresar el tamaño de la quemadura como un porcentaje del área corporal. Esto resultó en el reconocimiento de que el tamaño de la quemadura es un determinante crucial en la respuesta fisiopatológica, haciendo de la lesión térmica la primera forma de trauma cuyo impacto podía ser medido y fácilmente comunicado. Esto dio lugar a índices de trauma y permitió comparaciones entre el tamaño de la quemadura y la mortalidad.

Desde los primeros estudios hasta los más recientes, la edad y la superficie quemada son los principales factores relacionados con el pronóstico<sup>5-9</sup>.

Sin embargo, hay una actual dificultad<sup>10-13</sup> para cuantificar el daño por inhalación debido al amplio rango de severidad, el retraso en el inicio de los síntomas y la naturaleza indirecta de los datos diagnósticos evaluables. La naturaleza de la enfermedad por inhalación no ha cambiado a lo largo del tiempo aunque es posible que los componentes tóxicos sean peores ahora que en el pasado y que eso contribuya a que el cuadro se presente con mayor severidad<sup>14,15</sup>. La lesión de vía aérea superior tras el insulto está causada por daño térmico directo o irritación química. El daño del parénquima pulmonar está asociado con la inhalación de productos de combustión incompleta y no con el efecto térmico directo. La patología de las lesiones del tracto respiratorio superior e inferior es debida a la formación de edema<sup>16</sup>. El grado de lesión respiratoria está influido en gran parte por la magnitud de la exposición<sup>17</sup>, el grado de toxicidad de los constituyentes del humo al que el

paciente ha estado expuesto<sup>18</sup>, la temperatura, la concentración de oxígeno, la concentración del humo (ratio producto de combustión/aire)<sup>19</sup>, y la respuesta sistémica secundaria a la inhalación que podría ser responsable del daño tisular a nivel pulmonar<sup>20</sup>.

El diagnóstico de daño por inhalación es en gran parte clínico apoyado en un grupo de observaciones indirectas<sup>21</sup>. Las secreciones carbonáceas son un indicador de exposición a humo y se sabe que se correlaciona con el hallazgo broncoscópico de hollín en la tráquea<sup>22</sup> pero no establecen el diagnóstico ni la severidad de la inhalación. Las quemaduras faciales se presentan en el 70% de los pacientes con lesión por inhalación pero más del 70% de los pacientes con quemaduras faciales no tiene daño significativo en las vías respiratorias<sup>22,23</sup>. Niveles elevados de carboxihemoglobina indican exposición a monóxido de carbono pero cifras normales no descartan inhalación porque la mayoría de las víctimas son trasladadas al hospital asistidas con oxígeno al 100%. Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de inhalación presentará una combinación de datos sugestivos en su historia clínica y su exploración física, la especificidad y a veces la sensibilidad de estos signos son pobres.

La broncoscopia esta considerada el método diagnóstico estándar de daño por inhalación en la mayoría de las Unidades de Quemados pero la ausencia de hallazgos (eritema endobronquial e inflamación) no excluye la posibilidad de daño del parénquima<sup>16</sup>. La gammagrafía con Xenon<sup>133</sup> permite reconocer obstrucción de pequeña vía aérea por inhalación en pacientes en los que no se sospechaba<sup>24</sup> pero pueden darse falsos negativos si el estudio se realiza después del tercer día o falsos positivos en pacientes fumadores o con leve enfermedad pulmonar previa. La lesión por inhalación diagnosticada con base en hallazgos broncoscópicos tiene peor pronóstico que el daño pulmonar detectable

únicamente por xenografía<sup>25</sup>. Sin embargo, Loring et al.<sup>15</sup> no muestran diferencias apreciables entre el grupo con gammagrafía positiva y los pacientes no considerados de riesgo de inhalación, lo que implicaría que el Xenon<sup>133</sup> no es útil para identificar un grupo de riesgo. Por tanto, en la actualidad, los test diagnósticos no permiten definir el grado de severidad de la inhalación o la cuantificación del porcentaje de parénquima o vía aérea implicada.

Sistemas de clasificación como el Baux Index<sup>26</sup> o el ABSI<sup>27</sup> han intentado predecir el riesgo de muerte para todas las edades tras el trauma térmico, basándose en estas variables determinadas al ingreso.

La literatura clínica en los pasados 20 años sostiene que otras variables demográficas y de lesión tales como el sexo<sup>28,29</sup>, la comorbilidad previa<sup>9,30,31</sup>, y el grado de quemadura<sup>27,31-33</sup> pudieran tener un papel en la mortalidad tras el trauma térmico. Modelos basados en análisis probit y regresión logística han intentado refinar el uso de indicadores pronósticos y mejorar la predicción de supervivencia de enfermos quemados<sup>7-9</sup>, con el objetivo de aportar información al médico, al paciente y a las familias. Su utilidad atiende al múltiple propósito de:

- clasificar la severidad de la lesión precisando un pronóstico;
- evaluar y documentar el impacto económico del tratamiento;
- facilitar estudios multicéntricos y comparaciones entre centros especializados;
- conocer la evolución en el tiempo en el propio centro;
- distribuir a los pacientes en diferentes protocolos de monitorización y tratamiento.

### 1.3 Concepto de disfunción multiorgánica

Hace más de 50 años era infrecuente mantener con vida a los pacientes el tiempo suficiente como para que desarrollasen una disfunción secuencial de órganos vitales. El shock hemorrágico era fatal debido a la pérdida de sangre o al fracaso renal y los pacientes con infecciones graves fallecían debido a la limitada disponibilidad de antibióticos.

Hace cuarenta años, especialmente durante la guerra del Vietnam, mejoró el conocimiento sobre el manejo del shock hemorrágico a la vez que se describe el síndrome del distress respiratorio del adulto como una insuficiencia respiratoria grave de causas no pulmonares.

La primera descripción de lo que hoy se denomina síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) es del año 1967 y se vinculó a la sepsis por gram negativos. En los años 70, Tilney et al.<sup>34</sup> describieron el fallo de órganos secuencial en un paciente tras ruptura de un aneurisma de aorta abdominal. Baue et al.<sup>35</sup> reconocieron en 1975 el fallo multiorgánico (FMO) en pacientes en el postoperatorio inmediato tras hemorragia aguda masiva y shock. Más tarde se relacionó con la infección<sup>36,37</sup>, la pancreatitis aguda<sup>38</sup>, la quemadura<sup>39</sup>, el shock<sup>40</sup> y el trauma<sup>41</sup>.

En la actualidad se afirma que distintos tipos de agresión pueden desencadenar una reacción que conduce a una lesión endotelial, edema secundario, aumento de la permeabilidad vascular, trastornos en la microcirculación, alteración de la disponibilidad de oxígeno y del metabolismo celular que inducen un daño difícil de reparar. Hoy en día se considera que la lesión se produce por la acción conjunta de distintos mecanismos cuya interrelación tan solo se está empezando a conocer.

El SDMO debería significar lo mismo para todos los que se ocupan del tratamiento y de la investigación de los pacientes con FMO. Sin embargo, a lo largo de más de 20 años de

estudio de FMO no se ha alcanzado un acuerdo generalizado en la definición del FMO en todos los grupos de pacientes. Hay discrepancia en los órganos que lo definen, el número de órganos que se valoran para su diagnóstico y el criterio que define la disfunción o el fracaso de cada órgano.

En 1985, Henaó et al.<sup>42</sup> elaboraron una serie de criterios para el diagnóstico de fallo multiorgánico basándose en una evaluación compleja de nueve órganos o sistemas para definir el fallo. También en 1985, Knaus et al.<sup>43</sup> reducen a cinco el número de órganos a evaluar, siendo necesario un criterio para definir el fallo de cada órgano, pero no evalúan el grado de disfunción, al igual que los propuestos por Crump et al. y Duff et al. en 1988<sup>44,45</sup>.

El rasgo fundamental del SDMO es el desarrollo de una disfunción de dos o más sistemas orgánicos tras una agresión aguda sobre la homeostasis sistémica. En contraste con las descripciones estáticas que identifican el fracaso con un fenómeno dicotómico, hoy se propone una descripción de carácter dinámico del SDMO: se considera una disfunción evolutiva que abarca desde el fallo incipiente de un órgano, que puede o no acompañarse de signos clínicos, hasta el fallo completo de dicho órgano.

#### **1.4 Scores de gravedad en el paciente crítico**

Independientemente de las presiones para justificar el incremento del coste de los recursos utilizados en las unidades de críticos, la monitorización y la mejora de la calidad es importante para los clínicos. La creación de bases de datos y sistemas de información utilizando modelos pronósticos ayudó a documentar mejoras, medir la severidad de la enfermedad y demostrar equivalencia de grupos en ensayos de pacientes críticos a lo largo de dos décadas<sup>46</sup>.

El primer modelo de severidad de enfermedad en las unidades de críticos fue el TISS (Therapeutic Intervention Scoring System), propuesto en 1974<sup>47</sup>. Durante los últimos 25 años han surgido modelos pronósticos dirigidos a predecir mortalidad hospitalaria y otros cuyo propósito inicial fue evaluar la función de órganos aunque luego mostraron utilidad también en la predicción de mortalidad (Tabla 1.1)

**Tabla 1.1 Principales modelos de severidad de enfermedad y de evaluación de disfunción de órganos en adultos**

Modelo	Propósito
APACHE	Predicción de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad UCI y hospitalaria</li> <li>• Tiempo de estancia en UCI y hospital</li> <li>• Duración de la Ventilación Mecánica</li> <li>• Otros</li> </ul>
SAPS	Predicción de mortalidad hospitalaria
MPM	Predicción de mortalidad hospitalaria
SOFA <sup>48</sup>	Evaluación de la disfunción de órganos
MODS <sup>49</sup>	Evaluación de la disfunción de órganos
LODS <sup>50</sup>	Evaluación de la disfunción de órganos
MSOF <sup>43</sup>	Evaluación de la disfunción de órganos

Los primeros modelos fueron elaborados seleccionando variables de interés según la experiencia de expertos y fue más tarde cuando se emplearon técnicas estadísticas en la selección de variables.

En 1981 se describe el APACHE I (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)<sup>51</sup> ante la necesidad de estandarizar la información de los pacientes asistidos en unidades de críticos. Se basa en 34 variables fisiológicas que cuantifican el grado de alteración de 0 a 4 en las primeras 32 horas y valora el estado previo del paciente en 4 categorías, con el objetivo de establecer grupos de enfermos.

En 1985 surge el APACHE II<sup>52</sup> en un intento de simplificar lo previo, reduciendo el número de variables a 12 con una puntuación de cada una de ellas de 0 a 4, que se registran en las primeras 24 horas. Asigna una puntuación a la edad y al estado de salud previo. Encuentra una relación entre incrementos de puntuación y mayor riesgo de muerte. Además, puede comparar distintos tratamientos en grupos de pacientes y permite evaluar el uso de los recursos hospitalarios de distintos centros.

En 1991 nace de un compromiso con la investigación clínica el APACHE III por la necesidad de una estimación objetiva del riesgo de mortalidad de los pacientes<sup>53,54</sup>. Por medio de un análisis multivariante mediante regresión logística se determinó la relación entre la mortalidad y cada una de las variables, asignándoles una valoración individualizada<sup>55</sup>. Además establece otra puntuación según la edad y otra según las comorbilidades previas. El rango es, por tanto, de 0 a 299 (de 0 a 252 las variables fisiológicas, de 0 a 24 según la edad y de 0 a 23 la evaluación de enfermedades crónicas previas) y a mayor puntuación mayor severidad del proceso.

También del análisis del APACHE surge en 1984 el SAPS (Simplified Acute Physiology Score)<sup>56</sup>. Realiza un análisis mediante regresión lineal de las 34 variables del APACHE y su relación con la mortalidad encontrando subgrupos de variables con el mismo poder de discriminación. Cada uno de estos subgrupos refleja sólo uno o dos sistemas fisiológicos. Seleccionan 13 variables, las más fácilmente medibles y que cubren todos los sistemas fisiológicos y añaden a la escala de valoración la edad. Todos los datos son recogidos en las primeras 24 horas de ingreso tomando de las medidas que se repiten el valor más anormal. Es útil para reflejar el riesgo de muerte pero no para individualizar pronósticos o decisiones sobre tratamientos.



En 1993 surge el SAPS II de un estudio multicéntrico, con pacientes médicos, quirúrgicos o mixtos excluyendo quemados y coronarios<sup>56</sup>. Realizan un análisis de regresión logística para la selección de variables, decidiendo sobre los grupos y asignando puntuaciones a cada variable. La suma de puntos se corresponde con una probabilidad de muerte hospitalaria. Incluye 17 variables: 12 son físicas, la edad, tipo de ingreso y 3 variables sobre el estado previo del paciente (SIDA, metástasis, malignidad hematológica).

El MPM (1985) y MPM II (Mortality Probability Models, 1993). Se desarrolla basándose en una muestra internacional de pacientes ingresados en diferentes UCIs, no incluyendo pacientes quemados, coronarios ni pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>57</sup>. Pretende desarrollar y validar un sistema simple para estimar la probabilidad de muerte en pacientes ingresados en UCI que pudiese ser útil como herramienta para comparar la calidad de los cuidados entre distintas UCIs y dentro de una misma UCI. Las variables son categóricas y se miden al ingreso, estableciendo entonces el MPM<sub>0</sub>, y a las 24 horas añadiendo la medición de otras variables, estableciendo el MPM<sub>24</sub>. No valora el fallo multiorgánico ni la severidad de éste.

Posteriormente surgieron los modelos pronósticos clasificados de cuarta generación: SAPS III<sup>58,59</sup>; APACHE IV<sup>60</sup>; MPM<sub>0</sub> III<sup>61</sup>, que precisan validación externa.

Pero los problemas que plantean estas escalas de medida son:

- ~ la complejidad en la recogida de datos, lo que conlleva mucha dedicación a la recogida de los mismos limitando su uso rutinario en las UCIs;
- ~ intentan predecir el riesgo de muerte pero no valoran el fallo de órganos. Su objetivo es dividir a los pacientes en grupos para poder realizar estudios multicéntricos y comparaciones entre UCIs de diferentes países;

~ las mediciones son puntuales y generalmente únicas (en las primeras 24-32 horas) por lo que no permiten valorar la evolución del fallo de órganos ni la utilidad de las medidas terapéuticas;

~ todas excluyen sistemáticamente a pacientes quemados, coronarios y postoperados cardíacos por tratarse de unidades específicas.

El MODS (Múltiple Organ Dysfunction Score) surge en 1995 con el objetivo de valorar el fallo multiorgánico considerando de forma individual cada órgano y correlacionando el valor total obtenido con la mortalidad<sup>49</sup>. Hace una revisión bibliográfica exhaustiva de las publicaciones que tratan el fallo multiorgánico y determina cuales son los órganos que se valoran en todos ellos. De cada órgano o sistema hay distintas variables para evaluar el grado de fallo del órgano según las distintas publicaciones. Las reúnen por aparatos y ven cuales satisfacen mejor criterios de validez, sensibilidad y reproducibilidad eligiéndolas entonces para incorporarlas al MODS. Recoge 6 variables de distintos órganos y los puntúa de 0 a 4 según la anormalidad del valor recogido. Para calcular la disfunción cardiovascular elabora el cálculo de presión ajustada por el ritmo cardíaco (PAR) que consiste en el producto del ritmo cardíaco por el cociente entre presión venosa central y presión arterial media. Como las escalas anteriores, también excluye a pacientes quemados, pero es más fácil de realizar, requiere menos tiempo y puede medirse en varios momentos del ingreso pudiendo ver así la evolución del fallo en el tiempo.

En 1994 se describe el SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment), sistema de puntuación cuyo objetivo inicial no era predecir el resultado sino describir una secuencia de complicaciones en el enfermo crítico. Posteriormente se aceptó que este sistema no era específico para la sepsis pudiendo aplicarse a pacientes no sépticos, se adoptó la actual

denominación “Sequential Organ Failure Assesment” y se observó una relación entre la mortalidad y la puntuación SOFA.

La evolución en el conocimiento del fallo/disfunción de órganos conduce al establecimiento de una serie de principios generales a tener en cuenta a la hora de desarrollar una escala de valoración del fallo orgánico<sup>48</sup>:

~ el fallo/disfunción de órganos es un proceso más que un episodio, por lo que debe ser visto como un *continuum* y no debe ser descrito simplemente como un fenómeno dicotómico. La valoración debe estar basada en una escala numérica.

~ el tiempo es un factor fundamental; el desarrollo y resolución del fallo de órganos requiere tiempo. El curso de la disfunción puede ser multimodal durante un curso clínico complejo, con mejorías y empeoramientos sucesivos. Además, la evolución en el tiempo permite un mejor conocimiento del proceso natural o de la progresión determinada por intervenciones terapéuticas, por tanto, es importante la recogida de datos a diario.

~ la evolución del fallo de órganos debe estar basada en un número limitado de variables simples pero objetivas, que sean fácil y rutinariamente medidas en la mayoría de las instituciones.

Ninguno de los sistemas existentes describía en fallo de órganos teniendo en cuenta estas consideraciones por lo que se crea el SOFA con el objetivo de valorar el posible fallo de órganos individualizando el grado de disfunción de cada órgano (Tabla 1.2). Es fácil de recoger por tratarse de variables de uso habitual y sólo son 6 los órganos que se evalúan puntuándose de 0 a 4 cada uno de ellos. Permite que se realice diariamente pudiendo valorar así la evolución del fallo orgánico, la interrelación entre los fallos de distintos

órganos y la efectividad de medidas terapéuticas. No pretende predecir mortalidad sino describir la secuencia de complicaciones en enfermos críticos. Parecido al MODS, simplifica la medición del fallo cardiovascular, valorando la presión arterial media y la necesidad de drogas vasoactivas para su mantenimiento.

**Tabla 1.2 Escala de valoración SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)**

SOFA score	0	1	2	3	4
<b><u>Hepático</u></b>	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
<i>Bilirrubina<sup>a</sup></i>					
<b><u>Renal</u></b>	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	> 5
<i>Creatinina<sup>a</sup></i>					
<b><u>Respiratorio</u></b>	$\geq 400$	< 400	< 300	< 200 <sup>c</sup>	< 100 <sup>c</sup>
<i>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>b</sup></i>					
<b><u>Cardiovascular</u></b>	PAM $\geq 70$ ó PAS $\geq 100$ <sup>b</sup>	PAM < 70 ó PAS < 100 <sup>b</sup>	Dopa $\leq 5$ <sup>d</sup>	Dopa > 5 ó Nora $\leq 0,1$ <sup>d</sup>	Dopa > 15 ó Nora > 0,1 <sup>d</sup>
<b><u>Plaquetas<sup>e</sup></u></b>	$\geq 150.000$	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
<b><u>SNC</u></b>	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<i>Glasgow coma score<sup>g</sup></i>					

a.- mg/dl; b.- mmHg; c.- con soporte respiratorio; d.- microgr/kg\*min; e.- n<sup>o</sup>/mm<sup>3</sup>; g.- puntos

### 1.5 La disfunción de órganos en el paciente quemado

Son pocos los estudios que han analizado el fallo de órganos en grandes quemados, muy pocos los que han usado definiciones concretas de la disfunción de órganos y casi ninguno que haya utilizado cualquiera de las escalas de medida desarrolladas en pacientes críticos no quemados<sup>62-64</sup>.

Aikawa et al.(1987)<sup>65</sup> analizan el fallo multiorgánico en una serie de pacientes quemados. Estudia el fallo en cinco órganos o sistemas; pulmón (índice respiratorio mayor o igual a 1,5 ó necesidad de ventilación mecánica), riñón (aclaramiento mayor o igual de 0,5 ml/min ó BUN mayor o igual de 50 mg/dl o creatinina  $\geq 2,0$  mg/dl), hígado (GOT o GPT  $\geq 200$  U o bilirrubina total  $\geq 5$  mg/dl en ausencia de obstrucción), corazón ( índice de trabajo del ventrículo izquierdo  $\leq 20$  (g/m)/(latido/m<sup>2</sup>) con presión pulmonar en cuña  $\geq 10$  mmHg) y sistema hematológico (criterios de coagulación intravascular diseminada según DIC Study Group, Ministry of Health and Welfare of Japan, Maekawa, 1981). Establece que existe fallo multiorgánico cuando hay 2 ó más órganos afectados. Encuentra una mortalidad del 76,9% cuando existe disfunción multiorgánica frente a un 1,5% de mortalidad en ausencia del mismo. Los órganos mas frecuentemente afectados en su serie son el pulmón seguido del corazón, riñón, hígado y sistema hematológico.

Huang et al. (1992)<sup>66</sup> estudian el fallo multiorgánico en una serie de pacientes quemados usando los criterios de definición de Marshall y Dimick<sup>39</sup> y de Huang y Li<sup>62</sup> (1992). Valora el pulmón, el corazón, el riñón, el hígado y el aparato gastrointestinal, no incluyendo el sistema hematológico. En esta serie encuentran una incidencia de SDMO del 2,7% con una mortalidad del 93,8%. El órgano más afectado es el pulmón, seguido por el corazón, riñón, sistema gastrointestinal y el hígado.

Saffle<sup>67</sup> es el único que ha desarrollado una escala de medida específicamente para pacientes quemados, el Thermal Injury Organ Failure Score, publicada en 1993. A pesar de ello no ha sido una herramienta de valoración que se haya usado habitualmente en las unidades de grandes quemados. Estudia una serie de pacientes de forma retrospectiva y

luego aplica los resultados de forma prospectiva a otra serie, comparándolos con el APACHE II aplicado a esa misma muestra durante la primera semana de tratamiento. Estudia 6 órganos o sistemas y los puntúa de 0 a 6 (neurológico - máximo 6 - , cardíaco – máximo 6 - , pulmonar – máximo 5 - , renal – máximo 6 - , gastrointestinal – máximo 4 - y el sistema inmunológico mediante la infección – máximo 6 - ). La máxima puntuación es 33. Encuentra que la disfunción más frecuente es la pulmonar, pero que esta se relaciona menos con la mortalidad que la disfunción cardíaca o neurológica. El fallo renal es el más letal, con un 100% de mortalidad, aunque también es el fallo orgánico más raro. A la disfunción pulmonar le sigue la cardíaca, la neurológica y la infección severa, mostrando una alta correlación con el porcentaje de mortalidad. El último es el fallo gastrointestinal, con menor asociación con la mortalidad.

El principal problema de esta escala de valoración es la extrema complejidad en la puntuación de cada sistema. Resulta imposible, en la práctica clínica, evaluar diariamente el estado del paciente, por lo que no sirve para determinar respuesta a tratamientos, ni la evolución del proceso; además mezcla los procesos agudos con alteraciones crónicas previas al ingreso del paciente.

Sheridan et al. (1998)<sup>68</sup> estudian la disfunción de órganos en una muestra de pacientes ingresados en un período de 6 años definiendo el fallo de órganos por la presencia o ausencia de una variable por sistema o aparato: *pulmón* (ventilación mecánica por más de 72 horas después de la lesión o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ ); *intestino* (íleo que requiera el cese de la alimentación enteral); *sistema nervioso central* (Glasgow  $\leq 6$  en ausencia de bloqueo neuromuscular o sedación significativa); *sistema vasomotor* (necesidad de drogas vasopresoras para mantener la presión arterial media normal); *aparato cardiovascular*

(necesidad de drogas inotrópicas o  $\text{pH sérico} \leq 7,24$  con  $\text{P}_a\text{CO}_2 \leq 49$ ); *sistema hematológico* (recuento de plaquetas  $\leq 100.000$  ó  $\leq 3.500$  leucocitos/ml.); *hígado* (transaminasas séricas mayor o igual a una vez y media el valor máximo normal o tiempo de protrombina mayor o igual a una vez y media el control con bilirrubina  $\geq 5$ ) y *riñón* (BUN sérico  $\geq 100$  y creatinina  $\geq 3,5$  ó diuresis  $\leq 500$  ml/día). Encuentra que en su serie la secuencia de fallo orgánico es pulmón, intestino, sistema nervioso central (cuando es determinable), sistema vasomotor, aparato cardiovascular, sistema hematológico, hígado y riñón.

Cumming (2001)<sup>69</sup> es el primer autor en publicar una de las escalas de medida desarrollada en pacientes críticos no quemados para evaluar el fallo de órganos en quemados. Utiliza el MODS para estudiar el fallo de órganos en pacientes quemados, buscando los principales factores de riesgo para desarrollar fallo multiorgánico y los principales factores de riesgo que se asocian al desarrollo de sepsis. Modifica el MODS, no incluyendo la disfunción del sistema nervioso central por su dificultad de valoración. Puntúan diariamente cada órgano o sistema del MODS modificado a partir del segundo día tras la quemadura porque consideran que la medida de las variables en esas primeras 48 horas pueden reflejar los rápidos y reversibles cambios de la función de los órganos debidos al proceso agudo. Obtienen una puntuación total que varía entre 0 y 20. Definen fallo de órganos cuando al menos dos órganos o sistemas presentan una puntuación individual mayor o igual a 3. Denominan fallo de órganos severo cuando la suma total presenta una puntuación mayor o igual a 6. Encontró que el sistema más afectado es el respiratorio y el menos frecuente el hepático. En su muestra (85 pacientes en un año) encuentra un mortalidad en pacientes con fallo de órganos severo del 29,2% en comparación con una mortalidad del 9,8% en pacientes sin disfunción severa de órganos.

Sin embargo, el fallo severo de órganos no se asocia con la mortalidad cuando se ajusta por edad y porcentaje total de superficie quemada.

### **1.6 Evolución de la disfunción de órganos en pacientes quemados**

Hay, pues, algunos estudios en la literatura que relacionan la disfunción de órganos con la mortalidad en pacientes quemados. Sin embargo, ninguno estudia el aspecto evolutivo sino definiciones categóricas. Estas limitaciones hacen imposible valorar la disfunción de órganos de forma cuantitativa. Por tanto, es necesario estudiar la validez de sistemas de evaluación de disfunción de órganos para cuantificar la disfunción de órganos en pacientes quemados y evaluar su relación con la mortalidad.

La experiencia clínica y estudios realizados en otros grupos de pacientes críticos muestran que hay una relación entre la evolución de la disfunción de órganos y la mortalidad. Sin embargo, esto no se ha estudiado en pacientes quemados. Si las variables son evolutivas, son modificables, significando una ventana de oportunidad terapéutica donde la optimización de la intervención podría mejorar la supervivencia.



## **2 JUSTIFICACIÓN**

La **mortalidad** del enfermo quemado puede predecirse mediante la determinación de variables muy íntimamente asociadas al pronóstico: la edad, la extensión de la superficie quemada, el diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo.

Sin embargo, mientras que la determinación de la edad y la superficie quemada no plantea en general problemas, no existen criterios objetivos universalmente aceptados para establecer el **diagnóstico de inhalación de humo**.

Por otro lado, es poco lo que actualmente se conoce sobre la **disfunción de órganos** asociada a la quemadura, en comparación con otras poblaciones de enfermos críticos. En efecto, no existen estudios que analicen (i) la validez de sistemas de puntuación que permitan evaluar el grado de disfunción de órganos (DO) como un *continuum* y no como una variable categórica (presencia o ausencia de fallo); (ii) la asociación de la DO que se presenta como respuesta al trauma y el pronóstico; (iii) la asociación del cambio de la DO durante la fase de resucitación y el pronóstico. Este último aspecto es de particular interés práctico, pues el cambio de la DO es una variable modificable.

En este contexto, analizamos en el presente estudio la relación de otra variable (“el **requerimiento de ventilación mecánica** dentro de las primeras horas tras la quemadura”) con la mortalidad. La hipótesis que subyace es que para aquellos enfermos con inhalación de humo leve que no requieran ventilación mecánica, la inhalación de humo tendrá poco impacto en la mortalidad. Por otro lado, enfermos con necesidad de ventilación mecánica, aún en ausencia de inhalación de humo, presentan posiblemente una gravedad que no es capturada por el diagnóstico de inhalación. Así pues, la consideración de esta nueva variable (requerimiento precoz de ventilación mecánica) podría sustituir al diagnóstico de inhalación, evitando así los problemas asociados a este diagnóstico.

