



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE  
REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
ESPECIALIDAD EN:

***Medicina de Rehabilitación***

***OSTEOPOROSIS Y MASA OSEA BAJA EN SUJETOS ADULTOS  
JÓVENES GRANDES QUEMADOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO.***

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

***MEDICINA DE REHABILITACIÓN***

**P R E S E N T A:**

*Gerardo Modesto Martínez Morales*

PROFESOR TITULAR

*Dr. Daniel David Chávez Arias*

ASESORES

*Dr. Salvador Israel Macías Hernández*

*Dr. Rafael Zepeda Mora*



Ciudad de México

Febrero 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL**  
DIRECTORA DE EDUCACION EN SALUD

---

**DRA. XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LOPEZ**  
SUBDIRECTORA DE EDUCACION MEDICA

---

**DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL**  
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACION MEDICA

---

**DR. DANIEL DAVID CHAVEZ ARIAS**

PROFESOR TITULAR

---

**DR. SALVADOR ISRAEL MACÍAS HERNÁNDEZ**

ASESOR CLÍNICO

---

**DR. RAFAEL ZEPEDA MORA**

ASESOR METODOLÓGICO

## **PARTICIPANTES**

Dra. Mariana Morales García

Dra. Karina Tolentino Bazán

Dra. Laura Esperanza Torres Mondragón

Tec. Gabriela Suástegui Nava

## **AGRADECIMIENTOS**

En este espacio quiero expresar mi gratitud a quienes me acompañaron y contribuyeron para que el presente proyecto de investigación fuera una realidad. En primer lugar, agradezco a Dios por ser mi guía y darme la fortaleza para seguir adelante y hacer cada día de mi una mejor persona.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra por permitir mi formación en la especialización de Medicina de Rehabilitación cumpliendo con elevados estándares de conocimiento y calidad.

De igual forma realizó un reconocimiento al Dr. Salvador Israel Macías Hernández por brindarme la oportunidad de desarrollar mi tesis de especialización bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte invaluable en mi formación como investigador.

A su vez hago mención al Dr. Rafael Zepeda Mora por su acompañamiento y asesoramiento en el desarrollo de este trabajo. De igual forma, a la Dra. Mariana Morales y la Dra. Karina Tolentino por su colaboración técnica y logística.

Por último, ofrezco el agradecimiento más sincero y profundo a mis padres Gerardo y Luz, por su ejemplo de amor, lucha y honestidad, a mi hermana Janeth por su sacrificio y generosidad, a mi hermana Luz Marina por su tenacidad y superación. A mi novia y a mis amigos por acompañarme en el desarrollo de este sueño y darme la fuerza para continuar.

## TABLA DE CONTENIDO

I.	RESUMEN .....	1
II.	MARCO TEÓRICO .....	4
	a. Antecedentes .....	10
III.	JUSTIFICACIÓN.....	12
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
VI.	HIPÓTESIS .....	13
VII.	OBJETIVOS.....	14
	a. Objetivo General .....	14
	b. Objetivos Específicos .....	14
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
	a. Diseño de Estudio.....	15
	b. Descripción del Universo de Trabajo .....	15
	c. Tamaño de la Muestra .....	15
	d. Criterios de Inclusión .....	15
	e. Criterios de Eliminación .....	16
	f. Criterios de Exclusión .....	16
	g. Definición Operativa de Variables .....	17
	h. Descripción Operativa del Estudio .....	19
	i. Análisis Estadístico .....	19
IX.	DESCRIPCIÓN DEL O DE LOS PROCEDIMIENTOS .....	20
X.	ASPECTOS ETICOS .....	21
XI.	RESULTADOS .....	21
	a. Análisis de Resultados .....	23
XII.	DISCUSIÓN .....	28
XIII.	CONCLUSIONES .....	32
XIV.	REFERENCIAS .....	34

## **I. RESUMEN**

**INTRODUCCION:** La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea metabólica, altamente prevalente que incrementa la fragilidad ósea y el riesgo de fracturas. Existen estudios que describen un aumento de la prevalencia tras una quemadura. Las causas de la OP en los pacientes quemados se relacionan tanto a la propia quemadura como a sus consecuencias. Está descrito en series de casos y estudios en niños, que la prevalencia de OP es mayor en los pacientes quemados; aunque la evidencia es aún escasa, por lo que este estudio pretende describir la prevalencia de OP y/o masa ósea baja (MOB) en un grupo de pacientes jóvenes grandes quemados.

**OBJETIVO:** Describir la frecuencia de OP y/o MOB en pacientes grandes quemados y los factores de riesgo asociados a presentarla.

**METODOLOGIA:** Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se incluyeron mujeres pre-menopáusicas mayores de 18 y hombres de 18-50 años de edad; con quemadura de cualquier tipo con compromiso de más del 30% de la superficie corporal o quemaduras eléctricas, que contaran con datos clínicos completos en el expediente y una densitometría central.

**ANALISIS ESTADISTICO:** Se realizó estadística descriptiva para resumir los datos. Se describe la prevalencia como frecuencia y porcentaje. Con la finalidad de estudiar las asociaciones entre variables se aplicó correlación de Pearson para las variables cuantitativas Para estimar la asociación entre las variables

cualitativas se utilizó la Chi cuadrado o exacta de Fisher; y ANOVA o t Student en las cuantitativas. Se consideró un valor alfa del 95%  $<0.05$ . Se utilizó el programa SPSS V24.

**RESULTADOS:** Se reclutaron en total 42 pacientes grandes quemados, de los cuales 8 presentaron masa ósea baja que representó en esta muestra una prevalencia de 19.04%. La media de edad de los pacientes con masa ósea normal (MON) y masa ósea baja (MOB) fue de 32.91 vs 32.5 años respectivamente ( $p=0.914$ ). Con respecto al peso e Índice de masa corporal se encontró una tendencia a ser mayor en el grupo con MON en relación a MOB (IMC 26.01 vs 23.72 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.182$ ; Peso 71.94 vs 64.37,  $p=0.153$ ). Los días de hospitalización fueron de 8 hasta 85 días con una media de 37.11 para MON y de 34.5 para MOB ( $p=0.738$ ), donde el 79.4% del total permanecieron más de dos semanas hospitalizados. En los días en UCI se obtuvo la misma mediana para ambos grupos de 5, sin diferencias significativas ( $p=0.671$ ). En el número de días que se recibieron terapia física se mostró mayor en el grupo de MON con una media de 28.59 vs 23.25 para el grupo de MOB, sin ser significativo ( $p=0.421$ ), resultó lo mismo para los días de terapia ocupacional con una mediana de 28 para el grupo de MON y de 18.5 para el de MOB con una p de 0.478. Para el porcentaje de días de hospitalización en los que se recibió terapia física si hubo diferencias significativas ( $p=0.047$ ), con una mediana del grupo de MON de 76.5% vs 65.5% para el grupo con MOB. El tipo de quemadura se agrupó en eléctrica y no eléctrica, con 23 pacientes con quemaduras eléctricas (54.8%) y 19 con otros tipos

de quemaduras (45.2%), en cuanto a los grupos se detectó que tuvieron quemadura eléctrica 47.1% de MON y 87.5% de MOB con una  $p = 0.054$ , que no llegó a ser significativa, pero si mostró una clara tendencia a la significancia; 69.6% de los pacientes con quemadura eléctrica desarrollaron MOB vs 5.3% con otro tipo de quemadura.

