



## REVISIÓN

# Revisión sistemática del efecto del propranolol sobre el hipermetabolismo del quemado



T. Núñez-Villaveirán<sup>a,\*</sup>, M. Sánchez<sup>b</sup>, P. Millán<sup>b</sup> y A. García-de-Lorenzo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 31 de marzo de 2014; aceptado el 1 de agosto de 2014

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Quemas/  
metabolismo;  
Quemados/terapia  
farmacológica;  
Propranolol/uso  
terapéutico

### KEYWORDS

Burns/metabolism;  
Burns/drug therapy;  
Propranolol/therapeutic  
use

### Resumen

**Antecedentes:** El uso de propranolol se ha propuesto para atenuar la respuesta hipermetabólica del paciente quemado.

**Objetivos:** Revisar los estudios publicados hasta diciembre de 2013 que analizan los efectos del propranolol en el paciente quemado.

**Métodos:** Se aplicaron los términos «burns», «thermal injury», «betablocker» y «propranolol», con los filtros «human» y «English» y «Spanish» en el buscador Pubmed. Se identificaron 42 artículos de los que 15 eran ensayos clínicos aleatorizados. Se resumen los resultados principales de estos artículos.

**Resultados principales:** El propranolol ajustado para lograr una frecuencia cardiaca un 20% menor a la basal (4-6 mg/kg/día por vía enteral) disminuye la termogénesis suprafisiológica, el trabajo cardiaco, el gasto energético en reposo y la lipólisis periférica. Aumenta la eficiencia de la síntesis proteica muscular y disminuye la acreción de masa central. La mayor parte de estudios han sido realizados en niños.

**Conclusiones:** El propranolol atenúa la respuesta hipermetabólica del paciente quemado pediátrico. Son necesarios más estudios sobre su efecto en la población adulta.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### Systematic review of the effect of propranolol on hypermetabolism in burn injuries

#### Abstract

**Background:** The use of propranolol has been proposed to reduce the hypermetabolic response of patients with burn injuries.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tnuvi@hotmail.com](mailto:tnuvi@hotmail.com) (T. Núñez-Villaveirán).

**Objectives:** To review the studies published up to December 2013 on the effects of propranolol in burn patients.

**Methods:** A PubMed search was conducted using the terms «burns», «thermal injury», «beta-blocker» and «propranolol», with the filters «human» and «English» and «Spanish». A total of 42 citations were retrieved, 15 of which were randomized clinical trials. The main results are summarized.

**Main results:** Propranolol at doses adjusted to decrease the heart rate by 20% of the baseline value (4-6 mg/kg/day p.o.) reduces suprphysiological thermogenesis, cardiac work, resting energy expenditure and peripheral lipolysis. It likewise increases the efficiency of muscular protein synthesis and reduces central mass accretion. Most studies have been conducted in pediatric burn patients.

**Conclusions:** Propranolol reduces the hypermetabolic response in pediatric burn patients. More studies on its effects in adult burn patients are needed.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

Las quemaduras graves representan el tipo de lesión con mayor hipermetabolismo en el ser humano. En el paciente quemado grave el gasto energético puede llegar a ser 2 veces superior al gasto energético estimado en reposo<sup>1,2</sup>.

Este hipermetabolismo se acompaña de un catabolismo muscular incrementado<sup>2-4</sup>, en un intento del organismo de proporcionar nutrientes que abastezcan los elevados requerimientos energéticos. Debido a esto, están comprometidas la estructura y función de órganos y sistemas, tales como el músculo esquelético, piel, sistema inmunológico, así como el transporte de membrana. Como consecuencia, el hipermetabolismo puede llevar a una disfunción multiorgánica o incluso a la muerte<sup>5</sup>.

Los cambios metabólicos e inflamatorios persisten hasta 3 años después de la lesión<sup>6</sup>. La duración y magnitud de la respuesta hipermetabólica son determinantes mayores de la morbilidad en el paciente quemado<sup>7</sup>. La respuesta catabólica prolongada condiciona cambios corporales como la pérdida de masa muscular y de contenido mineral óseo, que entorpecen la recuperación de estos pacientes y su reintegración en la sociedad<sup>6,8,9</sup>.

El aumento del aporte calórico no proteico no reduce la pérdida de masa corporal magra. El paciente sobrealimentado tiende a almacenar las calorías extra en forma de grasa, sin que se altere el catabolismo de la masa magra<sup>10,11</sup>.

En los últimos años se han investigado distintos fármacos para reducir el catabolismo o mejorar el anabolismo del paciente quemado. Su uso permitiría proporcionar menos calorías, disminuyendo los riesgos asociados con la sobrealimentación (esteatosis hepática, acúmulo de grasa periférico y aumento de producción de CO<sub>2</sub>)<sup>12</sup>.

Los fármacos más importantes utilizados en este sentido incluyen hormonas anabólicas (hormona de crecimiento, insulina, IGF-1, combinaciones de IGF-1 e IGFBP-3, oxandrolona y testosterona) y fármacos anticatabólicos, como antagonistas adrenérgicos (propranolol o metoprolol)<sup>13</sup> (tabla 1).

El uso del propranolol se ha propuesto en pacientes quemados por diversos motivos. Por un lado, las catecolaminas endógenas son mediadores primarios de la respuesta hipermetabólica<sup>2,14</sup>, por lo que parece lógico que el bloqueo

**Tabla 1** Fármacos que atenúan la respuesta hipermetabólica del paciente quemado

Fármacos anabólicos	Fármacos anticatabólicos
Hormona de crecimiento	Betabloqueantes
Insulina	
Metformina	
IGF-1	
Combinaciones de IGF-1 e IGFBP-3	
Oxandrolona	
Testosterona	

de su acción reduzca en parte esta respuesta. Además, el propranolol mejora el reciclaje de los aminoácidos libres intracelulares aumentando la eficiencia de la síntesis proteica en el músculo<sup>15</sup>, disminuye la lipólisis periférica<sup>16</sup> e incrementa la eficiencia del hígado en secretar ácidos grasos libres<sup>13</sup>.

El objetivo de este artículo es revisar los estudios que analizan los efectos de la administración de propranolol en el paciente quemado, tanto pediátrico como adulto.

## Material y métodos

Los artículos utilizados en esta revisión se identificaron mediante el buscador PubMed. Las palabras clave «propranolol», «beta-blocker», «burns» y «thermal injury» fueron utilizadas en combinación («propranolol» + «thermal injury»; «beta-blocker» + «thermal injury»; «propranolol» + «burns»; «beta-blocker» + «burns») para obtener los artículos relevantes. Se seleccionaron los estudios en humanos y revisiones escritos en español y en inglés hasta diciembre de 2013.

## Resultados

Con la búsqueda sin filtros se identificaron 131 artículos. Tras aplicar los filtros de idioma (artículos escritos en inglés y español) y de artículos que se refieren a estudios en

humanos, y eliminar los artículos duplicados y los artículos en los que «burns» era el nombre del autor, y no se referían al tratamiento con betabloqueantes en el paciente quemado, el total de artículos pasó a ser 42.

Se identificaron un total de 15 ensayos clínicos aleatorizados (tabla 2). El resto de artículos (27) eran ensayos clínicos no aleatorizados, o en los que no se especificaba si había habido aleatorización, estudios de cohortes, artículos de revisión, editoriales y cartas al editor.

Se han utilizado también 7 estudios realizados en animales para elucidar el mecanismo de acción del propranolol y si existen alteraciones en su absorción. Estos artículos se identificaron a través de las referencias de los artículos encontrados en nuestra búsqueda de Pubmed.