Por otro lado, utilizando el SOFA, un sistema de valoración cuantitativa de la DO en enfermos críticos, hemos estudiado la relación de la DO *en el momento del ingreso* y de *su cambio durante la fase de resucitación* con la mortalidad. Asimismo, hemos definido qué componentes de la DO (qué sistemas en concreto) se relacionan con la mortalidad, y cuáles son los factores determinantes del cambio de la disfunción en esos sistemas durante la fase de resucitación.

## **3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### 3.1 HIPÓTESIS

1. Se puede mejorar la predicción de la mortalidad de enfermos quemados respecto a modelos predictivos actualmente en uso.
2. La inclusión de ciertas variables, como el requerimiento precoz de ventilación mecánica, en modelos predictivos de mortalidad de enfermos quemados, mejora las propiedades del modelo.
3. La quemadura produce disfunción de órganos que se relaciona con la mortalidad, aún después de ajustar para otras variables predictivas (edad, superficie quemada y diagnóstico de inhalación de humo).
4. El cambio en la función de órganos durante la fase de resucitación se relaciona con la mortalidad.
5. Ciertos componentes de la disfunción de órganos (i.e., el componente cardiovascular o respiratorio) se asocian de forma más íntima a la mortalidad que otros componentes.

### **3.2 OBJETIVOS**

1. Diseñar un modelo de predicción de la mortalidad en enfermos quemados.
2. Determinar si la ventilación mecánica precoz es un factor pronóstico de mortalidad.
3. Determinar si la magnitud de la disfunción de órganos tras el trauma se asocia de forma independiente con la mortalidad en enfermos quemados.
4. Determinar si el cambio en el grado de disfunción de órganos durante la fase de resucitación se asocia con la mortalidad en enfermos quemados.
5. Identificar los componentes de la disfunción de órganos que se asocian con la mortalidad en enfermos quemados.

## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

#### 4.1 ÁMBITO DE ESTUDIO

Unidad de Quemados del Hospital de Getafe. Madrid.

#### 4.2 PERÍODO DE ESTUDIO

Desde el 1 de Enero de 1992 al 31 de Diciembre del 2005.

#### 4.3 TIPO DE ESTUDIO

Observacional de seguimiento prospectivo.

#### 4.4 MUESTRA ESTUDIADA

Durante el período de estudio han ingresado en la Unidad **998 pacientes** con quemaduras moderadas o graves según la Asociación Americana de Quemaduras<sup>1</sup>. Estos pacientes presentaban alguna de estas características:

- quemadura superficial >20% o profunda >10%;
- síndrome de inhalación de humo;
- quemaduras en áreas especiales (cara, cuello, manos, periné);
- quemaduras en pacientes con comorbilidades asociadas (drogadicción, alteraciones cardiopulmonares, inmunológicas; patología vascular...) o edad avanzada, que podrían complicar su manejo o afectar a la mortalidad;
- quemaduras químicas;
- traumatismo eléctrico de alto voltaje;
- quemadura y trauma concomitante que pudiera incrementar su morbilidad o mortalidad.

También,

- post-operatorio de desbridamiento e injerto que requiera monitorización;



-insuficiencias cutáneas de otra índole (pénfigo; necrolisis epidérmica tóxica;...)

De esta población se han analizado dos muestras de pacientes que se describen a continuación (Figura 4.1):

◆ **Primera muestra: 851 pacientes:**

Criterios de inclusión: todos los pacientes ingresados.

Criterios de exclusión: pacientes con lesión eléctrica; trauma no-térmico asociado; quemadura química o insuficiencia cutánea de otro origen no térmico.

Esta muestra permite responder a los objetivos:

- 1-Diseñar un **modelo de predicción de la mortalidad** en enfermos quemados.
- 2-Determinar si la **ventilación mecánica precoz** es un factor pronóstico de mortalidad.

◆ **Segunda muestra: 534 pacientes:**

Criterios de inclusión: todos los pacientes de la primera muestra.

Criterios de exclusión: pacientes con estancia en la Unidad <72 horas; demora de ingreso >72 horas; pacientes con inmunosupresión o enfermedad terminal; ingresos para control post-quirúrgico; pacientes con recogida insuficiente de datos.

Esta muestra permite responder a los objetivos:

- 1- Determinar si la **magnitud de la disfunción** de órganos tras el trauma se asocia de forma independiente con la mortalidad en enfermos quemados.
- 2- Determinar si **el cambio en el grado de disfunción** de órganos durante la fase de resucitación se asocia con la mortalidad en enfermos quemados.
- 3- Identificar los **componentes de la disfunción de órganos** que se asocian con la mortalidad en enfermos quemados.

Finalmente, se definió qué **factores fueron determinantes del cambio de la DO** durante la fase de resucitación de los componentes específicos de DO que previamente se habían demostrado asociados a la mortalidad

Argumentación de los criterios de exclusión:

▪ Para la primera muestra:

-Se suprimieron los ingresos por quemaduras químicas para evitar la interferencia que podría generar el efecto del producto químico sobre los distintos órganos y su posible fallo.

-Por esta misma razón, se eliminaron los pacientes con quemaduras eléctricas con creatinín fosfoquinasa por encima de 5000 y aquellos con politraumatismos asociados.

-También pacientes ingresados en la Unidad por necrosis epidérmica tóxica o por otras circunstancias no relacionadas con quemaduras, ya que en ellos no hay lesión por efecto térmico.

▪ Para la segunda muestra:

-Confinada a pacientes admitidos con quemadura aguda o lesión por inhalación cuya hospitalización excedió las 72 horas con el objetivo de estudiar el efecto de la comorbilidad y la disfunción de órganos secundaria post-quemadura.

-Fueron excluidos pacientes con estancia más corta para eliminar lesiones menores y pacientes con quemaduras extensas que murieron antes de desarrollar fracaso de órganos secundario.

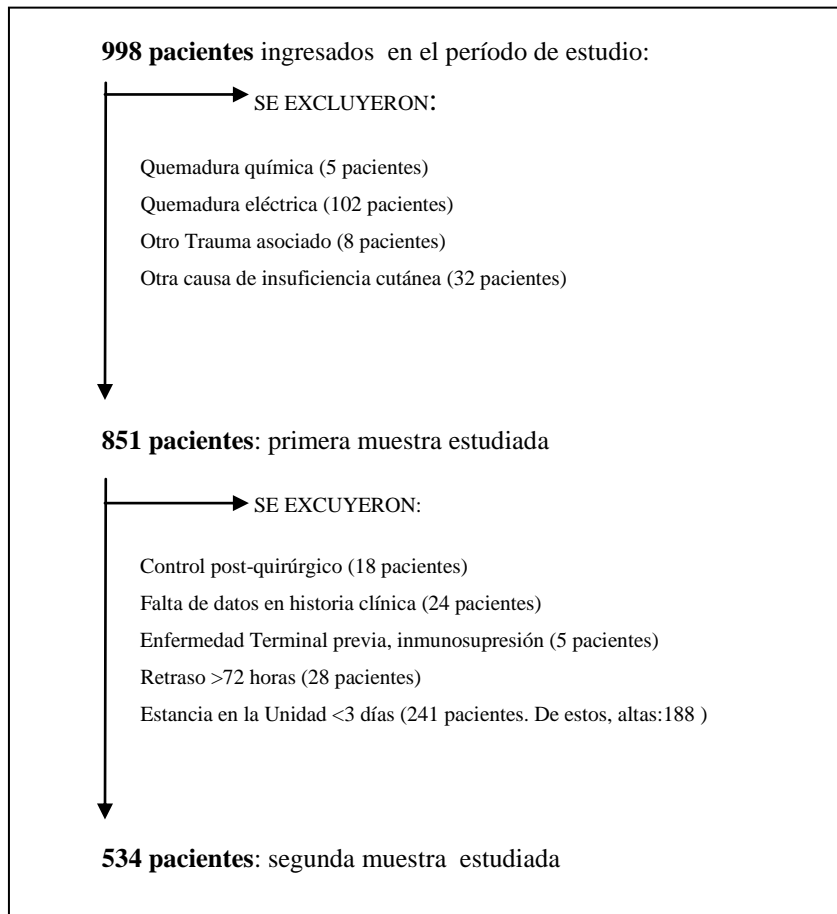
-Los pacientes con enfermedades terminales o con inmunosupresión (tratamiento inmunosupresor habitual, sida) por la alteración orgánica con la que ya ingresan.

-Pacientes con un retraso en el ingreso superior a 72 horas. El razonamiento es que el fallo multiorgánico que pudiese producirse podría estar más en relación con el manejo inicial que con el propio efecto de la quemadura.

-Pacientes quemados ingresados en planta, no en la Unidad de Quemados, que por motivo del tratamiento quirúrgico, se recomendaba su ingreso posterior en la Unidad, para mejor control y manejo.

-Pacientes en los que no se habían recogido datos necesarios para el análisis.

**Figura 4.1 Esquema de selección de las muestras estudiadas**



#### 4.5 MEDICIONES

Para la primera muestra: de cada enfermo se recogieron las siguientes variables:

- Edad (años).
- Sexo: hombre vs mujer.
- Mecanismo de lesión: llama, escaldadura, otro mecanismo.
- %SCQ y %SOP: porcentaje de superficie corporal quemada y superficie quemada profunda (IIb, III, IV grado), al ingreso.
- Inhalación de humo: Recogida como una variable dicotómica. Fue diagnosticada solamente si había signos de inflamación en la vía aérea baja.
- Fibrobroncoscopia: Confirmaba o descartaba la sospecha de inhalación cuando se realizaba en las primeras 24 horas tras el ingreso.
- Demora de ingreso: Tiempo transcurrido desde la quemadura hasta el ingreso en la Unidad (>72 horas vs ≤72h horas).
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva: “Precoz” vs “tardía”.
- Mortalidad: resultado al alta, vivo vs *exitus*. Se refiere a alta “vivo” como la salida de la Unidad a la planta de hospitalización para completar la curación de sus quemaduras. Se consideran “*exitus*” sólo los que fallecen en la Unidad de Quemados.
- Fecha de ingreso y Fecha de alta.

Para la segunda muestra: De cada paciente se recogieron, además, las siguientes variables:

- Peso (kilos): ya fuera por referencia del mismo o por estimación del personal de la Unidad.

- Antecedentes personales:
  - \* Cardiovasculares (insuficiencia cardíaca clase III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), valvulopatías, o cardiopatía isquémica previa).
  - \* Hepáticas (hipertensión portal, cirrosis).
  - \* Respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar).
  - \* Hipertensión arterial conocida y en tratamiento.
  - \* Diabetes Mellitus tipo 1 ó tipo 2 previa a su hospitalización.
  - \* Infección por VIH o adicción a drogas vía parenteral (ADVP).
  - \* Enfermedad renal previa.

Datos recogidos diariamente:

- PAS: presión arterial sistémica máxima, mínima y presión arterial media (PAM) en las 24 horas del día registrado (mmHg).
- FiO<sub>2</sub>: concentración de O<sub>2</sub> que el paciente esta inspirando a las 8:00 a.m. (%).
- PaO<sub>2</sub>: en la gasometría arterial de las 8:00 a.m. (mmHg).
- PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>: cociente entre la PO<sub>2</sub> y la FiO<sub>2</sub> de la analítica de las 8:00 a.m. . Se tomó como valor FiO<sub>2</sub> de 0,21 si el paciente respiraba aire ambiente; 0,3 si estaba con gafas nasales; 0,4 si tenía un ventimask, y 0,7 si el ventimask era cerrado. Se tomó el valor de FiO<sub>2</sub> del respirador si estaba en ventilación mecánica.
- Noradrenalina: infusión continua de noradrenalina durante al menos 6 horas (en  $\mu\text{gr/Kg/min}$ ) máxima y mínima en las 24 horas del día registrado para mantener una Presión Arterial Media = 70 mmHg.

- Dopamina: infusión continua de dopamina durante al menos 6 horas (en  $\mu\text{gr/Kg/min}$ ) máxima y mínima en las 24 horas del día registrado para mantener una Presión Arterial Media = 70 mmHg.
- Líquidos administrados: en las 24 horas del día registrado (ml/día).
- Diuresis: en las 24 horas del día registrado (ml/día).
- Creatinina: en la analítica de las 8:00 a.m. (mg/dl).
- Plaquetas: en la analítica de las 8:00 a.m. ( $\text{n}^\circ/\text{mm}^3$ ).
- Bilirrubina: en la analítica de las 8:00 a.m. que se realizaba semanalmente (mg/dl).
- Técnicas de soporte renal: Día de inicio y final.
- SOFA: Se recogió al ingreso y a las 8:00 horas de los días 1-2-3-4 (ver tabla 1.1 en Introducción).

#### 4.6 DEFINICIONES

##### *Porcentaje de quemadura:*

Se valoró de extensión de la quemadura al ingreso según “la regla de los nueve” que divide la superficie corporal en múltiplos de nueve. Según su profundidad se clasificaron en:

Grado I: Afecta a la epidermis.

Grado IIa: Afecta a la epidermis y a la dermis papilar.

Grado IIb: Afecta a la dermis reticular pero respeta parte de los anejos cutáneos.

Grado III: Afecta a todo el espesor de la piel.

Grado IV: Afecta a estructuras profundas, músculos, tendones o huesos.

Se denominó quemadura profunda a los grados IIb, III y IV.

### *Inhalación:*

Se diagnosticó si había datos de lesión de vía aérea baja. Estos incluyen: evidencia broncoscópica de cambios inflamatorios en la vía aérea baja o secreciones carbonáceas en el aspirado traqueal. La presencia de edema pulmonar no cardiogénico no fue considerado como diagnóstico de inhalación porque la quemadura en sí misma, sin daño por inhalación es un factor de riesgo de edema pulmonar no cardiogénico. El edema facial o de vía aérea alta visualizado por laringoscopia no fue considerado para el diagnóstico de inhalación ya que no se asocia necesariamente a inflamación de vía aérea baja.

### *Ventilación mecánica:*

Se denominó “*precoz*” si fue necesaria en las primeras 72 horas y “*tardía*” si se inició más allá de las primeras 72 horas de ingreso. La intubación orotraqueal y ventilación mecánica se iniciaron si había evidencia de fallo respiratorio o hipoxemia, bajo nivel de conciencia, necesidad de sedación profunda y analgesia, compromiso de la vía aérea o quemadura circunferencial de cuello.

### *SOFA:*

- Se definió SOFA día 0 como la disfunción de órganos presente al ingreso.
- Se definió delta SOFA ( $\Delta$ SOFA) día 0-4 como: la máxima disfunción de órganos entre el día 0 y el día 4 menos el SOFA de ingreso.
- Para cada SOFA se describió la disfunción por aparatos (SOFA cardiovascular, respiratorio, hematológico, hepático, renal, neurológico)

### *Resucitación:*

Término referido al soporte del paciente quemado crítico, realizado fundamentalmente con aporte de volumen, durante la fase precoz tras la lesión térmica.

#### 4.7 PROTOCOLO DE MANEJO EN LA UNIDAD DE QUEMADOS

Todos estos pacientes son quemados que requieren manejo intensivo o monitorización. Los enfermos son tratados por un equipo multidisciplinario con intensivistas de presencia física las 24 horas. El cirujano plástico de guardia valora la extensión y profundidad de la quemadura al ingreso, el tratamiento local y la indicación de escarotomía urgente. Los pacientes reciben resucitación según la fórmula de Baxter-Parkland<sup>70</sup>, que si bien es un indicador, el ritmo de la fluidoterapia se ajusta de acuerdo con la diuresis horaria y la presión arterial media, y reciben soporte vasoactivo y respiratorio si es necesario. Se inicia nutrición enteral precoz que sólo se suspende en casos de intolerancia (retenciones gástricas elevadas), inestabilidad hemodinámica o intervenciones quirúrgicas. Asimismo, se instaure una pauta de protección gástrica, sedo-analgésia individualizada e inmunización antitetánica con toxoide tetánico + inmunoglobulina humana antitetánica si el paciente no estaba vacunado, no recuerda su estado de inmunización o han transcurrido más de 10 años de la última dosis. Desde el año 98, los pacientes reciben al ingreso descontaminación digestiva selectiva (SDD) con polimixina, tobramicina y anfotericina y una pauta corta de cefotaxima iv<sup>71</sup>

La superficie quemada se reevalúa a diario por miembros del equipo de Cirugía Plástica. Se realizan curas oclusivas diarias con sulfadiacina argéntica (en quemaduras grado III) o povidona yodada (en quemaduras grado II). El tratamiento quirúrgico incluye desbridamiento de la lesión y cobertura con autoinjerto u homoinjerto y ocasionalmente cultivo autólogo de queratinocitos, tan precoz como la situación clínica del paciente lo permita, y se continúa de forma secuencial hasta completar la cobertura de toda la superficie quemada profunda.



#### 4.8 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

El estudio se realizó con dos muestras:

La primera muestra (n=851) permite estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% ( $\alpha=0,05$ ) y una precisión de  $\pm 3,4\%$ . Asumiendo un 17% de mortalidad, y estimando en torno a un 40% el porcentaje de pacientes que requieren de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de ingreso, el tamaño muestral estudiado permite detectar como significativas diferencias en el porcentaje de pacientes en ventilación mecánica de un 40% a un 53% entre vivos y muertos, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%.

La segunda muestra (n=534) permite estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% ( $\alpha=0,05$ ) y una precisión de  $\pm 4,3\%$ . Este tamaño muestral (90 pacientes fallecidos y 444 no fallecidos) permite detectar como significativas diferencias del SOFA global de 2,37 a 3,3, asumiendo una desviación típica de 1,85, un porcentaje de pérdidas de un 6%, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 90%.

#### 4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio. Para las variables numéricas se calculó su media, mediana, desviación típica y rango. A su vez, las variables cualitativas se resumieron mediante las correspondientes frecuencias y porcentajes asociados.

En el análisis univariado, para la comparación de variables categóricas entre grupos se utilizó el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Se calculó asimismo el valor del odds ratio correspondiente, junto con su 95% intervalo de confianza. Para las variables numéricas, se contrastó la hipótesis de una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Según sus resultados, la comparación de variables numéricas entre dos grupos se llevó a cabo mediante el test t de Student o el test de Mann-Whitney. Para la comparación de más de dos grupos con respecto a variables cuantitativas se utilizó un análisis de la varianza o el test de Kruskal-Wallis, según correspondiese.

#### **4.9.1 Análisis estadístico de la primera muestra (n=851)**

##### ***4.9.1.1 Análisis de la mortalidad en pacientes quemados críticos***

Se determinó la tasa de letalidad de los pacientes incluidos en el estudio, junto con su 95% intervalo de confianza. En el análisis univariado, se compararon los pacientes fallecidos y no fallecidos según su edad, sexo, demora en el traslado a la Unidad, superficie corporal quemada total, superficie quemada profunda, mecanismo de la quemadura, presencia de inhalación y necesidad o no de ventilación mecánica invasiva. Para valorar la capacidad de las variables edad, superficie corporal quemada total y superficie quemada profunda para predecir mortalidad se obtuvieron las correspondientes curvas ROC, con el área bajo la curva y su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Se determinaron las variables asociadas de modo independiente a la mortalidad mediante un modelo de regresión logística múltiple, ajustando por las variables que habían resultado estadísticamente significativas en el análisis univariado.

##### ***4.9.1.2 Desarrollo de un modelo predictivo de mortalidad***

Con el fin de desarrollar y validar un modelo predictivo de mortalidad tras el ingreso para pacientes quemados críticos, la cohorte de estudio se segmentó aleatoriamente en un set de derivación (n=671) y un set de validación (n=180), de forma que representasen aproximadamente un 75% y un 25% de los pacientes disponibles, respectivamente. Tras comparar las características de los pacientes en ambos sets, se realizó un análisis univariado

utilizando los pacientes del set de derivación para determinar las variables asociadas a mortalidad. Se realizó posteriormente un análisis de regresión logística múltiple. Las variables incluidas en el modelo máximo fueron aquellas que resultaron ser estadísticamente significativas en el análisis univariado o para las que se obtuvo un valor de  $p < 0.25$ : edad, sexo, superficie corporal quemada total, superficie quemada profunda, presencia de inhalación y necesidad o no de ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de ingreso. A partir del modelo máximo, se siguió una estrategia de modelización de pasos sucesivos hacia atrás.

Una vez identificadas en el modelo de regresión las variables asociadas de forma significativa con la mortalidad, se contrastó la linealidad del logit para las variables continuas (edad, superficie corporal quemada y superficie quemada profunda). Para ello se utilizaron modelos aditivos generalizados (GAM)<sup>72</sup>. Se categorizó además cada variable continua según los deciles correspondientes, comparando los valores de OR asociados. De acuerdo con los resultados de este análisis y de los modelos GAM, las variables numéricas se introdujeron en el modelo final como variables categóricas eligiendo puntos de corte apropiados para modelizar la relación no lineal existente entre cada una de ellas y el riesgo de muerte.

Finalmente, se estudió la posible interacción entre las variables incluidas en el modelo final. El modelo incluyó únicamente los efectos principales por no resultar las interacciones estadísticamente significativas.

El modelo de regresión logística permite tomar en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de fallecer, que puede ser estimada mediante la expresión:

$$P(\text{muerte}) = \frac{\exp(X)}{1 + \exp(X)} \quad (1)$$

donde

$$X = \beta_0 + \beta_1 Y_1 + \beta_2 Y_2 + \dots + \beta_p Y_p$$

siendo  $Y_j, j = 1, 2, \dots, p$  las  $p$  variables incluidas en el modelo y  $\beta_j$  los coeficientes de regresión correspondientes. La expresión (1) se utilizó como un score para predecir la probabilidad de fallecer tras el ingreso en pacientes quemados.

Para la validación de modelo, se utilizaron los datos del set de validación:

-Se evaluó la capacidad del modelo predictivo propuesto para discriminar correctamente entre pacientes fallecidos y no fallecidos durante su ingreso (discriminación). Para ello se obtuvo la correspondiente curva ROC y el área bajo la curva se comparó con la obtenida para las variables edad, superficie corporal quemada y superficie quemada profunda según el método propuesto por DeLong et al. (1988)<sup>73</sup>.

-Se compararon las tasas de letalidad estimadas según el modelo predictivo y las observadas en la muestra por grupos de pacientes (calibración). Para ello los pacientes se clasificaron según su probabilidad estimada de muerte en tres grupos: <30%, 30-70%,  $\geq 70\%$ , y se comparó la tasa de letalidad observada con la esperada en esos grupos de pacientes mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

-Finalmente, se comparó la capacidad predictiva del modelo propuesto con la de otras ecuaciones publicadas en la literatura, mediante el cómputo de las correspondientes curvas ROC. El área bajo las curvas se comparó de nuevo utilizando el método de DeLong et al. (1988)<sup>73</sup>.

#### ***4.9.1.3 Análisis de las variables asociadas a la necesidad de ventilación mecánica***

Para determinar las variables asociadas de modo independiente a la necesidad de ventilación mecánica invasiva precoz, se utilizó un modelo de regresión logística múltiple, ajustando por las variables edad, sexo, superficie corporal quemada total, superficie quemada profunda, mecanismo de la quemadura y presencia de inhalación.

#### **4.9.2 Análisis estadístico de la segunda muestra (n=534)**

##### ***4.9.2.1 Análisis de la mortalidad en pacientes ingresados más de 72 horas***

Se determinó la tasa de letalidad de los pacientes quemados que permanecieron ingresados más de 72 horas, junto con su 95% intervalo de confianza. En el análisis univariado, se compararon los pacientes fallecidos y no fallecidos según su edad, sexo, superficie corporal quemada total, superficie quemada profunda, comorbilidades asociadas, presencia de inhalación y necesidad o no de ventilación mecánica invasiva. Asimismo, se determinaron las diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos según la disfunción de órganos al ingreso y el cambio experimentado en la disfunción de órganos durante la resucitación, medido con el valor  $\Delta$ SOFA (máximo SOFA –SOFA día 0) entre el día 0 y el día 4 para el SOFA total y cada uno de sus componentes. Se determinó a su vez el área bajo la curva ROC, y su 95% intervalo de confianza, para predecir mortalidad para los valores de SOFA al ingreso y los valores  $\Delta$ SOFA, tanto para el SOFA total como para cada uno de sus componentes.

Para determinar la influencia sobre la mortalidad de la disfunción de órganos al ingreso y los cambios en la disfunción de órganos durante la resucitación se utilizó un modelo de regresión logística en el que se incluyó el valor SOFA en el día 0 y el valor  $\Delta$ SOFA entre el día 0 y el día 4, ajustando por aquellas variables que se asociaron de forma

significativa a la mortalidad en el análisis univariado o con valores de  $p < 0.25$ . Las variables edad, superficie quemada y superficie quemada profunda se introdujeron en el modelo como variables categóricas utilizando los puntos de corte identificados en la etapa de desarrollo del modelo predictivo de mortalidad. Posteriormente, se incluyeron en el modelo los valores de  $\Delta$ SOFA para cada uno de los componentes del SOFA para determinar su influencia en la mortalidad.

#### ***4.9.2.2 Análisis de la disfunción de órganos en pacientes quemados ingresados más de 72 horas***

Tras estudiar la presencia de disfunción de órganos al ingreso y sus cambios entre el día 0 y el día 4, se estudiaron los determinantes de empeoramiento de la función cardiovascular y la función respiratoria, por ser aquellas componentes que resultaron asociarse a una mayor mortalidad. Se siguió una estrategia análoga a la empleada en los apartados anteriores, mediante un modelo de regresión logística ajustando por las variables que resultaron próximas a la significación estadística en el análisis univariado.

En todos los casos, y para el análisis multivariado, se realizaron los diagnósticos de colinealidad pertinentes. Las variables cualitativas se introdujeron en cada caso mediante variables dummy utilizando como referencia la categoría de menor riesgo. El análisis de datos se realizó con los programas SPSS 14.0, R 2.5.1 y EPIDAT 3.1 para Windows. Todos los tests se realizaron con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

#### **4.10 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES**

Se garantizó la confidencialidad de la información recogida, conforme a la Ley de Protección de Datos 15/1999. La realización del estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Getafe.

## **5 RESULTADOS**



## 5.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE 851 PACIENTES QUEMADOS

De los 998 pacientes atendidos durante el período 1992-2005, estudiamos 851 casos tras aplicar los criterios de exclusión descritos (Figura 4.1). Con este grupo de enfermos analizamos variables demográficas, relativas a la lesión y al soporte ventilatorio y desarrollamos un modelo de predicción de mortalidad.

### 5.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

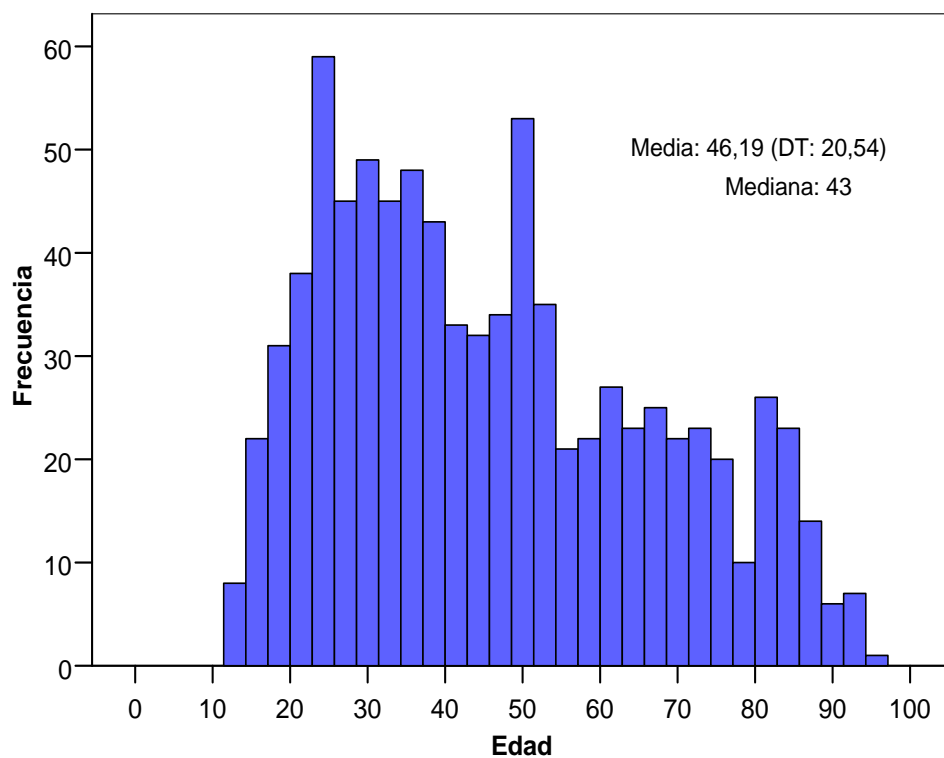
En la Tabla 5.1 se muestran las características demográficas, referentes a la lesión y al tratamiento de los sujetos atendidos en el período de estudio. Los puntos de corte de las variables cuantitativas se establecieron arbitrariamente para la descripción.