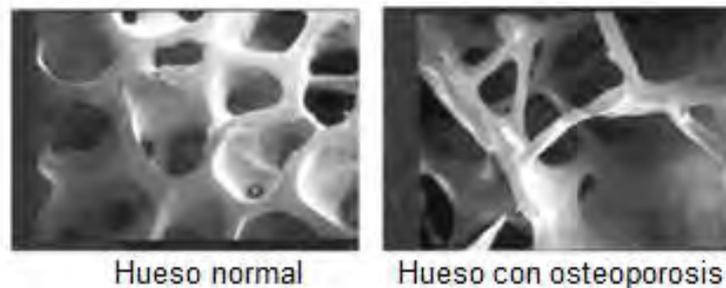
**CONCLUSION:** La prevalencia encontrada fue de 19.04%, por encima de la población general, y similar a lo reportado por otros grupos de investigación. Se encontró que el porcentaje de días que los pacientes recibieron terapia física estuvo relacionado positivamente con un aumento en la densidad mineral ósea, por lo que aparentemente constituye un factor protector de la pérdida de masa ósea. El tipo de quemadura eléctrica parece incrementar el riesgo de OP, pero se necesita de una muestra mayor para documentar una relación estadísticamente significativa. Los factores como edad, peso, IMC, días desde la quemadura, profundidad de la quemadura, tiempo de la hospitalización, días en UCI, comorbilidades y toxicomanías no influyeron en la presentación de OP. Es importante considerar en un futuro la realización de estudios de longitudinales para valorar los cambios que los pacientes presentan posterior a la quemadura a largo plazo.

## II. MARCO TEORICO

### Osteoporosis

La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea metabólica sistémica caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la micro-arquitectura del hueso, que lleva a un incremento en la fragilidad ósea y por ende en el riesgo de fracturas.

(1)



**Figura 1. Cambios morfológicos en el hueso**  
Modificado de Cosman et al Osteoporosis Int (2014) (2)

La OP es reconocida como un importante problema de salud pública con los costos económicos significativos para los servicios de salud y los individuos que la tienen. Por su etiología se puede clasificar en primaria o idiopática y secundaria; la primaria es de origen multifactorial, es decir que su presencia está determinada la interacción de diversos factores genéticos y ambientales. La OP secundaria es ocasionada mayormente por otra enfermedad o condición de salud que influye directamente sobre la masa y calidad ósea, por ejemplo, enfermedades metabólicas endócrinas, como el hiperparatiroidismo, enfermedades renales o

hepáticas, cáncer, síndromes de malabsorción intestinal, hipogonadismo, inmovilidad prolongada, entre otros (tabla 1).

Para propósitos de este estudio se usarán ambos términos (OP y MOB) de forma indistinta, debido a que la literatura utiliza el término de MOB para la edad y género en sujetos jóvenes y utiliza un Z score < -2 para clasificarla,

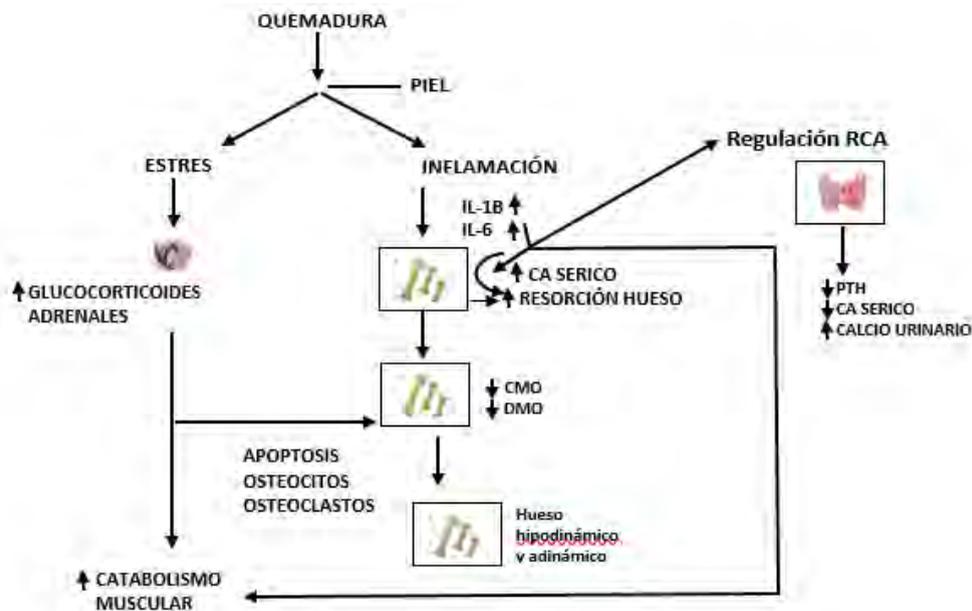
**Tabla 1. Clasificación de OP por su etiología**

<b>Tipo de osteoporosis</b>	<b>Causas</b>
Primaria o Idiopática	Multifactorial.
Secundaria	<p>Medicamentos: anticonvulsivos, antidepresivos, anticoagulantes, antiácidos con aluminio, inhibidores de la aromatasas, barbitúricos, cimetidina, corticoesteroides, glucocorticoides, anticonceptivos orales, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), diuréticos de asa, metotrexate, fenobarbital, fenotiazinas, etc.</p> <p>Enfermedades metabólicas: diabetes, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo.</p> <p>Desórdenes conductuales: anorexia nervosa, depresión, sedentarismo, alto consumo de cafeína, tabaquismo y alcoholismo crónico.</p> <p>Otras: osteogénesis imperfecta, hipogonadismo, síndromes de malabsorción, neoplasias, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, inmovilidad prolongada, desnutrición.</p>

4. Modificado de Valdés-Flores et al. Osteoporosis (2013) (3)

## Efecto Óseo de las Quemaduras

Las quemaduras que superan el 30% de la superficie corporal (SC) provocan graves alteraciones en el metabolismo general y particularmente del sistema óseo y del calcio, (figura 2). (4–6)



**Figura 2: modificado de gordon I klein, osteoporosis 2015**

Diagrama esquemático ilustrando los efectos de la quemadura sobre la inflamación y la respuesta al estrés y sus efectos en el hueso, CMO contenido mineral óseo, DMO densidad mineral ósea, RCA receptor de calcio extracelular, IL interleuquina, PTH hormona paratiroides. (6)

Las consecuencias de dichas modificaciones a largo plazo consisten, teóricamente, en el aumento del riesgo de fractura después de la quemadura como consecuencia de la pérdida de calcio óseo y una deficiencia crónica y progresiva de vitamina D, por la incapacidad de la piel para sintetizarla en cantidades normales a partir de la exposición a la luz solar. Inmediatamente después de la quemadura, se altera la homeostasis del calcio y del magnesio. Además, la quemadura produce hiperparatiroidismo secundario, lo que aumenta la calcemia

a partir de las reservas óseas de éste mineral, y posteriormente se desarrolla resistencia de órganos diana a la hormona paratiroidea. (5)

En un estudio clásico publicado por Shiele y cols en 1972, se describen los cambios radiológicos en los huesos en pacientes con quemaduras de las extremidades superiores, la “osteoporosis” (definida en ese momento de forma radiográfica) afectaba a 27 de 70 pacientes (38.5%). (7)

