



## REVISIÓN

# Metabolismo y terapia nutricional en el paciente quemado crítico: una revisión actualizada



E. Moreira<sup>a</sup>, G. Burghi<sup>b</sup> y W. Manzanares<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital Maciel, ASSE, Montevideo, Uruguay

<sup>b</sup> Centro Nacional de Quemados, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay

<sup>c</sup> Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay

Recibido el 22 de mayo de 2017; aceptado el 24 de julio de 2017

Disponible en Internet el 23 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Quemados;  
Cuidados críticos;  
Hipermetabolismo;  
Hipermetabolismo;  
Hipermetabolismo;  
Micronutrientes;  
Glutamina

### KEYWORDS

Burn injury;  
Critical care;  
Hypermetabolism;  
Hypermetabolism;  
Hypermetabolism;  
Micronutrients;  
Glutamine

**Resumen** La quemadura grave induce estrés oxidativo severo, respuesta inflamatoria sistémica, hipermetabolismo e hipermetabolismo severo y persistente con sarcopenia secundaria, disfunción orgánica, sepsis y mayor mortalidad. El déficit energético, el balance negativo de proteínas y la deficiencia de micronutrientes antioxidantes durante la agresión térmica están asociados a malos resultados clínicos. En este contexto, una terapia nutricional personalizada, priorizando la nutrición enteral precoz, está indicada desde el inicio de la fase de resucitación. En las últimas 4 décadas se han estudiado diferentes intervenciones nutricionales y farmacológicas moduladoras de la respuesta inmune y metabólica. Dichas estrategias han demostrado ser capaces de minimizar la malnutrición aguda, modular la respuesta inmunoinflamatoria y mejorar los resultados clínicos. El propósito del presente estudio de revisión es analizar la evidencia más reciente sobre la respuesta metabólica y la terapia nutricional en el paciente quemado crítico.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burn patients

**Abstract** Major burn injury triggers severe oxidative stress, a systemic inflammatory response, and a persistent hypermetabolic and hypermetabolic state with secondary sarcopenia, multiorgan dysfunction, sepsis and an increased mortality risk. Calorie deficit, negative protein balance and antioxidant micronutrient deficiency after thermal injury have been associated to poor clinical outcomes. In this context, personalized nutrition therapy with early enteral feeding from

*Abreviaturas:* FC:, frecuencia cardíaca; GC:, gasto cardíaco; GER:, gasto energético de reposo; GLUT4:, glucose transporter type 4; IL:, interleuquina; VO2:, consumo de oxígeno.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [wmanzanares@adinet.com.uy](mailto:wmanzanares@adinet.com.uy) (W. Manzanares).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.07.007>

0210-5691/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

the start of resuscitation are indicated. Over the last four decades, different nutritional and pharmacological interventions aimed at modulating the immune and metabolic responses have been evaluated. These strategies have been shown to be able to minimize acute malnutrition, as well as modulate the immunoinflammatory response, and improve relevant clinical outcomes in this patient population. The purpose of this updating review is to summarize the most current evidence on metabolic response and nutrition therapy in critically ill burn patients.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

El paciente quemado crítico es un modelo de paciente con traumatismo caracterizado por el desarrollo precoz de un estado de hipermetabolismo e hipermetabolismo severo, con un gasto energético (GE) que puede duplicar el GE de reposo, pudiendo persistir estas alteraciones durante meses tras la agresión térmica inicial<sup>1</sup>. La magnitud de este estado depende de diversas alteraciones biomoleculares, presentando una relación directa con la extensión de la superficie corporal total quemada (SCTQ). Por otra parte, el daño térmico es una importante causa de pérdida de macronutrientes (proteínas) y micronutrientes (elementos traza y vitaminas) a través de las áreas quemadas. La intensa respuesta hipermetabólica e hipermetabólica genera el desarrollo de malnutrición aguda, sarcopenia secundaria y debilidad muscular adquirida, favoreciendo la aparición de infecciones, disfunción orgánica múltiple, sepsis y finalmente la muerte. Por otra parte, el balance negativo de micronutrientes antioxidantes durante el daño térmico favorece el desarrollo de estrés oxidativo, el cual mantiene y perpetúa la respuesta inflamatoria sistémica, la disfunción mitocondrial y las alteraciones metabólicas antes descritas.