### Justificación del uso de betabloqueantes en el paciente quemado

Las catecolaminas endógenas son mediadores primarios de la respuesta hipermetabólica a las quemaduras<sup>2,14</sup>. Esta respuesta sistémica se caracteriza por el desarrollo de una circulación hiperdinámica, un aumento del gasto energético basal y del catabolismo de la proteína muscular. El bloqueo del estímulo betaadrenérgico disminuye la termogénesis suprafiológica<sup>17</sup>, el trabajo cardiaco y el gasto energético en reposo (GER)<sup>18</sup> (tabla 3)

Los betabloqueantes, además, disminuyen la lipólisis periférica a través del bloqueo de receptores  $\beta_2$ <sup>16</sup> y aumentan la eficiencia del hígado en secretar ácidos grasos libres. El propranolol también tiene un efecto sobre la masa magra corporal. Por un lado, aumenta la eficiencia de la síntesis proteica en el músculo al favorecer el reciclaje de los aminoácidos libres intracelulares. Estos aminoácidos intracelulares derivados del catabolismo proteico se incorporan de nuevo a proteínas sin dejar el miocito. Por otro lado, también estimula la expresión de los genes involucrados en el metabolismo muscular y disminuye la activación de genes involucrados en la gluconeogénesis, disminuyendo el catabolismo neto<sup>13</sup>.

Por estos motivos se ha propuesto el uso de propranolol en pacientes quemados. Aunque la mayor parte de los estudios han sido en pacientes pediátricos y han demostrado sus beneficios, se debe destacar que las diferencias en cuanto a la prescripción de betabloqueantes entre distintos centros de pacientes pediátricos quemados indican, sin embargo, que este tratamiento aún no está aceptado como tratamiento estándar en esta población<sup>19</sup>. La escasa información de su efecto en pacientes quemados adultos hace necesario que se hagan más estudios en esta población.

### Mecanismo de acción del propranolol

No se conocen aún los procesos celulares por los que el propranolol acelera la síntesis proteica muscular. Es más, se ha visto que también los  $\beta_1$ -agonistas, como el clenbuterol, promueven el anabolismo muscular<sup>20</sup>. En este apartado se resumen los estudios más recientes sobre el efecto del propranolol a nivel molecular y de expresión genética.

La activación de la poli-(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) promueve el colapso energético celular y la necrosis celular,

y tal vez contribuya a las respuestas inflamatorias y disfunción celular en el paciente quemado. El pico de activación ocurre en la 3.ª semana de la quemadura, y persiste activada en algunos casos incluso un año después de la lesión. Cuando se analizan biopsias musculares se ha visto que la activación ocurre principalmente en células vasculares endoteliales y algunas células mononucleares. Sin embargo, las biopsias musculares en pacientes pediátricos tratados con propranolol muestran una marcada supresión de la activación de la PARP. Tal vez algunos de los beneficios clínicos del propranolol en el paciente quemado estén relacionados con este efecto inhibitorio de la activación de la PARP, aumentando el balance proteico neto y disminuyendo el catabolismo de la masa magra al prevenir la necrosis del músculo esquelético tras una quemadura grave<sup>21</sup>.

Se ha observado también que en niños quemados que reciben tratamiento con propranolol, hay una mayor expresión de genes involucrados en el metabolismo muscular (como la heat shock protein 70 [HSP70] o la dineína), y menor expresión de la fructosa-1,6-bifosfatasa, una enzima importante involucrada en la gluconeogénesis y resistencia a la insulina, así como de VEGF y otros genes. Este aumento de expresión de genes involucrados en el metabolismo muscular se correlaciona bien con el aumento del balance proteico neto a través de la pierna, medido mediante estudios isotópicos con fenilalanina<sup>22</sup>. La administración de ese fármaco también disminuye la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico en el tejido adiposo<sup>23</sup>.

También se ha visto en modelos animales murinos que, a través de la liberación de catecolaminas, las quemaduras inducen la respuesta al estrés del retículo endoplasmático (RE). Esta respuesta lleva a la activación de la cinasa c-Jun N-terminal (JNK), supresión de la señalización del receptor de insulina vía fosforilación del receptor de insulina sustrato 1 (IRS-1) y una resistencia a la insulina subsiguiente<sup>24</sup>. La administración de propranolol atenúa la respuesta al estrés del RE y activación de la JNK. Esto lleva a una mayor sensibilidad a la insulina, como se ha determinado mediante la activación de la cascada de señalización fosfatidilinositol 3-cinasa hepática/Akt vía fosforilación del IRS-1. El propranolol, por tanto, tiene el potencial de suprimir la respuesta hipermetabólica, previniendo la respuesta de estrés del RE hepática y aumentando la sensibilidad a la insulina<sup>25</sup>.

En otro modelo en ratas se ha observado que, tras una quemadura, existe una activación a nivel del cardiomiocito de la proteincinasa activada por mitógenos (p38 MAPK) y la JNK y una traslocación del factor nuclear (NF)- $\kappa$ B. Estas moléculas son importantes en la transducción de la señal que induce la biosíntesis de citocinas inflamatorias. La MAPK participa en la secreción por parte del cardiomiocito de TNF- $\alpha$ , que aumenta el riesgo de disfunción cardiaca, y promueve la traslocación nuclear del (NF)- $\kappa$ B y, por tanto, la transcripción de genes. Los agonistas alfa producen también un aumento de la actividad de la p38 MAPK y la JNK. Sin embargo, los agonistas beta no tienen ningún efecto en este modelo animal. Los antagonistas alfa inhiben la activación producida por las quemaduras de la p38 MAPK y la JNK y la traslocación del (NF)- $\kappa$ B pero, curiosamente, también la inhiben los betabloqueantes. Esto puede deberse a la inhibición por parte del propranolol de la vía de la fosfolipasa D, que activa las MAPK<sup>26</sup>.

**Tabla 2** Ensayos clínicos aleatorizados

Autores	Lugar de estudio	Objetivos del estudio	Pacientes	Dosis de propranolol y ruta	Hallazgos
Herndon et al., 1994 <sup>16</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Valorar efecto de bloqueo $\beta 1$ sobre el sistema cardiovascular, la cinética lipídica y proteica del paciente quemado -Demostrar que los efectos metabólicos de catecolaminas en quemados están mediados por receptores $\beta 2$	16 pacientes pediátricos y adolescentes (>40% SCQ) -8 reciben metoprolol -8 reciben propranolol	Propranolol 2 mg/kg/día i.v., cada 8 h, durante 5 días. Se ajusta dosis después para FC 20% menor que la basal	-No d.s. entre GER del día 1 y día 5 -Ambos fármacos: descenso de FC y producto FC-Presión ( $p < 0,05$ ) -Propranolol disminuye lipólisis; el metoprolol, no ( $p < 0,05$ ) -Propranolol y metoprolol no alteran cinética proteica
Aarsland et al., 1996 <sup>28</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Valorar efecto del propranolol sobre la lipólisis periférica en niños quemados en tratamiento con rhGH -Determinar si hay alteración de la tasa de secreción de TAG ligados a VLDL	Ensayo clínico cruzado en 6 niños (quemaduras de 3.º >30% SCQ) -6 pacientes reciben tratamiento con rhGH y con rhGH + propranolol -6 controles	6 días de tratamiento combinado con rhGH (0,2 mg/kg/día s.c) y propranolol (2 mg/kg/día i.v). Se ajusta dosis después para FC 20% menor que la basal	-rhGH aumenta tasa de liberación de AGL en niños con quemaduras mayores -Propranolol disminuye tasa de liberación de AGL, pero mantiene tasa de secreción de TAG ligados a VLDL (mayor eficiencia de conversión de AGL a TAG ligados a VLDL y su liberación desde el hígado) ( $p < 0,05$ ) -No d.s. en GER
Herndon et al., 2001 <sup>15</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Valorar efecto del propranolol sobre el GER y el catabolismo muscular en pacientes con quemaduras graves	25 pacientes pediátricos y adolescentes (>40% SCQ) -13 reciben propranolol -12 controles	Tras 2.ª cirugía: propranolol 0,33 mg/kg/4 h por SNG. Se ajusta dosis después para FC 20% menor que la basal. Se mantiene al menos 14 días	El propranolol disminuye el GER (-422 $\pm$ 197 kcal/día a las 2 semanas [ $p = 0,001$ ]) y el catabolismo de la masa magra en niños con quemaduras graves (balance neto de proteína muscular 82% mayor que el basal ( $p = 0,002$ ) vs. 27% menor en grupo control (n.s.))
Hart et al., 2002 <sup>20</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Determinar si el tratamiento combinado GH + propranolol tiene efectos aditivos sobre la reducción del catabolismo inducido por las quemaduras	56 pacientes pediátricos y adolescentes (>40% SCQ) -n=12: rhGH -n=12: propranolol -n=12: rhGH + propranolol -n=20: controles	Propranolol 0,33 mg/kg/4 h v.o. Se ajusta dosis después para FC 20-25% menor que la basal. Se mantiene al menos 10 días rhGH 0,2 mg/kg/día s.c.	-Propranolol: acelera la síntesis proteica en el periodo hipercatabólico temprano en niños con quemaduras mayores y disminuye el GER ( $p < 0,05$ ) -La rhGH no tiene un efecto aditivo sobre la acreción proteica muscular o el GER