Otro estudio publicado por Klein y cols. se describió una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en niños quemados, la cual se correlacionaba con la severidad de la quemadura. (4)

La fase aguda de la quemadura es un estado de hipermetabolismo que puede dar lugar a un incremento en la resorción ósea y por ende a la reducción en la densidad mineral. Se han sugerido distintos mecanismos que juegan un papel en la resorción ósea en la fase aguda de la quemadura: períodos de inmovilización, el aumento de los glucocorticoides endógenos, la deficiencia de la hormona del crecimiento, hiperparatiroidismo secundario, y exceso de citoquinas proinflamatorias como interleucina 1beta e interleucina 6.(8) Klein y cols. demostraron una reducción de los osteoblastos en la superficie del hueso y reducción de biomarcadores de la diferenciación de osteoblastos en niños quemados. (4)

Además, en la fase aguda de la quemadura se ve afectada la función del sistema nervioso en el crecimiento esquelético y el recambio óseo. Varios estudios

muestran también la importancia del sistema nervioso simpático en el metabolismo del hueso.(9)

El hueso y particularmente el periostio reciben inervación simpática, los agentes beta-adrenérgicos aumentan la DMO y disminuyen el riesgo de fracturas en la población adulta. También hay correlación entre la alteración de la respuesta simpática cutánea (RSC), y la OP. El deterioro de la RSC en pacientes con quemaduras eléctricas puede durar hasta 2 años después de la quemadura. Los cambios en la RSC en pacientes con quemaduras eléctricas se muestran en los 4 miembros con independencia de los sitios de entrada o salida de corriente eléctrica, lo que demuestra que estos cambios son el resultado de un proceso sistémico de la quemadura.(9,10)

Estos autores demostraron que la DMO fue significativamente menor en los pacientes con quemaduras eléctricas respecto a un grupo de referencia ( $p < 0.001$ ). En pacientes con quemaduras hubo una correlación inversa entre la DMO y la latencia de la RSC y una correlación directa de la DMO con la amplitud de la RSC. Por lo que concluyen que los pacientes con quemaduras eléctricas están en riesgo de disminución de la DMO tiempo después de sus lesiones, ya en etapas crónicas.(9)

Adicionalmente los pacientes quemados están en riesgo de deficiencia de vitamina D particularmente los que tienen un área de superficie quemada  $>20\%$ . Los pacientes con grandes quemaduras evitan la exposición al sol debido a la intolerancia al calor y sobre todo debido al riesgo de hiperpigmentación de

cicatrices o a la degeneración neoplásica. Además, se conoce la función de biosíntesis que se deteriora después de la lesión por quemadura, tanto en la cicatriz como en la piel normal adyacente.(11–13)

La deficiencia de vitamina D y disminución de la DMO y masa muscular en estos pacientes es relevante desde el punto de vista de rehabilitación, ya que dificulta dicho proceso e influye directamente sobre la calidad de vida de los pacientes.(14)

Cuanto más extensas son las quemaduras y mayor el número de complicaciones, más larga será la permanencia del paciente en cama y en una inmovilidad relativa. Por otra parte, el progreso de los cambios óseos puede modificarse, si la movilización y el ejercicio activo se inician pronto. Las tensiones de la carga del peso actúan con mayor eficiencia sobre los huesos del esqueleto axial, la pelvis y las extremidades inferiores. Por tanto, una medida prioritaria es activar al paciente. La contracción muscular puede ayudar por sí sola a prevenir los cambios óseos por el efecto de las tensiones sobre el hueso.

Otras medidas, como el cierre de la herida y el mantenimiento de una nutrición adecuada, son vitales en los cuidados intensivos de los quemados. (15)

Una vez que se diagnostica la OP en este grupo de pacientes es necesario iniciar una serie de medidas, adicionales a la rehabilitación para asegurar que la masa ósea no continúe deteriorándose y que no incremente el riesgo de fractura. Parte del tratamiento incluye uso de fármacos antirresortivos u osteoformadores, suplementación específica con calcio y vitamina D, u otros minerales; medidas

dietéticas y de ejercicio aeróbico específico. Desafortunadamente, algunas de estas medidas no pueden llevarse a cabo debido a las condiciones de los pacientes.

A pesar de la cantidad de estudios que describen la posible asociación entre quemaduras y OP o MOB, hasta el momento no existen recomendaciones que señalen la necesidad de la búsqueda sistemática de OP en este grupo de pacientes. Más aún las Sociedades internacionales encargadas del manejo de OP no consideran a las quemaduras como un factor de riesgo para el desarrollo de OP primaria ni como una causa secundaria, por lo que existe un vacío en la información respecto a esta condición de salud (quemaduras) y su relación con el desarrollo MOB.

#### **a. ANTECEDENTES**

Las quemaduras son la cuarta causa más común de lesión general (16) y ocasionan fuertes costos a los sistemas de atención de la salud en todo el mundo.(17) El curso clínico de los pacientes con quemaduras es a menudo tortuoso e incierto, especialmente cuando el mecanismo causal es la lesión eléctrica o el área de superficie corporal (SC) quemada es grande.(18,19)

Con los avances en los protocolos de resucitación de quemaduras agudas, más pacientes sobreviven, pero frecuentemente experimentan una disminución en la

calidad de vida debido a las secuelas, entre ellas, la probable pérdida de densidad ósea; con un posible subdiagnóstico y falta de atención.

Pocos investigadores han estudiado este aspecto de la quemadura de manera que nuestra comprensión de la pérdida ósea ha evolucionado lentamente y la información existente se ha dirigido principalmente al estudio de poblaciones pediátricas o adultos en etapas críticas, cuya prioridad es salvar la vida, pero no necesariamente se piensa en las secuelas crónicas y las posibles complicaciones como fracturas asociadas a OP. Los datos disponibles son insuficientes para establecer directrices para la toma de decisiones sobre la atención y la búsqueda sistemática de pérdida de masa ósea en este grupo de pacientes.(15)

### **III. JUSTIFICACIÓN**

La OP o la MOB son las alteraciones óseas más frecuentes que se producen tras las quemaduras. En el estudio radiográfico de Shiele de pacientes con quemaduras limitadas a las extremidades superiores, la OP afectaba a 27 de 70 pacientes. Los estudios continuados de Klein indican que la reducción de la densidad mineral ósea es muy frecuente en las personas con quemaduras graves y niños.

Cuanto más extensas son las quemaduras y mayor el número de complicaciones, más larga será la permanencia del paciente en cama y con inmovilidad. Es fácil comprender que la aparición de la OP puede acelerarse y que su intensidad es mayor en los pacientes quemados que desarrollan un estado hipermetabólico.

Los escasos estudios previos han demostrado que los pacientes quemados tienen un riesgo elevado de desarrollar OP, pero estos datos provienen de estudios pequeños sin evidencia ni grados de recomendación, por lo que la identificación y determinación de la frecuencia de presentación de la OP en este tipo de pacientes tiene especial relevancia.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La OP es una patología con consecuencias potencialmente graves y discapacitantes para los individuos que la padecen; el grupo de pacientes grandes quemados es aparentemente, debido a muchos mecanismos fisiopatológicos un grupo de riesgo para presentar la enfermedad. Las guías de atención de los pacientes grandes quemados o de la propia OP hasta el momento no recomiendan la necesidad de una búsqueda sistematizada de la enfermedad en este grupo de pacientes, ni tampoco se menciona como un factor de riesgo por las Sociedades internacionales encargadas de emitir recomendaciones sobre OP. Por lo tanto, existe falta de evidencia respecto de la frecuencia de OP en este grupo de pacientes grandes quemados, que genere la necesidad de realizar estudios prospectivos que prueben la asociación entre estas dos condiciones patológicas.