En el año 2015 Czapran et al.<sup>2</sup> publicaron los resultados correspondientes a pacientes quemados críticos que requirieron ventilación mecánica por un período mayor a las 72 horas y que fueron parte del *International Nutrition Survey* entre los años 2007 y 2011. El análisis de dichos resultados permite afirmar que estos 90 pacientes tuvieron un déficit energético estimado de  $943 \pm 654$  kcal/d y un déficit de proteínas de  $49 \pm 41$  g/d<sup>2</sup>. Por otra parte, estos datos revelaron que el 21% de los pacientes fallecieron dentro del período de seguimiento de 60 días después de la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI), habiéndose constatado en los pacientes fallecidos un mayor déficit energético ( $1.251 \pm 742$  vs.  $861 \pm 607$  kcal/d,  $p=0,02$ ) y proteico ( $67 \pm 42$  vs.  $44 \pm 39$  g/d,  $p=0,03$ )<sup>2</sup>.

Por lo expuesto, una terapia metabólica y nutricional adecuadas son fundamentales, con el objetivo de promover la recuperación del paciente quemado grave, modulando la respuesta inmunoinflamatoria y minimizando la malnutrición aguda asociada a la enfermedad crítica<sup>3</sup>. En tal sentido la implementación de una terapia nutricional adecuada, precoz e individualizada ha demostrado ser capaz de mejorar los resultados clínicos, en particular disminuyendo la incidencia de complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria y acelerando el proceso de cicatrización de heridas<sup>4</sup>.

Por consiguiente, la terapia nutricional es una piedra angular dentro de la estrategia terapéutica del paciente quemado crítico, desde la fase de reanimación inicial hasta la fase de curación y rehabilitación definitiva.

El objetivo de la presente revisión es analizar el estado actual del conocimiento sobre las alteraciones metabólicas y la estrategia nutricional en el paciente quemado crítico, con particular énfasis en aspectos tales como la meta calórica y proteica, la evidencia más reciente sobre las estrategias farmaconutricionales y anticatabólicas en esta población de pacientes críticos.

## Metabolismo energético y respuesta inflamatoria en el daño térmico

El traumatismo genera inflamación sistémica mediada por las citoquinas proinflamatorias (interleuquina IL-6, IL-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral alfa FNT- $\alpha$ ) y las hormonas de estrés, lo cual induce una respuesta hipermetabólica pronunciada y persistente. Esta respuesta se caracteriza por el aumento de la tasa metabólica basal, incremento del gasto cardíaco, del consumo miocárdico de oxígeno, así como degradación de la proteína muscular y resistencia a la insulina (fig. 1)<sup>5</sup>. La respuesta hipermetabólica inducida por la agresión térmica se caracteriza por aumento de la tasa metabólica basal (hasta 40% por encima de los valores normales) con importantes alteraciones de la función mitocondrial. En individuos sanos aproximadamente 2/3 del consumo de oxígeno está acoplado a la fosforilación oxidativa, en tanto que el tercio restante es atribuible a la termogénesis<sup>5</sup>. En el paciente quemado crítico esta relación se invierte, presentando un 1/3 de la respiración mitocondrial acoplada con la fosforilación oxidativa, en tanto que los 2/3 restantes de la respiración total son disipados como calor. Este desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial en el músculo esquelético es un contribuyente mayor al aumento de la tasa metabólica basal, siendo responsable del hipermetabolismo<sup>6,7</sup>. En tal sentido, Porter et al.<sup>8</sup> han demostrado que en estos pacientes el control del acoplamiento mitocondrial está disminuido, aun luego de transcurridos 2 años de la agresión térmica con más del 30% de SCTQ, lo cual se asocia a un incremento significativo de la termogénesis. Más recientemente, en un modelo experimental de agresión térmica, Szczesny et al.<sup>9</sup> analizaron las modificaciones de la bioenergética mitocondrial, demostrando que las mismas son tiempo-dependientes

