

Sensibilidad y especificidad de los elementos del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica para el diagnóstico de bacteriemia en el paciente quemado

Sensitivity and Specificity of the Systemic Inflammatory Response Syndrome for the Diagnosis of Bacteremia in Burned Patients

Katherin Boné¹, Luciano Fernández¹, Giovanna Fornillo¹,
Andrea Rienzi¹, Orietta Saavedra¹, Nataly Vergnes¹,
Ignacio Aramendi² y Gastón Burghi^{2*}

Resumen:

El diagnóstico de sepsis en los pacientes quemados presenta dificultades. Los elementos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica son habituales en el paciente quemado, más allá de la presencia de infección.

Objetivos: determinar la sensibilidad y especificidad de los elementos que definen al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica para predecir el desarrollo de bacteriemia y analizar los factores asociados a mortalidad.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, longitudinal, retrospectivo y analítico. Los casos representan a los pacientes con bacteriemia y los controles aquellos con hemocultivos sin desarrollo de microorganismos. Las variables analizadas fueron edad, sexo, superficie corporal quemada, diálisis, injuria inhalatoria, y los parámetros para realizar diagnóstico de sepsis.

La evaluación de la sensibilidad y especificidad se llevó a cabo mediante la confección de curvas ROC. Se definió la significancia estadística a un valor $p < 0.05$.

Resultados: Se analizaron, 50 casos y 50 controles. No existieron diferencias en la edad (44 ± 18 años vs 39 ± 17 ; $p=0,11$), la superficie corporal total quemada ($38\% \pm 20\%$ vs $37 \pm 14\%$; $p=0,73$) ni en la presencia de injuria inhalatoria (74% vs 78% ; $p=0,64$)

¹ Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

² Docente supervisor. Cátedra de Medicina Intensiva de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Contacto: Gastón Burghi. Correo electrónico: burghig@gmail.com

La plaquetopenia presentó la mayor área bajo la curva (0,6) para predecir el desarrollo de bacteriemia. No existieron diferencias en la mortalidad de ambos grupos.

Conclusiones: No se encontraron parámetros con sensibilidad y especificidad adecuada para definir sepsis. El recuento plaquetario presentó la mayor área bajo la curva. El desarrollo de bacteriemia no se asoció a un incremento de la mortalidad.

Palabras clave:

Quemados, sepsis, bacteriemia, plaquetopenia.

Abstract:

The diagnosis of sepsis in burned patients presents difficulties. The elements of the systemic inflammatory response syndrome are common in the burned patient, beyond the presence of infection.

Objectives: to determine the sensitivity and specificity of the elements that define the systemic inflammatory response syndrome to predict the development of bacteremia and analyze the factors associated with mortality.

Methods: A case-control, longitudinal, retrospective and analytical study was carried out. Cases represent patients with bacteremia and controls those with negative blood cultures. The variables analyzed were age, sex, burned body surface, vital signs, laboratory parameters to make a diagnosis of sepsis.

The sensitivity and specificity evaluation was carried out by means of ROC curves. The statistical significance was defined at a value $p < 0.05$.

Results: 50 cases and 50 controls were analyzed. There were no differences in age (44 + 18 years vs. 39 + 17, $p = 0.11$), the total body surface burned (38% + 20% vs 37 + 14%, $p = 0.73$) or in the presence of inhalatory injury (74% vs 78%, $p = 0.64$)

Plaquetopenia presented the largest area under the curve (0.6) to predict the development of bacteriemia. There were no differences in the mortality of both groups.

Conclusions: No parameters were found with significant sensitivity and specificity to define sepsis with the exception of the platelet count in the acute stage of bacteremia. The development of bacteremia was not associated with an increase in mortality.

Keywords:

Burns, Sepsis, Bacteriemia, Low Platelets Count.

Introducción

La Sociedad Internacional de Quemaduras define una quemadura como la injuria de la piel o de cualquier tejido generado por una causa térmica (fuego, líquidos calientes, sólidos calientes, radiación, electricidad o sustancias químicas)⁽¹⁾. Las quemaduras severas generan alteraciones inflamatorias que van más allá del sitio de la injuria y se transforman en alteraciones sistémicas⁽²⁾.