**Tabla 5.1 Características demográficas, relativas a la lesión y al tratamiento de los pacientes**

	n	%	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Edad (años)</b>	851		46,19	20,54	43,00	12	95
<30	213	25,2%					
30-49	288	34,1%					
50-69	198	23,4%					
≥70	146	17,3%					
<b>Sexo</b>							
Hombres	599	70,4%					
Mujeres	252	29,6%					
<b>Mecanismo de lesión</b>							
Llama	737	87,1%					
Escaldadura	55	6,5%					
Otro mecanismo	54	6,4%					
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>			28,02	22,72	20,00	0	100
<20%	388	45,7%					
20%-39%	256	30,2%					
40%-59%	101	11,9%					
60%-79%	54	6,4%					
≥80%	50	5,9%					
<b>Superficie quemada profunda (%)</b>			15,74	19,95	9,00	0	100
<20%	606	71,4%					
20%-39%	137	16,1%					
40%-59%	60	7,1%					
60%-79%	23	2,7%					
≥80%	23	2,7%					
<b>Inhalación</b>	371	44,1%					
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>							
Sin VM	437	51,4%					
Con VM en las primeras 72 horas	366	43,0%					
Con VM tras las primeras 72 horas	48	5,6%					
<b>Días de estancia en la Unidad</b>			18,18	23,94	10,00	0	166
<b>Demora en ingreso en la Unidad</b>							
<72 horas	790	95,1%					
>72 horas	41	4,9%					

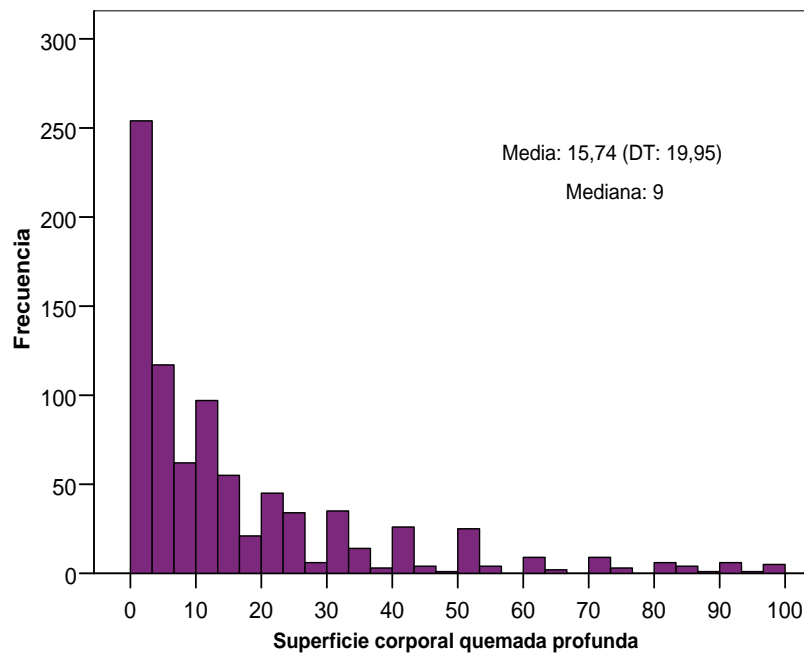
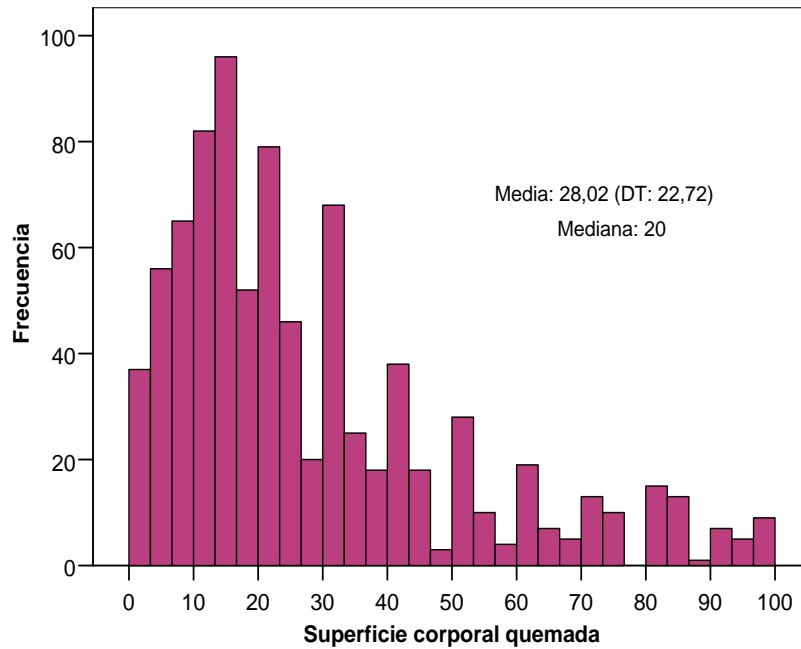
La distribución de los pacientes según su edad se muestra en la Figura 5.1. El histograma muestra que los pacientes se distribuyen en dos grupos de edad: un importante porcentaje de ingresos de población joven y otra mayor de 55 años.

**Figura 5.1 Distribución de los pacientes según su edad**

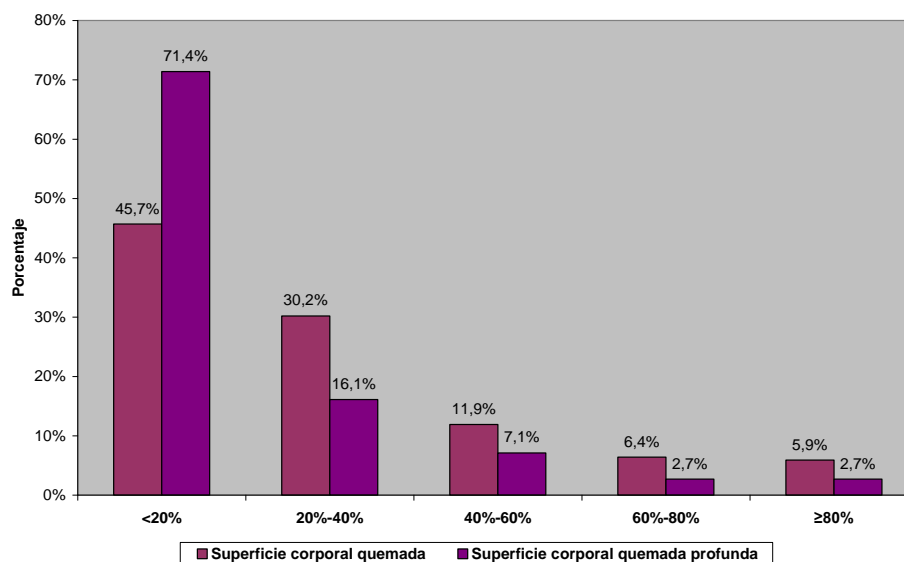


La mediana de la superficie corporal quemada fue de un 20%, y de un 9% para la superficie quemada profunda (Figura 5.2). Un 12,3% de los pacientes ingresados presentaban más del 60% de superficie corporal quemada, asociándose también a una mayor extensión de quemadura profunda, así, el 44,2% de estos pacientes tenían una superficie quemada profunda superior al 60% (Figuras 5.3 y 5.4).

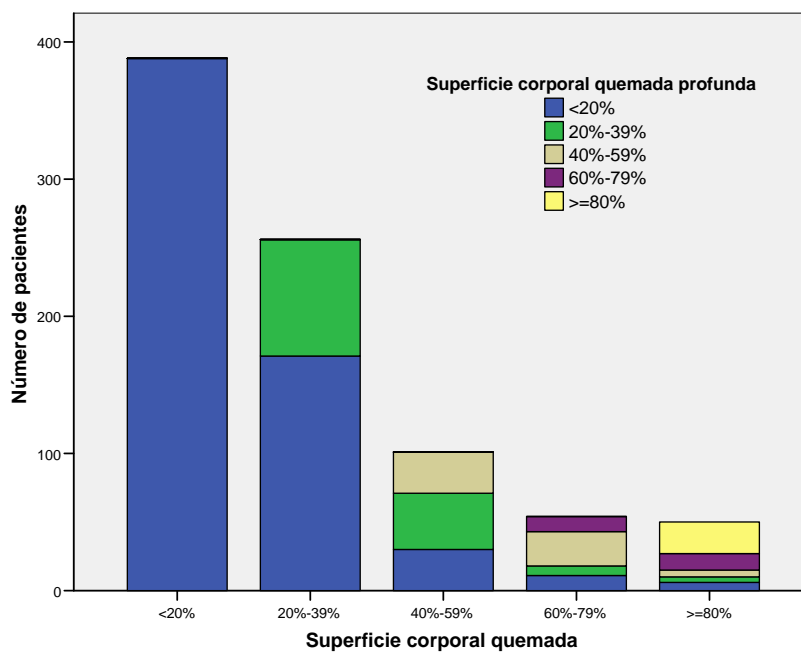
**Figura 5.2 Distribución de los pacientes según su porcentaje de superficie corporal quemada total y profunda**



**Figura 5.3 Distribución de los pacientes según su porcentaje de superficie corporal quemada total y profunda al ingreso, por intervalos**



**Figura 5.4 Distribución de los pacientes según el porcentaje de superficie corporal quemada total y profunda al ingreso, por intervalos**



Por tanto, con frecuencia la población afectada es joven. La mitad de los pacientes presentaron quemaduras mayores de un 20% y a mayor extensión mayor superficie quemada profunda.

A continuación vamos a describir las características de los pacientes según: grupos de edad, sexo, mecanismo de la quemadura, presencia o no de inhalación.

- **Según grupos de edad**

Existe asociación entre las variables sexo y ventilación mecánica con los diferentes grupos de edad establecidos. La media de las variables superficie quemada total y días de estancia son a su vez estadísticamente diferentes según los distintos grupos de edad.

El porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo de edad más avanzada. Así, en el grupo de menos de 30 años el porcentaje de mujeres fue de un 16,9%, frente a un 47,3% de los ingresados de 70 o más años. Los grupos de mayor edad tenían asimismo una mediana de superficie corporal quemada total menor que los grupos más jóvenes y un tiempo de estancia significativamente mayor. Los pacientes mayores de 70 años precisaron en mayor porcentaje soporte ventilatorio tardío, en contraste con los más jóvenes.

No se apreciaron diferencias significativas en la necesidad de soporte ventilatorio precoz entre los distintos grupos de edad, en la superficie corporal quemada profunda, ni en el porcentaje de pacientes con diagnóstico de inhalación (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 Características de los pacientes según su edad

	<30 años		30-49 años			50-69 años			≥70 años			P	
	n	%	n	%	n	%	n	%					
<b>Sexo</b>													<0,001
Hombre	177	83,1%	217	75,3%	126	63,6%	77	52,7%					
Mujer	36	16,9%	71	24,7%	72	36,4%	69	47,3%					
<b>Mecanismo de la lesión</b>													0,291
Llama	187	89,0%	252	87,5%	173	87,8%	122	83,6%					
Escaldadura	10	4,8%	14	4,9%	16	8,1%	13	8,9%					
Otro mecanismo	13	6,2%	22	7,6%	8	4,1%	11	7,5%					
<b>Inhalación</b>													0,126
No	119	56,9%	170	59,0%	95	48,5%	83	57,2%					
Si	90	43,1%	118	41,0%	101	51,5%	62	42,8%					
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>													<0,001
Sin VM	122	57,3%	160	55,6%	95	48,0%	54	37,0%					
VM en las primeras 72 horas	89	41,8%	121	42,0%	90	45,5%	66	45,2%					
VM tras las primeras 72 horas	2	0,9%	7	2,4%	13	6,6%	26	17,8%					
	<b>Media</b>	<b>D.T.</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>D.T.</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>D.T.</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>D.T.</b>	<b>Mediana</b>	
<b>%Superf. corporal quemada</b>	28,83	24,14	21,00	30,38	23,29	23,00	27,71	22,99	20,00	22,91	18,21	16,50	0,022
<b>%Superf. quemada profunda</b>	15,40	20,87	7,00	16,04	19,63	9,00	16,40	21,42	8,50	15,00	17,28	10,00	0,670
<b>Días de estancia</b>													
Vivos	15,91	23,16	8,00	17,08	20,42	11,00	20,35	23,77	13,00	25,94	29,84	15,00	0,004
Muertos	11,56	22,03	5,00	19,82	38,72	6,50	17,89	24,03	7,00	14,09	18,50	7,00	0,731

D.T.: Desviación típica.

Por tanto, los enfermos más mayores tendían igualdad de porcentajes de sexo, a diferencia de los más jóvenes en los que había más hombres. Los grupos de mayor edad tenían menor extensión de quemadura, sin embargo, se registró mayor estancia y precisaron soporte ventilatorio tardío en mayor porcentaje.

- **Según sexo**

Se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a edad, superficie corporal quemada total y necesidad de ventilación mecánica. La edad media al ingreso fue significativamente menor en los hombres que en las mujeres. A su vez se constató que los hombres presentaron una mayor superficie corporal quemada que las mujeres y precisaron ventilación mecánica en las primeras 72 horas con mayor frecuencia, mientras que las mujeres precisaron de ventilación mecánica tardía en mayor número. No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos en la superficie quemada profunda, el mecanismo de la quemadura, la presencia de inhalación, la demora en el ingreso ni en los días de estancia en la Unidad (Tabla 5.3).

**Tabla 5.3 Características de los pacientes según su sexo**

	Hombres			Mujeres			P
	Media	D.T.	Mediana	Media	D.T.	Mediana	
<b>Edad (años)</b>	42,87	19,18	40,00	54,17	21,52	53,00	<0,001
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>	29,65	24,21	21,00	24,13	18,16	20,00	0,043
<b>Superficie quemada profunda (%)</b>	16,38	21,15	9,00	14,21	16,67	9,00	0,816
<b>Días de estancia</b>	17,90	23,97	10,00	18,86	23,90	11,00	0,154
	<b>n</b>	<b>%</b>		<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>							<0,001
Sin ventilación mecánica	301	50,3%		136	54,0%		
Ventilación mecánica <72 h.(*)	278	46,4%		88	34,9%		
Ventilación mecánica >72 h.	20	3,3%		28	11,1%		
<b>Mecanismo de quemadura</b>							0,284
Llama	516	86,6%		221	88,4%		
Escaldadura	37	6,2%		18	7,2%		
Otro	43	7,2%		11	4,4%		
<b>Inhalación</b>							0,208
No	324	54,5%		147	59,3%		
Si	270	45,5%		101	40,7%		
<b>Demora en ingreso en la Unidad</b>							0,537
<72 horas	556	95,4%		234	94,4%		
>72 horas	27	4,6%		14	5,6%		

D.T.: Desviación típica

(\*) Requerimiento de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de ingreso = “precoz”

Por tanto, en la población afectada las mujeres eran de mayor edad que los hombres, tenían menor extensión de lesión y en mayor porcentaje precisaron VM tardía.

- **Según el mecanismo de la lesión**

Se han observado diferencias significativas según el mecanismo de la quemadura en cuanto a superficie corporal quemada total, días de estancia en la Unidad, presencia de inhalación y necesidad de soporte ventilatorio. La quemadura por llama se asoció a una mayor superficie corporal quemada, no alcanzando diferencias estadísticamente significativas en relación a la superficie quemada profunda. Aproximadamente la mitad de los pacientes con quemadura por llama presentaron inhalación, porcentaje significativamente mayor que el correspondiente a los pacientes con otro mecanismo, y precisaron VM invasiva con mayor frecuencia. Un 46,9% de los pacientes con quemadura por llama precisaron soporte ventilatorio precoz, frente al 16,4% de los pacientes con escaldadura y al 18,5% de aquellos en los que el mecanismo de quemadura fue otro. Asimismo, los pacientes con una lesión por llama presentaron un tiempo de estancia en la Unidad significativamente mayor. No se observaron diferencias significativas según el mecanismo de la quemadura en cuanto al sexo ni a la edad de los afectados (Tabla 5.4).

**Tabla 5.4 Características de los pacientes según el mecanismo de la quemadura**

	Llama			Escaldadura			Otro mecanismo			P
	Media	D.T.	Mediana	Media	D.T.	Mediana	Media	D.T.	Mediana	
Edad (años)	45,93	20,44	42,50	52,25	20,49	54,00	44,83	21,20	38,50	0,072
%Superf. corporal quemada	28,77	23,06	21,00	26,87	21,36	20,00	18,65	17,58	15,00	0,002
%Superf. quemada profunda	16,41	20,52	9,00	13,73	17,99	9,00	9,13	11,63	5,00	0,058
Días de estancia	19,22	24,95	11,00	11,89	13,67	7,00	11,19	14,93	5,00	0,003
	n	%		n	%		n	%		
<b>Sexo</b>										0,284
Hombre	516	70,0		37	67,3		43	79,6		
Mujer	221	30,0		18	32,7		11	20,4		
<b>Inhalación</b>										<0,001
No	377	51,4		50	92,60		43	81,1		
Si	356	48,6		4	7,4		10	18,9		
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>										<0,001
Sin VM	355	48,2		38	69,1		40	74,1		
<72 horas (*)	346	46,9		9	16,4		10	18,5		
>72 horas	36	4,9		8	14,5		4	7,4		

D.T.: Desviación típica.

(\*) Requerimiento de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de ingreso = "precoz"



Por tanto, la quemadura por llama se asoció a mayor extensión de la lesión, mayor porcentaje de inhalación y un 46,9% de estos pacientes precisaron ventilación mecánica precoz, un porcentaje significativamente mayor en comparación con otros mecanismos.

- **Según la presencia o no de inhalación**

Existen diferencias significativas entre los pacientes quemados con inhalación y sin inhalación de humo en cuanto a la demora en el ingreso, superficie corporal quemada, superficie quemada profunda, mecanismo de la lesión y necesidad de soporte ventilatorio.

El porcentaje de pacientes que tardaron más de 72 horas en ingresar en la Unidad fue mayor entre los pacientes sin inhalación que en los pacientes con inhalación. Los pacientes con inhalación de humo presentaron una mayor extensión de superficie corporal quemada y de superficie quemada profunda. Así, un 35,32% de los pacientes con superficie corporal quemada <20% presentaban inhalación, aumentando hasta un 90% de los pacientes con una superficie corporal quemada superior al 80% (Figura 5.5). Los pacientes con inhalación de humo precisaron soporte ventilatorio en mayor frecuencia que los pacientes sin inhalación. Un 83,3% de los pacientes con inhalación necesitaron de ventilación mecánica en las primeras 72 horas del ingreso, frente al 12,1% de los pacientes sin inhalación. La necesidad de ventilación mecánica tardía fue más frecuente en los pacientes sin inhalación que en los pacientes con inhalación.

No se observaron diferencias significativas en el sexo ni en la edad entre los pacientes con y sin inhalación (Tabla 5.5)

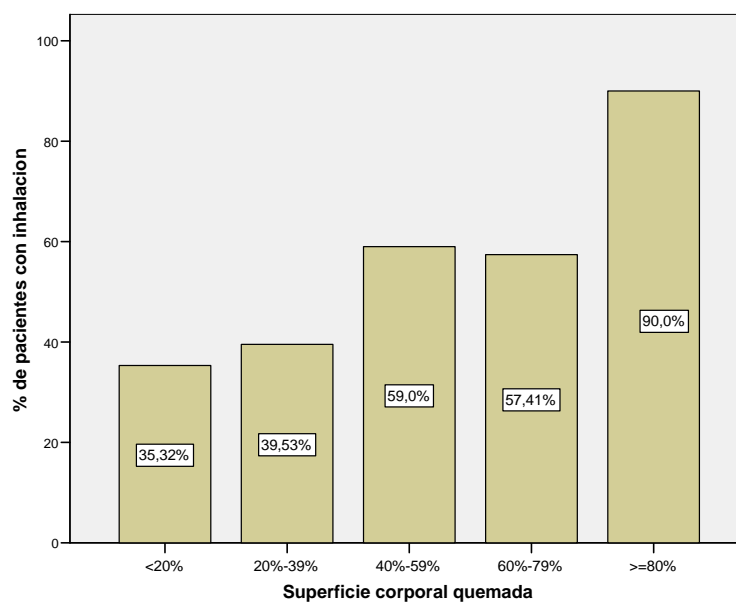
Tabla 5.5 Características de los pacientes según la presencia o no de inhalación

	Inhalación						P
	Sí			No			
	Media	D.T.	Mediana	Media	D.T.	Mediana	
Edad (años)	46,67	20,20	44,00	45,87	20,80	42,00	0.575
%Superficie corporal quemada	34,89	27,13	30,00	22,71	16,86	18,00	<0,001
%Superficie quemada profunda	22,03	24,55	12,00	10,81	13,62	6,00	<0,001
Días de estancia	25,19	30,44	15,00	12,63	15,07	7,00	<0,001
	n	%		n	%		
<b>Sexo</b>							0.208
Hombre	270	72,8%		324	68,8%		
Mujer	101	27,2%		147	31,2%		
<b>Mecanismo de quemadura</b>							<0.001
Llama	356	96,2%		377	80,2%		
Escaldadura	4	1,1%		50	10,6%		
Otro	10	2,7%		43	9,1%		
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>							<0.001
Sin ventilación mecánica	58	15,6%		370	78,6%		
<72 horas (*)	309	83,3%		57	12,1%		
>72 horas	4	1,1%		44	9,3%		
<b>Demora en ingreso en la Unidad</b>							<0.001
<72 horas	363	98,9%		420	92,3%		
>72 horas	4	1,1%		35	7,7%		

D.T.: Desviación típica.

(\*) Requerimiento de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de ingreso = "precoz"

Figura 5.5 Presencia de inhalación de humo según la extensión de la quemadura



Por tanto, los pacientes con inhalación presentaron mayor extensión de superficie quemada total y profunda y precisaron soporte ventilatorio en mayor frecuencia que los pacientes sin inhalación. El porcentaje de casos que ingresaron con demora en la Unidad fue mayor entre los pacientes sin inhalación.

### 5.1.2 ANALISIS DE MORTALIDAD

La mortalidad de este grupo de pacientes ingresados en la Unidad de Quemados fue de un 17,6% (n =150) (95% IC: 15,0%-20,2%).

#### 5.1.2.1 Desarrollo de un modelo predictivo de mortalidad

Para poder validar un sistema capaz de determinar la probabilidad de muerte tras el ingreso en estos enfermos se seleccionaron de forma aleatoria 671 (78,9%) pacientes que se constituyeron como set de derivación y 180 (21,1%) como set de validación. Las principales características de ambos grupos se muestran en la Tabla 5.6. No se observan diferencias significativas en las características clínicas de ambos sets excepto en la demora de ingreso en la Unidad, diferencia probablemente debida al azar a la que no se atribuyó importancia por no tener efecto en la mortalidad.

**Tabla 5.6 Características de los sets de derivación y validación**

	Derivación (n=671)		Validación (n=180)		p
	Media (D.T.)	Mediana	Media (D.T.)	Mediana	
<b>Edad (años)</b>	46,17 (20,60)	42,00	46,23 (20,37)	41,50	0,970
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>	28,08 (22,67)	21,00	27,78 (22,98)	20,00	0,738
<b>Superficie quemada profunda (%)</b>	15,79 (20,00)	9,00	15,55 (19,80)	8,00	0,688
<b>Días de estancia en la Unidad</b>	18,25 (24,05)	9,00	17,91 (23,58)	10,00	0,927
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					0,087
Hombre	463	69,0%	136	75,6%	
Mujer	208	31,0%	44	24,4%	
					0,680
<b>Inhalación</b>	295	44,6%	76	42,1%	
<b>Ventilación mecánica (VM)</b>					0,939
Sin VM	344	51,3%	93	51,7%	
VM precoz (<72 horas) (*)	290	43,2%	76	42,2%	
VM tardía (>72 horas)	37	5,5%	11	6,1%	
<b>Demora en ingreso en la Unidad</b>					0,014
<72 horas	628	96,0%	162	91,5%	
>72 horas	26	4,0%	15	8,5%	
<b>Mecanismo de lesión</b>					0,420
Llama	585	87,8%	152	84,4%	
Escaldadura	42	6,3%	13	7,2%	
Otro	39	5,9%	15	8,3%	
<b>Mortalidad</b>	118	17,6%	32	17,8%	0,952

D.T.: Desviación típica. (\*) Requerimiento de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de ingreso = "precoz"

#### **5.1.2.1.1 Análisis univariante de mortalidad. Set de derivación**

De forma novedosa, incluimos en el desarrollo de un modelo predictivo de mortalidad el requerimiento de ventilación mecánica precoz (<72h de ingreso). La hipótesis es que esta variable capturaría la severidad del paciente asociada al daño severo por inhalación así como a cualquier otra indicación que requiera este soporte.

Las diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos en el set de derivación se muestran en la Tabla 5.7. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad según el mecanismo de la quemadura ni con la demora en el traslado a la Unidad. Se observaron diferencias significativas según la edad de los pacientes, sexo, superficie quemada total y profunda, presencia de inhalación y necesidad de ventilación mecánica precoz. Así, se observó que los pacientes fallecidos eran significativamente mayores que los no fallecidos; tenían mayor superficie corporal quemada y mayor superficie quemada profunda. Se objetivó un mayor porcentaje de fallecidos entre las mujeres que entre los hombres, en aquellos pacientes con inhalación y los que precisaron de ventilación mecánica precoz.

**Tabla 5.7 Diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos. Set de derivación**

	No Fallecidos		Fallecidos		P	OR	IC (95%)
	Media (D.T.)	Mediana	Media (D.T.)	Mediana			
<b>Edad (años)</b>	43,35 (19,9)	41,00	59,25 (21,89)	62,00	<0,001		
<b>%Superficie corporal quemada</b>	22,86 (17,58)	18,00	52,47 (27,44)	50,00	<0,001		
<b>%Superficie quemada profunda</b>	10,50 (12,71)	6,00	40,48 (27,88)	30,00	<0,001		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>			
<b>Sexo</b>					=0,039	1,54	1,02-2,33
Hombres	391	84,4%	72	15,6%			
Mujeres	162	77,9%	46	22,1%			
<b>Inhalación de humo</b>					<0,001	3,83	2,48-5,92
Si	212	71,9%	83	28,1%			
No	333	90,7%	34	9,3%			
<b>Ventilación mecánica en &lt;72 h</b>					<0,001	5,6	3,58-8,97
Si	200	69,0%	90	31,0%			
No	353	92,7%	28	7,3%			
<b>Demora en ingreso en Unidad</b>					=0,779	0,85	0,28-2,53
<72h	518	82,5%	110	17,5%			
>72h	22	84,6%	4	15,4%			
<b>Mecanismo de la lesión</b>					=0,700		
Llama	480	82,1%	105	17,9%			
Escaldadura	34	81,0%	8	19,0%			
Otro mecanismo	34	87,2%	5	12,8%			

D.T.: Desviación típica; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza.