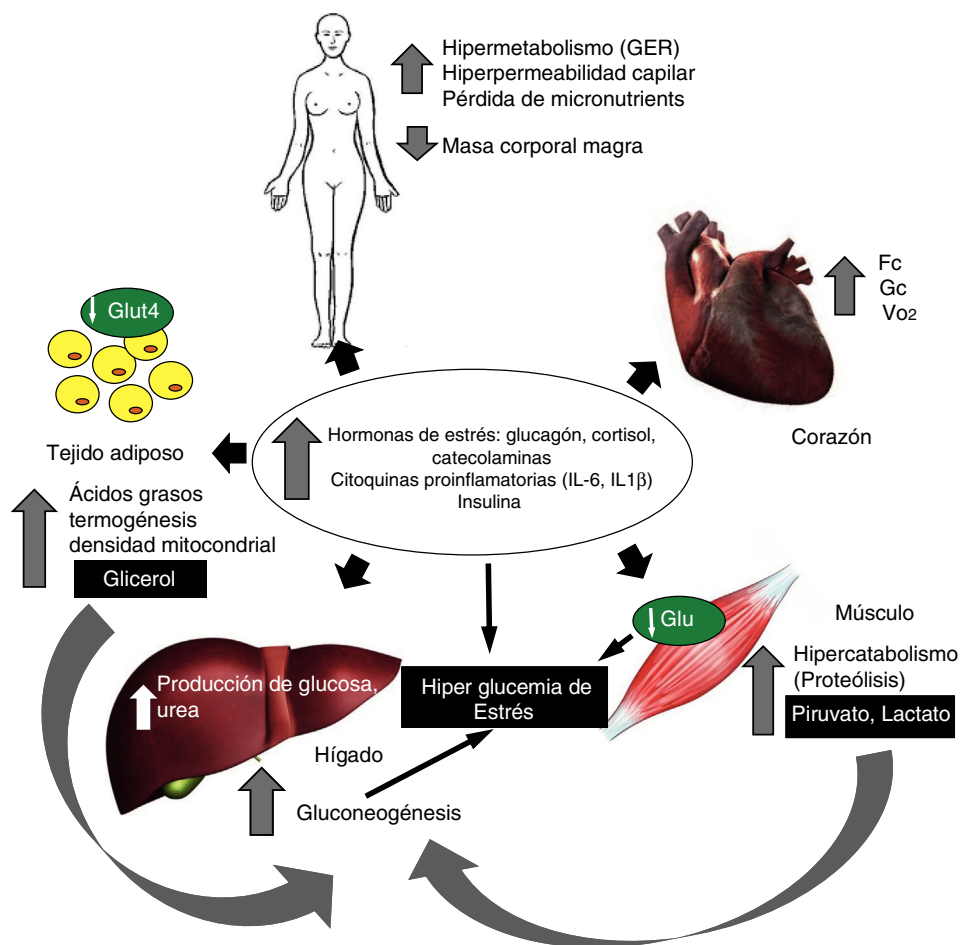


Figura 1 Alteraciones fisiopatológicas y metabólicas en el paciente quemado grave.

después de la quemadura, con un descenso en la respiración basal y del *turnover* del ATP. Asimismo, los autores de este estudio demostraron un daño tisular específico del ADN, y en particular del ADN mitocondrial en el tejido pulmonar y en el músculo estriado cardíaco. Finalmente, este grupo estudió la evolución del estrés oxidativo y de la infiltración de neutrófilos medida por la actividad de mieloperoxidasa, constatando que dichos efectos fueron más pronunciados en el corazón y en los pulmones<sup>9</sup>. Estos hallazgos, sumados a los datos derivados del estudio de Porter et al.<sup>8</sup> permiten evidenciar que la disfunción mitocondrial podría ser en el futuro un verdadero *target* terapéutico en el paciente quemado crítico. Sin embargo, dichos hallazgos necesitan ser corroborados antes de conducir estudios preclínicos, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de estas estrategias.