**Tabla 2 (continuación)**

Autores	Lugar de estudio	Objetivos del estudio	Pacientes	Dosis de propranolol y ruta	Hallazgos
Morio et al., 2002 <sup>36</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cuantificar componentes del metabolismo esplácnico de AG y VLDL-TAG para entender los mecanismos responsables del desarrollo de hígado graso en pacientes quemados graves</li> <li>-Determinar si el propranolol puede reducir el acúmulo de AG en el hígado, a corto y largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 pacientes adultos y pediátricos (SCQ&gt;55%)</li> <li>-Los 8 reciben propranolol i.v. en el 1.º estudio y hacen de sus propios controles</li> <li>-4: propranolol 3 semanas</li> <li>-4: controles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propranolol i.v. (bolo: 1.5 mg/kg y después perfusión 0,04 µmol/kg/min)</li> <li>Propranolol v.o. 2 mg/kg/día cada 4 h durante 3 semanas. Se ajusta después para FC 25% menor a la basal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-En quemados con dieta rica en HHCC se almacena grasa hepática debido a bajas tasas de oxidación de AG y de secreción en forma de VLDL-TAG.</li> <li>-Propranolol: reduce disponibilidad de AG y almacenamiento hepático de TAG (p &lt; 0,05).</li> <li>-El efecto del propranolol persiste tras 3 semanas de tratamiento</li> </ul>
Herndon et al., 2003 <sup>22</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Valorar efecto del propranolol sobre el metabolismo proteico de niños quemados</li> <li>-Establecer los eventos genéticos y fenotípicos asociados con el bloqueo betaadrenérgico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>37 pacientes pediátricos y adolescentes (SCQ &gt;40%)</li> <li>-14 reciben propranolol</li> <li>-23 controles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tras 2.ª cirugía, propranolol 0,3-1 mg/kg/4-6 h por SNG. Se ajusta después para FC 10-15% menor a la basal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Balance entre síntesis proteica y catabolismo proteico: -14,3 ± 12,9 nmol/min/100 ml en controles; +69,3 ± 34,9 nmol/min/100 ml en el grupo con propranolol (p &lt; 0,012)</li> <li>-Aumento de 9 genes involucrados en el metabolismo muscular y disminución de 5 genes involucrados en la gluconeogénesis y resistencia a la insulina en el grupo con propranolol</li> </ul>
Barrow et al., 2006 <sup>23</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Valorar si el propranolol puede ser beneficioso en el niño con quemaduras mayores al atenuar la lipólisis periférica, flujo sanguíneo portal y la hepatomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>98 pacientes pediátricos y adolescentes (SCQ&gt;40%)</li> <li>-44 reciben propranolol</li> <li>-54 reciben placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tras 2.ª cirugía, propranolol 0,3-1 mg/kg/4-6 h por SNG ajustado para FC 12-15% menor a la basal. Se mantiene hasta curación de 95% de la superficie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-El propranolol previene o atenúa el aumento de peso y tamaño hepático en niños con quemaduras mayores (p &lt; 0,001).</li> <li>-El propranolol disminuye la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico en el tejido adiposo</li> </ul>
Jeschke et al., 2007 <sup>29</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Determinar el efecto del propranolol sobre infecciones, sepsis e inflamación en pacientes quemados mayores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>245 pacientes pediátricos y adolescentes (SCQ &gt;40%)</li> <li>-102 reciben propranolol</li> <li>-143 controles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propranolol 0,5-1,5 mg/kg/6h vía enteral iniciado a los 7 días. Intención de tratar: todos lo recibieron al menos 3 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No d.s. entre ambos grupos en mortalidad (6% controles, 5% tratados) ni incidencia de infecciones (30% controles, 21% propranolol) o sepsis (10% controles, 7% propranolol).</li> <li>-Propranolol: disminución del GER, descenso de TNF-α y de IL-1β (p &lt; 0,05).</li> </ul>

Tabla 2 (continuación)

Autores	Lugar de estudio	Objetivos del estudio	Pacientes	Dosis de propranolol y ruta	Hallazgos
Jeschke et al., 2008 <sup>46</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Valorar si el tratamiento combinado rhGH + propranolol mejora el hipermetabolismo, la respuesta de fase aguda hepática, y la respuesta inflamatoria en quemados grave, sin efectos adversos	30 pacientes pediátricos y adolescentes (SCQ >40%) -n=15: propranolol + rhGH -n=15: controles	Al 7-10° día de ingreso se inicia rhGH (0,2 mg/kg/día s.c) y propranolol (0,5 mg/kg/4 h, ajustado para FC 10-15% menor que basal). Se mantiene tratamiento 25 días	-GER $-5 \pm 8\%$ del valor predicho en tratados vs. $35 \pm 20\%$ en controles ( $p < 0,05$ ) Grupo tratado ( $p < 0,05$ ): -disminución de PCR, cortisona, GPT, GOT, AGL, IL-6, IL-8 y MIP-1 -aumento de IGF-I, IGFBP-3, GH, prealbúmina e IL-7. -Sin efectos 2.° de la rhGH a solas
Mohammadi et al., 2009 <sup>39</sup>	Shiraz Burn Research Center (Irán)	-Valorar si el propranolol reduce el tiempo de cicatrización en el paciente quemado	79 pacientes (16-60 años; 20-50% SCQ) -37 reciben propranolol -42 controles	Al 4.° día de ingreso se inicia propranolol 1 mg/kg/día cada 4 h enteral, ajustado para FC 20% menor que (máximo 1,98 mg/kg/día)	Grupo tratado: -Menor tiempo de epitelización de quemaduras superficiales ( $16,13 \pm 7,4$ vs. $21,52 \pm 7,94$ días; $p < 0,004$ ) -Menor tiempo para preparar lecho para injertar en quemaduras profundas ( $28,23 \pm 8,43$ vs. $33,46 \pm 9,17$ días; $p < 0,007$ ) y mayor reducción del tamaño de quemadura para injertar (tratados: SCQ media 31,42% - necesitan injertar 13,75%; controles: SCQ media 33,61%; necesitan injertar: 18,72% [ $p < 0,006$ ]) -Ingresos más cortos ( $24,41 \pm 8,11$ vs. $30,95 \pm 8,44$ días, $p < 0,05$ ) -No d.s. mortalidad y sepsis
Williams et al., 2011 <sup>27</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Determinar dosis de propranolol que disminuye la FC en 15% respecto a la del ingreso y mejora la función cardiaca	340 pacientes pediátricos y adolescentes (>30% SCQ) -125 con propranolol (n=80 SCQ 30-60%; n=33 SCQ 60-80%; n=12 SCQ >80%) -215 controles (n=139 SCQ 30-60%; n=58 SCQ 60-80%; n=18 SCQ > 80%)	Desde 24-72 h hasta final del ingreso, propranolol cada 6 h vía enteral. Inicio a 1 mg/kg/día. Se ajusta después para FC 15-20% menor que la inicial	-Propranolol a 1 mg/kg/día reduce 15% de FC al inicio. Debe subirse hasta 4 mg/kg/día los primeros 10 días para mantener el efecto (4-6 mg/kg/día en el grupo SCQ 60-80%). -Concentración efectiva en plasma en niños quemados en 30 min (50 ng/ml). Vida media: 4 h
Kobayashi 2011 <sup>51</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Evaluar si el propranolol reduce los monocitos M2b en sangre periférica	-1.ª parte: 22 pacientes pediátricos (SCQ>30%) y 6 voluntarios sanos -2.ª parte: aleatorización en 2 grupos de 15 pacientes (8 reciben propranolol y 7 placebo)	Propranolol 4 mg/kg/día enteral durante 7-17 días, empezando 2-5 días posquemadura	-M2b: predominan en pacientes pediátricos quemados no tratados -Pacientes con propranolol: sin predominancia de M2b ( $p < 0,001$ )