Cuando se produce una quemadura grave se genera una destrucción masiva de los tejidos expuestos y a continuación una respuesta inflamatoria mayormente mediada por citoquinas generadas por linfocitos T y B, monocitos, macrófagos y queratinocitos. La respuesta inflamatoria secundaria a una quemadura produce efectos sistémicos que pueden clasificarse en dos fases. Durante la primera fase que involucra las primeras 48 h, se produce aumento de la permeabilidad microvascular generando pasaje de líquido hacia el extravascular. Los mediadores principalmente implicados en esta fase aguda son el TNF alfa, la Interleuquina (IL) 6 y la 8⁽³⁾⁽⁴⁾.

La segunda fase comienza en los primeros días de la lesión y puede persistir hasta 3 años luego de la misma. Consiste en cambios en la homeostasis de la glucosa y en el metabolismo de las proteínas musculares⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Las infecciones explican el 50-75% de los fallecimientos en los pacientes con quemaduras. En especial las infecciones bacteriémicas se asocian a un incremento de la mortalidad en diferentes estudios⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. El diagnóstico de sepsis en el paciente quemado es muy complejo. La misma radica en la dificultad para diferenciar la infección de la inflamación generada por la propia quemadura. Como consecuencia de ello se genera una utilización de antibióticos excesivo lo cual gene-

ra resistencia antimicrobiana frente a estos fármacos e incremento de costos asistenciales⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

Con el objetivos de facilitar el diagnóstico de sepsis, en el año 2007 la American Burn Association definió los criterios de de sepsis en el paciente quemado. Estos incluyen⁽¹³⁾:

- Infección patológica confirmada en un cultivo (por ejemplo herida, sangre, orina).
- Identificar contaminación procedente del tejido biopsiado (es decir $>10^5$ bacterias en la herida biopsiada o presencia de invasión microbiana).
- Mejoría clínica atribuible a la administración antimicrobiana.

Y al menos tres de los siguientes parámetros del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):

- Temperatura >39 °C o $<36,5$ °C
- Taquicardia progresiva >90 latidos por minuto
- Taquipnea progresiva >30 respiraciones por minuto
- Hipotensión refractaria, presión sanguínea sistólica <90 mmHg o descenso >40 mmHg o presión arterial media <70 mmHg
- Leucocitosis >12.000 o Leucopenia <4.000
- Trombocitopenia $<100.000\mu\text{l}$
- Hiperglicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente
- Incapacidad para tolerar la nutrición enteral durante al menos 24 horas debido a: distensión abdominal, incremento del volumen residual y diarrea incontrolable >2500 ml/día.

Luego de realizada esta definición han sido muy pocos los estudios que han intentado evaluar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de estos criterios en el desarrollo de sepsis en los pacientes quemados⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Objetivos

Objetivo general

Conocer la sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos y paraclínicos utilizados en la definición de sepsis del paciente quemado del consenso internacional del año 2007, para el diagnóstico de bacteriemias en sujetos grandes quemados asistidos en el Centro Nacional de Quemados (CENAQUE), Hospital de Clínicas Uruguay, en el período comprendido entre el 1° de enero del año 2007 al 31 de diciembre del año 2016.

Objetivos específicos

1. Evaluar la sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos y paraclínicos en el diagnóstico de sepsis, en dos momentos evolutivos diferentes, etapa aguda correspondiente a la primer semana y etapa subaguda a partir de la segunda semana.
2. Determinar la prevalencia de los microorganismos causantes de bacteriemia, a partir de muestras obtenidas en pacientes portadores de dicha patología.
3. Determinar el impacto de las bacteriemias en la mortalidad de los pacientes quemados.

Metodología

Se realizó un estudio de casos y controles, longitudinal, retrospectivo y analítico. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años con una superficie corporal quemada mayor al 10%, ingresados en el Centro Nacional de Quemados en el período transcurrido entre el primero de enero del año 2007 al treinta y uno de diciembre del año 2016.

Los casos se definieron como los pacientes que presentaron bacteriemia y los controles aquellos cuyos hemocultivos no desarrollaron microorganismos.

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años y los inmunosuprimidos (en tratamiento con fármacos inmunosupresores, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, pacientes oncológicos).