En 2014 Jeschke et al.<sup>10</sup>, en una cohorte prospectiva de 230 niños quemados críticos con más del 30% de SCTQ, demostraron que aquellos individuos que no sobrevivían al daño térmico exhibían una respuesta inflamatoria más intensa, evidenciada por un mayor incremento en los niveles de IL-6, IL-8, factor estimulante de granulocitos, proteína 1 quimio-atractiva de monocitos, complemento C3,  $\alpha$ 2-macroglobulina, haptoglobina,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida y proteína c reactiva. Asimismo, las alteraciones metabólicas fueron más profundas en estos pacientes, con mayores

niveles de glucemia, insulina, urea y creatinina plasmática. Finalmente, estos autores mostraron que el GE de reposo medido por calorimetría indirecta era significativamente mayor entre los no sobrevivientes a la quemadura crítica. Todas estas alteraciones inmunoinflamatorias y metabólicas permiten afirmar que las mismas son predictoras de morbi-mortalidad en el paciente quemado crítico<sup>10</sup>.

### Metabolismo de la glucosa

En la fase precoz posterior a la quemadura el aumento de la tasa de producción y oxidación de glucosa, así como una extracción tisular inadecuada de la misma, generan hiperglucemia e hiperlactatemia<sup>11</sup>. La hiperglucemia (valores > 180 mg/dl) se asocia con resultados clínicos adversos, tales como: hipermetabolismo, hipermetabolismo, retardo en la curación de las heridas, mayor incidencia de infecciones y mayor mortalidad<sup>12,13</sup>. La lesión térmica induce estrés sobre el retículo endoplásmico (RE) en piel, tejido adiposo y muscular, fenómeno asociado con resistencia a la insulina<sup>14</sup>. Este estrés del RE es censado por diferentes clases de enzimas, tales como *inositol-requiring enzyme 1*, *protein kinase RNA-like ER kinase* y la *activating transcription factor 6*; estas proteínas son responsables de fenómenos de transcripción, traslación genética, desplegamiento, translocación y

secreción proteica<sup>15</sup>. En 2012 Jeschke et al.<sup>16</sup> demostraron que los marcadores de estrés del RE permanecen elevados hasta transcurridos 250 días posteriores a la agresión, lo cual coincide con resistencia a la insulina e hiperglucemia de estrés.

En estos pacientes el control glucémico moderado (100 a 140 mg/dl) con el uso de insulina intravenosa (iv) parece asociarse a menor variabilidad de la glucemia con escaso riesgo de hipoglucemia, tal cual fuera demostrado por Stoecklin et al.<sup>17</sup> en 229 pacientes adultos quemados graves. La insulina media la captación de glucosa en el tejido adiposo y el músculo esquelético, así como inhibe la gluconeogénesis hepática. Por otra parte, la insulina modula la producción y liberación de las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) y antiinflamatoria IL-10, así como la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y selectin-E<sup>18</sup>. En tal sentido el tratamiento con insulina iv obteniendo un nivel de glucemia  $\leq$  130 mg/dl parece atenuar la respuesta hipermetabólica, en tanto que niveles de 140 mg/dl han sido asociados a una reducción de la morbilidad y la mortalidad, lo cual fuera sugerido por Jeschke et al.<sup>19</sup>. En el paciente traumatizado las guías recomiendan iniciar el tratamiento con insulina cuando el nivel de glucemia  $\geq$  150 mg/dl, el cual debe titularse con el objetivo de mantener valores inferiores a 180 mg/dl y en especial  $<$  150 mg/dl, evitando la hipoglucemia (valores  $<$  70 mg/dl)<sup>20</sup>.

Sin embargo, recientemente han sido introducidos los conceptos de paradoja de la diabetes, y en especial del control metabólico previo a la agresión mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada<sup>21</sup>. En virtud de estos nuevos conocimientos el rango objetivo de glucemia durante la enfermedad crítica estaría condicionado por el valor de la hemoglobina glucosilada, de modo tal que valores mayores a 6,5-7,0 permitirían ser más tolerantes con el rango objetivo (160-220 mg/dl); sin embargo, hasta el momento actual el fenómeno de la paradoja de la diabetes y los nuevos rangos objetivos no han sido pesquisados en pacientes quemados graves<sup>21</sup>.