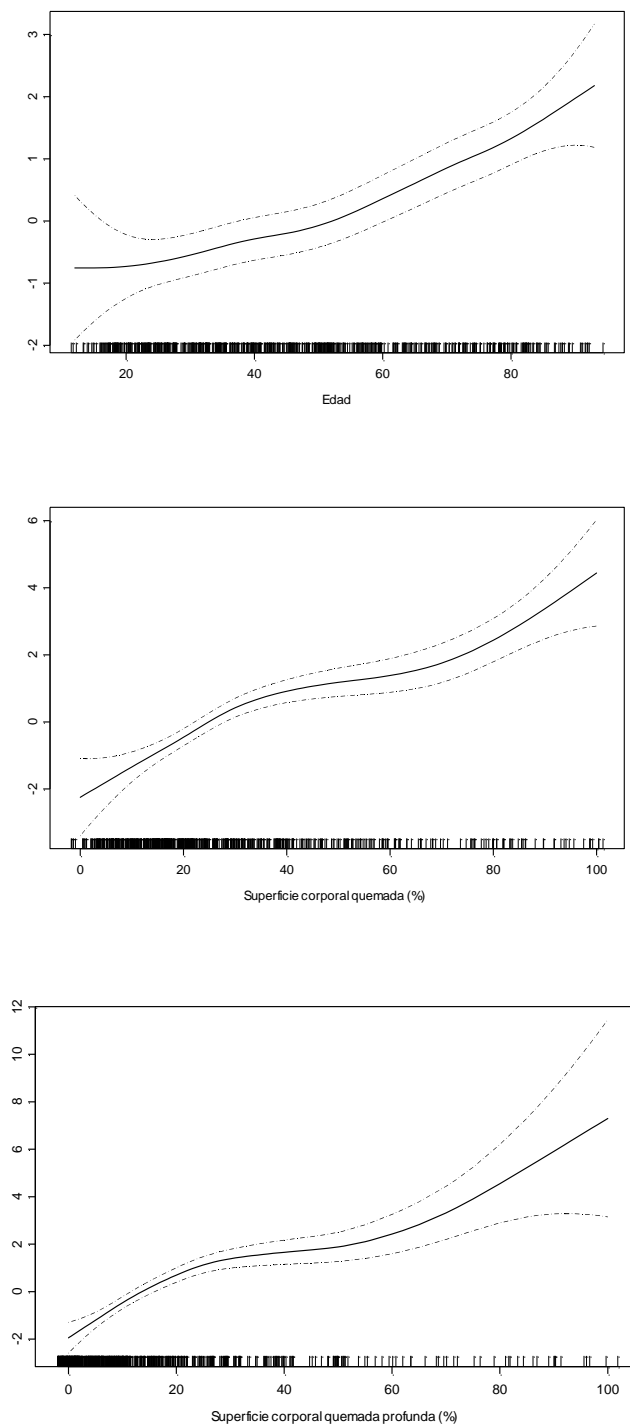
#### 5.1.2.1.2 Análisis multivariante de mortalidad. Set de derivación

Tras ajustar en un modelo de regresión logística múltiple por estas variables se observó que todas ellas, salvo la inhalación, presentaban un efecto independiente para predecir mortalidad.

Se utilizaron modelos aditivos generalizados (GAM) para visualizar la relación existente entre las variables continuas incluidas en el modelo (edad, superficie corporal quemada y superficie quemada profunda) y la probabilidad de muerte.

Se observa un incremento progresivo del riesgo de muerte con la edad, mientras que se encontró una distribución bifásica para la superficie corporal quemada y la superficie quemada profunda, con un incremento inicial del riesgo de muerte que va seguido de un *plateau* en rangos intermedios (entre el 40% y 60% de extensión, tanto de superficie total como profunda) y el riesgo de mortalidad se incrementa considerablemente para extensiones mayores (Figura 5.6).

**Figura 5.6 Relación de la edad, superficie corporal quemada y superficie quemada profunda con la probabilidad de muerte estimada mediante modelos aditivos generalizados. Las figuras muestran el log(OR) en el eje vertical y las covariables en el eje horizontal. Set de derivación**



De acuerdo con lo sugerido por los resultados de los modelos GAM, se categorizaron las variables numéricas eligiendo distintos puntos de corte para modelizar la relación no lineal existente entre cada una de ellas y el riesgo de muerte. Se utilizaron los percentiles correspondientes agrupando las categorías con valores similares de odds ratio.

El modelo de regresión final se muestra en la Tabla 5.8. Las variables asociadas a una mayor mortalidad fueron el sexo femenino, la necesidad de VM precoz, la edad, la SCQ y la SQP. Interesantemente, considerando la necesidad de VM precoz, la inhalación no se asocia de forma independiente a la mortalidad.

En dicha tabla se objetiva una estrecha relación entre incremento de edad y riesgo de mortalidad así como incremento de extensión de SCQ y SQP y riesgo de mortalidad. A mayor valor de cada una de estas variables, mayor probabilidad de muerte.

**Tabla 5.8 Modelo de regresión logística para la predicción de mortalidad en pacientes quemados críticos. Set de derivación**

	B	E.E.	P	OR	95% IC (OR)	
<b>Sexo (mujer)</b>	,762	,332	0,022	2,14	1,118	4,108
<b>Ventilación mecánica precoz (en &lt;72 horas)</b>	1,228	,340	<0,001	3,41	1,754	6,647
<b>Edad (años)</b>			<0,001			
<40				1,00		
40-59	,982	,401	0,014	2,67	1,217	5,864
60-79	2,360	,451	<0,001	10,58	4,375	25,623
≥80	4,553	,585	<0,001	94,89	30,151	298,676
<b>%Superficie corporal quemada (% SCQ)</b>			<0,001			
<20%				1,00		
20%-39%	1,110	,564	0,049	3,03	1,004	9,167
40%-59%	2,003	,661	0,002	7,41	2,027	27,096
60%-79%	2,562	,747	0,001	12,96	3,000	55,986
≥80%	3,902	,883	<0,001	49,49	8,775	279,108
<b>%Superficie quemada profunda (% SQP)</b>			<0,001			
<10%				1,00		
10%-19%	1,779	,517	0,001	5,92	2,151	16,309
20%-59%	2,192	,564	<0,001	8,95	2,964	27,068
≥60%	3,626	,872	<0,001	37,54	6,791	207,580
Constante	-7,036	,697	<0,001	0,001		

Basándose en los resultados de la regresión logística, la probabilidad de muerte puede predecirse a través de la siguiente ecuación:

$$P(\text{muerte}) = \frac{\exp(X)}{1 + \exp(X)}$$

donde

$$X = -7,036 + 0,762 \times SEXO + 1,228 \times VM + 0,982 \times EDAD1 + 2,360 \times EDAD2 + 4,553 \times EDAD3 + \\ + 1,110 \times SCQ1 + 2,003 \times SCQ2 + 2,562 \times SCQ3 + 3,902 \times SCQ4 + 1,779 \times SCPROF1 + \\ + 2,192 \times SCPROF2 + 3,626 \times SCPROF3$$

y definiéndose las variables en la ecuación como sigue:

P(muerte) = probabilidad de muerte;

SEXO = "1" si es mujer y "0" si hombre; VM = "1" si el paciente precisa ventilación mecánica en las primeras 72 horas tras su ingreso y "0" si no lo precisa;

EDAD1 = "1" si su edad está en el rango 40-59 y "0" en otro caso; EDAD2 = "1" si su edad está en el rango 60-79 y "0" en otro caso; EDAD3 = "1" si su edad es  $\geq 80$  años y "0" en otro caso;

SCQ1 = "1" si la superficie corporal quemada está en el rango 20%-39% y "0" en otro caso;

SCQ2 = "1" si la superficie corporal quemada está en el rango 40%-59% y "0" en otro caso;

SCQ3 = "1" si la superficie corporal quemada está en el rango 60%-79% y "0" en otro caso;

SCQ4 = "1" si la superficie corporal quemada es  $\geq 80\%$  y "0" en otro caso;

SCPROF = "1" si la superficie corporal quemada profunda está en el rango 10%-19% y "0"

en otro caso; SCPROF = "1" si la superficie corporal quemada profunda está en el rango

20%-59% y "0" en otro caso; SCPROF = "1" si la superficie corporal quemada profunda es

$\geq 60\%$  y "0" en otro caso.

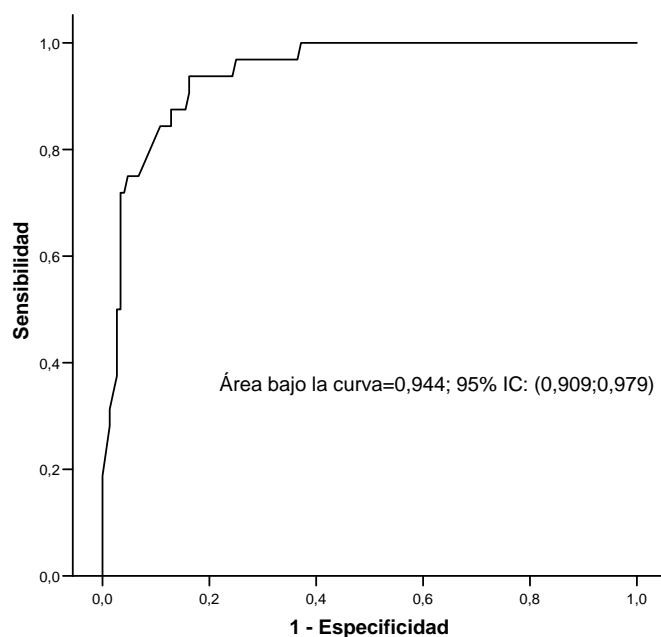


Así un paciente varón de 61 años, por ejemplo, tiene mayor probabilidad de sobrevivir a una quemadura de un 50% profundo (p muerte = 67,9%) que un paciente de 90 años con el mismo insulto (p muerte = 95%). Una mujer de 21 años con 30% de superficie quemada total y 5% profunda tiene una p muerte de 0,6%.

### 5.1.2.1.3 Capacidad discriminativa del modelo. Set de validación

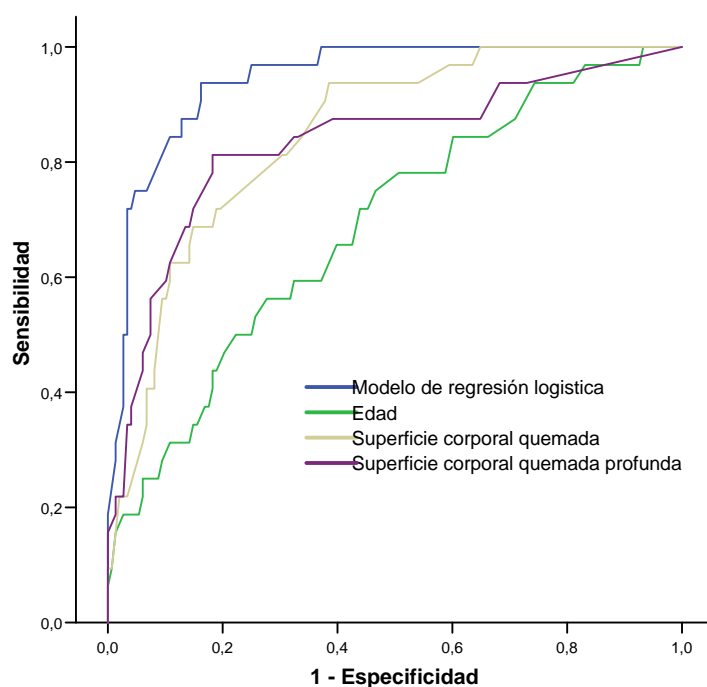
Para valorar la capacidad predictiva del modelo ajustado, se utilizaron curvas ROC con los datos del set de validación. El área bajo la curva para el modelo de regresión es de 0,944 (IC 95%: 0,909-0,979) (Figura 5.7).

**Figura 5.7** Curva ROC del modelo de regresión logística para la predicción de mortalidad en enfermos quemados críticos. Set de validación



Los resultados del modelo de regresión mejoran significativamente la capacidad predictiva a partir de la edad, superficie corporal quemada y superficie quemada profunda (Figura 5.8, Tabla 5.9).

**Figura 5.8** Curva ROC del modelo de regresión logística y comparación con las curvas ROC para la edad, superficie corporal quemada y superficie corporal quemada profunda. Set de validación



**Tabla 5.9** Área bajo la curva ROC para la predicción de mortalidad de la edad, superficie corporal quemada, superficie corporal quemada profunda y el modelo final de regresión logística

	Área bajo la curva	EE	95% IC		P
<b>Modelo de regresión logística</b>	,944	,018	,909	,979	
<b>Edad</b>	,690	,052	,588	,791	<0.001
<b>Superficie corporal quemada</b>	,847	,034	,781	,913	0.005
<b>Superficie quemada profunda</b>	,832	,045	,742	,921	0.005

P: comparación entre área bajo la curva del modelo de regresión y el de otras variables.

EE: Error Estándar; IC: Intervalo de confianza.

#### 5.1.2.1.4 Calibración del modelo. Set de validación

A partir del modelo obtenido se trataron de identificar tres grupos de pacientes cuya probabilidad de fallecimiento sea <30%, entre 30%-70% y >70% y se comprobó que el grado de acuerdo entre la predicción y la tasa de mortalidad era adecuado para cada uno de los grupos tanto en el set de derivación como en el de validación ( $p=0,999$ , test Hosmer-Lemeshow =0,785)(Tabla 5.10 ).

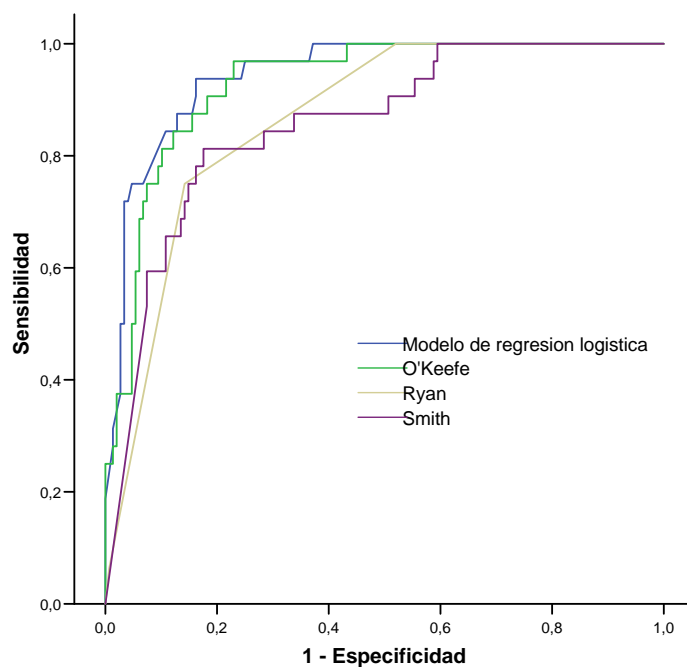
**Tabla 5.10 Calibración de los resultados del modelo de regresión logística**

	Set de derivación		Set de validación	
	Nº fallecidos	% mortalidad (95% IC)	Nº fallecidos	% mortalidad (95% IC)
<b>Grupo I: Probabilidad de muerte &lt;30%</b>	29	5,4% (3,7%-7,8%)	5	3,6% (1,3%-8,7%)
<b>Grupo II: Probabilidad de muerte 30% - 70%</b>	36	49,3% (37,5%-61,2%)	13	52,0% (31,7%-71,7%)
<b>Grupo III: Probabilidad de muerte ≥70%</b>	53	89,8% (78,5%-95,8%)	14	82,4% (55,8%-95,3%)

IC: Intervalo de confianza

Posteriormente se comparó la capacidad para predecir mortalidad del modelo de regresión logística desarrollado en el trabajo con las ecuaciones predictivas de Smith et al.<sup>7</sup> (1994), Ryan et al.<sup>8</sup> (1998) y O'Keefe et al.<sup>9</sup> (2001), con los datos del set de validación (Figura 5.9, Tabla 5.11). El área bajo la curva resultó significativamente mayor a la alcanzada por las ecuaciones predictivas de Smith ( $p<0,001$ ) y Ryan ( $p=0,006$ ) y similar a la de O'Keefe ( $p=0,261$ ).

**Figura 5.9 Curva ROC del modelo de regresión logística y comparación con las curvas ROC para otras ecuaciones predictivas publicadas. Set de validación**



**Tabla 5.11 Área bajo la curva ROC para la predicción de mortalidad del modelo final de regresión logística comparado con otros modelos de predicción publicados. Set de validación**

	Área bajo la curva	EE	95% IC	P
<b>Modelo de regresión logística</b>	,944	,018	,909 ,979	
<b>O'Keefe et al. (2001)</b>	,929	,021	,888 ,969	=0,261
<b>Ryan et al. (1998)</b>	,866	,030	,808 ,924	=0,006
<b>Smith et al. (1994)</b>	,855	,035	,787 ,924	<0,001

p: comparación entre área bajo la curva del modelo de regresión y el de otros modelos.

EE: Error Estándar; IC: Intervalo de confianza.

### **5.1.2.2 Necesidad de ventilación mecánica precoz como factor de riesgo de mortalidad**

Nuestros resultados muestran que el requerimiento de ventilación mecánica (VM) precoz se asocia de forma independiente con la mortalidad en pacientes quemados, resultando mejor predictor de mortalidad que el daño por inhalación. El siguiente objetivo fue caracterizar la población de pacientes que requirió ventilación mecánica precoz y las variables que determinan la necesidad de este soporte.

De los pacientes ingresados en la Unidad de Quemados durante el período de estudio, 366 (43,0%) precisaron VM invasiva en las primeras 72 horas tras el ingreso. En la Tabla 5.12 se comparan las características de los pacientes según hayan precisado VM precoz o no. El grupo de pacientes que no requirieron soporte ventilatorio precoz es un grupo heterogéneo que engloba a los que no precisaron ventilación mecánica durante el ingreso y los que la precisaron de forma tardía.

Se han observado diferencias significativas entre los pacientes que requirieron soporte ventilatorio precoz y los que no en cuanto a la superficie quemada total y profunda, la inhalación, el mecanismo de la lesión y el sexo. No se han constatado diferencias significativas en cuanto a la edad.

Los pacientes que precisaron VM precoz tenían mayor superficie quemada y mayor superficie quemada profunda. También la presencia de inhalación se asoció a una mayor necesidad de soporte ventilatorio precoz. En cuanto al mecanismo de la lesión, el porcentaje de pacientes que necesitaron VM en las primeras 72 horas de ingreso fue significativamente mayor en aquellos en los que la quemadura se había producido por llama que en los que la lesión fue por escaldadura u otro mecanismo. A su vez, los hombres precisaron de VM precoz en mayor porcentaje que las mujeres.

**Tabla 5.12 Características de los pacientes ingresados en la Unidad de Quemados según precisasen de ventilación mecánica precoz o no**

	Ventilación mecánica precoz						P	OR	IC 95%
	Si			No					
	Media	D.T.	Mediana	Media	D.T.	Mediana			
<b>Edad (años)</b>	46,80	20,47	43,00	45,72	20,60	42,00	0,451		
<b>SCQ (%)</b>	38,03	26,81	30,00	20,43	15,16	17,00	<0,001		
<b>SQP (%)</b>	24,12	24,52	15,00	9,40	12,28	15,00	<0,001		
	<b>n</b>	<b>%</b>		<b>n</b>	<b>%</b>				
<b>Sexo</b>							0,002	0,62	0,46-0,84
Hombre	278	46,4%		321	53,6%				
Mujer	88	34,9%		164	65,1%				
<b>Edad (años)</b>							---		
<40	154	41,4%		218	58,6%				
40-59	114	46,3%		132	53,7%				
60-79	61	40,7%		89	59,3%				
≥80	37	48,1%		40	51,9%				
<b>%SCQ</b>							---		
<20%	107	27,6%		281	72,4%				
20-39%	107	41,8%		149	58,2%				
40-59%	65	64,4%		36	35,6%				
60-79%	43	79,6%		11	20,4%				
≥80%	44	88,0%		6	12,0%				
<b>%SQP</b>							---		
<10%									
10-19%	131	30,3%		302	69,7%				
20-59%	61	35,3%		112	64,7%				
≥60%	134	68,0%		63	32,0%				
	40	87,0%		6	13,0%				
<b>Mecanismo de lesión</b>							<0,001		
Llama	346	46,9%		391	53,1%				
Escaldadura	9	16,4%		46	83,6%				
Otro	10	18,5%		44	81,5%				
<b>Inhalación</b>							<0,001	36,20	24,54-53,40
No	57	12,1%		414	87,9%				
Si	309	83,3%		62	16,7%				

D.T.: Desviación típica; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza;

% SCQ: porcentaje de superficie corporal quemada total;

% SQP: porcentaje de superficie quemada profunda

Tras ajustar en un modelo de regresión logística por las variables estudiadas, se observa que las que se asocian de forma independiente a la necesidad de VM precoz son la superficie quemada total, la inhalación y el sexo. Se encuentran en el límite de la significación estadística la edad y la superficie quemada profunda (Tabla 5.13).

**Tabla 5.13 Modelo de regresión logística para predecir la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de la lesión**

	<b>B</b>	<b>E.E.</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% (OR)</b>	
<b>Edad (años)</b>	0,010	0,005	0,066	1,010	0,999	1,021
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>	0,032	0,008	<0,001	1,032	1,016	1,049
<b>Superficie quemada profunda (%)</b>	0,018	0,010	0,073	1,018	0,998	1,038
<b>Inhalación</b>	3,593	0,227	<0,001	36,351	23,314	56,678
<b>Mecanismo de quemadura</b>			0,393			
Llama						
Escaldadura	-0,464	0,471	0,325	0,629	0,250	1,583
Otro mecanismo	-0,465	0,460	0,312	0,628	0,255	1,548
<b>Sexo (Mujer)</b>	-0,701	0,246	0,004	0,496	0,306	0,802

EE: Error Estándar; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza.

## 5.2 ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE 534 PACIENTES QUEMADOS

### 5.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

De los 998 pacientes atendidos durante el período de estudio, 534 estuvieron ingresados más de 72 horas (ver criterios de exclusión en Figura 4.1). Con este grupo de enfermos se pretendió analizar la comorbilidad, introducida como variable nueva de la que no teníamos información en el modelo predictivo, y la disfunción de órganos tras el trauma, medida al ingreso y durante la resucitación, y determinar si se asocian a la mortalidad ajustando por las variables del modelo de predicción estudiado previamente.

Las características de estos pacientes se muestran en la Tabla 5.14.

**Tabla 5.14 Características demográficas, de lesión y comorbilidad de los pacientes quemados ingresados más de 72 horas**

	Media (D.T.)	Mediana
<b>Edad (años)</b>	46,0 (20,0)	43,0
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>	31,0 (20,0)	25,0
<b>Superficie quemada profunda (%)</b>	16,0 (17,0)	10,0
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Hombres	374	70,0%
Mujeres	160	30,0%
<b>Comorbilidad cardiológica</b>	25	4,7%
<b>Comorbilidad respiratoria</b>	30	5,6%
<b>Comorbilidad hepática</b>	19	3,6%
<b>Hipertensión</b>	71	13,3%
<b>Diabetes</b>	22	4,1%
<b>Inhalación</b>	253	47,4%
<b>Ventilación mecánica precoz(*)</b>	300	56,5%

D.T.: Desviación típica

(\*) Requerimiento de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de ingreso



## 5.2.2 ANALISIS DE MORTALIDAD

### 5.2.2.1 Relación de variables demográficas, de lesión y comorbilidad con la mortalidad

De los pacientes quemados que permanecieron ingresados durante más de 72 horas, fallecieron posteriormente 90 pacientes (16,9%) (95% IC: 13,6%-20,1%). En la Tabla 5.15 se comparan las características de los fallecidos y no fallecidos.

#### *Variables demográficas:*

Se observó que los pacientes que fallecieron eran significativamente mayores que los no fallecidos y un mayor porcentaje de mujeres respecto a hombres.

#### *Variables de lesión:*

Los fallecidos tenían significativamente mayor extensión de superficie quemada total y profunda. La mortalidad fue mayor en los pacientes con inhalación.

#### *Comorbilidad:*

Se encontró una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con comorbilidad cardiológica, respiratoria o hepática. No se observó una mayor mortalidad relacionada con el antecedente de hipertensión o diabetes.

**Tabla 5.15 Comparación de las características demográficas, de comorbilidad y de la lesión entre los pacientes fallecidos y no fallecidos**

	No fallecidos		Fallecidos		P	OR (95%IC)
	Media.(D.T.)	Mediana	Media (D.T.)	Mediana		
<b>Edad (años)</b>	43,4 (19,0)	41	59,1 (21,9)	62,5	<0,001	
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>	27,9 (18,3)	23	44,0 (23,5)	40,0	<0,001	
<b>Superficie quemada profunda (%)</b>	13,8 (14,7)	10	29,2 (21,8)	25,0	<0,001	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>P</b>	<b>OR (95%IC)</b>
<b>Sexo</b>					0,001	2,2 (1,3-3,4)
Hombres	324	86,6%	50	13,4%		
Mujeres	120	75,0%	40	25,0%		
<b>Comorbilidad cardiológica</b>					0,023	3,0 (1,3-7,0)
No	428	84,1%	81	15,9%		
Si	16	64,0%	9	36,0%		
<b>Comorbilidad respiratoria</b>					0,048	2,2 (1,0-5,1)
No	423	83,9%	81	16,1%		
Si	21	70,0%	9	30,0%		
<b>Comorbilidad hepática</b>					<0,001	7,6 (3,019,5)
No	436	84,7%	79	15,3%		
Si	8	42,1%	11	57,9%		
<b>Hipertensión</b>					0,489	1,2 (0,7-2,3)
No	387	83,6%	76	16,4%		
Si	57	80,3%	14	19,7%		
<b>Diabetes</b>					0,396	1,5 (0,5-4,1)
No	427	83,4%	85	16,6%		
Si	17	77,3%	5	22,7%		
<b>Inhalación</b>					0,002	2,1 (1,3-3,3)
No	247	87,9%	34	12,1%		
Si	197	77,9%	56	22,1%		
<b>Ventilación mecánica</b>					<0,001	3,2 (1,9-5,5)
Sin Ventilación Mecánica precoz	211	91,3%	20	8,7%		
Ventilación Mecánica precoz(*)	230	76,7%	70	23,3%		

D.T.: desviación típica; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza;

(\*) Requerimiento de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de ingreso

### 5.2.2.2 Relación de la disfunción de órganos al ingreso y durante la fase de resucitación con la mortalidad

Pretendimos analizar si, además de las variables convencionales, la disfunción de órganos al ingreso y los cambios durante la fase de resucitación se asocian a la mortalidad

- Disfunción de órganos al ingreso y su relación con la mortalidad. Análisis univariante

Se estudió la disfunción de órganos al ingreso mediante el SOFA día 0. Los pacientes fallecidos presentaron valores de SOFA total al ingreso significativamente más altos que

los pacientes no fallecidos. Esto mismo se observó con cada uno de sus componentes (Tabla 5.16). La tasa de mortalidad resultó más elevada para puntuaciones mayores de cada componente del SOFA al ingreso excepto para el neurológico (Figura 5.10). El incremento de mortalidad no progresa en los grupos de score de 4 puntos, probablemente debido al escaso número de pacientes con ese grado de disfunción en el día 0. Como se muestra en la Tabla 5.17, la mortalidad aumenta de un 6% entre los pacientes con un SOFA = 0 en el día 0 a un 61,5% entre los pacientes con un SOFA  $\geq 8$  en ese mismo momento.