#### **V. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la frecuencia de OP en pacientes grandes quemados y los factores asociados a presentarla?

#### **VI. HIPÓTESIS**

La frecuencia de OP en individuos grandes quemados es significativamente mayor a la de individuos de población general.

## VII. OBJETIVOS

### ***a. Objetivo general***

Describir la frecuencia de OP y/o MOB en pacientes grandes quemados y los factores de riesgo asociados a presentarla.

### ***Objetivos específicos***

- Describir la densidad mineral ósea de columna lumbar y cadera en este grupo de pacientes, entre el 2011 y el 2016.
- Describir las características socio-demográficas y propias de las quemaduras que podrían asociarse en la presentación de la OP.
- Asociar dichos factores con la presencia.

## VIII. MATERIAL Y METODOS

- a. **Diseño del Estudio:** observacional, transversal y descriptivo.
- b. **Descripción del Universo de trabajo:** Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, con diagnóstico de gran quemadura atendidos entre el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2016.
- c. **Tamaño de la Muestra:** Se realizó el ejercicio del cálculo tomando en cuenta una prevalencia de OP en población quemada del 38% de acuerdo a los resultados de Shiele y cols. y de OP en población adulta joven española descrita por Díaz Curiel y cols. de 0.5%, mediante la fórmula para calcular una diferencia de proporciones, con una precisión del 95% y un poder estadístico de 80%, el tamaño muestral necesario sería de 14 pacientes. Por factibilidad el tamaño muestral fue a conveniencia planeando que se incluyeran al menos 40 pacientes, la base de datos con que se cuenta en el servicio tiene alrededor de 120 pacientes con las características mencionadas.
- d. **Criterios De Inclusión:**
  - Mujeres pre menopáusicas mayores de 18 años y hombres entre 18-50 años de edad. (Edades en las que se toma en cuenta el criterio de clasificación de la OMS de densidad mineral ósea comparada con

individuos de la misma edad, género y raza -Z score- y se excluye a la OP primaria post menopáusica o senil, que incluye otros factores de riesgo)

- Diagnóstico de gran quemadura de cualquier tipo, compromiso de más del 30% superficie corporal, o diagnóstico de quemadura eléctrica.
- Pacientes atendidos entre el 1ro de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016.
- Que hubiesen cicatrizado sus lesiones
- Que cuenten con una DEXA (absorciometría dual de rayos x), realizada en el INRLGII posterior a la quemadura

e. **Criterios de eliminación:**

- Pacientes con información incompleta del expediente
- Con densitometrías no valorables
- Mujeres con histerectomía y ooforectomía bilateral, que no permita identificar fecha de menopausia
- Pacientes que presenten otras causas secundarias de OP, como hiperparatiroidismo primario, enfermedad celíaca, alteraciones renales, hepatopatías crónicas, uso crónico de esteroides, enfermedades reumáticas; que se hayan descrito previo o posterior a la quemadura.

f. **Criterios de exclusión:**

- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia (contraindicación de rayos X)

## g. Definición Operativa De Las Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad/Valores
<i>Variables independientes</i>				
Sexo	División de género humano		Cualitativa dicotómica nominal	0= Masculino 1=Femenino
Edad del paciente al momento del diagnóstico (quemadura)	Años en el momento del diagnóstico	Edad en años cumplida en el momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
Peso	Medición ponderal al momento de la valoración		Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Talla en centímetros		Cuantitativa continua	Centímetros
IMC	Peso Dividido entre talla (en centímetros) al cuadrado		Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
Tiempo de unidad en cuidados intensivos	Cantidad de tiempo en días que el paciente permanece en la unidad de cuidados intensivos.	Número de días en unidad de cuidados intensivos.	Cuantitativa Discreta	Días
Tipo de quemadura	Presencia de cualquier tipo de quemadura, con compromiso de más del 30% de superficie corporal, cualquier quemadura eléctrica.		Cualitativa	Quemadura por fuego con compromiso de más del 30% de superficie corporal Quemadura química con compromiso de más del 30% Escaldadura con compromiso de más del 30% Toda quemadura eléctrica
Comorbilidades	Antecedentes de otras enfermedades importantes	Comorbilidades que el paciente presenta.	Cualitativa	Diabetes Mellitus Hipertensión Artritis Reumatoide Otras.
Tabaquismo activo	Paciente que fuma tabaco en la actualidad.		Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo

Consumo de Alcohol	Paciente que beba 3 o más dosis de alcohol por día. (8-10 g de alcohol). FR para Osteoporosis		Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Tratamiento farmacológico recibido	Tratamiento farmacológico que ha recibido	Fármacos que ha recibido desde la quemadura.	Cualitativa	Esteroides Propranolol Otros Ninguno
Tratamiento Rehabilitatorio recibido	Tipo de tratamiento Rehabilitatorio que ha recibido		Cualitativa Nominal	Terapia física Terapia ocupacional Terapia respiratoria
Tiempo de Inicio de movilización activa	Periodo de inicio de la movilización activa desde el ingreso a hospitalización hasta la movilización.	Número de días de inicio de la movilización activa desde el ingreso a hospitalización hasta la movilización	Cuantitativa discreta.	Días.
Reporte de y ubicación anatómica de fracturas	Antecedente actual de ejercicio	Es la ejecución sistemática y planificada de movimientos corporales, posturas y actividades físicas.	Cuantitativa Continua	Minutos por semana en actividad aeróbica  Minuto por semana en actividad anaeróbica
<i>Variables Dependientes</i>				
DMO	Contenido de Mineral en el hueso estudiado	Gramos de mineral por cm <sup>2</sup> de área de hueso	Cuantitativa continua	Gr/cm <sup>2</sup>
Osteoporosis o Masa Ósea Baja	Densitometría con Z-score de <-2.0	Presencia de OP 12 meses posteriores a la quemadura.	Cualitativa dicotómica	Si No

#### h. **Descripción operativa del estudio**

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo en la División de Rehabilitación Ortopédica, del Instituto Nacional de Rehabilitación, a partir de la incorporación de pacientes con el diagnóstico de grandes quemaduras del 1ro de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016.

En el Servicio de Rehabilitación de quemados existe una base de datos de los pacientes atendidos en las fechas previamente mencionadas, y las características de las quemaduras, como parte de su tratamiento integral y del manual de procesos establecido en el CENIAQ, considerados como “grandes quemados”, es decir más del 30% de la superficie corporal quemada, o quemaduras eléctricas de cualquier índole, se solicita una densitometría ósea posterior a la quemadura, cuyos resultados se asienten en las notas clínicas.

Se obtuvo del expediente las variables relacionadas con la quemadura y las características y evolución de los individuos, los resultados del estudio de densitometría ósea central de columna y cadera y datos clínicos y sociodemográficos actuales.