## Metabolismo proteico

El hipercatabolismo severo genera sarcopenia, la cual se asocia a disfunción orgánica, debilidad muscular y mayor mortalidad<sup>22</sup>. En pacientes quemados ha sido estimado que un metro cuadrado de piel quemada genera una pérdida diaria de nitrógeno (N) de 20 a 25 g, lo cual determina una pérdida del 20-25% de masa magra corporal. Asimismo, ha sido estimado que la pérdida media de N en el paciente quemado sin terapia nutricional supera los 0,2 g de N/kg/día (15-20 g/día), lo cual supone una pérdida de peso del 10% en la primera semana. Esta depleción proteica aguda se asocia a disfunción inmune, alteraciones en la cicatrización, úlceras por presión, así como a una mayor incidencia de infecciones<sup>22</sup>.

La respuesta hipercatabólica disminuye con el aporte de insulina exógena, desviando el balance entre la síntesis y la proteólisis, lo cual ocurre fundamentalmente en el músculo esquelético; en tal sentido ha sido demostrado un incremento de hasta el 400% en la síntesis proteica con el aporte de insulina iv. Este efecto de la insulina parece estar mediado por un aumento del transporte de aminoácidos,

habiéndose descrito un aumento del 500% en la captación de fenilalanina<sup>23</sup>. Asimismo, estrategias no nutricionales como el uso de propranolol aumentan el reciclaje intracelular de aminoácidos libres, los cuales son reutilizados en la síntesis proteica en el miocito, habiéndose demostrado una mayor captación de fenilalanina marcada y síntesis fraccional de proteínas<sup>19</sup>.

## Metabolismo de los lípidos

Posteriormente a la quemadura se produce una movilización de ácidos grasos (AG) desde el tejido adiposo. La lipólisis y el aumento del flujo de AG hacia el plasma están mediados por el incremento de los niveles de catecolaminas, glucagón y adenocorticotrofina<sup>24</sup>; la lipólisis puede permanecer aumentada entre 5 días y 2 meses posteriores a la agresión térmica, siendo las alteraciones en el perfil de ácidos grasos más pronunciadas entre el día 7 y 10 postagresión. Estas alteraciones favorecen el estado inflamatorio y de inmunosupresión posterior a la quemadura. Por su parte, se constata un aumento persistente en los niveles de glicerol, traducción de una mayor lipoperoxidación; asimismo, la mayor parte de los AG son reesterificados, lo que se manifiesta por un aumento de la lipoproteína LDL, triglicéridos y un descenso en los niveles de cuerpos cetónicos<sup>5</sup>. Por otra parte, el análisis del perfil de AG plasmático muestra un aumento de los AG saturados y monoinsaturados de acción proinflamatoria, en tanto que los AG poliinsaturados de perfil antiinflamatorio están descendidos. Finalmente, es importante destacar que el incremento de la lipólisis posterior a la quemadura contribuye al incremento de la morbimortalidad por infiltración grasa, en particular del hígado, lo cual se asocia a resistencia a la insulina<sup>25</sup>.

## Estrés oxidativo y estatus de micronutrientes antioxidantes

La quemadura representa un modelo de estrés oxidativo con una depleción severa de las defensas antioxidantes endógenas, por aumento de la excreción urinaria y a través de las áreas quemadas, en particular de los micronutrientes antioxidantes cobre (Cu), selenio (Se) y cinc (Zn)<sup>26</sup>. Este fenómeno es particularmente ostensible hacia el final de la primera semana posterior a la agresión térmica. Asimismo, la fuga capilar secundaria a la inflamación sistémica explica la redistribución de elementos traza durante la fase aguda, lo cual disminuye la capacidad antioxidante y afecta los mecanismos de reparación tisular. Recientemente, Jafari et al.<sup>27</sup> en 15 pacientes quemados con una SCTQ promedio de  $29 \pm 25\%$  evaluaron el nivel de 12 elementos traza en los exudados de las áreas quemadas. Para la mayoría de los micronutrientes, y en particular para Se, Cu, Zn, boro (B), bromo (Br), hierro (Fe) y yodo (I) las mayores pérdidas se producían durante el día uno, con una reducción de las pérdidas tras las primeras 24 horas<sup>27</sup>.