**Tabla 5.16 Comparación de los pacientes fallecidos y no fallecidos según el SOFA día 0**

	No fallecidos		Fallecidos		P
	Media (D.T.)	Mediana	Media (D.T.)	Mediana	
SOFA día 0 cardiovascular	0,56(0,87)	0,00	1,14(1,31)	1,00	<0,001
SOFA día 0 respiratorio	1,28(1,10)	1,00	1,57(1,21)	2,00	0,042
SOFA día 0 renal	0,16(0,40)	0,00	0,34(0,54)	0,00	<0,001
SOFA día 0 hepático	0,16(0,46)	0,00	0,46(0,82)	0,00	<0,001
SOFA día 0 hematológico	0,12(0,39)	0,00	0,30(0,67)	0,00	0,006
SOFA día 0 neurológico	0,10(0,53)	2,00	0,24(0,76)	0,00	0,013
SOFA día 0 total	2,37(1,85)	2,00	4,05(2,58)	4,00	<0,001

D.T.: Desviación típica; SOFA día 0: disfunción de órganos presente al ingreso

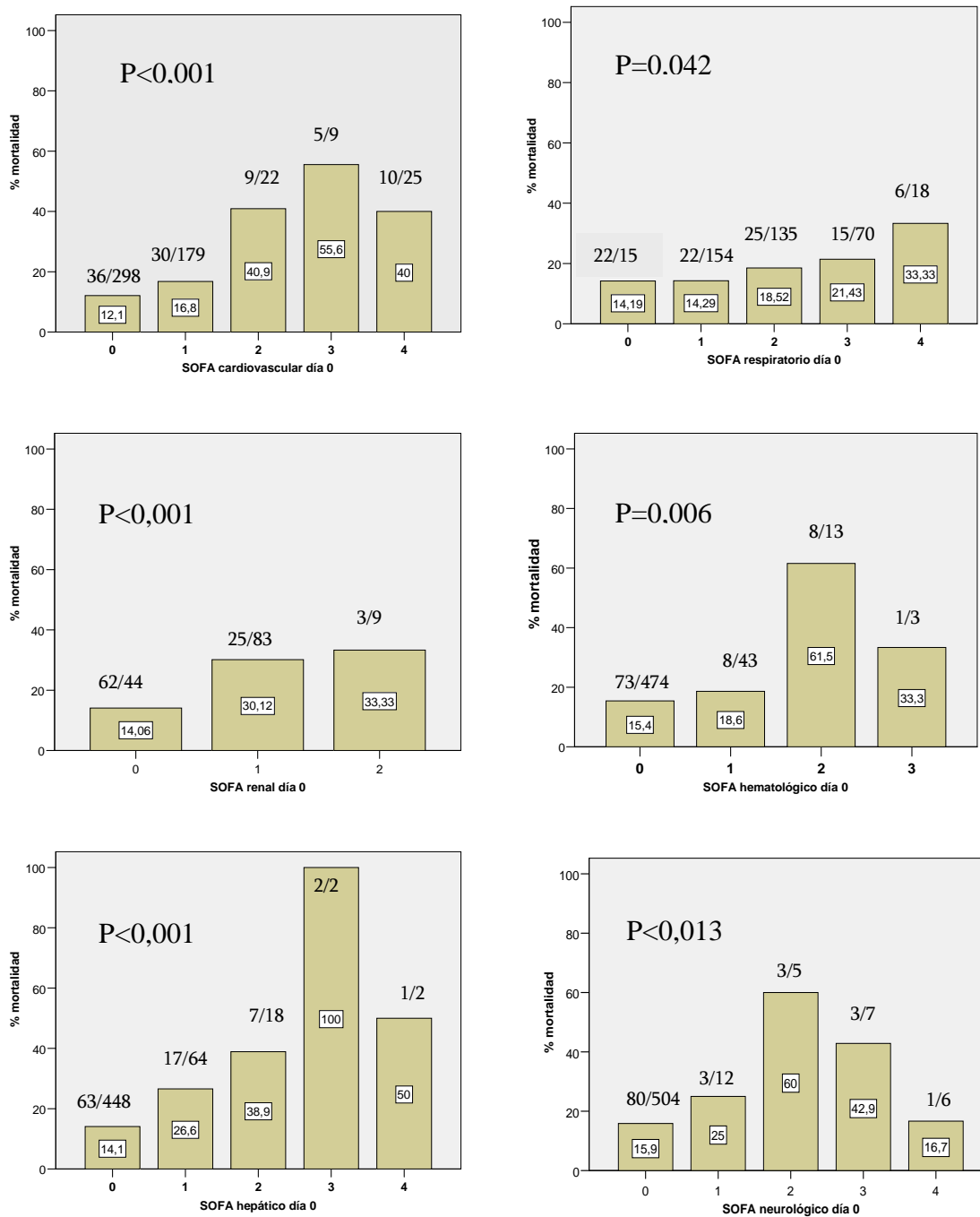
**Tabla 5.17. Mortalidad según los valores del score SOFA día 0.**

SOFA día 0	Nºpacientes	% pacientes	Nºmuertes	% Mortalidad	IC 95%
0	67	12,6%	4	6,0%	1,9%-15,3%
1	108	20,3%	9	8,3%	4,1%-15,6%
2	115	21,7%	14	12,2%	7,0%-19,9%
3	90	16,9%	12	13,3%	7,4%-22,5%
4	64	12,1%	19	29,7%	19,2%-42,6%
5	33	6,2%	12	36,4%	21,0%-54,8%
6	26	4,9%	7	26,9%	12,3%-48,0%
7	15	2,8%	5	33,3%	13,0%-61,3%
$\geq 8$	13	2,5%	8	61,5%	34,1%-84,3%

IC: Intervalo de confianza.

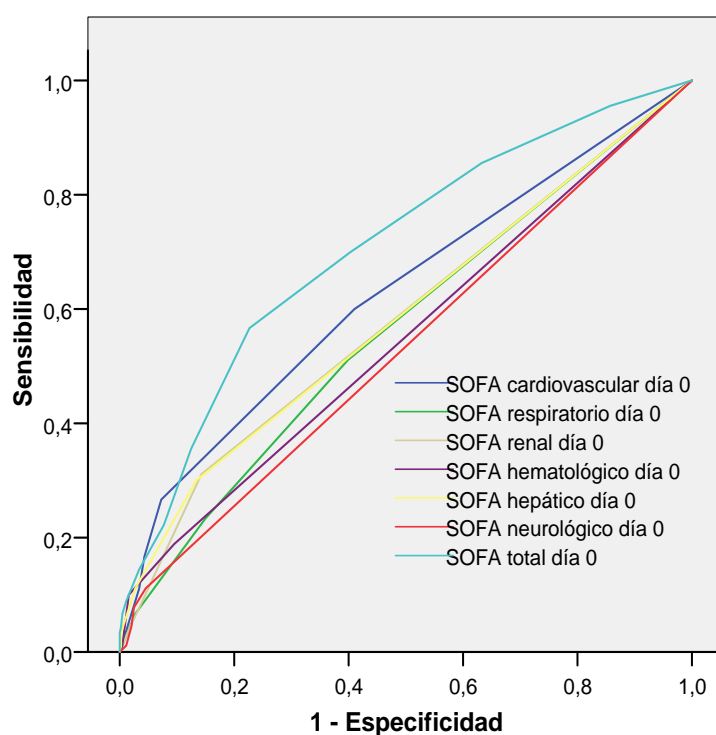
SOFA día 0: disfunción de órganos presente al ingreso.

**Figura 5.10 Mortalidad según los scores del SOFA día 0**



Con el objeto de ver qué componente del SOFA día 0 tiene más capacidad discriminativa para predecir mortalidad se analizó el área bajo la curva ROC del SOFA día 0 y cada uno de sus componentes. (Figura 5.11, Tabla 5.18).

**Figura 5.11 Curvas ROC para la predicción de mortalidad según los valores del SOFA al ingreso para los distintos componentes del score**



**Tabla 5.18 Área bajo la curva para la predicción de mortalidad según los valores del SOFA al ingreso para los distintos componentes del score**

	Área bajo la curva	EE	95% IC	
SOFA día 0 cardiovascular	,628	,035	,560	,695
SOFA día 0 respiratorio	,566	,034	,500	,633
SOFA día 0 renal	,584	,035	,516	,653
SOFA día 0 hematológico	,550	,035	,481	,619
SOFA día 0 hepático	,587	,035	,518	,656
SOFA día 0 neurológico	,533	,035	,465	,601
SOFA día 0 total	,705	,031	,645	,765

EE: Error Estándar; IC: Intervalo de confianza;

SOFA día 0: disfunción de órganos presente al ingreso.

Este análisis demuestra que la disfunción de órganos al ingreso medida por el SOFA en el día 0 es diferente en los que viven y mueren, y que entre los componentes del SOFA al ingreso, el cardiovascular fue el que presentó un mayor área bajo la curva. Así, el área bajo la curva del SOFA total en el día 0 es 0,705, lo que significa que en el 70,5% de los casos, un paciente aleatoriamente elegido entre los que fallecen da un resultado más anormal en la prueba que un paciente aleatoriamente elegido entre los que no fallecen.

- Cambios en la disfunción de órganos durante la resucitación y su relación con la mortalidad. Análisis univariante

Se estudiaron los cambios en la disfunción de órganos entre el día 0 y el día 4 post-trauma a través del  $\Delta$ SOFA (máximo SOFA –SOFA día 0) entre el día 0 y el día 4.

El  $\Delta$ SOFA y cada uno de sus componentes, excepto el neurológico, fue significativamente más alto en los fallecidos que en los vivos (Tabla 5.19). Así, la tasa de mortalidad resultó ser más elevada en aquellos pacientes con valores más altos del delta SOFA, en cualquiera de los componentes considerados (Figura 5.12). Como se observa en la Tabla 5.20, la mortalidad se incrementó a mayor  $\Delta$ SOFA, pasando de un 6,1% en los pacientes con un  $\Delta$ SOFA = 0 a un 83% en los pacientes con un  $\Delta$ SOFA  $\geq 9$ .

**Tabla 5.19 Comparación de los pacientes fallecidos y no fallecidos según los valores del  $\Delta$ SOFA(máximo SOFA - SOFA día 0) entre el día 0 y el día 4**

	No fallecidos		Fallecidos		P
	Media (D.T.)	Mediana	Media (D.T.)	Mediana	
$\Delta$ SOFA cardiovascular	0,68(1,01)	0,00	1,53(1,47)	1,00	<0,001
$\Delta$ SOFA respiratorio	0,87(0,93)	1,00	1,51(1,22)	1,50	<0,001
$\Delta$ SOFA renal	0,09(0,33)	0,00	0,22(0,57)	0,00	0,011
$\Delta$ SOFA hepático	0,10(0,34)	0,00	0,21(0,48)	0,00	0,019
$\Delta$ SOFA hematológico	1,07(0,83)	1,00	1,70(1,05)	2,00	<0,001
$\Delta$ SOFA neurológico	0,00(0,09)	0,00	0,01(0,10)	0,00	0,211
$\Delta$ SOFA total	2,13(1,94)	2,00	4,22(2,59)	4,00	<0,001

D.T.: Desviación típica

$\Delta$ SOFA 0-4 total: máximo SOFA entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0

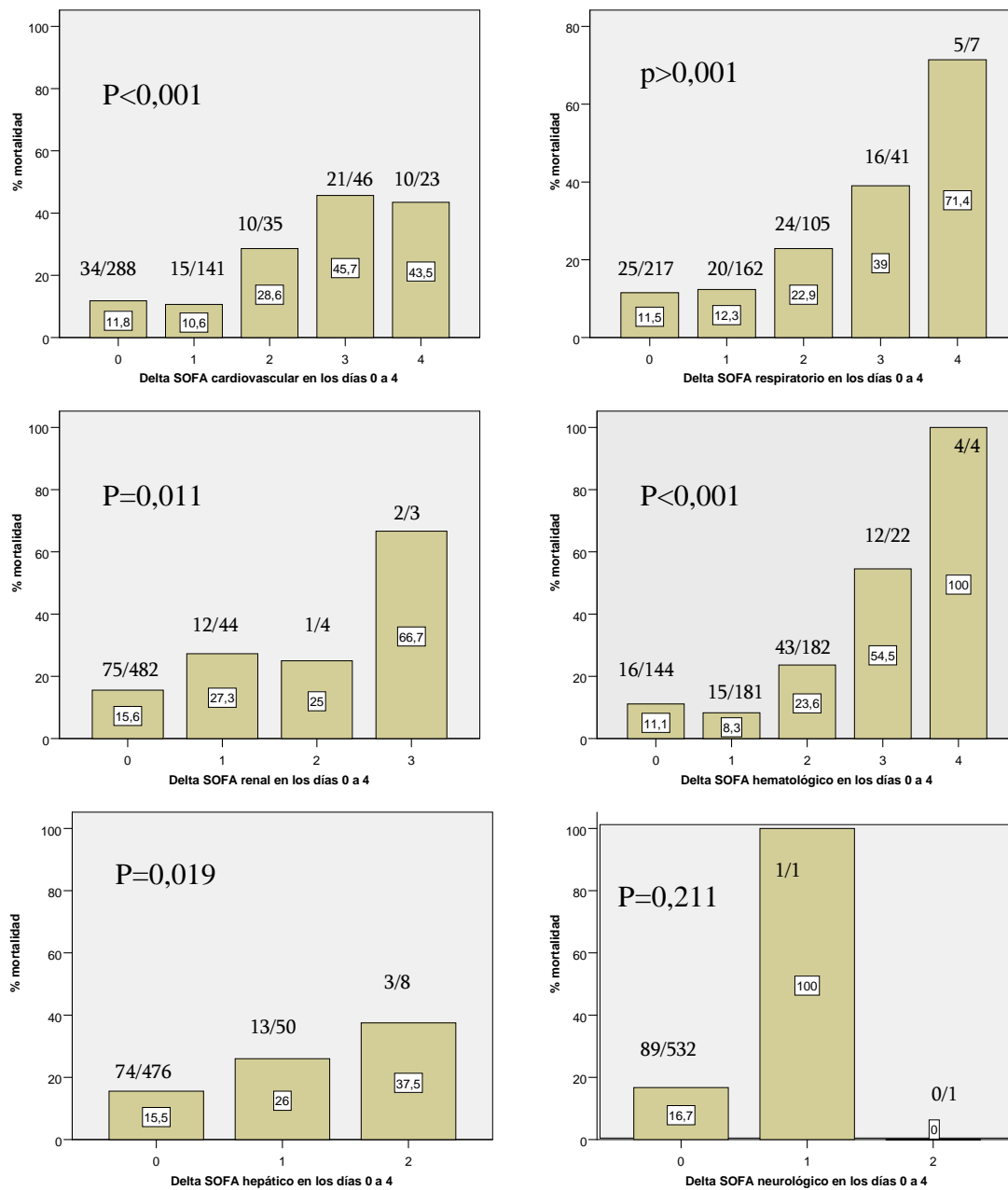
**Tabla 5.20 Mortalidad según los valores del  $\Delta$ SOFA 0-4 (máximo – día 0)**

$\Delta$ SOFA 0-4	Nº pacientes	% pacientes	Nº muertes	% Mortalidad	IC 95%
0	115	21,7%	7	6,1%	2,7%-12,6%
1	92	17,3%	8	8,7%	4,1%-16,9%
2	98	18,5%	7	7,1%	3,2%-14,6%
3	73	13,7%	13	17,8%	10,2%-28,9%
4	66	12,4%	19	28,8%	18,6%-41,4%
5	31	5,8%	10	32,3%	17,3%-51,5%
6	22	4,1%	9	40,9%	21,5%-63,3%
7	18	3,4%	7	38,9%	18,3%-63,9%
8	10	1,9%	5	50,0%	20,1%-79,8%
$\geq 9$	6	1,2%	5	83,3%	36,5%-99,1%

IC: Intervalo de confianza

$\Delta$ SOFA 0-4 total: máximo SOFA entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0

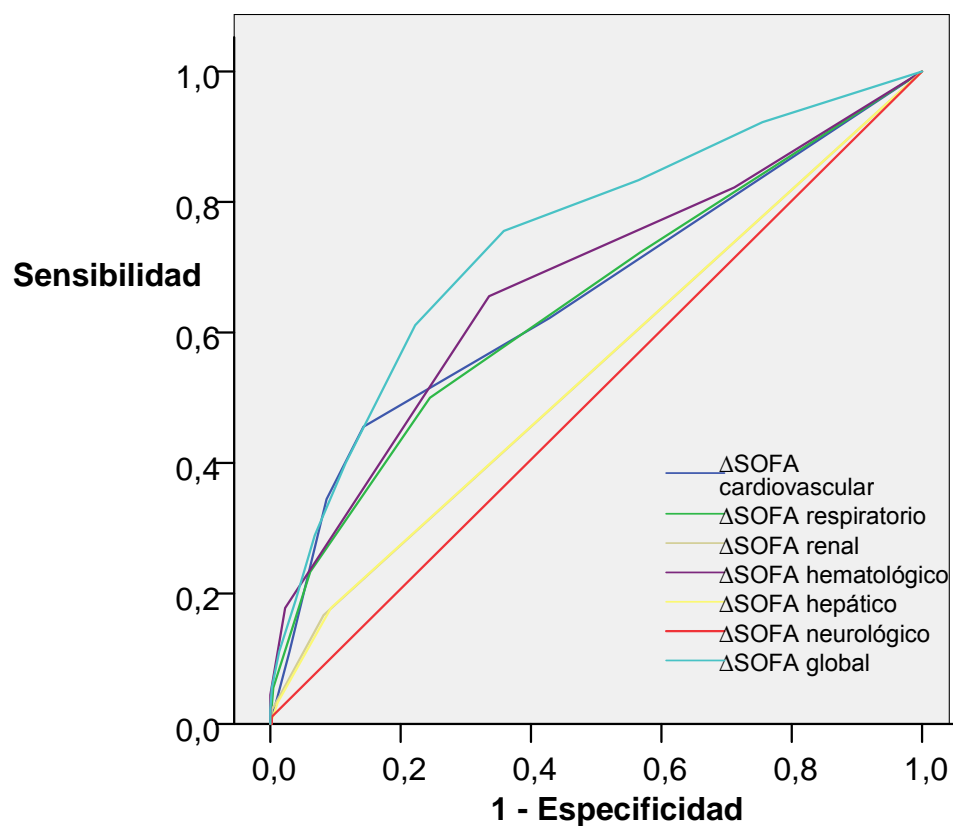
Figura 5.12 Mortalidad según los valores del  $\Delta$ SOFA del día 0 al día 4





El  $\Delta$ SOFA total presentó un área bajo la curva ROC para predecir mortalidad de 0,742 (EE: 0,030). El área bajo la curva ROC de cada uno de sus componentes se muestra en la Figura 5.13, Tabla 5.21. El componente cardiovascular, respiratorio y hematológico son los que muestran mayor capacidad discriminativa para predecir mortalidad.

**Figura 5.13** Curvas ROC para la predicción de mortalidad según los valores de  $\Delta$ SOFA desde el ingreso hasta el día 4 para los distintos componentes del score



**Tabla 5.21 Áreas bajo las curvas ROC para la predicción de mortalidad según los valores de  $\Delta$ SOFA desde el ingreso hasta el día 4 para los distintos componentes del score**

	Área bajo la curva	EE	95% IC	
$\Delta$ SOFA cardiovascular	0,655	0,035	0,586	0,724
$\Delta$ SOFA respiratorio	0,645	0,034	0,578	0,713
$\Delta$ SOFA renal	0,543	0,035	0,475	0,611
$\Delta$ SOFA hematológico	0,673	0,034	0,607	0,740
$\Delta$ SOFA hepático	0,543	0,035	0,475	0,611
$\Delta$ SOFA neurológico	0,504	0,034	0,439	0,570
$\Delta$ SOFA total	0,742	0,030	0,683	0,800

EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza

$\Delta$ SOFA 0-4 total: máximo SOFA entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0

- Análisis multivariante de la disfunción de órganos al ingreso y la evolución durante la fase de resucitación con la mortalidad

Con el objetivo de evaluar la relativa contribución a la mortalidad de la disfunción de órganos presente al ingreso (SOFA día 0) y la desarrollada durante la resucitación hasta el día 4 post-trauma (delta SOFA), realizamos un análisis de regresión logística ajustando por las variables del modelo de predicción de mortalidad y las comorbilidades previas que resultaron significativas en el análisis univariado. El modelo máximo se muestra en la Tabla 5.22, donde se observa un efecto dosis-respuesta en las variables: edad, superficie quemada total y superficie quemada profunda.

**Tabla 5.22 Modelo máximo de regresión logística para predecir mortalidad en pacientes quemados ajustando para SOFA 0 y delta SOFA 0-4 y otras variables de riesgo**

	<b>B</b>	<b>EE</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0%(OR)</b>	
<b>Edad (años)</b>			<0,001			
<40				1,00		
40-59	,045	,477	0,925	1,04	0,41	2,66
60-79	2,063	,517	<0,001	7,86	2,85	21,67
≥80	4,646	,712	<0,001	104,17	25,81	420,42
<b>Sexo</b>	1,083	,383	0,005	2,95	1,39	6,26
<b>SOFA día 0 total</b>	,331	,085	<0,001	1,39	1,18	1,64
<b>ΔSOFA 0-4total</b>	,431	,083	<0,001	1,53	1,30	1,81
<b>Comorbilidad hepática</b>	3,072	,920	0,001	21,59	3,55	131,00
<b>Superficie corporal quemada</b>			<0,001			
<20%				1,00		
20-39%	1,906	,647	0,003	6,72	1,89	23,87
40-59%	2,819	,766	<0,001	16,76	3,73	75,20
60-79%	3,593	,865	<0,001	36,32	6,66	197,92
≥80%	4,513	,998	<0,001	91,23	12,90	645,19
<b>Superficie quemada profunda</b>			0,142			
<10%				1,00		
10%-19%	,620	,559	0,267	1,86	0,62	5,56
20%-59%	1,252	,550	0,023	3,49	1,19	10,27
≥60%	1,309	,876	0,135	3,70	0,66	20,63
<b>Inhalación</b>	,939	,517	0,069	2,55	0,93	7,04
<b>Ventilación mecánica precoz</b>	-,334	,594	0,573	0,71	0,22	2,29
<b>Comorbilidad cardíaca</b>	,648	,694	0,351	1,91	0,49	7,44
<b>Comorbilidad respiratoria</b>	1,017	,636	0,110	2,76	0,79	9,62
<b>Constante</b>	-9,098	1,017	<0,001	0,00		

B: Coeficiente de regresión ; EE :Error Estándar ; OR: Odds Ratio ; IC: Intervalo de confianza ;

SOFA día 0 total: SOFA al ingreso; ΔSOFA 0-4 total: máximo SOFA entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0

Los resultados del modelo final tras retirar las variables del modelo máximo que no resultaron significativas se muestran en la Tabla 5.23. En este análisis se vuelve a comprobar el efecto de la edad, el sexo y la superficie corporal quemada. Tanto la disfunción al ingreso (SOFA día 0) como los cambios en la función de órganos (delta SOFA) en los días inmediatos al trauma se asociaron a la mortalidad y con un peso similar. La inclusión de estas variables hace que otras, que previamente se asociaban a la

mortalidad, dejen de ser significativas como son la inhalación, la ventilación mecánica precoz y la superficie quemada profunda.

**Tabla 5.23 Modelo final de regresión logística para predecir mortalidad en pacientes quemados ajustando para SOFA 0 y delta SOFA 0-4 y otras variables de riesgo**

	<b>B</b>	<b>EE</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% (OR)</b>	
<b>Edad (años)</b>			<0,001			
<40				1,00		
40-59	,005	,460	0,992	1,00	0,40	2,47
60-79	1,902	,474	<0,001	6,70	2,64	16,95
≥80	4,440	,655	<0,001	84,74	23,48	305,76
<b>Sexo (Mujer)</b>	,996	,356	0,005	2,70	1,34	5,43
<b>SOFA día 0 total</b>	,364	,078	<0,001	1,43	1,23	1,67
<b>ΔSOFA 0-4 total</b>	,443	,078	<0,001	1,55	1,33	1,81
<b>Comorbilidad hepática</b>	2,814	,844	0,001	16,67	3,18	87,19
<b>Superficie corporal quemada</b>			<0,001			
<20%				1,00		
20-39%	2,165	,561	<0,001	8,71	2,90	26,17
40-59%	3,236	,647	<0,001	25,42	7,15	90,32
60-79%	3,865	,731	<0,001	47,70	11,37	199,97
≥80%	5,167	,818	<0,001	175,32	35,29	870,83
<b>Constante</b>	-8,149	,849	<0,001	0,00		

B: Coeficiente de regresión ; EE :Error Estándar ; OR: Odds Ratio ; IC: Intervalo de confianza ;

SOFA día 0 total: SOFA al ingreso;

ΔSOFA 0-4 total: máximo SOFA entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0

- Relación de cada componente de la disfunción de órganos durante la resucitación con la mortalidad. Análisis multivariante

A continuación se evaluó la contribución al pronóstico de cada una de las seis disfunciones de órganos que componen el ΔSOFA en un análisis de regresión logística, ajustando por las variables que habían resultado significativas en el análisis anterior (Tabla 5.24).

Se sustituyó la variable delta SOFA total por la de sus componentes y los resultados muestran que el score respiratorio y cardiovascular se asocian a la mortalidad en el modelo

final. Esta asociación no se demostró para el resto de componentes del delta SOFA evaluados.

**Tabla 5.24 Modelo final de regresión logística para predecir mortalidad en pacientes quemados ajustando para SOFA día 0 y componentes del  $\Delta$ SOFA 0-4 y otras variables de riesgo**

	<b>B</b>	<b>EE</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% (OR)</b>	
<b>Edad (años)</b>			<0,001			
<40				1,00		
40-59	-,206	,470	0,661	0,81	,32	2,04
60-79	1,852	,481	<0,001	6,37	2,48	16,35
$\geq$ 80	4,408	,659	<0,001	82,06	22,55	298,55
<b>Sexo (mujer)</b>	,947	,367	0,010	2,57	1,25	5,28
<b>SOFA día 0 total</b>	,438	,083	<0,001	1,54	1,31	1,82
<b>Comorbilidad hepática</b>	2,929	,807	<0,001	18,70	3,84	90,88
<b>Superficie corporal quemada</b>			<0,001			
<20%				1,00		
20-39%	2,357	,568	<0,001	10,56	3,46	32,16
40-59%	3,543	,651	<0,001	34,57	9,64	123,89
60-79%	4,188	,744	<0,001	65,89	15,33	283,03
$\geq$ 80%	5,675	,854	<0,001	291,53	54,70	1553,74
<b><math>\Delta</math>SOFA 0-4 cardiovascular</b>	,381	,121	0,002	1,46	1,15	1,85
<b><math>\Delta</math>SOFA 0-4 respiratorio</b>	,922	,174	0,001	2,51	1,78	3,53
<b>Constante</b>	-8,663	,892	<0,001	0,00		

B: Coeficiente de regresión ; EE : Error Estándar ; OR: Odds Ratio ; IC: Intervalo de confianza ;

SOFA día 0 total: SOFA al ingreso;

$\Delta$ SOFA 0-4 cardiovascular: máximo SOFA cardiovascular entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0 cardiovascular;

$\Delta$ SOFA 0-4 respiratorio: máximo SOFA respiratorio entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0 respiratorio

Por tanto, nuestros datos indican que los cambios hemodinámicos y respiratorios durante la resucitación se asocian a la mortalidad después de ajustar por el resto de variables y esta asociación no se ha visto para otros componentes del delta SOFA 0-4.

### 5.2.3 CARACTERIZACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS DESDE EL INGRESO HASTA EL DÍA 4

Dado el interés pronóstico que mostraron en el modelo final el SOFA día 0 y  $\Delta$ SOFA 0-4, en concreto sus componentes cardiovascular y respiratorio, el objetivo siguiente fue caracterizar la disfunción de órganos al ingreso, su evolución hasta el día 4 post-quemadura, su incidencia y factores de riesgo en la población de pacientes estudiada.