#### i. **Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva con medias y desviaciones estándar como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente, o medianas y rangos intercuartiles para los datos no paramétricos; la frecuencia de OP se reporta con proporciones y porcentajes. Con la finalidad de estudiar las asociaciones entre

variables se aplicó correlación de Pearson para las variables cuantitativas (edad, tiempo de evolución, tiempo transcurrido entre el inicio del padecimiento y la atención médica). Con la finalidad de estimar la relación entre las variables cualitativas se utilizó la Chi cuadrado o Exacta de Fisher (dicotómicas). Finalmente, para determinar la asociación entre las variables cualitativas y las cuantitativas se usó ANOVA (politómicas) o t Student (dicotómicas). Se consideró un valor alfa del 95%  $<0.05$ . Se utilizó el programa SPSS V24.

## **IX. DESCRIPCIÓN DEL O DE LOS PROCEDIMIENTOS**

Una vez localizados los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se revisó que contaran con al menos una densitometría central de columna y cadera.

La densitometría fue evaluable si se tomó en el densitómetro del INRLGII (Hologic Discovery). Se recabó el valor de la densidad mineral ósea de ambos sitios por separado, de columna de las vértebras L1-L4 y de la cadera total y cuello femoral, además el valor del score Z, que es la comparación que realiza el equipo de densitometría de la densidad mineral del paciente con el promedio del valor de la densidad de individuos de la misma edad, sexo y grupo étnico, y se expresa en número de desviaciones estándar. Para considerar una masa ósea por debajo de lo normal, u osteoporosis se toma en cuenta un punto de corte de -2 DE, es decir un Z score  $<-2$ .

## X. ASPECTOS ETICOS

Esta investigación se considera sin riesgo. Incluye información contenida en el expediente clínico y no se hizo ninguna intervención en los pacientes.

El protocolo se sometió al comité de investigación del INR y fue aprobado con el número de registro 104/17

## XI. RESULTADOS

Se reclutaron en total 42 pacientes, de los cuales 8 desarrollaron masa ósea baja para la edad de acuerdo al Z score en cadera (cuello o total) y/o columna lumbar, lo que representó en esta población una prevalencia de 19.04%. Las características del total de pacientes incluidos y de los grupos con masa ósea normal y masa ósea baja se enumeran en el cuadro 1.

<b>Cuadro 1. Características de los pacientes quemados y su relación con masa ósea baja</b>				
<b>Variables</b>	<b>Total de pacientes n=42</b>	<b>Pacientes con masa ósea normal n=34</b>	<b>Pacientes con masa ósea baja n=8</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad (media ± desviación estándar)</b>	32.83 ± 9.53	32.91 ± 9.83	32.5 ± 8.73	0.914 <sup>a</sup>
<b>IMC (media ± desviación estándar)</b>	25.58 ± 4.05	26.01 ± 3.97	23.72 ± 4.13	0.182 <sup>a</sup>
<b>Peso (media ± desviación estándar)</b>	70.5 ± 14.32	71.94 ± 14.11	64.37 ± 14.51	0.153 <sup>a</sup>

Días desde la quemadura (mediana-rango intercuartil)	200.5 (100.5-739.25)	174.5 (89.75-805)	242 (158.5-424)	0.789 <sup>b</sup>
Días totales de hospitalización (media $\pm$ desviación estándar)	36.61 $\pm$ 19.56	37.11 $\pm$ 20.52	34.5 $\pm$ 15.79	0.738 <sup>a</sup>
Días totales en UCI (mediana-rango intercuartil)	5 (0-15.25)	5 (0-20.25)	5 (.25-12.5)	0.671 <sup>b</sup>
Numero de cirugías asociadas a la quemadura (mediana-rango intercuartil)	4 (2-7)	4 (2-6)	4.5 (3-7.775)	-
Días de TF durante la hospitalización (media $\pm$ desviación estándar)	27.57 + 16.64	28.59 + 17.37	23.25 + 13.16	0.421 <sup>a</sup>
Porcentaje de días con TF durante la hospitalización (mediana-rango intercuartil)	76 (62.5-82.5)	76.5 (67.75-84.25)	65.5 (58-75.75)	<b>0.047<sup>b*</sup></b>
Días de TO durante la hospitalización (mediana-rango intercuartil)	25.5 (14-39.25)	28 (14-40)	18.5 (14-29)	0.478 <sup>b</sup>
Tiempo de inicio de movilización activa en días (mediana-rango intercuartil)	4 (2-10)	4 (2-10)	5.5 (3-10)	0.604 <sup>b</sup>
Sexo				1.0 <sup>c</sup>
Masculino	32 (76.2%)	26 (76.5%)	6 (75%)	
Femenino	10 (23.8%)	8 (23.5%)	2 (25%)	
Profundidad de la quemadura				
2° Profundo	8 (19.05%)	7 (20.6%)	1 (12.5%)	---
3°	11 (26.19%)	11 (32.4%)	0 (0%)	
Quemadura eléctrica	23 (54.76%)	16 (47.1%)	7 (87.5%)	
Tipo de quemadura				.054 <sup>c</sup>
Eléctrica	23 (28.57%)	16 (47.1%)	7 (87.5%)	
No eléctrica	19 (45.23%)	18 (52.9%)	1 (12.5%)	
Toxicomanías				.668 <sup>c</sup>
Si	12 (28.57%)	9 (26.5%)	3 (32.5%)	

<b>No</b>	30 (71.43%)	25 (73.5%)	5 (67.5%)	
<b>Antibioticoterapia</b>				.662 <sup>c</sup>
<b>SI</b>	33 (78.57%)	26 (76.5%)	7 (87.5%)	
<b>No</b>	9 (21.43%)	8 (23.5%)	1 (12.5%)	
<b>Antihipertensivos</b>				.668 <sup>c</sup>
<b>SI</b>	12 (28.57%)	9 (26.5%)	3 (37.5%)	
<b>No</b>	30 (71.43%)	25 (73.5%)	5 (62.5%)	
<b>Lesión de nervio periférico</b>				.162 <sup>c</sup>
<b>Si</b>	8 (19.05%)	5 (14.7%)	3 (37.5%)	
<b>No</b>	34 (80.95%)	29 (85.3%)	5 (62.5%)	
<b>Alteración en movilidad de MMII</b>				1 <sup>c</sup>
<b>Si</b>	13 (30.95%).	11 (32.4%).	2 (25%)	
<b>No</b>	29 (69.05%)	23 (67.6%)	6 (75%)	
<b>Alteración en movilidad en MMSS</b>				.162 <sup>c</sup>
<b>Si</b>	8 (19.05%)	5 (14.7%)	3 (37.5%)	
<b>No</b>	34 (80.95%)	29 (85.3%)	5 (62.5%)	

<sup>a</sup> Prueba t de Student; <sup>b</sup> Prueba U de mann-whitney; <sup>c</sup> Prueba exacta de Fisher; \* resultado estadísticamente significativo; UCI = Unidad de cuidados intensivos; TF = Terapia física; TO = Terapia Ocupacional; MMII= Miembros inferiores; MMSS= Miembros superiores.

### a. Análisis de los resultados

La media de edad en ambos grupos fue muy similar tanto para pacientes con masa ósea normal (MON) como con masa ósea baja (MOB), de 32.91 y 32.5 años respectivamente ( $p=0.914$ ). Para peso e Índice de masa corporal se encontró una tendencia a ser mayor en el grupo con MON en relación a MOB (IMC 26.01 vs 23.72 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.182$ ; Peso 71.94 vs 64.37,  $p=0.153$ ) sin llegar a ser significativas.