**Tabla 2 (continuación)**

Autores	Lugar de estudio	Objetivos del estudio	Pacientes	Dosis de propranolol y ruta	Hallazgos
Olah et al., 2011 <sup>21</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	Valorar la activación de la PARP en el paciente quemado y el efecto del propranolol sobre esta	-1.ª parte: 16 biopsias de vasto lateral en distintos estadios de la lesión térmica vs. 3 biopsias de labio/paladar hendido en controles -2.ª parte: 21 pacientes (0-17 años, SCQ>40%) -9 reciben propranolol -12 no lo reciben	Propranolol 4 mg/kg/día enteral desde el ingreso durante 10±1 meses.	-En pacientes quemados se evidenció activación de la PARP -Propranolol: suprime activación de la PARP en las biopsias musculares de los pacientes (p<0,05)
Herndon et al., 2012 <sup>18</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Determinar si la administración a largo plazo de propranolol mejora la función cardíaca, GER y composición corporal	179 pacientes pediátricos y adolescentes (SCQ>30%) -90 reciben propranolol -89 controles	Propranolol iniciado a los 3 ± 2 días tras el ingreso, a dosis necesarias para disminuir la FC 15% (dosis media 4 mg/kg/día v.o.)	-Mortalidad baja en ambos grupos (5 controles, 4 tratados), sin d.s. Todas por sepsis. -Propranolol: pocos efectos adversos (0 episodios de hipotensión, 2 de bradicardia, uno de hipoglucemia, una arritmia cardíaca, 2 compromisos respiratorios) -El propranolol reduce la FC y trabajo cardíaco. Disminuye la masa corporal central y la grasa troncal, mejora la masa corporal magra y la densidad mineral ósea (p < 0,001 a 0,02) -Aumento del 50% en la fuerza muscular tras el entrenamiento en todos los niños -Incremento del pico de consumo de O <sub>2</sub> mayor en pacientes con propranolol (36% vs. 22%; p < 0,05)
Porro et al., 2013 <sup>42</sup>	Shriners Burns Institute (EE. UU.)	-Valorar el efecto del ejercicio aeróbico y de resistencia durante 12 semanas junto con el tratamiento con propranolol en niños con quemaduras mayores	46 pacientes pediátricos y adolescentes (7-18 años, SCQ>30%) -n=27: propranolol + ejercicio -n=31: solo ejercicio	Propranolol ajustado para reducir 15-20% FC al ingreso (4-8 mg/kg/día v.o.). Inicio en primeras 48 h de ingreso, se mantiene hasta el final del entrenamiento físico (dentro de los 6 meses posquemadura)	-Aumento del 50% en la fuerza muscular tras el entrenamiento en todos los niños -Incremento del pico de consumo de O <sub>2</sub> mayor en pacientes con propranolol (36% vs. 22%; p < 0,05)

AG: ácidos grasos; AGL: ácidos grasos libres; d.s.: diferencias significativas; GC: gasto cardíaco; GER: gasto energético en reposo; HHCC: hidratos de carbono; i.v.: intravenoso; MIP: proteína inflamatoria del macrófago; n.s.: diferencias no significativas; PAM: presión arterial media; PARP: poli (ADP-ribosa) polimerasa; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; s.c.: subcutáneo; SCQ: superficie corporal quemada; SNG: sonda nasogástrica; TAG: triglicéridos; v.o.: vía oral.

**Tabla 3** Efectos del propranolol en el paciente quemado

Fisiopatología y particularidades del paciente quemado	Efectos del propranolol en el paciente quemado o en modelos animales de quemaduras
Mediadores primarios de la respuesta hipermetabólica: catecolaminas	Bloqueo no selectivo de los receptores $\beta$ - adrenérgicos
Circulación hiperdinámica y aumento del gasto cardiaco	Disminuye la frecuencia y el trabajo cardiacos
Aumento del gasto energético basal	Disminuye la termogénesis suprafiológica y el gasto energético en reposo
Incremento del catabolismo proteico muscular	Favorece el reciclaje de los aminoácidos libres intracelulares en el músculo Estimula la expresión de genes involucrados en el metabolismo muscular y disminuye la activación de genes involucrados en la gluconeogénesis, disminuyendo el catabolismo neto
Aumento de la lipólisis periférica	Disminuye lipólisis periférica
Acúmulo de grasa en hígado	Aumenta eficiencia del hígado en secretar ácidos grasos libres Disminuye el flujo sanguíneo mesentérico
Necesidad de cicatrización de quemaduras y zonas donantes de injertos	Mayor tasa fraccional de síntesis proteica en la herida Aumento de eficacia de uso de aminoácidos del catabolismo de la herida para sintetizar nuevas proteínas Tasa de depósito de proteína y concentraciones de aminoácidos libres mayores en la herida Mejoría de la cicatrización y epitelización
En sepsis, aumento de monocitosis con supresión de respuesta inflamatoria de monocitos	Reducción de monocitosis inducida por sepsis en quemados, aumento de porcentaje de monocitos inflamatorios, granulocitosis y producción de TNF- $\alpha$
Predominancia de monocitos del subtipo M2, con menor capacidad antibacteriana	Aumento de monocitos del subtipo M1, con una posible mayor resistencia a determinadas infecciones ( <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> )

### Dosificación del propranolol

El propranolol es eficaz cuando se utiliza a dosis adecuadas para reducir la frecuencia cardiaca (FC) en reposo por debajo del 15-20% de la FC al ingreso. Sin embargo, no se conocen con exactitud ni la dosis de propranolol necesaria para lograr esta reducción de frecuencia ni la farmacocinética en la población quemada<sup>27</sup>.