#### 5.2.3.1 Disfunción de órganos al ingreso

Los valores del SOFA en el día 0 y de cada uno de sus componentes se muestran en la Tabla 5.25. Un 6,4% de los pacientes ingresaron con un SOFA cardiovascular  $\geq 3$  y un 42% con un SOFA respiratorio  $\geq 2$ . En los otros componentes del SOFA, más del 80% de los pacientes no presentaron disfunción.

**Tabla 5.25 Valores del SOFA al ingreso y sus componentes**

Puntuación:	0	1	2	3	4	5	6	>7
<b>SOFA día 0 total</b>	12,6	20,3	21,7	16,9	12,1	6,2	4,9	5,3

Puntuación	0	1	2	3	4
<b>SOFA día 0 cardiovascular</b>	55,9%	33,6%	4,1%	1,7%	4,7%
<b>SOFA día 0 respiratorio</b>	29,1%	28,9%	25,4%	13,2%	3,4%
<b>SOFA día 0 renal</b>	82,7%	15,6%	1,7%	-	-
<b>SOFA día 0 hepático</b>	83,9%	12,0%	3,4%	0,4%	0,4%
<b>SOFA día 0 hematológico</b>	88,9%	8,1%	2,4%	0,6%	-
<b>SOFA día 0 neurológico</b>	94,4%	2,2%	0,9%	1,3%	1,1%

SOFA día 0: disfunción de órganos presente al ingreso

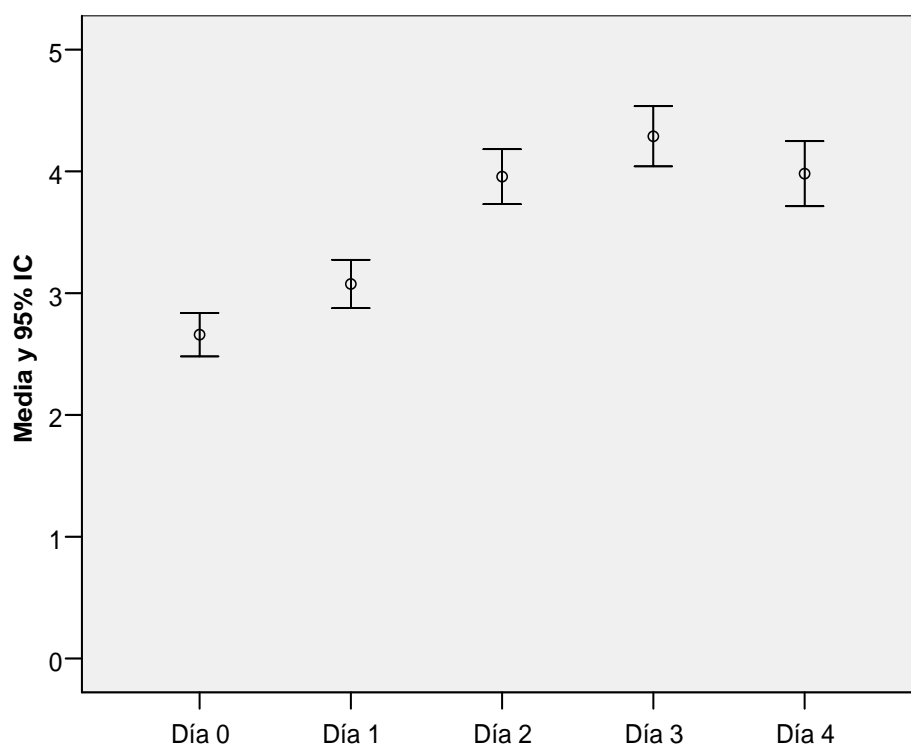
Por tanto, sólo los componentes cardiovascular y respiratorio al ingreso presentaron disfunción significativa en un número relevante de pacientes.

### 5.2.3.2 Evolución de la disfunción de órganos del día 0 al día 4

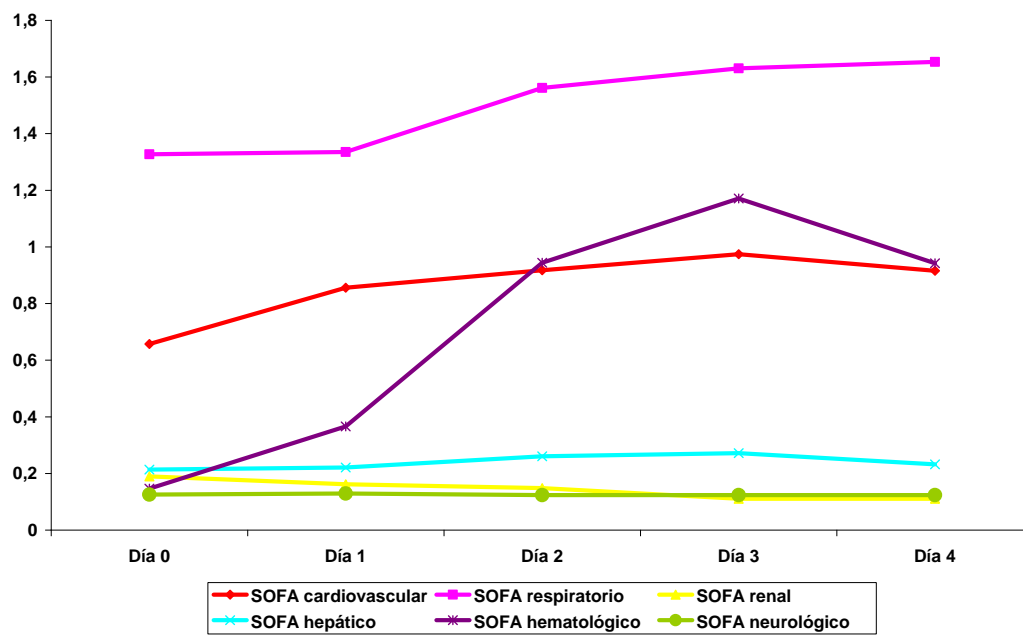
El SOFA medio se incrementa desde el día 0 hasta el día 3 post-quemadura. La Figura 5.14 muestra la evolución de los valores medios del SOFA desde el ingreso hasta el día 4.

A continuación se analizó la contribución de cada componente del SOFA a esta evolución. Los resultados muestran que el score respiratorio, cardiovascular y hematológico son los que presentan más cambios durante la resucitación (Figura 5.15).

**Figura 5.14 Valores medios del SOFA en los cuatro primeros días de ingreso**



**Figura 5.15 Valores medios de los componentes del SOFA en los cuatro primeros días de ingreso**



Posteriormente se describió el porcentaje de enfermos que presentaron cada valor del  $\Delta$ SOFA entre el día 0 y el día 4 post-quemadura (Tabla 5.26). Analizando cada uno de sus componentes, un 19,6% de los pacientes presentaron  $\Delta$ SOFA cardiovascular de 2 o más puntos. Un 28,7% de los pacientes presentaron  $\Delta$ SOFA respiratorio de 2 o más puntos y un 39% de los pacientes en el score hematológico. Para el resto de las disfunciones, más del 90% de los pacientes no presentaron cambios.



**Tabla 5.26 Frecuencia de cada valor del delta SOFA en los días 0 a 4 y sus componentes**

Puntuación	0	1	2	3	4	5	6	>7
<b>ΔSOFA día 0-4 total</b>	21,7%	17,3%	18,5%	13,7%	12,4%	5,8%	4,1%	6,4%

ΔSOFA 0-4 total: máximo SOFA entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0

Puntuación	0	1	2	3	4
<b>ΔSOFA día 0-4 cardiovascular</b>	54,0%	26,4%	6,6%	8,6%	4,3%
<b>ΔSOFA día 0-4 respiratorio</b>	40,8%	30,5%	19,7%	7,7%	1,3%
<b>ΔSOFA día 0-4 renal</b>	90,4%	8,3%	0,8%	0,6%	-
<b>ΔSOFA día 0-4 hepático</b>	89,1%	9,4%	1,5%	-	-
<b>ΔSOFA día 0-4 hematológico</b>	27,0%	34,0%	34,1%	4,1%	0,8%
<b>ΔSOFA día 0-4 neurológico</b>	99,6%	0,2%	0,2%	-	-

ΔSOFA 0-4 : máximo SOFA entre el día 0 y el día 4 – SOFA día 0 en cada componente

### 5.2.3.3 Prevalencia de los distintos fallos de órganos durante la resucitación

El SOFA cuantifica la disfunción pero a continuación evaluamos la disfunción de órganos como una variable categórica.

La mayor relevancia clínica de la puntuación del SOFA, considerada como fracaso, varía para cada órgano. En el sistema cardiovascular es la puntuación 3 la que se considera fallo; para el resto de los órganos una puntuación de 2. Por tanto, considerando la disfunción de órganos como una variable categórica, el fallo respiratorio, cardiovascular y hematológico fueron los más prevalentes en esta población entre el día 0 y el día 4 y un porcentaje muy reducido de pacientes presentó fallo renal, hepático o neurológico (Tabla 5.27).

**Tabla 5.27 Prevalencia del fallo de órganos durante los días 0-4**

	<b>Día 0</b>	<b>Día 1</b>	<b>Día 2</b>	<b>Día 3</b>	<b>Día 4</b>	<b>Prevalencia en los días 0-4 n (%)</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Fallo cardiovasc.</b>	6,4%	9,9%	12,8%	13,9%	13,5%	121(22,7%)	19,2%-26,5%
<b>Fallo respiratorio</b>	16.5%	13.3%	18.8%	21.8%	24.2%	245(46,0%)	41,6%-50,2%
<b>Fallo renal</b>	1.7%	1.5%	2.4%	2.4%	2.8%	20(3,8%)	2,4% - 5,8%
<b>Fallo hepático</b>	4.1%	4.5%	5.2%	5.2%	4.9%	41(7,7%)	5,6%- 10,3%
<b>Fallo hematológico</b>	3.0%	7.3%	29.1%	39.2%	29.1%	251(47,1%)	42,7%-51,3%
<b>Fallo neurológico</b>	3.4%	3.6%	3.4%	3.4%	3.4%	19(3.6%)	2,2%-5,6%

IC: Intervalo de confianza

#### 5.2.4 DETERMINANTES DE EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

El análisis previo indica que el cambio en la disfunción cardiovascular se asocia a la mortalidad. Por ello, a continuación estudiamos los determinantes de este cambio entre el día 0 y el día 4 pos-trauma.

Se definió empeoramiento de la función cardiovascular como un delta SOFA cardiovascular  $>1$  teniendo en cuenta que el porcentaje de mortalidad para pacientes con delta SOFA cardiovascular = 0 ó 1 es similar (Figura 5.12).

Analizamos las diferencias entre los pacientes con  $\Delta$ SOFA cardiovascular  $\leq 1$  y  $>1$  (Tabla 5.28). Los pacientes (n =104) que peor habían evolucionado en el score tenían más edad, mayor superficie quemada total y profunda y mayor porcentaje de inhalación. En relación a la comorbilidad había mayor porcentaje de diabéticos y de pacientes con comorbilidad cardiológica .

No se encontraron diferencias en cuanto al resto de las comorbilidades estudiadas. En los que empeoraron hay mayor porcentaje de mujeres aunque las diferencias no llegan a ser significativas.

Incluimos en el análisis, además de variables demográficas, comorbilidad previa y severidad de la lesión, la fluidoterapia como variable potencialmente modificable en el manejo que pudiese tener un papel en el fallo de órganos post-quemadura. El objetivo terapéutico más importante e inmediato en pacientes quemados graves es restaurar adecuadamente la depleción de volumen intravascular. La depleción de la volemia puede conducir a una situación de shock si no se reconoce y se trata de forma apropiada. El objetivo de fórmulas tradicionales de resucitación, como la fórmula de Parkland, es la estimación de las necesidades iniciales de fluidos, seguida de una titulación de acuerdo con los signos vitales y la diuresis. Por eso, hemos incluido esta variable como potencialmente

explicativa del deterioro cardiovascular. El análisis muestra que ambos grupos habían recibido igual volumen de líquidos durante la resucitación en los días 0-1-2.

**Tabla 5.28 Comparación de las características demográficas, de comorbilidad y de la lesión entre los pacientes con delta SOFA cardiovascular  $\leq 1$  y  $>1$**

	Delta SOFA cardiovascular				P	OR (95% IC)
	0 ó 1 (n=429)		2, 3 ó 4 (n=104)			
	Media (D.T.)	Mediana	Media (D.T.)	Mediana		
<b>Edad (años)</b>	44,52(20,01)	41,00	52,32(20,77)	50,50	<0,001	
<b>Superficie corporal quemada(%)</b>	28,88(19,40)	25,00	37,61(21,86)	35,00	<0,001	
<b>Superficie quemada profunda (%)</b>	14,75(16,24)	10,00	23,30(19,07)	20,00	<0,001	
<b>Líquidos (ml/kg/%SCQ)</b>	19,18(33,68)	12,33	19,68(28,59)	12,95	0,341	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>P</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>Sexo</b>					0,064	1,52(0,97-2,39)
Hombres	308	71,8%	65	62,5%		
Mujeres	121	28,2%	39	37,5%		
<b>Comorbilidad cardiológica</b>	16	3,7%	9	8,7%	0,041	2,45(1,05-5,70)
<b>Comorbilidad respiratoria</b>	23	5,4%	7	6,7%	0,587	1,27(0,53-3,05)
<b>Comorbilidad hepática</b>	12	2,8%	7	6,7%	0,072	2,51(0,96-6,53)
<b>Hipertensión</b>	53	12,4%	18	17,3%	0,182	1,48(0,83-2,66)
<b>Diabetes</b>	14	3,3%	8	7,7%	0,053	2,47(1,00-6,05)
<b>Inhalación</b>	185	43,1%	68	65,4%	<0,001	2,49(1,59-3,90)

ml/Kg/%SCQ: mililitros/ Kilogramo de peso/ %superficie corporal quemada, en los días 0-1-2;

D.T.: Desviación típica

A continuación se realizó un análisis de regresión logística introduciendo las variables que resultaron significativas en el análisis anterior. Los resultados muestran que la edad, la superficie quemada total, la inhalación y la diabetes se asociaron de forma independiente al empeoramiento cardiovascular. (Tabla 5.29).

**Tabla 5.29 Modelo de regresión logística para predecir un  $\Delta$ SOFA cardiovascular  $>1$  entre los días 0-4 en pacientes quemados ajustando por diferentes variables**

	<b>B</b>	<b>EE</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% (OR)</b>	
<b>Edad (años)</b>	0,028	0,006	<0,001	1,03	1,02	1,04
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>	0,026	0,006	<0,001	1,03	1,02	1,04
<b>Inhalación</b>	0,963	0,242	<0,001	2,62	1,63	4,21
<b>Diabetes</b>	0,983	0,487	0,044	2,67	1,03	6,94
<b>Constante</b>	-4,196	0,473	<0,001	0,025		

B: Coeficiente de regresión ; EE: Error Estándar; OR: Odds Ratio ; IC: Intervalo de confianza

Por tanto, el cambio en la disfunción cardiovascular no depende de los fluidos administrados. La diabetes, comorbilidad asociada a vasculopatía, se asocia independientemente al deterioro cardiovascular.

### 5.2.5 DETERMINANTES DE EMPEORAMIENTO DE LA FUNCION RESPIRATORIA

Hemos visto que el empeoramiento de la función respiratoria durante la fase de resucitación se asocia a la mortalidad. Por tanto, a continuación estudiamos los determinantes del cambio en la disfunción pulmonar entre el día 0 y el día 4.

Se definió empeoramiento de la función respiratoria como un delta SOFA respiratorio  $>1$  teniendo en cuenta que el porcentaje de mortalidad para pacientes con delta SOFA respiratorio = 0 ó 1 es similar (Figura 5.12).

Se realizó un análisis univariante (Tabla 5.30) que muestra que los pacientes con peor evolución en el score respiratorio tenían mayor edad, mayor superficie quemada total y profunda y mayor porcentaje de inhalación. En relación a los antecedentes había mayor porcentaje de hipertensos y no se encontraron diferencias al analizar otras comorbilidades.

Razonamos igualmente que la fluidoterapia es una variable de interés en el análisis, potencialmente modificable, que pudiese tener un papel en el fallo de órganos post-quemadura. La administración de una cantidad excesiva de líquidos durante la resucitación puede dar lugar a la formación de mayor edema y dificultar la oxigenación tisular. Esto es particularmente importante en el pulmón. El edema pulmonar no es un hallazgo infrecuente y ocurre más a menudo después que durante la fase de resucitación con fluidos. Por eso, hemos incluido esta variable como potencialmente explicativa del deterioro respiratorio.

Sin embargo, los resultados muestran que los pacientes con peor delta respiratorio habían recibido igual volumen de líquidos durante la resucitación en los días 0-1-2 que el otro grupo.

**Tabla 5.30 Comparación de las características demográficas, de comorbilidad y de la lesión entre los pacientes con delta SOFA respiratorio  $\leq 1$  y  $>1$**

	Delta SOFA respiratorio				P	OR (95% IC)
	0 ó 1 (n=379)		2, 3 ó 4 (n=153)			
	Media (D.T.)	Mediana	Media (D.T.)	Mediana		
Edad (años)	44,09(20,65)	40,00	50,97(18,92)	50,00	<0,001	
Superficie corporal quemada (%)	29,39(19,74)	25,00	33,65(20,99)	30,00	0,027	
Superficie quemada profunda (%)	15,49(17,31)	10,00	18,80(16,57)	15,00	0,004	
Líquidos (ml/kg/%SCQ)(*)	19,98(36,52)	12,35	17,57(20,55)	12,87	0,640	
	n	%	n	%	P	OR (95% IC)
<b>Sexo</b>					0,678	1,09(0,73-1,63)
Hombres	267	70,4%	105	68,6%		
Mujeres	112	29,6%	48	31,4%		
<b>Comorbilidad cardiológica</b>	16	4,2%	9	5,9%	0,413	1,42(0,61-3,82)
<b>Comorbilidad respiratoria</b>	20	5,3%	10	6,5%	0,569	1,26(0,57-2,75)
<b>Comorbilidad hepática</b>	11	2,9%	8	5,2%	0,191	1,85(0,73-4,68)
<b>Hipertensión</b>	43	11,3%	28	18,3%	0,033	1,75(1,04-2,94)
<b>Diabetes</b>	14	3,7%	8	5,2%	0,421	1,44(0,59-3,50)
<b>Inhalación</b>	156	41,2%	96	62,7%	<0,001	2,40(1,64-3,54)

D.T.: Desviación típica; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

(\*)ml/Kg/%SCQ: mililitros/ Kilogramo de peso/ %superficie corporal quemada, en los días 0-1-2;

A continuación se realizó un análisis de regresión logística introduciendo las variables que resultaron significativas en el análisis anterior. Los resultados muestran que la edad, la superficie quemada total y la inhalación se asociaron de forma independiente al empeoramiento respiratorio en el modelo final (Tabla 5.31).

**Tabla 5.31 Modelo de regresión logística para predecir un  $\Delta$ SOFA respiratorio  $>1$  entre los días 0-4 en pacientes quemados ajustando por diferentes variables**

	<b>B</b>	<b>EE</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95,0% (OR)</b>	
<b>Edad (años)</b>	0,023	0,005	<0,001	1,02	1,01	1,03
<b>Superficie corporal quemada (%)</b>	0,014	0,005	0,006	1,01	1,00	1,02
<b>Inhalación</b>	0,938	0,205	<0,001	2,55	1,71	3,82
<b>Constante</b>	-2,914	0,375	<0,001	0,05		

B: Coeficiente de regresión; EE: Error Estándar; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

El análisis indica que la edad, la extensión de la quemadura y la inhalación se asocian de forma independiente con la disfunción respiratoria entre el día 0 y el día 4. Los líquidos administrados durante la fase de resucitación no se asocian con cambios en el delta SOFA respiratorio.

## **6 DISCUSIÓN**



Este estudio confirma y expande el conocimiento sobre variables asociadas a la mortalidad en pacientes quemados. Describimos la relativa contribución de variables demográficas y de lesión a la mortalidad, así como la relación no-lineal entre la superficie quemada total y profunda y la supervivencia. Los resultados muestran que, teniendo en cuenta factores de riesgo convencionales, la necesidad de ventilación mecánica precoz se asocia a la mortalidad. Tras ajustar por esta variable, no encontramos una relación independiente entre daño por inhalación y mortalidad. El modelo de predicción de mortalidad desarrollado muestra un poder discriminativo similar o superior a los publicados.

Además, en un grupo de pacientes quemados con estancia superior a 72 horas, la disfunción de órganos al ingreso y los cambios durante la resucitación también se asocian independientemente a la mortalidad. Nuestros resultados validan el SOFA como un score que permite cuantificar la disfunción de órganos en este grupo de pacientes.

## **6.1 VARIABLES PREDICTORAS DE MORTALIDAD**

### **6.1.1 Efecto de la edad**

La edad es una variable que se mantiene significativa en la mayoría de los estudios con pacientes quemados<sup>7-9,33,74,75</sup>. En nuestro trabajo, esto se vio en el análisis univariante y se corroboró en el análisis multivariante. Cuando visualizamos la relación existente entre edad y mortalidad a través de los modelos GAM, los resultados muestran un incremento progresivo del riesgo de muerte con la edad. De acuerdo con esto, la edad se categorizó en grupos con valores similares de OR, mostrando en el modelo final un OR de 2,67 para pacientes entre 40 y 59 años, y de 10,58 en el grupo de 60 a 79 años.

La definición de vejez en la literatura de los pacientes con quemadura ha sido variable. Algunos estudios de Saffle y Larson han incluido pacientes de hasta 45 años de edad<sup>76</sup>; Tejerina analiza la mortalidad de un grupo de edad mayor de 60 años<sup>77</sup>; Lionelli selecciona a partir de 75 años<sup>78</sup>. La disminución en la percepción, la lentitud de reacción, la reducida movilidad, los estados de postración, pueden llevar a un descenso en la habilidad de los mayores para identificar situaciones de riesgo y reaccionar<sup>7,79,80</sup>. Esto puede explicar mayor extensión de la lesión y quemaduras más profundas, aunque nosotros no hemos documentado mayor inhalación. Un 47% de los pacientes que Lionelli revisó murieron como resultado de sus quemaduras. Covington encontró que el 60% de los mayores de 75 años murieron<sup>81</sup>. Zawacki, en 1970 mostró una mortalidad entre el 70-80% para >75 años con un 25% superficie quemada<sup>33</sup>, similar a Lionelli en ese momento.

Erny publicó que la mortalidad en la vejez variaba en relación con la condición premórbida. Otros autores han apuntado al papel de la comorbilidad en el pronóstico<sup>30,82</sup>.

Esto enfatiza la necesidad de focalizar estudios en el cuidado de los más mayores. Los resultados muestran que pequeñas quemaduras en adultos no son letales excepto en la vejez. Debe destacarse que, en nuestra serie, la tasa de mortalidad global fue de 40,4% para edades  $\geq 70$  años, con una media de superficie quemada de 22,9%. Asimismo, según el modelo predictivo desarrollado, un varón de 75 años con 55% de la superficie corporal quemada de tercer grado, tiene un 58,3% de probabilidades de morir, lo que da a estos pacientes una real probabilidad de supervivencia con esta magnitud de lesión, en relación a tasas de mortalidad históricas.

### 6.1.2 Efecto del sexo

La influencia del sexo en la mortalidad no está clara. Uno puede esperar que a muy pequeña o muy amplia extensión de superficie quemada la variable mortalidad no sea suficientemente sensible para reflejar la influencia del sexo<sup>83</sup>. La literatura de los últimos 20 años reporta que los hombres tienen mayor supervivencia a la lesión térmica<sup>28,29,84</sup>. Sin embargo, el riesgo de mortalidad asociado al sexo femenino varía en distintos estudios: Muller et al.<sup>85</sup> reportaron un riesgo relativo de 1,82. Vico<sup>86</sup> encuentra asociación del sexo con la mortalidad en el análisis univariante, pero en el análisis multivariante el sexo no tiene valor predictivo. El sexo forma parte del modelo de predicción reportado por Tobiasen<sup>27</sup> y también en el reportado por O'Keefe<sup>9</sup> en el que la asociación entre sexo femenino y mortalidad fue aparente en pacientes entre 30 y 59 años. George et al.<sup>29</sup> estudian una serie de 6200 pacientes con quemadura e identifican una asociación entre sexo femenino y mortalidad en edad entre 20 y 34 años. Cumming et al. mostraron, por otra parte, que las mujeres tenían menor incidencia de disfunción multiorgánica y sepsis tras las quemaduras<sup>87</sup>.

La investigación experimental presenta evidencia inconsistente. Estudios de Schwacha et al.<sup>88</sup> y Moss et al.<sup>89</sup> han mostrado patrones similares de disfunción inmune tras una quemadura del 25% de superficie quemada, sugiriendo que la disfunción inmune es independiente de la influencia del sexo. En contraste, Gregory et al.<sup>90</sup> encontraron diferencias de sexo con lesiones del 15% superficie quemada. Diferencias en el diseño de los estudios pueden explicar en parte la incongruencia de los resultados.

Nuestros resultados sugieren que puede haber diferencias de sexo en la mortalidad de pacientes quemados independientemente de otras variables de riesgo.

La identificación de diferencias de sexo en el pronóstico puede ayudar a refinar la habilidad para predecir la mortalidad en grandes grupos de pacientes; esto sería especialmente importante a tener en cuenta en el diseño y puesta en marcha de ensayos clínicos examinando el proceso de la enfermedad con conocimiento o sospecha de diferencias de sexo en la incidencia o en el desenlace.

### **6.1.3 Efecto de la extensión y profundidad de la quemadura**

El hecho de que la extensión de la quemadura influye en el pronóstico fue reconocido por Holmes en 1860<sup>91</sup>. El primer burn score se desarrolló en 1902 por Wiedenfeld en Alemania que correlacionó la superficie quemada total y la edad con la mortalidad. Estudios posteriores confirmaron que el porcentaje de quemadura era un determinante clave en la respuesta fisiopatológica<sup>7,79,92</sup>.

Sin embargo, la aportación de la profundidad de la quemadura en la predicción del pronóstico difiere en distintos estudios. Schwarz<sup>93</sup> en 1956 estimó la contribución de la profundidad de la quemadura a la mortalidad. El Burn Index (BI) y Pronostic Burn Index (PBI) son mediciones basadas en el tamaño y profundidad de las quemaduras y su incremento se correlacionaba con la mortalidad, aunque la información que proporcionan a día de hoy es menos fiable<sup>94</sup>. Otros autores han enfatizado la influencia del grado de lesión en el pronóstico<sup>27,32,95-97</sup>. La extensión de quemadura profunda forma parte de la ecuación que estima la probabilidad de muerte reportada por O'Keefe<sup>9</sup> y también en la reportada por Zawacki<sup>33</sup>. Griffe<sup>98</sup> estudia factores predictivos de mortalidad en 1929 pacientes y el peso pronóstico del área profunda es mayor que el área total. Sin embargo, otros autores no la han considerado en su modelo<sup>79,85,99</sup>. Vico et al<sup>86</sup> no incluyen el área quemada profunda por la dificultad en la estimación clínica de la profundidad en el examen inicial y por la

posible profundización de las áreas quemadas con el tiempo. Germann et al<sup>100</sup> publicaron un análisis de regresión logística que identificó la superficie quemada profunda como una variable de menor peso. En el estudio de Ryan, la profundidad de la quemadura, estimada por la necesidad de escarotomía, no contribuyó significativamente a la mortalidad<sup>8</sup>. Para Wong<sup>101</sup> no resulta significativa en el modelo final de mortalidad aunque sí predice el tiempo de estancia.