Para el tiempo desde la quemadura existió una amplia variabilidad, ya que se reclutaron pacientes que tenían desde 30 hasta 2137 días con una mediana por

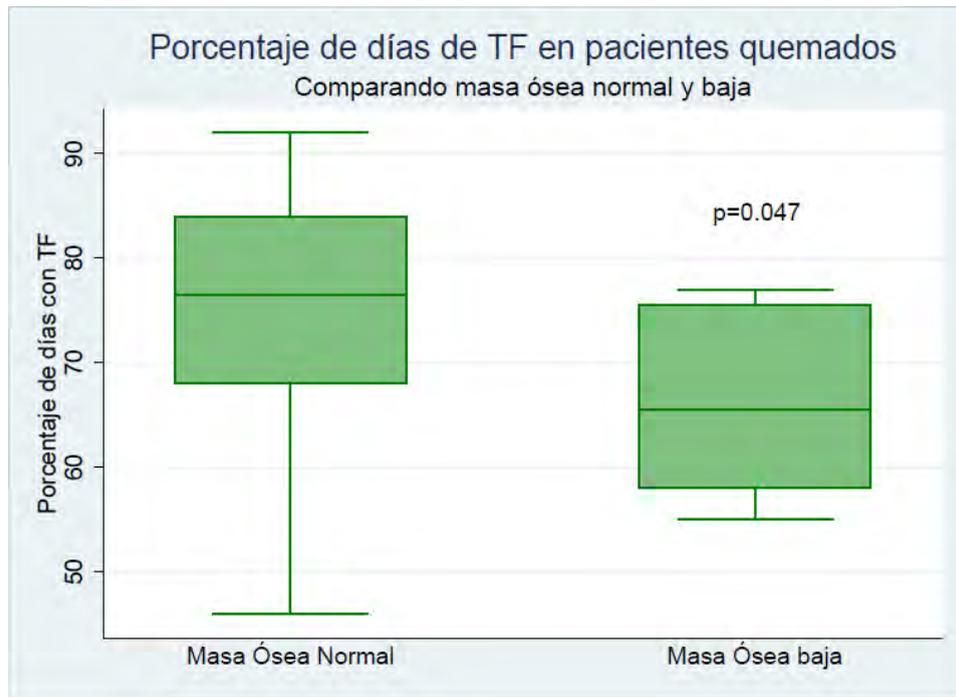
grupo de 174.5 para MON y de 242 para MOB sin diferencias significativas ( $p=0.789$ ).

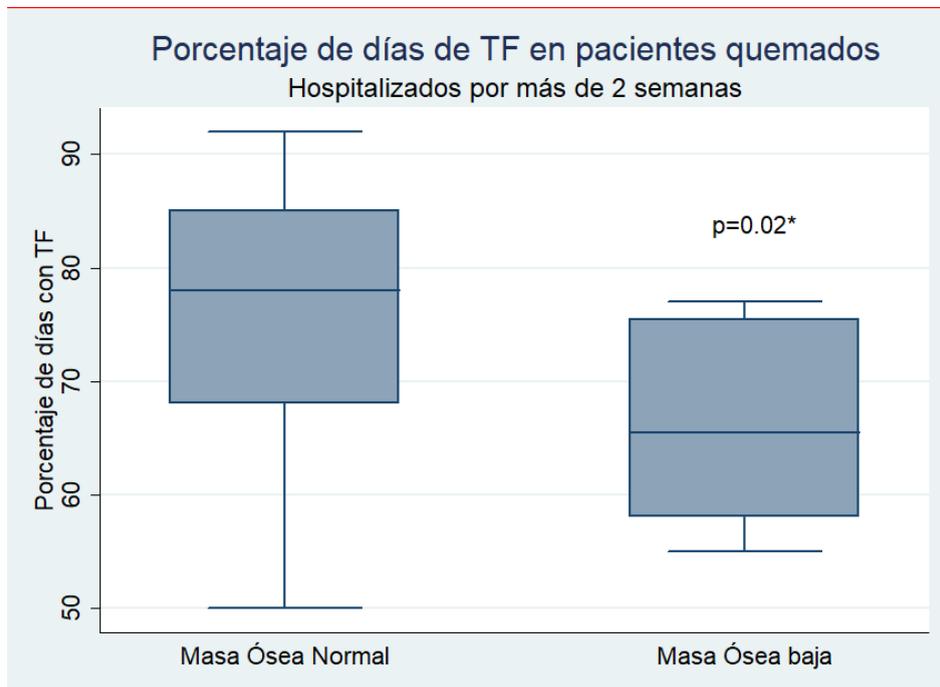
Los días totales de hospitalización variaron desde 8 hasta 85 días con una media de 37.11 para MON y de 34.5 para MOB sin diferencias significativas ( $p=0.738$ ), donde el 79.4% del total permanecieron más de dos semanas hospitalizados. También se analizó los días totales en la Unidad de Cuidados Intensivos donde se obtuvo la misma mediana para ambos grupos de 5, sin diferencias significativas ( $p=0.671$ ).

Durante su estancia los pacientes recibieron terapia física y ocupacional por lo que se cuantificaron los días que recibieron ambas, así como el porcentaje de días que estuvieron bajo un programa de rehabilitación mientras estuvieron hospitalizados.

Con respecto al número de días que se recibieron terapia física se encontró una tendencia a ser mayor en el grupo de MON con una media de 28.59 vs 23.25 para el grupo de MOB, sin ser significativo ( $p=0.421$ ), resultó lo mismo para los días de terapia ocupacional con una mediana de 28 para el grupo de MON y de 18.5 para el de MOB con una  $p$  de 0.478. Para el porcentaje de días de hospitalización en los que se recibió terapia física si hubo diferencias significativas ( $p=0.047$ ), con una mediana del grupo de MON de 76.5% vs 65.5% para el grupo con MOB, además se repitió este mismo análisis considerando únicamente a los pacientes que habían permanecido hospitalizados por más de dos semanas (debido a que