Los casos y controles fueron pareados respecto a la edad, superficie corporal quemada semejante y hemocultivos realizados en un tiempo de evolución similar. Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de los registros electrónicos del centro. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Las variables que se recogieron son edad, sexo, superficie corporal quemada total, superficie corporal quemada profunda, injuria inhalatoria, resultados de hemocultivos, microorganismo causante, diálisis, mortalidad de los pacientes y los parámetros para realizar diagnóstico de sepsis en el paciente quemado.

Análisis estadístico

Los datos se adjuntaron en una planilla electrónica para su análisis. El procesamiento estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 19. Las distintas variables se presentan como media \pm su desvío estándar. Para valorar

asociación de variables cualitativas se utilizó el test de chi-cuadrado. Para la asociación de variables continuas se utilizó el test de Student. La evaluación de la sensibilidad y especificidad de los diferentes criterios clínicos se llevó a cabo mediante la confección de curvas ROC. Para evaluar el impacto de las bacteriemias en la sobrevivencia de los pacientes utilizamos curvas de Kaplan-Meier utilizando el análisis Log Rank. Se definió la significancia estadística en base a un valor de p menor a 0,05.

Resultados

Características de la población

Se analizaron, 50 pacientes con hemocultivos positivos (Grupo casos) y 50 cuyos hemocultivos no desarrollaron microorganismos (Grupo control).

Los casos y controles fueron comparables en edad (44 ± 18 años vs 39 ± 17 ; $p=0,11$), superficie corporal total quemada ($38\% \pm 20\%$ vs $37 \pm 14\%$; $p=0,73$) y superficie corporal profunda quemada ($23 \pm 20\%$ vs $15 \pm 12\%$; $p=0,75$). La presencia de injuria inhalatoria (74% en casos vs 78% en controles; $p=0,64$) y la estadía en la uni-

dad (50 ± 29 vs 49 ± 46 ; $p=0,15$) fueron similares en ambos grupos.

Sensibilidad y especificidad de cada una de las variables que integran la definición de sepsis

No encontramos ninguna variable que tuviera una adecuada sensibilidad y especificidad para identificar los pacientes que desarrollaron bacteriemias en nuestra población. (Tabla 1).

La variable con la mayor área bajo la curva fue la presencia de plaquetopenia ($AUC=0,6$). (Figura 1).

Al evaluar la asociación entre las distintas variables y la presencia de bacteriemias a través de análisis univariado, la presencia de plaquetopenia fue el único factor asociado al desarrollo de bacteriemia (Tabla 2) (Figura 1).

Al analizar cada factor de acuerdo al momento de aparición de la bacteriemia, la plaquetopenia presentó la mayor área bajo la curva en los primeros 7 días ($AUC 0,72$), mientras que la temperatura presentó la mayor área bajo la curva luego de este período de tiempo ($AUC 0,57$). (Tabla 3) (Figura 2) (Figura 3).

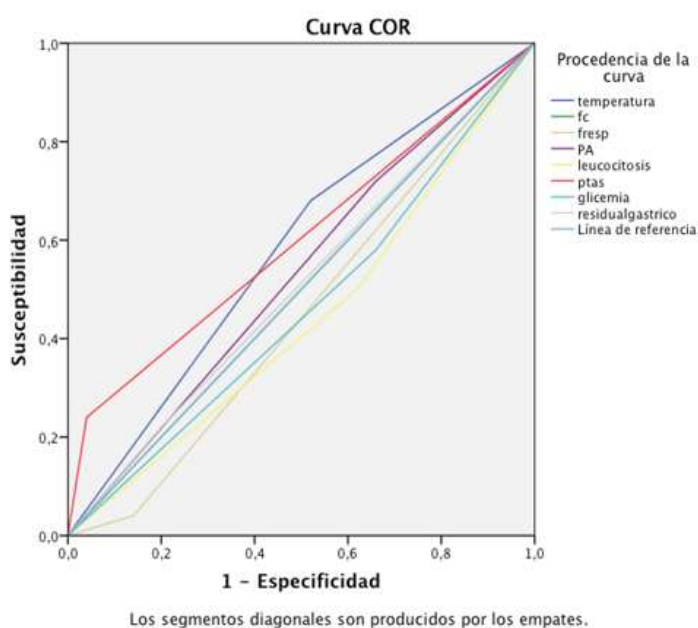


Figura 1. Sensibilidad y especificidad de los parámetros del diagnóstico de sepsis.