Incrementos en la SCQ total y la profunda predicen incrementos de mortalidad en nuestra serie, siguiendo una distribución bifásica con un *plateau* entre el 40%-60% de extensión para ambas variables. En pacientes con extensiones de quemadura profunda superiores al 60%, la probabilidad de fallecer duplica la probabilidad de supervivencia. Pocos scores<sup>96,98</sup> categorizan la extensión de quemadura profunda. Este estudio enfatiza el grado en el que el porcentaje de quemadura profunda contribuye a la mortalidad.

#### **6.1.4 Efecto de la inhalación**

El término “*daño por inhalación*” describe la aspiración de gas caliente y productos tóxicos de combustión incompleta. La fisiopatología incluye grados variables de edema en la vía aérea por acción térmica directa, broncoespasmo por irritantes aerosolizados, oclusión de vía aérea pequeña e inundación alveolar por disrupción epitelial. Las consecuencias clínicas son obstrucción de la vía aérea y broncoespasmo, generalmente de inicio en las primeras 24 horas, y shunt intrapulmonar con disminución de la compliance e infección pulmonar que generalmente se desarrollan a lo largo de los días siguientes.

Nuestros datos muestran una relativa alta incidencia de lesión por inhalación (41,1%) comparado con los datos de otros revisores<sup>7,79,84,92,102</sup>. Una explicación puede ser las diferencias en la definición entre diferentes autores<sup>79</sup>. El daño por inhalación no ha sido

definido<sup>85,94,102,103</sup> o considerado<sup>104,105</sup> en algunos estudios, y ha sido diagnosticado como “basado en la historia<sup>7</sup> y hallazgos fibrobroncoscópicos”<sup>8,14,79,92,95,96,106-108</sup>. Signos de inflamación en la vía aérea baja son considerados solamente como uno de los posibles criterios diagnósticos entre otros tales como flegón en un espacio cerrado, hollín en la orofaringe o edema de vía aérea alta<sup>99,109</sup>, dolor de garganta, tos productiva o hipoxemia<sup>9,96,109</sup>, o hallazgo de edema difuso en la radiografía de tórax<sup>9</sup>. La vía aérea inflamada amplifica la respuesta inflamatoria a la quemadura cutánea e incrementa la morbilidad y mortalidad tras la lesión. La inhalación que afecta solamente a la vía aérea alta causando edema local no está asociada con cambios fisiopatológicos con implicaciones en la función de órganos. Por tanto, nosotros solamente consideramos para el diagnóstico de daño por inhalación la evidencia de inflamación de vía aérea baja documentada por fibroscopia o la presencia de hollín en secreciones traqueales. En el estudio de Brusselaers<sup>110</sup> únicamente el daño por inhalación que precisó soporte ventilatorio fue considerado como tal. Thompson et al.<sup>111</sup> requirieron soporte ventilatorio durante 7 días o más en su serie. Wolf<sup>75</sup> incluye, en una serie pediátrica, pacientes con evidencia broncoscópica de lesión en la vía aérea con requerimiento de ventilación mecánica durante >72 horas con una  $PaO_2/FiO_2 < 300$ . Shirani<sup>25</sup> incluyó pacientes con un estudio de Xenon<sup>133</sup> anormal independientemente de los hallazgos broncoscópicos. Saffle et al.<sup>84</sup> reportaron conclusiones extraídas de un registro de quemados en el que participaron 28 instituciones sin un consenso previo de definición.

Por otro lado, la incidencia de inhalación también depende de la incidencia de mecanismo por llama y se relaciona con la extensión de la quemadura<sup>79,112</sup>. En nuestra serie la lesión por llama ocurrió en un 87,1% de los pacientes y la media de superficie

quemada fue relativamente alta (28,02%) así que la incidencia de lesión por inhalación puede ser mayor que la publicada.

Los pacientes con daño por inhalación tienen una mortalidad próxima al 30% en esta revisión. Nuestros resultados muestran que el 71,1% de los pacientes que murieron tenían lesión por inhalación; sin embargo, 38,2% de los supervivientes también tenían lesión por inhalación. Por tanto, la lesión por inhalación sola, no es un fuerte predictor de mortalidad en esta serie. Una conclusión similar fue reportada por otros autores<sup>7,75,95</sup>. Esto puede ser por las mejoras en el manejo clínico actual del síndrome de inhalación<sup>24</sup> o que la tasa de mortalidad por la extensión de la quemadura es alta y el efecto de la inhalación identificado en extensiones de quemadura menores está enmascarado por el pronóstico sombrío de los grandes quemados<sup>7</sup>. En este sentido, cuando la supervivencia de los pacientes con quemadura extensa mejore en el futuro, su pronóstico será significativamente diferente con y sin lesión por inhalación<sup>102</sup>.

El problema del daño por inhalación como predictor del desenlace clínico es su mala definición. Ningún hallazgo físico o de la historia clínica es suficientemente sensible o específico para el diagnóstico definitivo<sup>16,22,109</sup>. Procedimientos tales como la broncoscopia y, ocasionalmente, el Xenon<sup>133</sup> son usados para el diagnóstico de inhalación subglótica. Aunque precisos, estas herramientas no estratifican la severidad del daño pulmonar<sup>14,112</sup>, lo que permitiría mayor refinamiento en la estimación del riesgo.

El tremendo rango en la severidad de la lesión por inhalación excede la variabilidad biológica vista en modelos experimentales<sup>13,113,114</sup> de inhalación de humo, pero sus datos pueden ayudar a entender los mecanismos inflamatorios básicos y desenmarañar el complejo sinergismo entre lesión por quemadura y lesión por inhalación<sup>12</sup>.

Por tanto, en la actualidad no hay una definición de inhalación universalmente aceptada y, hasta el momento, no disponemos de un test que determine con precisión la severidad del daño por inhalación.

#### **6.1.5 Efecto de la ventilación mecánica precoz**

Nosotros añadimos el requerimiento de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de la quemadura como otra variable independiente. El razonamiento es que esta variable podría tener en cuenta la influencia perjudicial en el pronóstico del daño severo por inhalación y el requerimiento de ventilación mecánica por otras indicaciones.

Describimos por primera vez que, además de las variables comúnmente aceptadas como predictoras de mortalidad en pacientes quemados, la necesidad de ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de la lesión predice de forma independiente la mortalidad. Considerando la ventilación mecánica precoz por cualquier causa, el efecto independiente de la inhalación desapareció. La posible explicación a esto es que el daño pulmonar por inhalación de humo es una entidad con un amplio rango de expresividad clínica que en sus manifestaciones más leves no precisa soporte ventilatorio y en los cuadros más severos sería captada por la necesidad de ventilación mecánica. Por tanto, esta variable consideraría la gravedad del daño severo por inhalación y de pacientes sin inhalación que presenten otros determinantes clínicos para este soporte.

#### **6.1.6 Modelo predictivo de mortalidad**

La literatura científica describe un amplio número de estudios cuyo objetivo es la predicción de mortalidad en pacientes quemados. El BI (Burn Index) es muy fácil de usar pero evalúa solamente la severidad de las quemaduras; el PBI (Prognostic Burn Index) está



calculado con el BI más la edad, pero es impreciso particularmente en pacientes de edad avanzada o con severa enfermedad de base<sup>94</sup>. Ryan et al.<sup>8</sup> analizaron la mortalidad de 1665 pacientes. Desarrollaron un método de predicción de riesgo de muerte basado en tres criterios evaluables al ingreso: edad mayor de 60 años, superficie corporal quemada >40% y presencia de inhalación. El modelo da solamente 4 estratos de riesgo: 0,3% si ningún factor de riesgo está presente, 3% para uno, 33% para dos y 90% si los tres factores estaban presentes. Las características de su serie contribuyeron a reducir el poder de la edad y el tamaño de la quemadura en el análisis de regresión logística<sup>115</sup>. El modelo de Smith et al.<sup>7</sup> cuenta con las mismas variables y proporciona una estimación individual de la probabilidad de muerte dentro de un rango continuo. O'Keefe et al.<sup>9</sup> estudiaron 4927 pacientes con una mortalidad del 5,3%. Aunque los factores de riesgo de mortalidad son similares a los estudios previos, encontraron que el género es un importante determinante además de la edad, la inhalación y la extensión de la quemadura. El riesgo de muerte fue aproximadamente dos veces más alto en mujeres entre 30 y 59 años comparado con hombres de la misma edad.

Nosotros desarrollamos un modelo de predicción en una serie de 851 pacientes quemados que tiene en cuenta el sexo femenino, la edad, la superficie corporal quemada, la superficie quemada profunda y la necesidad de ventilación mecánica precoz como importantes determinantes de mortalidad. Interesantemente, considerando la necesidad de ventilación mecánica precoz, la inhalación no se asoció de forma independiente a la mortalidad. La inclusión de esta variable es novedosa entre los modelos de predicción publicados en la literatura de pacientes quemados y tendría en cuenta la gravedad de los pacientes que requieren este soporte ya sea por síndrome de inhalación severo u otra circunstancia clínica que requiera ventilación mecánica precoz. La inclusión de esta

variable aporta sencillez al modelo frente a la indefinición actual del síndrome de inhalación y la carencia de herramientas diagnósticas que permitan estratificar su severidad y predecir con exactitud su curso clínico.

Para valorar la capacidad discriminativa del modelo ajustado, se utilizaron curvas ROC con los datos del set de validación presentando un área bajo la curva de 0,944 (IC 95%: 0,909-0,979), mejorando significativamente la capacidad predictiva a partir de la edad, superficie corporal quemada y superficie corporal quemada profunda (Figura 5.8, Tabla 5.9).

A partir del modelo obtenido identificamos tres grupos de pacientes cuya probabilidad de fallecimiento es  $<30\%$ , entre  $30\%-70\%$  y  $>70\%$  y se comprobó que el grado de acuerdo entre la predicción y la tasa de mortalidad es adecuado para cada uno de los grupos tanto en el set de validación como en el de derivación (Tabla 5.10). La validez de este modelo para su aplicación a enfermos quemados de otras Unidades debería ser testada.

Nosotros comparamos la capacidad para predecir mortalidad del modelo de regresión logística desarrollado en el trabajo con las ecuaciones predictivas de Smith et al., Ryan et al. y O'Keefe et al., con los datos del set de validación (Figura 5.9, Tabla 5.11). El área bajo la curva resultó significativamente mayor a la alcanzada por las ecuaciones predictivas de Smith y Ryan y similar a la de O'Keefe.

Por tanto, el modelo predictivo construido en este trabajo permite una estimación individual de la probabilidad de muerte, está basado en un set limitado de factores fácilmente evaluables, con buen poder discriminativo para predecir mortalidad, tal como muestra la curva ROC, comparable<sup>9</sup> o incluso mejor<sup>7,8</sup> que otros modelos previamente publicados.

Las ecuaciones de predicción de mortalidad son claramente necesarias pero deben ser utilizadas apropiadamente. Ninguna fórmula puede predecir la supervivencia infaliblemente \_y ninguna podría, aunque las tasas de mortalidad fueran estáticas\_, porque haciéndolo limitaría el progreso en el cuidado, el cual requiere un compromiso de salvar vidas de grupos de pacientes que no sobrevivían antes. Nosotros creemos que evaluar con precisión el efecto de estos factores de riesgo permite establecer pronósticos; evaluar el impacto de nuevos tratamientos y otros factores con incidencia en la mortalidad tras el trauma térmico; establecer comparaciones entre distintas Unidades especializadas; contribuir a standarizar la práctica clínica y a la randomización adecuada para ensayos clínicos en estos pacientes <sup>46</sup>.

## **6.2 EFECTO DE LA DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS AL INGRESO Y SU EVOLUCIÓN DURANTE LA RESUCITACIÓN**

### **6.2.1 Efecto de la disfunción al ingreso**

La disfunción de órganos al ingreso valorada con el SOFA se asocia independientemente a la mortalidad tras ajustar por variables convencionales. La disfunción de órganos inmediata al trauma probablemente traduce un conjunto de fenómenos biológicos genéticos e inmunes, la capacidad cardiovascular para responder al trauma, la presencia de comorbilidades y la intervención previa al ingreso. Esto apunta a que los esfuerzos dirigidos a un manejo óptimo prehospitalario pueden tener interés pronóstico. Todos los scores de órganos individuales fueron más altos en los fallecidos que en los vivos con una clara correlación entre incremento del score y la mortalidad. Para scores de órgano individuales el mejor poder discriminativo se vio en el cardiovascular.

El SOFA día 0 refleja el grado de disfunción ya presenta al ingreso y puede ser útil para estratificar pacientes y para su inclusión en ensayos clínicos.

### **6.2.2 Efecto de los cambios en la función de órganos desde el día 0 al día 4**

La evaluación diaria del SOFA permite capturar la máxima disfunción de órganos post-trauma (SOFA máximo) que presentaron los pacientes estimando mejor el impacto del insulto sufrido<sup>116</sup>.

La literatura muestra, en series de pacientes críticos, que los cambios en la función de órganos a lo largo del tiempo se relacionan con la supervivencia<sup>116,117</sup>. En un estudio de Ferreira et al.<sup>118</sup>, incrementos en el SOFA en las primeras 48 horas de ingreso en UCI se asoció a alta tasa de mortalidad independientemente del score de ingreso. En otro estudio, Levy et al.<sup>119</sup> mostraron que aunque la disfunción de órganos inicial tiene impacto en la supervivencia, la evaluación dinámica de la disfunción de órganos fue superior en la predicción de mortalidad a los 28 días.

En nuestra serie, el deterioro máximo en la disfunción de órganos durante la resucitación hasta el día 4 post-trauma respecto al ingreso (delta SOFA) mostró una buena correlación con la supervivencia. En un análisis multivariante su efecto fue significativo después de controlar por variables demográficas, de lesión, enfermedades previas y el score del paciente al ingreso. La habilidad para distinguir entre supervivientes y no supervivientes fue similar a la del SOFA día 0.

Nuestros resultados muestran que la disfunción de órganos durante la resucitación no progresa invariablemente a fracaso multiorgánico tras la resucitación. Sin embargo, el grado de deterioro en la disfunción de órganos durante los días inmediatos al trauma tiene impacto en la supervivencia en pacientes quemados. El hecho de que sea un buen indicador

pronóstico sugiere que estrategias dirigidas a la prevención o control de la disfunción de órganos tendrán un impacto significativo en la supervivencia, independientemente de la lesión, la edad y la gravedad al ingreso. Los cambios celulares y fisiológicos que ocurren inmediatamente tras una lesión térmica no son solamente importantes para la supervivencia inicial de los pacientes, también actúan como triggers en los mecanismos de respuesta inflamatoria. Ya que el FMO es, a un nivel más básico, una enfermedad celular mediada por moléculas proteicas y lipídicas, los intentos por entender y eventualmente tratar este complejo síndrome deben incluir no sólo terapia de órganos sino que debe extenderse a nivel molecular y celular <sup>120</sup>.

Ha sido publicado que la mortalidad debido al síndrome de disfunción multiorgánica depende del número de fallos de órganos; de la severidad de la disfunción; del tipo de órganos que fallen y de la duración. Nosotros identificamos en un análisis multivariante la importancia de cada componente individual del delta SOFA 0-4 en la contribución a un desenlace fatal. Los resultados muestran que el deterioro respiratorio (OR =2,07) y cardiovascular (OR =1,45) se asocian a la mortalidad en el modelo final. Esta asociación no se demostró para el resto de componentes del delta SOFA 0-4 evaluados.

Cumming<sup>69</sup> encontró que el sistema más afectado es el respiratorio y el menos frecuente el hepático. Sin embargo, en su serie de 85 pacientes, el fallo severo de órganos no se asoció con la mortalidad cuando se ajustó por edad y porcentaje total de superficie quemada.

### 6.3 DETERMINANTES DEL DETERIORO CARDIOVASCULAR

Se definió deterioro de la función cardiovascular como un delta SOFA cardiovascular  $>1$  teniendo en cuenta que el porcentaje de mortalidad para pacientes con delta SOFA cardiovascular = 0 ó 1 es similar (Figura 5.12).

Nuestro análisis ha mostrado de forma pionera que el empeoramiento cardiovascular en los días inmediatos al trauma térmico se asocia de forma independiente a la mortalidad (OR=1,46). El hecho de que sea un buen indicador pronóstico sugiere que estrategias dirigidas a su prevención y manejo tendrán un impacto significativo en la supervivencia, independientemente de la lesión, la edad y la gravedad al ingreso.

En los pacientes quemados las causas fundamentales de la incapacidad para proveer a los tejidos de oxígeno necesario son dos: el shock inicial oligohémico y más tardíamente el shock séptico.

Se sabe que el shock por quemadura es un proceso complejo de disfunción cardiovascular que no es completamente reparado con la resucitación. La lesión térmica extensa produce shock hipovolémico y trauma tisular que dan lugar a la formación y liberación de mediadores locales y sistémicos<sup>121-123</sup>. El shock por quemadura resulta de la interacción de hipovolemia y mediadores de inflamación con efectos en la microcirculación, la función cardíaca y pulmonar. Subsecuentemente el shock por quemadura continúa como un estado fisiopatológico incluso aunque la hipovolemia esté corregida. Incrementos en las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares y depresión miocárdica ocurren a pesar de adecuada precarga y soporte de volumen<sup>122,124</sup>. La depresión miocárdica asociada a la quemadura extensa ha sido demostrada por diversos autores<sup>74,125,126</sup> con un rol importante en la respuesta post quemadura y su modulación podría mejorar el pronóstico clínico<sup>127</sup>. Tales disfunciones cardiovasculares pueden incluso

exacerbar la respuesta inflamatoria en un círculo vicioso de disfunción de órganos. Sin embargo, estudios de resucitación y función cardíaca enfatizan la importancia de la terapia de fluidos adecuada y precoz.

El objetivo del soporte hemodinámico es la adecuada perfusión tisular para normalizar el transporte de oxígeno a la demanda de los tejidos. La presión arterial media se mantiene durante las fases iniciales del shock gracias al efecto vasoconstrictor derivado de la liberación masiva de vasopresores endógenos y es, por tanto, un parámetro poco útil para la monitorización. En pacientes sin enfermedad cardíaca preexistente ni consumo de fármacos que puedan inhibir la respuesta, la frecuencia cardíaca es un parámetro que permite evaluar la reanimación. Parámetros analíticos como el déficit de bases o el ácido láctico se han utilizado también para identificar pacientes con hipoperfusión oculta<sup>128,129</sup>. Sin embargo, no existen datos que permitan decidir cuales son los objetivos terapéuticos desde el punto de vista hemodinámico. El uso de parámetros sensibles a la precarga no ha mejorado el pronóstico en pacientes quemados<sup>130</sup> cuando se compara con la resucitación estándar. Un 22,7% de esta muestra de pacientes se trataron con vasopresores entre el día 0 y el día 4, sin embargo, la reposición de líquidos guiada por diuresis es la terapia principal y no hay estudios que permitan concluir cual es el papel de la noradrenalina y de la asociación de aminas en el tratamiento del shock inicial del quemado.

La gran incógnita sin resolver es porqué el cuadro clínico del trauma térmico en algunos pacientes progresa hacia la disfunción de órganos a pesar de que hasta donde es posible asegurarlo, la estrategia de resucitación ha sido óptima.

En nuestro análisis, los pacientes que deterioraron la hemodinámica eran mayores, tenían lesión más extensa, mayor porcentaje de síndrome de inhalación y no habían recibido menos aporte de líquidos durante la resucitación que los pacientes sin deterioro

cardiovascular. Esto último sugiere que aún sin evidencia de un manejo diferente entre los grupos, los pacientes con empeoramiento cardiovascular podían haber precisado mayor aporte de volumen, o bien que, no tratándose de hipovolemia, se explique por un componente circulatorio inflamatorio. La disfunción de órganos puede estar determinada por la presencia de enfermedades preexistentes (reserva fisiológica). Nuestros datos muestran que el antecedente de Diabetes Mellitus es un factor de riesgo independiente para el deterioro cardiovascular post-quemadura. No fueron determinantes la enfermedad cardiológica previa ni la HTA. Otros autores demostraron que la diabetes tiene un efecto negativo en el curso clínico del paciente<sup>30,131</sup>. Apesos<sup>132</sup> encontró que la diabetes, la hipertensión y la comorbilidad cardíaca previa se correlacionaron con alta tasa de complicaciones post-quemadura.

#### **6.4 DETERMINANTES DEL DETERIORO RESPIRATORIO**

Presentar deterioro respiratorio en los días inmediatos a la quemadura tuvo una contribución relativamente importante a la mortalidad. Un 28,7% de los pacientes tenían delta SOFA 0-4 respiratorio  $\geq 1$  punto y la mortalidad posterior fue 2.51 veces mayor.

Este estudio demuestra que el deterioro respiratorio post-trauma se incrementa con la edad, la extensión de la quemadura y en pacientes que sufrieron inhalación.

Nosotros estábamos particularmente interesados en ver el rol de la enfermedad pulmonar previa en la disfunción respiratoria tras el trauma y no hemos encontrado asociación alguna.

Un 62,7% de los pacientes con delta SOFA 0-4 respiratorio  $\geq 1$  punto tenían inhalación. La presencia de daño por inhalación está asociado con mayor incidencia de deterioro respiratorio (OR=2,55). Estos datos están en armonía con datos publicados que



sugieren que el daño por inhalación es una causa importante de fallo respiratorio<sup>133,134</sup>. Sin embargo, y en ausencia de daño por inhalación, otros mecanismos fueron responsables de esta complicación que sigue a la lesión térmica. Hollingsed et al.<sup>135</sup> encontraron un 73% de incidencia de fallo respiratorio en pacientes con inhalación y solamente el 5% de pacientes sin inhalación desarrollaron fallo respiratorio.

Los pacientes con delta SOFA 0-4 respiratorio  $\geq 1$  punto tenían lesiones más extensas, confirmando que el porcentaje de quemadura es un predictor importante de deterioro respiratorio tras el trauma. Por otra parte, habían recibido la misma cuantía de líquidos de resucitación que los pacientes sin fallo pulmonar, lo que sugiere que el mecanismo implicado no es el edema hidrostático sino la hiperpermeabilidad<sup>136</sup>. Probablemente la lesión tisular, el daño por inhalación, los mediadores inflamatorios y la susceptibilidad a sus efectos jueguen un papel determinante y sinérgico en el fallo respiratorio post-quemadura. El período ventana<sup>137</sup> previo al empeoramiento de la función pulmonar podría ser útil para desarrollar una estrategia que previniese el todavía inevitable deterioro tras la lesión severa.

## **6.5 OTROS COMPONENTES DEL SOFA**

La plaquetopenia transitoria que ocurre entre el segundo y cuarto día de la lesión es un hallazgo reconocido por los clínicos que asisten a pacientes quemados críticos. Examinamos el valor pronóstico del descenso plaquetario debido a la lesión térmica y no hemos encontrado asociación independiente con la mortalidad. Nosotros únicamente estudiamos el evento de consumo de plaquetas durante la resucitación hasta el día 4 post quemadura y no parámetros como tiempos de coagulación, productos de degradación de fibrinógeno, niveles de antitrombina III y niveles de fibrinógeno, variables de laboratorio

que identifican una entidad de mal pronóstico como la coagulación intravascular diseminada<sup>138,139</sup>.

En esta serie sólo el 3,8% de los pacientes presentaron fallo renal en algún momento de los días post-trauma analizados. La insuficiencia renal aguda, aunque menos frecuente en la actualidad, tiene una tasa de mortalidad en quemados muy alta. Holm encontró que un 31% de los pacientes con SCQ>10% presentó fracaso renal en los primeros 5 días tras la quemadura<sup>140</sup>. En los días inmediatos al trauma el problema principal es la hipoperfusión en la circulación renal por lo que resulta básico una adecuada reposición de las pérdidas de plasma y electrolíticas<sup>141</sup>.

El fallo hepático medido por niveles de bilirrubina tuvo una incidencia de 7,7% en los días post-trauma. Se sabe que el hígado juega un papel crucial tras el trauma térmico<sup>142-144</sup>. La síntesis de proteínas hepáticas, proteínas de fase aguda, citoquinas y otros mediadores hace que sea determinante para la supervivencia. No hay tratamiento efectivo para la disfunción hepática.

Por otra parte, nuestros datos están en armonía con trabajos recientes<sup>30,143,144</sup> que documentan que la enfermedad hepática previa incrementa sustancialmente el riesgo de mortalidad tras la lesión térmica, después de ajustar por otras variables de riesgo.

## 6.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio, aún cuando se ha llevado a cabo con las máximas garantías metodológicas en cuanto a la selección de la muestra, la separación de los sets de derivación y validación, la selección y categorización de las variables, etc., posee algunas limitaciones (sesgos) que señalamos a continuación:

*-Sesgos de selección:*

El ámbito de nuestro estudio es un solo centro. Es posible que la muestra estudiada no sea representativa de otros pacientes. El hecho de que el modelo proceda de la misma población en la que se valida puede explicar en parte su buen comportamiento y esto va a favor de la validez interna del instrumento. Sin embargo, es necesario realizar estudios multicéntricos, con el objetivo de garantizar la validez externa -la generalizabilidad- de los resultados aquí expuestos.

Los criterios de exclusión, al excluir pacientes cuya estancia en la UCI fue inferior a 72 horas, pueden considerarse una limitación del estudio. En efecto, este criterio de exclusión determina la pérdida de enfermos con una mortalidad precoz, en los que resulta de gran interés la predicción de mortalidad, con el objeto de decidir sobre la oportunidad de continuar o limitar el tratamiento intensivo.

A este respecto conviene subrayar que, independientemente de la técnica de modelización, la intención del estudio, tal como se señala en el apartado de objetivos, es demostrar una asociación entre la disfunción de órganos (medida de diferentes formas: al ingreso, y como los cambios entre el ingreso y el día 4) y la mortalidad. No es tanto predecir mejor la mortalidad utilizando sistemas de puntuación de la disfunción de

órganos, como estudiar si existe una asociación entre la medición de la disfunción de órganos y la mortalidad.

*-Sesgos de información:*

El diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo en nuestros pacientes no se hizo en todos los casos por fibrobroncoscopia. En efecto, establecer este diagnóstico de acuerdo con criterios exclusivamente clínicos puede conducir a un diagnóstico erróneo en ciertos casos. Podría, pues, argumentarse, que hubiera sido más apropiado realizar el diagnóstico en todos los casos mediante una prueba que demostrase cambios inflamatorios en la vía aérea inferior.

Sin embargo, otros estudios establecen el diagnóstico de inhalación de humo de acuerdo con criterios como la presencia de edema pulmonar, la necesidad de ventilación mecánica, u otros criterios que bien poca relación tienen con el hecho fisiopatológico central de este diagnóstico: la presencia de inflamación en la vía aérea inferior. Nuestros criterios diagnósticos son, pues, estrictos en comparación con los utilizados en otros estudios.

La utilización del SOFA como sistema de puntuación de la gravedad de la disfunción de los diferentes órganos podría constituir una de las limitaciones del estudio. En efecto, el SOFA no se encuentra validado para enfermos quemados, y puede ser inadecuado para evaluar la disfunción de órganos en estos pacientes.

El SOFA ha sido utilizado ampliamente en enfermos críticos en general, se ha demostrado su capacidad descriptiva del fenómeno entendido como disfunción de órganos, y se ha documentado su asociación con la mortalidad. Se trata de un sistema de evaluar la

función de los órganos en el enfermo crítico que resulta sencillo, reproducible, basado en variables fácilmente reconocibles y disponibles generalmente en todos los enfermos. Ningún estudio previo en el enfermo quemado, a excepción de un estudio que utilizó el MODS, ha analizado la validez en enfermos quemados de sistemas de puntuación previamente validados en el enfermo crítico en general. Por otro lado, existe un solo sistema de puntuación de la disfunción de órganos diseñado especialmente para enfermos quemados, que resulta de una extraordinaria complejidad, y no ha dado lugar a ni una sola publicación tras la descripción original del sistema de puntuación.

El SOFA puede no ser adecuado para valorar la disfunción de órganos en pacientes quemados. Sin embargo, todos nuestros datos, presentados en esta investigación, muestran la utilidad del SOFA para predecir de forma independiente la mortalidad.