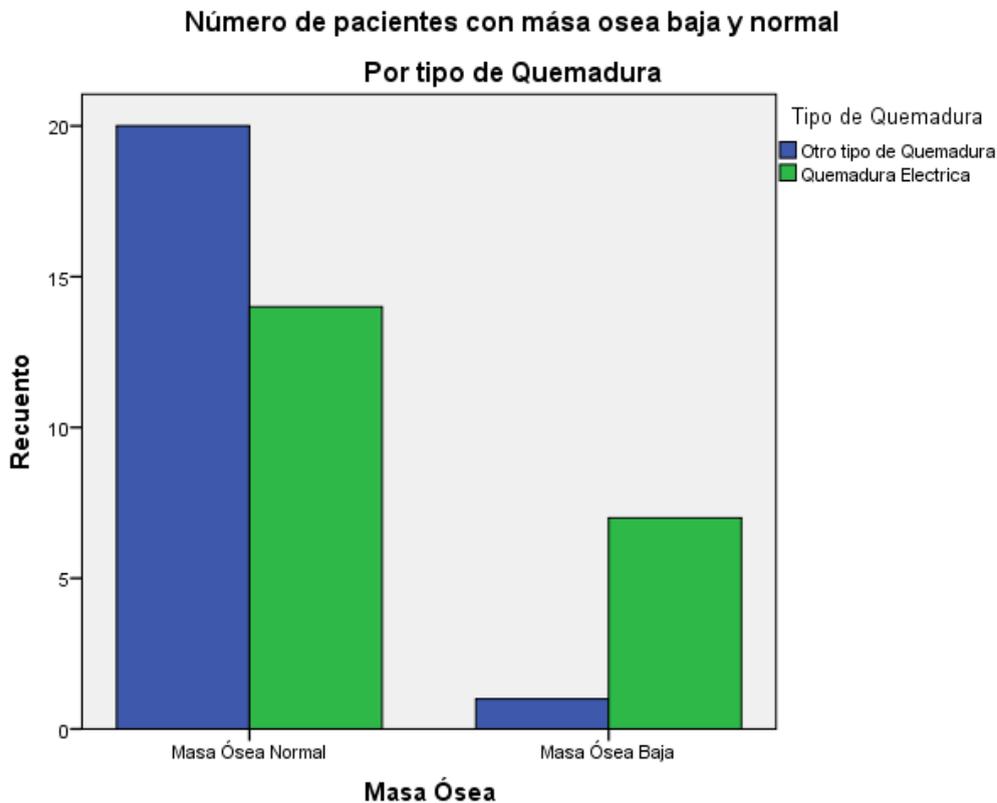
no se encontró ningún paciente con MOB y menos de dos semanas de hospitalización), con persistencia en la significancia ( $p=0.02$ ) y una mediana de 78% para MON vs 65.5% para MOB. Los resultados se muestran en las siguientes gráficas.





Para la variable sexo se reclutaron 32 hombres (76%) y 10 mujeres (24%), sin diferencias significativas entre grupos ( $p=1.0$ ).

El tipo de quemadura se agrupó en eléctrica y no eléctrica, con 23 pacientes con quemaduras eléctricas (54.8%) y 19 con otros tipos de quemaduras (45.2%), en cuanto a los grupos se detectó que tuvieron quemadura eléctrica 47.1% de MON y 87.5% de MOB con una  $p = 0.054$ , que no llegó a ser significativa, pero con una tendencia a la significancia; 69.6% de los pacientes con quemadura eléctrica desarrollaron MOB vs 5.3% con otro tipo de quemadura. Se muestra a continuación una gráfica con masa ósea por tipo de quemadura.



Se cuantificó el porcentaje de superficie corporal total quemada (SCTQ) para los pacientes que no tuvieron quemadura eléctrica con una media de 44.7% y una desviación estándar de 14.9%, el valor mínimo fue de 30% y el máximo del 80%. Debido a que solo un paciente con quemadura no eléctrica desarrolló MOB no se pudo realizar una prueba estadística para diferencias de medias. El único paciente que presentó MOB tenía 40% de SCTQ.

Se realizó además un estudio de correlación para las variables cuantitativas con respecto al valor de la densidad mineral ósea de cadera total, cuello femoral y columna, en dicho análisis no se detectó ninguna correlación significativa.

Debido al tamaño de muestra no se pudo realizar un análisis multivariado.

## **XII. DISCUSION**

Estos resultados muestran una prevalencia de 19.04 % de OP en este grupo de individuos. La frecuencia de OP en la muestra estudiada va en concordancia con los resultados obtenidos en el estudio de Partovia y cols., en el cual la prevalencia de OP a nivel de columna lumbar y cuello femoral fue de 25.7% y 5.7%, respectivamente en el grupo con quemaduras térmicas mientras que en el grupo control no se identificaron casos de OP. Por lo tanto, se identificó que los pacientes con quemaduras térmicas tienen una menor densidad ósea y una mayor prevalencia de OP que sus contrapartes sanas con una diferencia estadísticamente significativa.(20). En el estudio clásico de Shiele y cols, encontró una prevalencia, de 38% de OP, mucho mayor a la nuestra, aunque que el método utilizado por estos autores para clasificarla fue una radiografía simple, por lo que los resultados no son comparables y se trata de un estudio muy antiguo.

Al realizar la caracterización y comparación de las variables independientes y las variables categóricas, establecidas para el presente estudio, entre el grupo de pacientes grandes quemados con MON y aquellos con MOB únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.047$ ) en el porcentaje de días con terapia física entre los pacientes con masa ósea normal (76.5% de los días de hospitalización; (IC: 67.75-84.25)) y aquellos con masa ósea baja (65.5 % de los días de hospitalización; (IC:58-75.75)). En este instituto, la movilización y la

terapia física y ocupacional de los pacientes quemados se inicia tan pronto sus condiciones de salud lo permiten; se identificó que el tiempo promedio de inicio de movilización activa fue de 4 días (IC: 2-10) y 5.5 días (IC: 3-10)) en los grupos con MON y MOB respectivamente, aunque no fue estadísticamente significativo ( $p=0.604$ ).

Varios estudios han documentado que la inmovilización contribuye a la pérdida ósea por resorción, cuyo mecanismo no se encuentra aún estudiado (21).(6) Por lo tanto, entre menor sea el tiempo de inmovilización y mayor sea el tiempo de terapia física constituyen factores protectores que podrían contribuir en la prevención de OP en los pacientes grandes quemados. Lo anteriormente descrito, permite explicar parcialmente que dicho factor es importante para la salud ósea y afirmar que el programa de rehabilitación del INRLGII podría contribuir a la prevención de la manifestación de la OP al reducir los tiempos de inmovilización y aumentar la cobertura de terapia física y ocupacional para el paciente durante su estancia hospitalaria.

El diseño de este estudio es de corte transversal de la muestra estudiada, por lo que no se evaluó la incidencia de la Osteoporosis en el tiempo transcurrido después de la quemadura. Por lo tanto, es importante establecer la asociación entre el riesgo de presentar masa ósea baja en los pacientes grandes quemados y el tiempo transcurrido posterior al evento. Es probable que la OP se desarrolle en etapas crónicas, posteriores a la quemadura, como resultado de las secuelas,

pero esto solo puede ser corroborado con un estudio longitudinal con seguimiento a largo plazo, esta es una de las limitantes de nuestro estudio.

La densidad mineral ósea puede alterarse por múltiples factores y debido a que las quemaduras tienen muchos efectos sistémicos, es difícil encontrar una diferencia estadísticamente significativa para cada una de los factores en pacientes grandes quemados. El nivel de actividad de los pacientes con quemaduras y el tiempo de estancia en el hospital son determinantes importantes de la masa ósea (21), que no se explican completamente en los escasos estudios previos. Por otro lado, está documentado que el IMC presenta una asociación positiva con la masa ósea en pacientes con quemaduras, un mayor IMC puede proporcionar una mejor protección contra el hipercatabolismo que afecta a los pacientes con quemaduras o puede reflejar un mejor estado nutricional de este grupo de pacientes (22), estos hallazgos reportados previamente no se pudieron corroborar en el presente estudio, donde se obtuvo un IMC de  $26.01 \pm 3.97$  en el grupo con MON y un IMC de  $23.73 \pm 4.13$  en los pacientes con MOB con una diferencia no estadísticamente significativa  $p=0.82$ .

La proporción de pacientes con quemadura térmica y quemadura eléctrica es de 50:50 en el grupo de MON mientras que en los pacientes con MOB es 10:90. Por lo tanto, se podría asumir que la quemadura eléctrica constituiría un factor de riesgo para OP en pacientes grandes quemados. Sin embargo, no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.054$ ), pero sí una tendencia

estadística, por lo que es posible que incrementando el tamaño de muestra se logre corroborar una asociación.