Temperatura >39 °C o $<36,5$ °C; frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000 ; plaquetas $<100.000/\mu\text{l}$; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los parámetros para el diagnóstico de sepsis en el paciente quemado

Variabes	% Sensibilidad	% Especificidad	Área bajo la curva
Temperatura	68	48	0,58
Frecuencia cardíaca	50	50	0,50
Frecuencia respiratoria	4	86	0,45
Presión arterial	72	34	0,53
Leucocitos	50	38	0,44
Plaquetas	24	96	0,6
Glicemia	58	34	0,46
Residual Gástrico	22	80	0,51

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000µl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

Tabla 2. Comportamiento de las variables en función de presencia o ausencia de bacteriemia

Variabes	Con Bacteriemia	Sin Bacteriemia	p
Temperatura	68%	52%	0,10
Frecuencia cardíaca	94%	94%	1,0
Frecuencia respiratoria	4%	14%	0,08
Presión arterial	72%	66%	0,51
Leucocitos	50%	62	0,22
Plaquetas	24%	4%	0,004
Glicemia	58%	66%	0,41
Residual gástrico	22%	20%	0,80

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000µl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

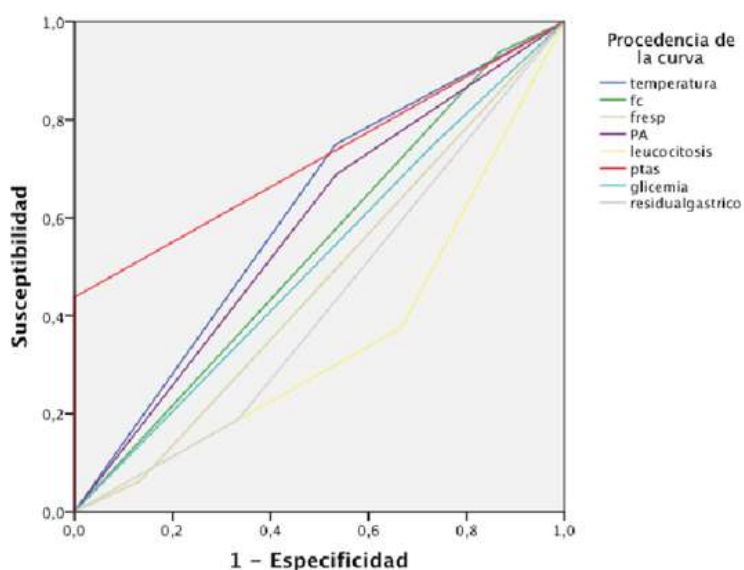


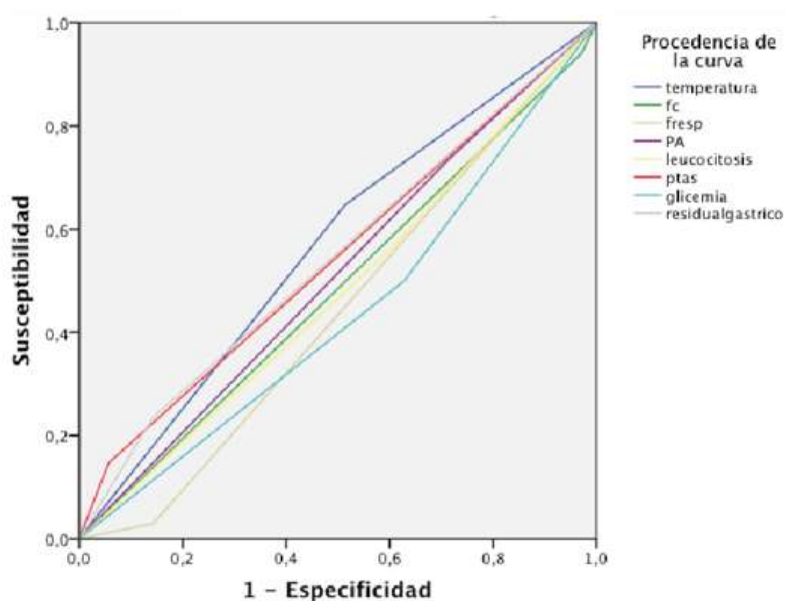
Figura 2. Sensibilidad y especificidad de los parámetros del diagnóstico sepsis con bacteriemia en los primeros 7 días.