En algunos estudios en pacientes pediátricos se han utilizado dosis iniciales de 2 mg/kg/día (0,33 mg/kg/4 h o 0,5 a 1,5 mg/kg/6 h) que se han ido aumentando hasta conseguir una reducción de la FC por debajo del 20% del valor basal<sup>28,29</sup>, siendo necesarias unas dosis medias de 6,3 mg/kg/día al final de la hospitalización<sup>15</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado prospectivo en niños, Williams et al. determinaron la dosis por kg de propranolol oral necesaria para conseguir una atenuación adecuada del trabajo cardiaco. También estudiaron la cinética asociada de este fármaco. La dosis de propranolol se inició a 1 mg/kg/día por vía enteral, cada 6 h, y se ajustó para reducir la FC un 15-20%. El tratamiento se inició una vez que los pacientes estaban estabilizados con fluidos, unas 24-72 h después del ingreso. La dosis inicial de 1 mg/kg/día fue suficiente para reducir la FC un 10-15%, pero tuvo que ser aumentada hasta 4 mg/kg/día para obtener y mantener una FC menor de 15%. No hubo diferencias en cuanto a los requerimientos de dosis según edad o sexo. Sin embargo, cuando se compararon los pacientes según la superficie corporal quemada, los pacientes del grupo con superficies corporales quemadas de 60-80% requirieron dosis de entre 4 y 6 mg/kg/día, y los pacientes de los grupos con quemaduras de menos del 60% o más del 80%

de la superficie corporal precisaron dosis de 4 mg/kg/día. La concentración efectiva terapéutica de propranolol era de 50 ng/ml. Los niveles pico se alcanzaron entre los 30 min y una hora en los pacientes quemados pediátricos, y los niveles valle en 1-2 h. La vida media del fármaco era de 4-6 h. Los pacientes con quemaduras del 80-100% de la superficie corporal total mostraron mucha más variabilidad en la dosis que los pacientes con quemaduras de menor extensión. Esto probablemente sea de causa multifactorial, dado que son pacientes más críticos que requieren más tiempos de resucitación y cirugías, lo que retrasa el aumento de la dosis de propranolol. En cuanto a la farmacocinética, los pacientes quemados pediátricos no suelen lograr niveles apropiados y requieren dosis en aumento, por taquiflaxia o por una fase de flujo de la respuesta hipermetabólica mantenida. Además, están tan hipermetabólicos que alcanzan niveles pico de forma más temprana que lo esperado. Es posible que requieran dosificaciones con menor intervalo. El metabolito principal, 4-hidroxiprópranolol, también es activo y puede ser más potente que el propranolol, lo que explicaría el descenso de la FC incluso con concentraciones de propranolol en plasma bajas<sup>27</sup>. Herndon et al. proponen utilizar dosis más altas que 4 mg/kg/día, dado que con estas dosis no hay apenas efectos adversos y persiste una FC elevada<sup>18</sup>. En pacientes adultos se administra una dosis estándar de 20 mg cada 6 h, y se aumenta según necesidad, aunque no se han realizado estudios de dosificación en esta población<sup>27</sup>.

En cuanto a la vía de administración, Neudeck et al. realizaron un estudio en ratas con quemaduras en 30% de la SCT en el que se observó que, a pesar de que la lesión ocasionaba una menor área de superficie funcional de mucosa intestinal



y descenso del contenido de la glucoproteína-P, esto no se traducía en una alteración de la absorción del propranolol. Esto puede deberse a que el propranolol es muy lipofílico y, por tanto, se absorbe muy bien. Además, un descenso potencial de la absorción del propranolol podría contrarrestarse con un menor flujo de salida de este, debido al menor contenido de glucoproteína-P<sup>30</sup>.

### Efectos clínicos del propranolol en el paciente quemado

En 1974, Wilmore demostró que las catecolaminas estaban elevadas tras una lesión térmica, y que el bloqueo betaadrenérgico disminuía la tasa metabólica, la FC, la ventilación/min y los ácidos grasos libres en pacientes quemados<sup>14</sup>. En 1987, Wolfe et al. describieron que en el paciente quemado se producía un aumento de los ciclos de sustrato, y que el tratamiento con propranolol reducía los ciclos de sustrato triglicérido-ácido graso libre<sup>31</sup>. Además, midiendo la tasa de aparición de glicerol y palmitato, demostraron que el propranolol reducía también la lipólisis en el paciente quemado<sup>32</sup>. Un año más tarde, Herndon et al. publicaron un estudio en el que el bloqueo adrenérgico reducía el trabajo miocárdico en pacientes quemados, manteniendo un adecuado gasto cardíaco y transporte de oxígeno<sup>17</sup>. En los siguientes años se demostró que el propranolol lograba reducir los requerimientos de oxígeno miocárdicos en el paciente quemado, sin afectar a la entrega de oxígeno ni al consumo de oxígeno corporal<sup>33</sup>, ni a la habilidad de este paciente de incrementar su gasto energético en ambientes fríos<sup>34</sup>. A partir de entonces aumentaron las publicaciones, sobre todo por el grupo de Galveston, del uso de este fármaco en el paciente quemado, demostrando este mismo grupo en 2001 que el propranolol reducía el catabolismo proteico muscular en el paciente quemado pediátrico<sup>15</sup>. Se han seguido publicando estudios de los efectos de este fármaco en pacientes quemados hasta la fecha: es un fármaco cada vez más popular en esta población. Los resultados de estos estudios se resumen en este apartado.

En niños quemados se ha visto que el tratamiento con propranolol lleva a un descenso del trabajo cardíaco a partir de la segunda semana de tratamiento, que se mantiene en el tiempo<sup>18,27,35</sup>. Además, los pacientes tratados presentan un volumen latido medido mayor<sup>27</sup>. Asimismo, la reducción de la FC sigue manteniéndose un año después de la quemadura si se continúa el tratamiento con propranolol. También persiste una reducción de aproximadamente un 15% del producto frecuencia-presión a los 6 meses de la lesión<sup>18</sup>.

El propranolol mejora también la cinética proteica muscular esquelética en niños, con un efecto anabólico en el músculo<sup>15</sup>. Hay aumento de la eficiencia de síntesis proteica, con menor pérdida de masa corporal magra, o conservación de esta<sup>15,18,22</sup>. Como ya vimos, el propranolol induce un aumento del reciclado intracelular de aminoácidos libres. Es decir, los aminoácidos libres intracelulares derivados del catabolismo proteico se reincorporan de nuevo a proteínas sin dejar el miocito<sup>15</sup>.

En pacientes pediátricos tratados con propranolol durante un año hay menor acreción de la masa central (compuesta de órganos y grasa mesentérica) y de masa grasa

central. Esto se debe a que el propranolol disminuye el depósito central de grasa, y concuerda con los hallazgos, que se describen más adelante, de que el propranolol reduce el flujo sanguíneo mesentérico y la lipólisis periférica. Además, los pacientes tratados presentan un mayor aumento de la masa magra periférica a los 6 meses del tratamiento. Un porcentaje menor de estos pacientes pierde más del 5% del contenido mineral óseo y masa corporal total, en comparación con pacientes no tratados. El aumento de la resistencia ósea puede mejorar también de forma indirecta la masa corporal magra<sup>18</sup>.

El propranolol también disminuye el GER en pacientes pediátricos<sup>15,18,29</sup>, aunque no varía el cociente respiratorio de forma significativa<sup>15</sup>. Si se mantiene el tratamiento, el descenso del GER es también más pronunciado entre las 2 semanas y los 6 meses de la lesión cuando se realizan comparaciones con los pacientes no tratados<sup>18</sup>.

Sin embargo, parece que el propranolol no tiene efecto sobre la reacción inflamatoria. Durante la hospitalización aguda, se han encontrado tan solo diferencias menores entre pacientes tratados y no tratados con propranolol. En un estudio de Jeschke et al. no se encontraron diferencias en la expresión de IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 ni MIP-1 $\beta$ . Se encontraron diferencias tan solo en un momento en el tiempo en cuanto a los niveles de TNF- $\alpha$  y de IL-1 $\beta$ , siendo menores en el grupo tratado<sup>29</sup>.