Varios estudios han demostrado la importancia del sistema nervioso simpático en el metabolismo óseo documentándose que el hueso y el periostio reciben un suministro abundante de fibras nerviosas sensoriales y simpática(23). También hay alguna evidencia de una correlación directa entre la respuesta simpática cutánea (RSC) deteriorada, un indicador de la disfunción del sistema nervioso simpático y la osteoporosis posmenopáusica. El deterioro de la RSC en pacientes con quemaduras eléctricas fue demostrado por Ashraf et al. Este deterioro puede durar hasta 2 años después de una quemadura eléctrica. En estos dos estudios, se observaron cambios de RSC en pacientes con quemaduras eléctricas en las cuatro extremidades independientemente de los sitios de entrada o salida de corriente eléctrica, lo que demuestra que estos cambios son el resultado de un proceso sistémico en lugar de los efectos locales de la quemadura y podrían corresponder a lo reportado en nuestro estudio, mostrando a la quemadura eléctrica como un posible factor de riesgo para el desarrollo de OP (9).

En resumen, el presente estudio identificó una prevalencia del 19.05% de MOB en una muestra de 42 pacientes grandes quemados, lo que concuerda con la escasa literatura publicada, y comprueba la hipótesis de que la prevalencia de OP o MOB en los pacientes grandes quemados es mayor a la de la población general. Se mostró que la quemadura eléctrica constituye un factor de riesgo importante que contribuye al desarrollo de MOB y que los días de terapia física

en estos pacientes podrían constituir un factor protector en el desarrollo de la enfermedad.

Es importante dar seguimiento a este grupo de pacientes con densitometrías seriadas para continuar con un estudio longitudinal y mostrar una asociación más robusta y a largo plazo entre la quemadura y la OP.

### **XIII. CONCLUSIONES**

La prevalencia Global de OP fue de 19.04%.

Los pacientes del grupo con masa ósea normal (MON) presentaron un mayor porcentaje de días de terapia física con respecto al grupo de masa ósea baja (MOB) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.047$ ). Por lo tanto, el porcentaje de terapia física podría constituir un factor protector en el desarrollo de Osteoporosis.

Se identificó que las quemaduras eléctricas constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de masa ósea baja, en este estudio no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos MON y MOB ( $p=0.054$ ), pero si una tendencia a la asociación.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas para las variables de edad, peso, IMC, días desde la quemadura, profundidad de la quemadura, tiempo de la hospitalización, días en UCI, comorbilidades y toxicomanías.

Este estudio reafirma que los pacientes grandes quemados presentan un mayor riesgo de desarrollar Osteoporosis con respecto a la población general y provee el marco metodológico para identificar los factores de riesgo y los factores protectores en la manifestación de la enfermedad. Genera evidencia científica sobre la necesidad de buscar intencionadamente OP en este grupo de pacientes y darles seguimiento y tratamiento, refuerza el hecho de que los pacientes con quemaduras eléctricas son los que presentan mayor riesgo y por lo tanto requieren un seguimiento estricto y que la movilización temprana puede contribuir a disminuir la tasa de pérdida de masa ósea en este grupo de pacientes grandes quemados.

#### XIV. REFERENCIAS

1. Cecilia Pilar, Chung Nakandakari. Factores de Riesgo asociados a Osteoporosis en Mujeres [Tesis]. [Perú]: UNMSM; 2005.
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
3. Valds-Flores M, Casas-Avila L, Ponce V. Genetic Diseases Related with Osteoporosis. En: Valds-Flores M, editor. *Topics in Osteoporosis* [Internet]. InTech; 2013 [citado 7 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/topics-in-osteoporosis/genetic-diseases-related-with-osteoporosis>
4. Klein GL, Herndon DN, Goodman WG, Langman CB, Phillips WA, Dickson IR, et al. Histomorphometric and biochemical characterization of bone following acute severe burns in children. *Bone.* noviembre de 1995;17(5):455-60.
5. Klein GL, Herndon DN, Langman CB, Rutan TC, Young WE, Pembleton G, et al. Long-term reduction in bone mass after severe burn injury in children. *J Pediatr.* febrero de 1995;126(2):252-6.
6. Klein GL. Disruption of bone and skeletal muscle in severe burns. *Bone Research* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 15 de abril de 2018];3(1). Disponible en: <http://www.nature.com/articles/boneres20152>

7. Schiele HP, Hubbard RB, Bruck HM. Radiographic changes in burns of the upper extremity. *Radiology*. julio de 1972;104(1):13-7.
8. Klein GL, Herndon DN. The Role of Bone Densitometry in the Diagnosis and Management of the Severely Burned Patient with Bone Loss. *Journal of Clinical Densitometry*. 1 de marzo de 1999;2(1):11-5.
9. Ashraf A, Mohammadi A, Roshanzamir S, Ayaz M, Tolide-ie H, Ghasempoor MZ. Sympathetic skin response in electrical burn injury. *Burns*. marzo de 2012;38(2):232-5.
10. Roshanzamir S, Dabbaghmanesh A, Ashraf A. Predicting post-electrical injury autonomic dysfunction symptom occurrence by a simple test. *Burns*. junio de 2014;40(4):624-9.
11. Klein GL. Burn-induced bone loss: importance, mechanisms, and management. *J Burns Wounds*. 8 de agosto de 2006;5:e5.
12. Klein GL, Herndon DN, Rutan TC, Sherrard DJ, Coburn JW, Langman CB, et al. Bone disease in burn patients. *J Bone Miner Res*. marzo de 1993;8(3):337-45.
13. Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Med Clin North Am*. mayo de 2015;99(3):587-606.
14. Rousseau A-F, Foidart-Desalle M, Ledoux D, Remy C, Croisier J-L, Damas P, et al. Effects of cholecalciferol supplementation and optimized calcium intakes on vitamin D status, muscle strength and bone health: a one-year pilot randomized controlled trial in adults with severe burns. *Burns*. marzo de 2015;41(2):317-25.

15. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg.* septiembre de 2008;248(3):387-401.
16. Rojas Y, Finnerty CC, Radhakrishnan RS, Herndon DN. Burns: an update on current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* diciembre de 2012;13(17):2485-94.
17. Koljonen V, Laitila M, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP. Treatment of patients with severe burns-costs and health-related quality of life outcome. *J Burn Care Res.* diciembre de 2013;34(6):e318-325.
18. Jackson TM, Lee WH. Major Thermal Burns: A Mortality Appraisal and Review. *Arch Surg.* 1 de diciembre de 1963;87(6):937-48.
19. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med.* 5 de febrero de 1998;338(6):362-6.
20. Roshanzamir S, Partovi A, Dabbaghmanesh A. Prevalence and severity of bone loss in burned patients. *Burns.* junio de 2017;43(4):766-70.
21. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research.* 3 de diciembre de 2009;8(1):1-9.
22. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The framingham study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 3 de diciembre de 2009;8(5):567-73.

23. Roshanzamir S, Dabbaghmanesh MH, Dabbaghmanesh A, Nejati S. Autonomic dysfunction and osteoporosis after electrical burn. *Burns*. mayo de 2016;42(3):583-8.