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000µl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los parámetros para el diagnóstico de sepsis en el paciente quemado de acuerdo al momento de aparición de la bacteriemia

Bacteriemias en los primeros 7 días				Bacteriemias luego del 7o día		
Variable	%Sensibilidad	%Especificidad	Área bajo la curva	%Sensibilidad	%Especificidad	Área bajo la curva
Temperatura	75	46	0,61	65	49	0,57
Frecuencia cardiaca	93	13	0,54	94	3	0,49
Frecuencia respiratoria	6	86	0,47	3	85	0,44
Presión arterial	68	46	0,58	74	29	0,51
Leucocitos	37	33	0,35	56	40	0,48
Plaquetas	43	100	0,72	15	94	0,55
Glicemia	75	26	0,51	50	37	0,44
Residual gástrico	18	66	0,43	24	86	0,55

Temperatura $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $<36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000 ; plaquetas $<100.000\mu\text{l}$; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

**Figura 3.** Sensibilidad y especificidad de los parámetros del diagnóstico sepsis con bacteriemia luego de los 7 días.

Temperatura $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $<36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000 ; plaquetas $<100.000\mu\text{l}$; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

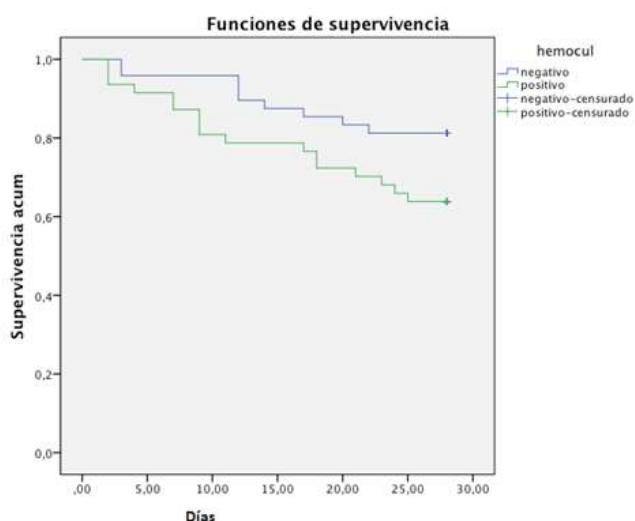
Impacto de la bacteriemia en la mortalidad

La presencia de bacteriemia no se asoció con mortalidad en nuestra población. La mortalidad global de los pacientes con bacteriemia fue del 52% vs 38 % ($p=0,15$) en los pacientes sin bacteriemia. Al analizar los factores asociados a mortalidad en nuestra población, la edad, la superficie total quemada y la superficie quemada profunda se asocian a mayor mortalidad (Tabla 4).

Al evaluar la mortalidad a los 28 días, no encontramos diferencias en ambos grupos (34% en casos vs 18% en los controles; Log Rank=0,55) (Figura 4).

Tabla 4. Parámetros asociados a mortalidad

	Sobreviven	Fallecen	p
Bacteriemia	44%	58%	0,15
Superficie total quemada	33 + 15	43 + 19	0,007
Superficie quemada profunda	14 + 12	26 + 20	0,004
Injuria inhalatoria	76%	75%	0,92
Edad	36 + 15	49 + 20	0,001

**Figura 4.** Curva de supervivencia a los 28 días del ingreso al centro nacional de quemados.

Discusión

Durante el periodo de enero 2007 a diciembre 2016 se analizaron 100 historias de pacientes grandes quemados asistidos en el CENAQUE; de los cuales 50 desarrollaron bacteriemias y 50 tuvieron hemocultivos negativos. Los casos y controles fueron pareados, por lo cual, la edad, la superficie quemada total, la superficie quemada profunda, la presencia de injuria inhalatoria y los días de estadía en la unidad fueron similares en ambos grupos.

Al evaluar la performance de los diferentes parámetros para el diagnóstico de bacteriemia, observamos que ninguna variable presentó una adecuada sensibilidad y especificidad. La ausencia

de variables diagnósticas con buena sensibilidad y especificidad podría deberse a la superposición de un estado inflamatorio basal y la presencia de una infección asociada. La actividad inflamatoria es de tal magnitud en esta patología que lleva a una pérdida de la sensibilidad y especificidad de los elementos de SIRS al aparecer la infección⁽¹⁶⁾ (17).