*-Sesgos de confusión:*

La asociación encontrada de los diferentes eventos estudiados con las variables incluidas en este estudio podrían modificarse por la presencia de otras covariables no incluidas en este trabajo. Entre dichas variables consideramos el índice de masa corporal, la comorbilidad global del paciente medida de forma exhaustiva mediante scores, o la presencia de infecciones. Es por ello que estudios futuros deben confirmar nuestros hallazgos sobre la relación de la necesidad precoz de ventilación mecánica (y no del diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo) con la mortalidad, sobre la validez del SOFA para medir la disfunción de órganos en estos pacientes, y sobre la asociación entre el SOFA y la mortalidad.

## **7 APORTACIONES MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO**

El presente estudio no sólo confirma y expande el conocimiento sobre la relación entre ciertos factores de riesgo y la mortalidad en pacientes quemados, sino que hace aportaciones pioneras originales sobre la disfunción de órganos (DO) asociada al traumatismo por quemadura, su evolución y su relación con el pronóstico.

Aún cuando es conocido que la edad, la superficie quemada y el diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo se asocian a la mortalidad en pacientes quemados, nuestro estudio hace aportaciones significativas en esta área.

**Primeramente**, el método estadístico utilizado permite describir la relación no lineal de la superficie quemada y la mortalidad. En efecto, la mortalidad aumenta linealmente con la superficie quemada total y profunda para extensiones inferiores al 40% y superiores al 60%, mientras que presenta un *plateau* para extensiones entre el 40% y el 60%. Por otro lado, la relación de la edad con la mortalidad parece ser lineal para todos los rangos de edad. Nuestros datos apoyan asimismo la tesis, no bien documentada previamente en la literatura, de que la superficie quemada profunda se asocia más fuertemente con la mortalidad que la superficie quemada total.

En **segundo** lugar, confirmamos la relación recientemente descrita entre el sexo y la mortalidad. Otros estudios previos no han podido determinar la causa de esta relación.

**Tercero**, el **diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo** se confirma como un factor asociado a la mortalidad. Sin embargo, nuestra aportación original consiste en que la inclusión en el modelo predictivo de otras variables hace que esta asociación pierda su significación estadística. Este fenómeno probablemente refleja un sesgo de información sobre la recogida de la variable inhalación: (i) la dificultad del diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo; (ii) la ausencia de criterios

diagnósticos universalmente aceptados; (iii) la gran amplitud del espectro de gravedad de esta entidad, desde formas que no contribuyen significativamente a la morbimortalidad, hasta formas muy severas asociadas a una elevada mortalidad; (iv) un mejor tratamiento de los enfermos con insuficiencia respiratoria en el contexto de daño de la vía aérea por inhalación de humo, lo cual explicaría que la mortalidad de los pacientes esté más fuertemente vinculada a otros factores de gravedad (edad, extensión de la superficie quemada).

**Cuarto**, la inclusión de la variable “**necesidad precoz de ventilación mecánica**” se asocia de forma independiente con la mortalidad de enfermos quemados. Una vez incluida esta variable en el modelo predictivo de mortalidad, la asociación del diagnóstico de inhalación de humo con la mortalidad pierde su significación estadística. La relevancia de este hallazgo consiste en que la inclusión de este factor de riesgo puede resultar más sencilla que la de la inhalación de humo, que se trata de un diagnóstico difícil y basado en criterios no aceptados universalmente. La explicación plausible de esta asociación es que, posiblemente, el requerimiento de ventilación mecánica capture mejor la gravedad de los pacientes que la inhalación de humo. En efecto, ciertos enfermos con inhalación pueden presentar grados leves de la enfermedad que no se asocian con la necesidad de ventilación mecánica, mientras que otros enfermos presentarán una gran gravedad sin haber sufrido inhalación, requiriendo por otras indicaciones ventilación mecánica. En estos casos, la necesidad de ventilación mecánica -y no el diagnóstico de inhalación- capturará precisamente la gravedad del paciente.

**Quinto**, proponemos un modelo predictivo de mortalidad que calibra y discrimina adecuadamente, mejor que otros modelos previamente publicados. Este modelo permite



estratificar la gravedad de los enfermos, con fines pronósticos, de comparación de intervenciones terapéuticas en un mismo o diferentes centros, comparación del case mix en diferentes centros, standardización de la práctica clínica, randomización en ensayos clínicos, etc.

**Sexto**, nuestro estudio es el primero en utilizar el SOFA en enfermos quemados para predecir mortalidad y validarlo. Estudios previos han valorado la DO como un fenómeno “todo o nada”, evaluando la DO de forma categórica: presencia o ausencia del fallo. Estos estudios, que utilizan definiciones no standardizadas ni validadas en otras poblaciones de enfermos críticos, demuestran, como es predecible, que el fallo de los diferentes órganos se asocia con una mayor mortalidad en pacientes quemados. La **utilización del SOFA** para la evaluación de la DO en enfermos quemados en el presente estudio es un gran avance para valorar de forma objetiva y standardizada la DO en estos pacientes, utilizando un sistema sencillo, fácil de aplicar, reproducible, y que permite cuantificar el grado de DO como un *continuum*.

**Séptimo**, demostramos de forma pionera que **la DO en el momento del ingreso**, valorada con el SOFA, se asocia de forma independiente (es decir, tras ajustar para otras variables que se asocian íntimamente a la mortalidad de estos pacientes, incluyendo la edad, la superficie quemada, el diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo, y el sexo) con la mortalidad.

Este hallazgo resulta de un gran interés, pues significa que, aun considerando variables que determinan con gran precisión la mortalidad, existen otros factores, capturados globalmente mediante la medición del SOFA en el momento del ingreso, que condicionan significativamente la supervivencia. Desconocemos la naturaleza de estos

factores, es decir, la causa íntima por la que enfermos con la misma edad y superficie quemada presentan mortalidades diferentes. Probablemente, la valoración de la DO en el momento del ingreso (inmediatamente tras el trauma) recoja un conjunto de fenómenos biológicos, incluyendo la carga genética, la capacidad del sistema inmune y cardiovascular de responder al trauma, la presencia de comorbilidades, y también, claro está, la calidad del tratamiento previo al ingreso en nuestro centro de referencia.

**Octavo**, no sólo la DO en el momento del ingreso, sino el cambio de la DO desde el ingreso hasta el día 4 (medido como la diferencia entre el máximo SOFA durante los primeros 4 días y el SOFA al ingreso) se asocia en la mortalidad, tras ajustar para las variables conocidas como asociadas al pronóstico (incluyendo ahora el SOFA al ingreso). En efecto, el interés clínico de esta hallazgo es extraordinario, ya que se trata, a diferencia de las variables analizadas previamente (la edad, la superficie quemada, etc.) de una variable que se desarrolla en el tiempo tras el ingreso del paciente y que, por tanto, es susceptible de ser modificada por el tratamiento del enfermo tras su ingreso. Ningún estudio previo ha prestado atención a este fenómeno, ni ha utilizado un sistema objetivo y sencillo de valorar de forma evolutiva y cuantificable al DO en enfermos quemados.

**En resumen**, nuestro estudio

- (i) aporta evidencia de que **la necesidad precoz de ventilación mecánica** se asocia fuertemente (más que otras convencionales como el diagnóstico de daño de la vía aérea por inhalación de humo) a la mortalidad,
- (ii) describe un **modelo de predicción de la mortalidad** de enfermos quemados, con muy buenas propiedades de discriminación y calibración, que se comporta mejor que otros modelos previamente publicados;

(iii) **utiliza el SOFA** como sistema sencillo y reproducible de cuantificar el grado de disfunción de órganos en enfermos quemados en la predicción de mortalidad;

(iv) demuestra que el **SOFA medido en el momento del ingreso** se asocia con la mortalidad;

(v) demuestra que **el cambio en el grado de disfunción de órganos** tras el ingreso, durante la fase de resucitación, se asocia con la mortalidad en estos enfermos.

## **7 CONCLUSIONES**

- 1. Se define en enfermos quemados un modelo de predicción de mortalidad con propiedades discriminativas superiores a las de los modelos actualmente en uso.**
- 2. El requerimiento precoz de ventilación mecánica, tras ajustar para otras variables (edad, superficie quemada y diagnóstico de inhalación de humo), es un factor que se asocia con la mortalidad de enfermos quemados. La inclusión de esta variable en el modelo predictivo hace que el diagnóstico de inhalación de humo pierda su asociación con la mortalidad.**
- 3. La mortalidad de enfermos quemados se relaciona, no sólo con la edad, la superficie quemada y la inhalación de humo, sino también con la disfunción de órganos en el momento del ingreso medido por el SOFA.**
- 4. El cambio en la disfunción de órganos (delta SOFA) durante la fase de resucitación de enfermos quemados, es decir, la respuesta del paciente al tratamiento intensivo, se relaciona con la mortalidad.**
- 5. Los componentes cardiovascular y respiratorio son los que se asocian de forma independiente con la mortalidad en enfermos quemados.**

## **8 BIBLIOGRAFIA**

## Referencias

1. American Burn Association and American College of Surgeons Committee on Trauma. Guidelines for the operation of burn centers. In Resources for optimal care of the injured patient. 2006:79-86.
2. Brigham PA, McLoughlin E. Burn incidence and medical care in the United States: estimates, trends and data sources. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17:95-107.
3. Wolf S. Critical care in the severely burned: organ support and management of complications. In Herndon DN 2007; ed Total Burn Care:454-476.
4. Suzuki S. The injuries in modern naval warfare. *Boston Med Surg J* 1897; CXXXVII:610.
5. McGwin GJ, George RL, Cross JM, Rue LW. Improving the ability to predict mortality among burn patients. *Burns* 2007; 13:345-349.
6. Bull JP, Fisher BS. A study of mortality in a burns unit: a revised estimate. *Ann Surg* 1954; 139:269-274.
7. Smith DL, Cairns BA, Ramadan F, Dalston JS, Fakhry SM, Rutledge R, et al. Effect of inhalation injury, burn size, and age on mortality: a study of 1447 consecutive burn patients. *J Trauma* 1994; 37:655-659.
8. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Eng J Med* 1998; 338:362-388.
9. O'Keefe GE, Hunt JL, Purdue GF. An evaluation of risk factors for mortality after burn trauma and the identification of gender-dependent differences in outcomes. *J Am Coll Surg* 2001; 192:153-160.
10. Moylan JA, Chan CK. Inhalation Injury-An Increasing Problem. *Ann Surg* 1978; 188:34-37.
11. Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score does not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn victims. *Burns* 2005; 31:263-268.
12. Schulz III JT. The frustrating problem of smoke inhalation injury. *Crit Care Med* 2000; 28:1677-1678.
13. Matsumoto N, Noda H, Nakazawa H. The sequence of injury determines the degree of lung damage in both inhalation and thermal injuries. *Shock* 1994; 1:166-170.

14. Klein LIW. Specific therapies for inhalation injury. *Critical Care Medicine* 2002; 30:Editorials.
15. Loring MA, Rue III, Cioffi MA, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA. Improved survival of burned patients with inhalation injury. *Arch Surg* 1993; 128:772-780.
16. Mlcak RP, Suman OE, Herndon DN. Respiratory management of inhalation injury. *Burns* 2007; 33:2-13.
17. Kimura R, Traber LD, Herndon DN, Linares A. Increasing duration of smoke exposure induces more severe lung injury in sheep. *J Appl Physiol* 1988; 64:1107-1113.
18. Dowell AR, Kilburn KH, Pratt PC. Short-term exposure to nitrogen dioxide. Effects on pulmonary ultrastructure, compliance, and the surfactant system. *Arch Intern Med* 1971; 128:74-80.
19. Lipscomb JC, Kuhlmann KL, Cline JM, Larcom BJ, Peterson RD, Courson DL. Combustion products from advanced composite materials. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20:281-292.
20. Demling R, Ikegami K, LaLonde C. Increased lipid peroxidation and decreased antioxidant activity correspond with death after smoke exposure in the rat. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16:104-110.
21. Moylan JA, Chan CK. Inhalation injury-an increasing problem. *Ann Surg* 1978; 188:34-37.
22. Clark WR. Smoke Inhalation: Diagnosis and treatment. *World J Surg* 1992; 16:24-29.
23. Moylan JA. Inhalation injury: a primary determinant of survival following major burns. *J Burn Care Rehabil* 1981; 2:78-84.
24. Rue LW III, Cioffi WG, Mason AD. Improved survival of burned patients with inhalation injury. *Arch Surg* 1993; 128:772-778.
25. Shirani KZ, Pruitt BA, Mason AD. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1986; 205:82-87.
26. Baux S, Mimoun M, Saade H. Burns in the elderly. *Burns* 1989; 15:239-240.
27. Tobiasen J, Hiebert JH, Edlich RF. Prediction of burn mortality. *Surg GynecolObstet* 1982; 154:711-714.
28. Kerby JD, McGwin GJ, George RL, Cross JA. Sex differences in mortality after burn injury: results of analysis of the National Burn Repository of the American Burn Association. *J Burn Care Res* 2006; 27:452-456.



29. George RL, McGwin GJ, Schwacha MG, Metzger J. The association between sex and mortality among burn patients as modified by age. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26:416-421.
30. Thombs B., Singh V., Halonen J., Diallo A., Milner S. The effects of preexisting medical comorbidities on mortality and length of hospital stay in acute burn injury. *Ann Surg* 2007; 245:629-634.
31. Germann G, Barthold U, Lefering R, Raff T. The impact of risk factors and pre-existing conditions on the mortality of burn patients and the precision of predictive admission-scoring systems. *Burns* 1997; 23:195-203.
32. Heimbach D, Engrav L, Grube B, Marvin J. Burn Depth: A Review. *World J Surg* 1992; 16:10-15.
33. Zawacki BE, Azen SP, Imbus SH, Chang YC. Multifactorial probit analysis of mortality in burned patients. *Ann Surg* 1979; 189:1-5.
34. Tilney NL, Baily GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973; 178:117-122.
35. Baue AE. Multiple progressive or sequential system failure. A syndrome of the 1970's. *Arch Surg* 1975; 110:779-781.
36. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99:293-298.
37. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980; 115:136-140.
38. Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:604-608.
39. Marshall WG, Dimick AR. The natural history of major burns with multiple subsystem failure. *J Trauma* 1983; 23:102-105.
40. Henao FJ, Daes JE, Dennis RJ. Risk factors for multiorgan failure: a case control study. *J Trauma* 1991; 31:74-80.
41. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1983; 23:775-787.
42. Henao FJ, Aldrete JS. Multiple systems organ failure: is it a specific entity? *South Med J* 1985; 78:329-334.

43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985; 202:685-693.
44. Crump JM, Duncan DA, Wears R. Analysis of multiple organ system failure in trauma and non trauma patients. *Am Surg* 1988; 54:702-708.
45. Darling GE, Duff JH, Mustard RA, Finley RJ. Multiorgan failure in critically ill patients. *Can J Surg* 1988; 31:172-176.
46. Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin* 2007; 23:639-658.
47. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974; 2:57-60.
48. Vincent JL, Moreno r, Takala J, Willatts S, De Mendoca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710.
49. Marshall JC, Cook DA, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638-1652.
50. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996; 276:802-810.
51. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9:591-597.
52. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829.
53. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313:793-799.
54. Silverstein HR. Allowing the dying to die. *Del Med J* 1988; 60:579-580.
55. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. *Chest* 1991; 100:1619-1636.
56. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12:975-977.
57. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270:2478-2486.

58. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E. SAPS III-from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31:1336-1344.
59. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E. SAPS III-from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at UCI admission. *Intensive Care Med* 2005; 31:1345-1355.
60. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1297-1310.
61. Higgins TL, Teres D, Copes W. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated mortality probability admission model (MPM0-III). *Crit Care Med* 2007; 35.
62. Huang YS, Li A, Yang ZC. A prospective clinical study on the pathogenesis of multiple organ failure in severely burned patients. *Burns* 1992; 18:30-34.
63. Prasad JK, Wilson RF. Multiple organ failure in burn patients. *Crit Care Med* 1993; 21:1628-1629.
64. Andel H, Kalmolz LP. Scoring in burned patients, our opinion. *Burns* 2003; 29:297-298.
65. Aikawa N, Shinozawa Y, Ishibiki K. Clinical analysis of multiple organ failure in burned patients. *Am J Surg* 1980; 13:103-109.
66. Huang YS, Li A, Yang ZC. Clinical studies on postburn multiple organ failure: its a etiological factors and monitoring. *Burns* 1992; 18:26-29.
67. Saffle J, Sullivan J, Tuohig G. Multiple organ failure in patients with thermal injury. *Crit Care Med* 1993; 21:1673-1683.
68. Sheridan RL, Ryan CM, Yin LM, Hurley J, Tompkins RG. Death in the burn unit: sterile multiple organ failure. *Burns* 1998; 24:307-311.
69. Cumming J, Purdue G, Hunt J, O'Keefe GE. Objective Estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J Trauma* 2001; 50:510-515.
70. Baxter CR. Fluid resuscitation burn percentage, and physiologic age. *J Trauma* 1979; 19:864-870.
71. De la Cal M, Cerdá E, García-Hierro P, van Saene HK, Gómez-Santos D, Negro E, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005; 241:424-430.

72. Hastie T, Tibshirani R. *Generalized Linear Models*. Chapman & Hall 1990; London, United Kingdom:10-21.
73. DeLong ER, DeLong MD, Clarke-Pearson. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44:837-845.
74. Pereira CT, Barrow RE, Sterns AM, Hawkins HK, Herndon DN, Kimbrough CW. Age-dependent differences in survival after severe burns: a unicentric review of 1674 patients and 179 autopsies over 15 years. *J Am Coll Surg* 2006; 202:536-548.
75. Wolf SE, Rose JK, Desai MH. Mortality determinants in massive pediatric burns. *Ann Surg* 1997; 225:554-569.
76. Saffle JR, Larson CM, Sullivan J, Shelby J. The continuing challenge of burn care in the elderly. *Surgery* 1990; 108:534-543.
77. Tejerina C, Reig A, Codina J, Safont J, Miravet V. Burns in patients over 60 years old: eoidemiology and mortality. *Burns* 1992; 18:149-152.
78. Lionelli GT, Pickus EJ, Beckum OK, et al. A three decade analysis of factors affecting burn mortality in the elderly. *Burns* 2005; 31:958-963.
79. Edelman DA, White MT, Tyburski JG, Wilson RF. Factors affecting prognosis of inhalation injury. *J Burn Care Rehabil* 2006; Nov-Dec:848-853.
80. Anous MM, Heimbach DM. Causes of death and predictors in burned patients more than 60 years of age. *J Trauma* 1986; 25:135-139.
81. Covington DS, Wainwright DJ, Parks DH. Prognostic indicators in the elderly patient with burns. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17:222-230.
82. S.Baux, M.Mimoun, H.Saade. Burns in the elderly. *Burns* 1989; 15:239-240.
83. Kollef MH, O'Brien JD, Silver P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest* 1997; 111:434-441.
84. Saffle JR, Davis B, Williams P. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American Burn Association Patient Registry. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16:219-232.
85. Muller MJ, Pegg SP, Rule MR. Determinants of death following burn injury. *British Journal of Surgery* 2001; 88:583-587.
86. Vico P, Papillon J. Factors involved in burn mortality: a multivariate statistical approach based on discriminant analysis. *Burns* 1992; 18:212-215.

87. Cumming J, Purdue G, unt JL, O'Keefe GE. Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J Trauma* 2000; 50:510-515.
88. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns* 2003; 29:1-14.
89. Moss NM, Gough DB, Jordan AL, Grbic JT, Wood JJ, Rodrick ML. Temporal correlation of impaired immune response after thermal injury with susceptibility to infection in a murine model. *Surgery* 1988; 104:882-887.
90. Gregory MS, Duffner LA, Faunce DE, Kovacs EJ. Estrogen mediates the sex difference in post-burn immunosuppression. *J Endocrinol* 2000; 164:129-138.
91. Holmes T. A system of surgery: theoretical and practical. In 1860:723.
92. Hollingsed TC, Saffle JR, Barton RG. Etiology and consequences of respiratory failure in thermally injured patients. *The American Journal of Surgery* 1993; 166:592-597.
93. Schwarz MS, Reiss E, Artz CP. An evaluation of the mortality and relative severity of second and third degree injury in burns. US Army Surgical Research Unit, Research Report 1956; 6:23-25.
94. Tanaka Y, Shimizu M, Hirabayashi H. Acute physiology, age, and chronic health evaluation (APACHE)III score is an alternative efficient predictor of mortality in burn patients. *Burns* 2007; 33:316-320.
95. Rittenbury M., Schmidt F., Maddox R. Factors significantly affecting mortality in the burned patient. *J Trauma* 1985; 25:587.
96. Suzuki M, Aikawa N, Kobayashi K. Prognostic implications of inhalation injury in burn patients in Tokio. *Burns* 2005; 31:331-336.
97. Attia AF, Reda AA, Mandil AM. Predictive models for mortality and length of hospital stay in an Egyptian burns centre. *East Mediterr Health J* 2000; 6:1055-1061.
98. O.Griffe, R.Gartner, G.Captier, M.Brabet, B.Barro, D.Selloumi. Evaluation predictive factors of burned patients. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 2001; 46:167-172.
99. Ho SW, Ying SY, Burd A. Outcome analysis of 286 severely burned patients:retrospective study. *Hong Kong Med J* 2002; 8:235-239.
100. Germann G, Barthold U, Lefering R, Raff T. The impact of risk factors and pre-existing conditions on the mortality of burn patients and the precision of predictive admission-scoring systems. *Burns* 1997; 23:195-203.

101. Wong MK, Nqim RC. Burns mortality and hospitalization time. A prospective stadistical study of 352 patients in an Asian National Burn Centre. *Burns* 1995; 21:39-46.
102. Kobayashi K, Ikeda H, Higuchi R, Nozaki M, Yamamoto Y, Urabe M, et al. Epidemiological and outcome characteristics of major burns in Tokio. *Burns* 2005; 31S:S3-S11.
103. George RL, McGwin JL, Schwacha MG. The association between sex and mortality among burn patients as modified by age. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26:416-421.
104. Rashid A, Khanna A, Gowar JP, Bull JP. Revised estimates of mortality from burns in the last 20 years at the Birmingham Burns Centre. *Burns* 2001; 27:723-730.
105. Sharma PN, Bang RL, Ghoneim IE, Bang S, Sharma P, Ebrahim MK. Predicting factors influencing the fatal outcome of burns in Kuwait. *Burns* 2005; 31:188-192.
106. Santaniello JM, Luchette FA, Esposito TJ, Gunawan H, Reed RL, Davis KA, et al. Ten year experience of burn, trauma, and combined burn/trauma injuries comparing outcomes. *J Trauma* 2004; 57:696-701.
107. Barrow RE, Spies M, Barrow L, Herndon DN. Influence of demographics and inhalation injury on burn mortality in children. *Burns* 2004; 30:72-77.
108. Tredget EE, Shankowsky HA, Taeru TV, Moysa GL, Alton JD. The role of inhalation injury in burn trauma. *Ann Surg* 1989; 212:720-727.
109. Clark WR, Bonaventura M, Myers W. Smoke inhalation and airway management at a regional Burn Unit: 1974-1983. Part I: Diagnosis and consequences of smoke inhalation. *J Burn Care Rehabil* 1989; 10:52-62.
110. Brusselaers N, Hoste EA, Monstrey S, Colpaert KE, De Waele JJ, Vandewoude KH, et al. Outcome and changes over time in survival following severe burns from 1985 to 2004. *Intensive Care Med* 2005; 31:1648-1653.
111. Thompson PB, Herndon DN, Traber DL, Abston S. Effect on mortality of inhalation injury. *J Trauma* 1986; 26:163-165.
112. Monafo WW. Initial management of burns. *N Eng J Med* 1996; 335:1581-1586.
113. Alpard SK, Zwischenberger JB, Tao W. New clinically relevant sheep model of severe respiratory failure secondary to combined smoke inhalation/cutaneous flame burn injury. *Crit Care Med* 2000; 28:1469-1476.

114. Park MS, Cancio LC, Batchinsky AI, McCarthy MJ, Jordan BS, Brinkley WW. Assessment of severity of ovine smoke inhalation injury by analysis of computed tomographic scans. *J Trauma* 2003; 55:417-429.
115. Saffle JR. Predicting outcomes of burns. *N Eng J Med* 1998; 5:388.
116. Moreno R., Vincent JL, Matos R, Mendoca A, Cantraine E, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999; 25:686-696.
117. Russel JA, Singer J, Bernard GR, et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000; 28:3411.
118. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically patients. *JAMA* 2001; 286:1754-1758.
119. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:2194-2202.
120. Edwin A.Deitch. Multiple Organ Failure. Pathophysiology and Potential Future Therapy. *Ann Surg* 1992; 116:117-134.
121. Aulick LH, Wilmore DW, Mason AD, Pruitt BA. Influence of the burn wound on peripheral circulation in thermally injured patients. *Am J Physiol* 1997; 233:H520-526.
122. Demling RH. Fluid replacement in burned patients. *Surg Clin North Am* 1987; 67:15-30.
123. Settle JAD. Fluid therapy in burns. *J Roy Sod Med* 1982; 1:7-11.
124. Hilton JG, Marullo DS. Effects of thermal trauma on cardiac force of contraction. *Burns Incl Therm Inj* 1986; 12:167-171.
125. Jeschke M, Mlcak R, Finnerty C, Norbury W, Gauglitz G, Kulp GA, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care* 2007; 11:R90-R95.
126. Sambol JT, White J, Horton JW, Deitch EA. Burn-induced impairment of cardiac contractile function is due to gut-derived factors transported in mesenteric lymph. *Shock* 2002; 18:272-276.
127. Horton JW, White J, Baxter CR. The rol of oxigen derived free radicles in burn-induced myocardial contractile depression. *J Burn Care Rehabil* 1988; 9:589-598.

128. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003; 185:485-491.
129. Jeng JC, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. *Burns* 2002; 28:161-166.
130. Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns* 2004; 30:798-807.
131. McCampbell B., Wasif N., Rabbitts A., Staiano-Coico L., Yurt R., Schwartz S. Diabetes and burns: Retrospective Cohort Study. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23:157-166.
132. Apesos J, Dawson BK, Law BJ. Comparative statistical methods in the analysis of burn victims. *Burns* 1981; 6:181-185.
133. Timothy C Hollingsed, Jeffrey R Saffle, Richard G Barton, W Bradley Craft. Etiology and consequences of respiratory failure in thermally injured patients. *Am J Surg* 1993; 166:592-597.
134. Shirani KZ, Pruitt BA, Mason AD. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987; 205:82-87.
135. Timothy C.Hollingsed, Jeffrey R.Saffle, Richard G.Barton. Etiology and consequences of respiratory failure in thermally injured patients. *The American Journal of Surgery* 1993; 166:592-597.
136. Demling RH, Wong C, Jin LJ, Hechtman H, Lalonde c, West K. Early lung dysfunction after major burns: role of edema and vasoactive mediators. *J Trauma* 1985; 25:959-966.
137. Greenhalgh G. Hypoxic pulmonary vasoconstriction after combined burn and inhalation injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1562-1563.
138. McLeod J., Lynn M., McKenney M., Cohn S., Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2002; 55:39-44.
139. Brohi K, Cohen M, Davenport R A. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:680-685.
140. Holm C, Horbrand F, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. Acute renal failure in severely burned patients. *Burns* 1999; 25:171-178.
141. Aikawa N, Wakabayashi G, Ueda M, Shinozawa Y. Regulation of renal function in thermal injury. *J Trauma* 1990; 30:174-178.



142. Jeschke MG. The hepatic response to a thermal injury. In Herndon DN 2007; ed Total Burn Care:361-378.
143. Harbrecht B., Zenati M., Doile H., McMichael J., Townsend R. Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury. J Trauma 2001; 53:517-523.
144. Price L., Thombs B, Chen C., Milner S. Liver disease in burn injury. J Burns Wounds 2007; 7:1-11.