No se han encontrado tampoco diferencias entre niños tratados y no tratados con propranolol en cuanto a mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria o fallo multiorgánico<sup>29</sup>. Para detectar diferencias en mortalidad en niños quemados serían, sin embargo, necesarios estudios multicéntricos con muchos pacientes, dado que la tasa de mortalidad en esta población es del 4-6%<sup>29</sup>.

El balance neto de grasa a través del hígado está en función de la captación de ácidos grasos del plasma, oxidación intrahepática de ácidos grasos y liberación de triglicéridos ligados a VLDL<sup>28,36</sup>. El propranolol disminuye la disponibilidad de ácidos grasos libres para el hígado. Al disminuir la liberación de ácidos grasos desde la periferia en el paciente quemado (lipólisis periférica)<sup>16,28</sup> y reducir el flujo sanguíneo esplácnico, reduce el aporte de ácidos grasos al hígado<sup>36</sup>. Además, hace más eficiente la conversión de los ácidos grasos libres a triglicéridos ligados a VLDL, y su liberación desde el hígado<sup>28</sup>. Por eso, el propranolol tiene el efecto beneficioso en pacientes quemados de reducir el acúmulo de grasa hepático, problema frecuente en esta población<sup>23,28,36</sup>.

Se ha estudiado además el efecto de la administración del propranolol sobre la cicatrización de las heridas. Zhang et al. estudiaron el efecto de la administración de este fármaco en la cicatrización de zonas donantes de espesor parcial en conejos. En el grupo tratado con propranolol, la tasa fraccional de síntesis de proteínas en la herida era mayor, existiendo una correlación entre esta y el porcentaje de descenso de frecuencia cardíaca. Además, el propranolol aumentó la eficacia del uso de aminoácidos del catabolismo de la herida para sintetizar nuevas proteínas. La tasa de depósito de proteína y las concentraciones de aminoácidos esenciales libres eran mayores también en el grupo tratado. La tasa de síntesis de ADN en la herida, la expresión de receptores betaadrenérgicos y la expresión o activación de dianas de cascadas de señalización no eran diferentes entre conejos tratados y no tratados. Además, en el estudio

indican que la infusión puede provocar una transición más rápida desde la fase de shock a la de flujo<sup>37</sup>.

Romana-Souza et al. estudiaron el efecto del propranolol (6 mg/kg/día vía oral) en un modelo de quemadura de tercer grado por escaldadura, en el 10% de la superficie corporal, en ratas Wistar. La cicatrización de las heridas fue mejor en el grupo tratado, que presentaba una menor área de lesión a los 63 días de tratamiento. En ese grupo se apreciaron también una reducción de la respuesta inflamatoria local (menor infiltrado inflamatorio), una mejoría de la contracción de la herida, mayores reepitelización, proliferación celular, desarrollo de tejido de granulación, depósito de colágeno, densidad de miofibroblastos, niveles de nitritos y metaloproteinasas-2, y menor densidad de vasos. El tratamiento con propranolol pareció estimular el desarrollo de un tejido de granulación colagenoso menos vascularizado y más organizado. Los autores proponen que muchos de estos efectos se debieron a la síntesis de óxido nítrico estimulada por el propranolol<sup>38</sup>.

Mohammadi et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego con pacientes quemados adultos tratados o no con propranolol. En su estudio, los pacientes se trataban mediante cobertura con injertos retrasada hasta la aparición de tejido de granulación limpio. Los pacientes iniciaron el tratamiento con propranolol a 1 mg/kg/día oral y se aumentó hasta 1,98 mg/kg/día de forma gradual, ajustando la dosis para reducir la FC un 20% por debajo del valor basal de cada paciente. Se valoraron el tiempo entre el ingreso y la epitelización, o preparación para el injerto de piel, como indicadores clínicos del tiempo de cicatrización de la quemadura. Los pacientes en el grupo tratado con propranolol presentaban una epitelización y un lecho adecuado para injertar más rápidos. Además, el uso de propranolol disminuyó la superficie de quemadura que finalmente requirió injerto y el periodo de estancia en el hospital<sup>39</sup>.

Los betabloqueantes previenen la reconsolidación de la memoria, y han sido administrados en pacientes expuestos a efectos traumáticos para prevenir el síndrome de estrés post-traumático. No obstante, los estudios al respecto en niños y adultos no demuestran que su administración reduzca la incidencia de síndromes de estrés post-traumático, o desórdenes de estrés agudo<sup>40,41</sup>.

Algunos estudios han relacionado los betabloqueantes con un empeoramiento de los beneficios del entrenamiento en poblaciones de pacientes no quemados. Sin embargo, en niños quemados no se ha apreciado este efecto. Porro et al. realizaron un estudio para evaluar los efectos de un programa de ejercicio aeróbico y de resistencia de 12 semanas en niños mayores de 7 años con quemaduras en más del 30% de la superficie corporal total, tratados y no tratados con propranolol. Encontraron un aumento de la resistencia muscular (aumento de 50% de la resistencia muscular), masa corporal magra y pico de VO<sub>2</sub> (consumo de oxígeno) en ambos grupos, cuando se comparaban con niños que no habían realizado el programa de ejercicios. El grupo tratado con propranolol, además, mostraba un pico mayor de VO<sub>2</sub>, tal vez por un flujo capilar más lento en el músculo, permitiendo una extracción de oxígeno mayor<sup>42</sup>.

Hay pocos estudios del efecto del propranolol en adultos quemados. Arbabi et al. publicaron un estudio retrospectivo en el que se comparaba el pronóstico de los pacientes quemados adultos tratados con betabloqueantes desde antes del

ingreso con el tratamiento continuado durante el ingreso, con el de pacientes quemados no tratados de similar porcentaje de superficie corporal quemada y edad. En total, identificaron a 21 pacientes tratados con betabloqueantes por distintos motivos (HTA en 20 y migraña en uno), y utilizaron 42 controles. La mayor parte de los pacientes recibieron tratamiento con  $\beta_1$ -antagonistas, incluyendo metoprolol, esmolol y atenolol. Hubo 2 pacientes tratados con labetalol y un paciente con propranolol. Pese a que los pacientes en tratamiento tenían mayor prevalencia de enfermedad cardíaca e HTA, presentaron menor mortalidad (5 vs. 13%), menores tiempos de cicatrización y una tendencia a una menor estancia hospitalaria y en cuidados intensivos<sup>43</sup>. El efecto de la mejoría en la mortalidad podría ser debido en parte al efecto cardioprotector de los betabloqueantes. Proponen que es necesario hacer un estudio prospectivo aleatorizado para verificar estos datos<sup>43</sup>.

Estos autores proponen, además, el uso de  $\beta_1$ -antagonistas selectivos, como el metoprolol, porque podrían utilizarse en pacientes con síndrome de inhalación con menor riesgo de broncoespasmo<sup>43</sup>. Sin embargo, habría que ser cautelosos en este sentido, dado que se ha observado un aumento de la mortalidad en pacientes con arterioesclerosis tratados con metoprolol durante cirugías no cardíacas<sup>44</sup>. Por otro lado, el grupo de Herndon recomienda utilizar propranolol en lugar de otros betabloqueantes más selectivos debido a que el efecto sobre el metabolismo lipídico está mediado por el bloqueo de receptores  $\beta_2$ <sup>16,45</sup>.

### Efectos del propranolol y hormona de crecimiento (rhGH) administrados de forma conjunta

El tratamiento combinado de propranolol y hormona de crecimiento (rhGH) se ha estudiado también en 3 ensayos clínicos en niños. El primer estudio fue un ensayo clínico cruzado en 6 pacientes que recibieron rhGH, y la combinación de rhGH y propranolol, durante 6 días. Como ya se mencionó previamente, el propranolol disminuyó la lipólisis periférica y mantuvo la tasa de secreción de triglicéridos ligados a VLDL<sup>28</sup>.