Así mismo, la presencia del estado hipercatabólico y proinflamatorio en los pacientes quemados se prolonga por varios meses, lo cual puede explicar la ausencia de una correcta sensibilidad y especificidad de los diferentes parámetros en los casos evaluados luego de los siete días del ingreso a la unidad de quemados⁽¹⁶⁾. Otro aspecto que también debe ser tomado en consideración es que los controles, si bien no presentan bacteriemia, si pueden presentar otras infecciones no bacteriémicas, lo cual puede transformarse en un elemento confusor a la hora de analizar los hallazgos de nuestro estudio.

Pese a estos hallazgos es de destacar que diversos estudios han evaluado los diferentes elementos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y han encontrado la utilidad de los mismos para el diagnóstico de sepsis, aunque la mayoría de estos estudios no evalúa cada variable en forma aislada, sino la sumatoria de algunas de ellas⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾. Estos estudios son los que han sido tomados en consideración a la hora de generar la definición de sepsis⁽¹³⁾.

En nuestro estudio la plaquetopenia presentó la mayor área bajo la curva, siendo de 0,6. El hallazgo de la plaquetopenia como marcador de infección ha sido reportado en diversos estudios⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾.

Si bien diferentes estudios que afirman que los procesos infecciosos explican la mayoría de los fallecimientos en los pacientes quemados, nuestro estudio no logró evidenciar esta asociación entre bacteriemia y mortalidad⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾. Pese a ello, el análisis de supervivencia a los 28 días presentó una tendencia a menor mortalidad en el grupo de pacientes sin bacteriemia.

La presencia de bacteriemia no se asocia en forma estadísticamente significativa con la mortalidad en nuestro estudio, sin embargo la edad, la superficie corporal quemada total y la superficie corporal quemada profunda si son factores asociados a la misma. Estos hallazgos se reproducen en diversos estudios, al punto que tanto la edad como la superficie quemada forma parte de todos los scores pronósticos en los pacientes quemados⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Si bien la injuria inhalatoria y el sexo no se presentaron como variables asociadas a mortalidad en nuestro estudio, varios scores de severidad de pacientes quemados los identifican también asociados a mayor riesgo de mortalidad⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. No se realizó un cálculo de tamaño muestral, por lo cual la misma pudo haber sido pequeña para alguno de los objetivos planteados (100 pacientes en total). Finalmente, si bien el grupo control se definió por la ausencia de bacteriemia, no podemos evaluar si no presentaba infecciones sin bacteriemia. Esto puede incidir en la baja sensibilidad y especificidad de los distintos factores para el diagnóstico de sepsis.

Conclusiones

Los parámetros que forman parte del síndrome de respuesta inflamatoria no presentan una adecuada sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico de bacteriemia en nuestro estudio. A pesar de esto se puede observar que durante la primera semana la plaquetopenia es un parámetro con elevada especificidad (100%) pero con baja sensibilidad (43%) para la detección de bacteriemia en los pacientes quemados.

No evidenciamos una asociación significativa entre mortalidad y el desarrollo de bacteriemia en nuestra población.

Referencias

1. Gorordo-Del LA, Hernández-López GD, Zamora-Gómez SE, García-Román MTA, Jiménez-Ruiz A, Tercero-Guevara BI. Atención inicial del paciente quemado en UCI : revisión y algoritmo. Rev Hosp Jua Mex. 2015;82(1):43-8.
2. Valdés Mesa S, Palacios Alfonso I, Mariño Fernández JA. Tratamiento integral del paciente gran quemado. Rev Cuba Med Mil. 2015;44(1):130-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000100016
3. Schwartz RJ, Chirino CN, Sáenz SV, Rodríguez TV. Algunos aspectos del manejo del paciente quemado en un servicio de cirugía infantil. A propósito de 47 pacientes. Rev. argent. dermatol. 2008;89(2):165-73.
4. Csontos C, Foldi, V, Pálincas L, Bogar L, Röth E, Weber G, Lantos J. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns: prognostic value of interleukin-10. Burns. 2010;36(4):483-494.