Por su parte, estos pacientes exhiben una deficiencia de vitaminas A, C, D y E; en tal sentido, en los últimos años el estudio de la vitamina D ha sido de notable interés en diferentes poblaciones de pacientes críticos<sup>28</sup>. Recientemente, Blay et al.<sup>29</sup> en 318 pacientes quemados constataron la presencia de una deficiencia severa (25-dihidroxitamina

D < 10 ng/ml) en n = 46 (14,5%), insuficiencia (10-29 ng/ml) en n = 207 (65,1%), en tanto que el restante 20,4% de los pacientes presentaba niveles séricos normales de vitamina D. En el grupo de pacientes con insuficiencia o deficiencia de vitamina D los autores constataron una prolongación en los tiempos de estancia en UCI y hospitalaria<sup>29</sup>. Estos hallazgos, sumados a los trabajos pioneros de Berger et al.<sup>30,31</sup>, son responsables del notable interés en la estrategia de suplementación de micronutrientes antioxidantes en el paciente quemado crítico, la cual ha sido desarrollada durante los últimos 30 años.

## Ruta de la terapia nutricional

La vía enteral es de elección en el paciente quemado crítico<sup>32</sup>; en tal sentido, la *American Burn Association* (ABA)<sup>33</sup>, y en 2011 la Sociedad Española de Medicina Crítica y Unidades Coronarias y de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SEMICYUC-SENPE)<sup>34</sup>, han recomendado el inicio precoz de la misma, el cual debería ser tan precoz como sea posible. De modo similar, la guía práctica adoptada por la *Inflammation and Host Response to Injury* (*Glue Grant*)<sup>35</sup> recomiendan la NE precoz aunque sin indicar un momento específico de inicio. En 2011 Moisiej et al.<sup>4</sup>, en 153 pacientes quemados, constataron que el 80% inició la NE precoz en las primeras 24 horas, en tanto que el 95% lo hizo en las primeras 48 horas. Por su parte, la NE precoz estuvo asociada a una reducción de la estancia en UCI (p = 0,03) y de la infección de las heridas (p = 0,01). Hasta el momento algunos estudios han mostrado que la NE muy precoz en las primeras 6-12 horas es segura y capaz de modular la respuesta hipermetabólica, disminuyendo de modo significativo los niveles de catecolaminas, cortisol y glucagón, con un aumento concomitante de la producción de inmunoglobulinas<sup>32,34</sup>. Esta estrategia nutricional mantiene la integridad de la barrera intestinal, la motilidad y el flujo sanguíneo esplácnico; asimismo, tal cual fue demostrado por Vivic et al.<sup>36</sup>, la NE precoz se asocia a una reducción de las infecciones, con excepción de la neumonía nosocomial. Sin embargo, y de acuerdo con la evidencia actual la NE precoz en pacientes quemados, no siempre ha demostrado beneficios clínicos. En tal sentido, en 2015 Guo et al.<sup>37</sup>, en una revisión sistemática y metaanálisis incluyendo 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados en pacientes quemados críticos, evaluaron el impacto de la NE precoz sobre *outcomes* clínicos relevantes en pacientes quemados, tales como la tasa de infección de la herida, los tiempos de ventilación mecánica, el uso de antibióticos y la mortalidad. A pesar de que este estudio, a solicitud de los autores, fue eliminado de PubMed y del sitio electrónico de la revista, el análisis de los resultados no mostró beneficios clínicos de la NE precoz en pacientes adultos quemados críticos.

Con relación a la adecuación nutricional en el paciente quemado, en 2015 Sudeis et al.<sup>38</sup>, en una cohorte de 90 pacientes quemados con más del 10% de SCTQ, mostraron que al día uno posterior a la quemadura el aporte efectivo de calorías por vía enteral fue del 19%, en tanto que al día 14 fue del 91%, habiéndose iniciado la NE en una mediana de 9,5 horas posteriores al ingreso.