En un segundo ensayo clínico no se encontraron diferencias entre el balance neto proteico y el GER a corto plazo con el tratamiento combinado y con el tratamiento con propranolol a solas. Esta falta de efecto de la hormona de crecimiento estaba en contraposición con estudios previos, aunque los autores especulan que tal vez se deba a que los efectos medidos eran a corto plazo (10 días). Los efectos de la hormona de crecimiento sobre el aumento de la masa muscular magra se observan en pacientes quemados infantiles cuando esta se administra durante varios meses. Además, es posible que tenga mayor poder anabólico el propranolol, o exista un techo de efecto anabólico que ya se produciría al administrar tan solo propranolol<sup>20</sup>.

En el ensayo clínico más reciente se demostró que la administración de rhGH y propranolol atenuaba la cascada inflamatoria y, por lo tanto, el hipermetabolismo durante la fase aguda en pacientes pediátricos. Además, prevenía la aparición de los efectos adversos de la rhGH (hiperglucemia y aumento de ácidos grasos libres). El tratamiento combinado reducía el GER y la FC, y preservaba la masa corporal al disminuir mediadores inflamatorios como

TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, MIP-1 $\beta$ , PCR y cortisol, y aumentar la IL-7, que estimula la proliferación de células B y células T tempranas y maduras. Igualmente, aumentaba la densidad mineral ósea total, la síntesis proteica hepática y muscular, y disminuía los niveles de transaminasas (ALT y AST)<sup>46</sup>. Sin embargo, en este estudio no se compararon la administración de estos 2 fármacos en conjunto con la administración de propranolol a solas. Las comparaciones se hicieron con un grupo control de pacientes sin tratamiento farmacológico.

### Efectos secundarios durante la administración de propranolol en pacientes quemados

El tratamiento con propranolol con dosis que disminuyen la FC por debajo del 20% de la FC al ingreso, en pacientes quemados, parece seguro<sup>15,27,28,39</sup>. Sin embargo, es necesario monitorizar la presión arterial en los pacientes tratados<sup>15</sup>.

En el estudio de Herndon et al. publicado en 2012 sobre los efectos del propranolol durante un año en 90 pacientes pediátricos quemados, tratados durante ese tiempo con el fármaco, el tratamiento produjo pocos efectos secundarios. En total hubo 2 episodios de bradicardia, un episodio de hipoglucemia, una arritmia cardiaca y 2 episodios de compromiso respiratorio. No hubo, sin embargo, episodios de hipotensión. En el grupo control (89 pacientes) hubo 5 fallecimientos, y en el grupo tratado, 4 muertes. No hubo diferencias significativas entre este grupo y el grupo control en cuanto a mortalidad, y la causa de esta fue sepsis en todos los casos<sup>18</sup>.

Se ha descrito también la aparición de una pseudoobstrucción de colon (síndrome de Ogilvie) en un paciente tratado con propranolol oral, que fue tratado con éxito de forma conservadora tras retirar el propranolol<sup>47</sup>.

En estudios murinos se ha indicado que el bloqueo beta no selectivo durante episodios de septicemia aumenta la mortalidad<sup>48</sup>. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en cuanto a la aparición de episodios de infección o sepsis, ni en la mortalidad, entre pacientes tratados y no tratados con propranolol<sup>15,29,39</sup>. Es más, durante la sepsis se producen cambios similares a los que ocurren durante una quemadura, con la entrada en un estado catabólico, aumento del metabolismo de lípidos y glucosa, cambios en el gasto cardiaco, efectos inmunomoduladores, aumento del GER, hiperglucemia y pérdida de masa muscular. La atenuación de esta respuesta está asociada con una menor mortalidad. Un mediador principal de la respuesta a la sepsis es el aumento rápido de los niveles de catecolaminas, con activación del sistema nervioso autónomo simpático. Se ha propuesto, por tanto, que el propranolol podría ser útil para modular muchas de estas respuestas a la sepsis, incluyendo una reducción del gasto energético, una inversión del catabolismo, reducción de la lipólisis, restauración del control glucémico y atenuación de la inmunosupresión causada por catecolaminas<sup>49</sup>.

En estudios con modelos murinos se ha visto que durante la sepsis relacionada con quemaduras hay un estímulo simpático que conduce a monocitosis, aunque suprime la respuesta inflamatoria de los monocitos. El bloqueo betaadrenérgico reduce esta monocitosis inducida por la sepsis en quemados. Además, aumenta el porcentaje de monocitos

del subtipo inflamatorio, aumenta la granulocitosis y producción de TNF- $\alpha$  por los granulocitos circulantes<sup>50</sup>.

Los monocitos del tipo M1 (producen IL-12 pero no IL-10) son un tipo de célula efectora importante en la primera línea de defensa antibacteriana de las respuestas inmunitarias innatas. Sin embargo, este subtipo no se aprecia en pacientes quemados, que tienen predominancia del subtipo M2 (producen IL-10 y no producen IL-12) que, a su vez, inhibe la conversión de monocitos residentes al tipo M1. En concreto, el subtipo M2b. El subtipo M2 aparece tras el ligamiento de las catecolaminas a receptores beta de los monocitos residentes, y tiene menor capacidad antibacteriana. En pacientes quemados tratados con propranolol, hay mayor conversión de monocitos residentes a monocitos del subtipo M1. Debido a que el subtipo M1 permite mayor resistencia a las infecciones por *S. aureus* y la traslocación de *E. faecalis*, la susceptibilidad de pacientes quemados severos a estas infecciones podría estar influida por el tratamiento con propranolol<sup>51</sup>.

### Conclusiones

La mayor parte de los estudios del efecto del propranolol en pacientes quemados se han realizado en niños, con resultados muy prometedores. Dado su enorme potencial beneficioso en el paciente adulto quemado, es necesario realizar más estudios sobre su efecto y dosificación en esta población.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no han recibido financiación o becas, ni tienen ningún conflicto de interés.

### Bibliografía

1. Long C. Energy expenditure of major burns. *J Trauma*. 1979;19(11 Suppl):904-6.
2. Wilmore DW. Nutrition and metabolism following thermal injury. *Clin Plast Surg*. 1974;1:603-19.
3. Meyer FL, Joseph S, Hirshfeld JW, Abbott WE. Metabolic alterations following thermal burns I. Nitrogen balance in experimental burns. *J Clin Invest*. 1945;24:579-82.
4. Davidson E. Sodium chloride metabolism in cutaneous burns and its possible significance for a rational therapy. *Arch Surg*. 1926;13:262-77.
5. Chang DW, DeSanti L, Demling RH. Anticatabolic and anabolic strategies in critical illness: A review of current treatment modalities. *Shock*. 1998;10:155-60.
6. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS One*. 2011;6:21245.
7. Wilmore DW, Aulick LH. Metabolic changes in burned patients. *Surg Clin North Am*. 1978;58:1173-87.
8. Przkora R, Barrow RE, Jeschke MG, Suman OE, Celis M, Sanford AP, et al. Body composition changes with time in pediatric burn patients. *J Trauma*. 2006;60:968-71, discussion 971.
9. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004;363:1895-902.
10. Saffle JR, Medina E, Raymond J, Westenskow D, Kravitz M, Warden GD. Use of indirect calorimetry in the nutritional management of burned patients. *J Trauma*. 1985;25:32-9.