5. Emara S. Prognostic indicators in acute burned patients: a review. *J Acute Dis.* 2015;4(1):85-90.
6. Ballian N, Rabiee A, Andersen DK, Elahi D, Gibson BR. Glucose metabolism in burn patients: The role of insulin and other endocrine hormones. *Burns.* 2010;36(5):599-605.
7. Acosta MR, Plana GG. Respuesta inmunitaria en el paciente quemado. *Rev Cuba Med Mil.* 2001;30(supl.):56-62.
8. Zorgani A, Franka RA, Zaidi MM, Alshwe-ref UM, Elgmati M. Trends in nosocomial bloodstream infections in a burn intensive care unit: An eight-year survey. *Ann Burns Fire Disasters.* 2010; 23(2):88-94.
9. Patel BM, Paratz JD, Mallet A, Lipman J, Rudd M, Muller MJ, et al. Characteristics of bloodstream infections in burn patients: An 11-year retrospective study. *Burns.* 2012;38(5):685-90.
10. Raz-Pasteur A, Hussein K, Finkelstein R, Ullmann Y, Egozi D. Blood stream infections (BSI) in severe burn patients. Early and late BSI : A 9-year study. *Burns.* 2013;39(4):636-42.
11. Pérez Hera F, Camejo Darías L, Rojas Sifontes E. Comportamiento de la resistencia antimicrobiana de gérmenes aislados en heridas por quemaduras. *Rev Cuba Cir.* 2009;48(3).
12. Hidalgo F, Mas D, Rubio M, Garcia-Hierro P. Infecciones in critically ill burn patients. *Medicina Intensiva.* 2016;40(3):179-185.
13. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gammelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007;28(6):776-90.
14. Orban C. Diagnostic Criteria for Sepsis in Burns Patients. 2012;107(6):697-700.
15. Hogan BK, Wolf SE, Hospenthal DR, D'Avignon LC, Chung KK, Yun HC, et al. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. 2012;33(3):371-8.
16. Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Metabolismo y terapia nutricional en el paciente quemado crítico: una revisión actualizada. *Med intensiva.* 2018;42(5):306-16
17. Vindenes HA, Ulvestad E, Bjerknes R. Concentrations of cytokines in plasma of patients with large burns: their relation to time after injury, burn size, inflammatory variables, infection, and outcome. *Eur J Surg.* 1998;164(9):647-56
18. Murray CK, Hoffmaster RM, Schmit DR, Hospenthal DR, Ward JA, Cancio LC, et al. Evaluation of White Blood Cell Count, Neutrophil Percentage, and Elevated Temperature as Predictors of Bloodstream Infection in Burn Patients. *Arch Surg.* 2007;142(7):639-42.
19. Wolf SE, Jeschke MG, Rose JK, Desai MH, Herndon DN. Enteral feeding intolerance: an indicator of sepsis-associated mortality in burned children. *Arch Surg.* 1997;132(12):1310-3.
20. Housinger TA, Brinkerhoff C, Warden GD. The relationship between platelet count, sepsis, and survival in pediatric burn patients. *Arch Surg.* 1993;128(1):65-6.
21. Lavrentieva A. Replacement of specific coagulation factors in patients with burn : A review. *Burns.* 2013;39(4):543-8.
22. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B. Acute burn induced coagulopathy. *Burns.* 2013;39(6):1157-61.

23. Layios N, Delierneux C, Hego A, Huart J, Gosset C, Lecut C, et al. Sepsis prediction in critically ill patients by platelet activation markers on ICU admission : a prospective pilot study. *Intensive Care Med Exp*. 2017 Dec;5(1):32
24. Brusselaers N, Monstrey S, Snoeij T, Vandijck D, Lizy C, Hoste E, et al. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. *Am J Crit Care*. 2010;19(6):e81-7
25. Egozi D, Hussein K, Filson S, Mashiach T, Ullmann Y. Bloodstream infection as a predictor for mortality in severe burn patients : an 11-year study. *Epidemiol Infect*. 2014;142(10):2172-9.
26. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The Abbreviated Burn Severity Index. *Ann Emerg Med*. 1982;11(5):260-262
27. Williams DJ, Walker JD. A nomogram for calculation of the Revised Baux Score. *Burns*. 2015;41(1):85-90