11. Hart DW, Wolf SE, Herndon DN, Chinkes DL, Lal SO, Obeng MK, et al. Energy expenditure and caloric balance after burn: Increased feeding leads to fat rather than lean mass accretion. *Ann Surg.* 2002;235:152–61.
12. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Beauford RB, Mlcak RP, Heggers JP, et al. Effects of early excision and aggressive enteral feeding on hypermetabolism, catabolism, and sepsis after severe burn. *J Trauma.* 2003;54:755–61, discussion 761–754.
13. Pereira CT, Jeschke MG, Herndon DN. Beta-blockade in burns. *Novartis Found Symp.* 2007;280:238–48, discussion 248–251.
14. Wilmore DW, Long JM, Mason Jr AD, Skreen RW, Pruitt Jr BA. Catecholamines: Mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg.* 1974;180:653–69.
15. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by betablockade after severe burns. *N Engl J Med.* 2001;345:1223–9.
16. Herndon DN, Nguyen TT, Wolfe RR, Maggi SP, Biolo G, Muller M, et al. Lipolysis in burned patients is stimulated by the beta 2-receptor for catecholamines. *Arch Surg.* 1994;129:1301–4, discussion 1304–1305.
17. Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, Minifee P, Jahoor F, Wolfe RR. Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. *Ann Surg.* 1988;208:484–92.
18. Herndon DN, Rodriguez NA, Diaz EC, Hegde S, Jennings K, Mlcak RP, et al. Long-term propranolol use in severely burned pediatric patients: A randomized controlled study. *Ann Surg.* 2012;256:402–11.
19. Stoddard Jr FJ, White GW, Kazis LE, Murphy JM, Sorrentino EA, Hinson M, et al. Patterns of medication administration from 2001 to 2009 in the treatment of children with acute burn injuries: A multicenter study. *J Burn Care Res.* 2011;32:519–28.
20. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Lal SO, Ramzy PI, Herndon DN. Beta-blockade and growth hormone after burn. *Ann Surg.* 2002;236:450–6, discussion 456–457.
21. Olah G, Finnerty CC, Sbrana E, Elijah I, Gero D, Herndon DN, et al. Increased poly(ADP-ribosyl)ation in skeletal muscle tissue of pediatric patients with severe burn injury: Prevention by propranolol treatment. *Shock.* 2011;36:18–23.
22. Herndon DN, Dasu MR, Wolfe RR, Barrow RE. Gene expression profiles and protein balance in skeletal muscle of burned children after betaadrenergic blockade. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E783–9.
23. Barrow RE, Wolfe RR, Dasu MR, Barrow LN, Herndon DN. The use of betaadrenergic blockade in preventing trauma-induced hepatomegaly. *Ann Surg.* 2006;243:115–20.
24. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN, Song J, Boehning D, Tompkins RG, et al. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg.* 2012;255:370–8.
25. Brooks NC, Song J, Boehning D, Kraft R, Finnerty CC, Herndon DN, et al. Propranolol improves impaired hepatic phosphatidylinositol 3-kinase/akt signaling after burn injury. *Mol Med.* 2012;18:707–11.
26. Ballard-Croft C, Horton JW. Sympathoadrenal modulation of stress-activated signaling in burn trauma. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23:172–82.
27. Williams FN, Herndon DN, Kulp GA, Jeschke MG. Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children. *Surgery.* 2011;149:231–9.
28. Aarstrand A, Chinkes D, Wolfe RR, Barrow RE, Nelson SO, Pierre E, et al. Beta-blockade lowers peripheral lipolysis in burn patients receiving growth hormone. Rate of hepatic very low density lipoprotein triglyceride secretion remains unchanged. *Ann Surg.* 1996;223:777–87, discussion 787–779.
29. Jeschke MG, Norbury WB, Finnerty CC, Branski LK, Herndon DN. Propranolol does not increase inflammation, sepsis, or infectious episodes in severely burned children. *J Trauma.* 2007;62:676–81.
30. Neudeck BL, Foster DR, Li LY, Gonzales JP, Welage LS. The effects of thermal injury on transcellular permeability and intestinal P-glycoprotein in rats. *Burns.* 2003;29:803–9.
31. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med.* 1987;317:403–8.
32. Wolfe RR, Herndon DN, Peters EJ, Jahoor F, Desai MH, Holland OB. Regulation of lipolysis in severely burned children. *Ann Surg.* 1987;206:214–21.
33. Minifee PK, Barrow RE, Abston S, Desai M, Herndon DN. Improved myocardial oxygen utilization following propranolol infusion in adolescents with postburn hypermetabolism. *J Pediatr Surg.* 1989;24:806–10, discussion 810–801.
34. Honeycutt D, Barrow R, Herndon D. Cold stress response in patients with severe burns after betablockade. *J Burn Care Rehabil.* 1992;13 2 Pt 1:181–6.
35. Baron PW, Barrow RE, Pierre EJ, Herndon DN. Prolonged use of propranolol safely decreases cardiac work in burned children. *J Burn Care Rehabil.* 1997;18:223–7.
36. Morio B, Irtun O, Herndon DN, Wolfe RR. Propranolol decreases splanchnic triacylglycerol storage in burn patients receiving a high-carbohydrate diet. *Ann Surg.* 2002;236:218–25.
37. Zhang XJ, Meng C, Chinkes DL, Finnerty CC, Aarstrand A, Jeschke MG, et al. Acute propranolol infusion stimulates protein synthesis in rabbit skin wound. *Surgery.* 2009;145:558–67.
38. Romana-Souza B, Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A. Low-dose propranolol improves cutaneous wound healing of burn-injured rats. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1690–9.
39. Mohammadi AA, Bakhshaeekia A, Alibeigi P, Hasheminasab MJ, Tolide-ei HR, Tavakkolian AR, et al. Efficacy of propranolol in wound healing for hospitalized burn patients. *J Burn Care Res.* 2009;30:1013–7.
40. McGhee LL, Maani CV, Garza TH, Desocio PA, Gaylord KM, Black IH. The effect of propranolol on posttraumatic stress disorder in burned service members. *J Burn Care Res.* 2009;30:92–7.
41. Sharp S, Thomas C, Rosenberg L, Rosenberg M, Meyer W. 3rd. Propranolol does not reduce risk for acute stress disorder in pediatric burn trauma. *J Trauma.* 2010;68:193–7.
42. Porro LJ, Al-Mousawi AM, Williams F, Herndon DN, Mlcak RP, Suman OE. Effects of propranolol and exercise training in children with severe burns. *J Pediatr.* 2013;162:799–803, e791.
43. Arbabi S, Ahrns KS, Wahl WL, Hemmila MR, Wang SC, Brandt MM, et al. Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult burn patients. *J Trauma.* 2004;56:265–9, discussion 269–271.
44. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1839–47.
45. Rojas Y, Finnerty CC, Radhakrishnan RS, Herndon DN. Burns: An update on current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:2485–94.
46. Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, Przkora R, Mlcak RP, Herndon DN. Combination of recombinant human growth hormone and propranolol decreases hypermetabolism and inflammation in severely burned children. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:209–16.
47. Yiga JB. Ogilvie's syndrome, betablockers and burns. *S Afr J Surg.* 2009;47:89.
48. Oberbeck R, Schmitz D, Wilsenack K, Schuler M, Pehle B, Schedlowski M, et al. Adrenergic modulation of survival and cellular immune functions during polymicrobial sepsis. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11:214–23.

49. Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN. Metabolism modulators in sepsis: Propranolol. *Crit Care Med.* 2007;35 9 Suppl: S616–20.
50. Muthu K, He LK, Szilagyi A, Stevenson J, Gamelli RL, Shankar R. Propranolol restores the tumor necrosis factor-alpha response of circulating inflammatory monocytes and granulocytes after burn injury and sepsis. *J Burn Care Res.* 2009;30:8–18.
51. Kobayashi M, Jeschke MG, Asai A, Kogiso M, Yoshida S, Herndon DN, et al. Propranolol as a modulator of M2b monocytes in severely burned patients. *J Leukoc Biol.* 2011;89:797–803.