Sin embargo, un aspecto relevante que puede limitar el uso de la vía enteral en el paciente quemado es la

disfunción gastrointestinal y el fallo intestinal secundario al desarrollo de hipertensión abdominal, y eventualmente de un síndrome compartimental abdominal (SCA). En efecto, la enérgica reanimación con fluidos genera una reducción de la complacencia de la pared abdominal e íleo paralítico que pueden conducir al SCA. En tal sentido, la aparición de disfunción intestinal contraindica la vía enteral, siendo por lo tanto indicación de nutrición parenteral (NP)<sup>39</sup>. Con relación a la composición de la NP en el paciente quemado, el tipo de emulsión lipídica a utilizar ha sido evaluado en diferentes ensayos clínicos. En 2005 García de Lorenzo et al.<sup>40</sup>, en un ECA llevado a cabo en 22 pacientes quemados graves, evaluaron una emulsión que contenía aceite de oliva (ClinOleic® 20%, Baxter, Francia) en comparación con una emulsión 50/50 TCL:TCM (Lipofundina® 20%, B. Braun, Alemania). El grupo de pacientes que recibió la emulsión rica en oliva mostró menos alteraciones en los test de función hepática, aunque los parámetros de fase aguda, la tolerabilidad de la NP y el metabolismo de los ácidos grasos no mostraron diferencias. Por su parte, en 2008 Mateu-de Antonio et al.<sup>41</sup>, en un estudio de 2 cohortes retrospectivas, analizaron los efectos de una emulsión lipídica 100% soja (Intralipid® 20%, Fresenius Kabi, España) contra una emulsión de alternativa rica en oliva (ClinOleic® 20%, Baxter, España). El análisis de los resultados no mostró diferencias entre ambos grupos en la incidencia de infecciones, estancia en UCI y hospitalaria y en la mortalidad, aunque el valor pico de leucocitos se elevó (p = 0,036) al final de la NP en la cohorte que recibió la emulsión lipídica rica en oliva<sup>41</sup>.

## Requerimientos nutricionales

Los requerimientos nutricionales del paciente quemado grave son elevados debido al hipermetabolismo e hipercatabolismo severos. Por lo tanto, las directivas de la terapia nutricional se basan en la optimización del aporte calórico y proteico, lo cual ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes. El requerimiento energético difiere en cada paciente, y de acuerdo al momento evolutivo después de la agresión térmica, tal cual fuera demostrado por Cunningham<sup>42</sup> en una revisión de estudios que utilizaron la calorimetría indirecta para evaluar GE basal. Es por ello que el mismo debe ser estimado de forma diaria e individualizada, preferiblemente mediante el uso de la calorimetría indirecta, la cual actualmente es considerada el estándar de oro. Sin embargo, este recurso no está siempre disponible en las unidades de quemados, lo cual hace que el uso de ecuaciones predictoras sea una práctica habitual. Por su parte, Rimdeika et al.<sup>43</sup> han demostrado que el uso un valor predeterminado de 25-30 kcal/kg de peso corporal es posible que resulte en hipoalimentación enteral, por lo que actualmente no es una estrategia recomendada.

Con relación al uso de las ecuaciones predictoras, la ecuación de Toronto (tabla 1) parece ser la más adecuada, ya que considera la variabilidad de los requerimientos energéticos a medida que evoluciona la enfermedad, en tanto que para niños quemados críticos la fórmula de Schofield ha demostrado ser de elección<sup>44</sup>. En tal sentido, diversos estudios han mostrado que el incremento del GE es más pronunciado en las primeras etapas de la quemadura para luego disminuir de modo progresivo.

**Tabla 1** Ecuación predictivas de uso en pacientes quemados críticos adultos**Ecuaciones predictivas para el cálculo de necesidades energéticas en el paciente quemado crítico***Ecuación de Toronto (resultado se aproxima a calorimetría indirecta)*

$$REE = (-4343 + [10,5 \times \% SCQ] + [0,23 \times \text{ingesta calórica}] + [0,84 \times \text{Harris Benedict}] + [114 \times \text{temperatura rectal en } ^\circ\text{C}] - [4,5 \times \text{día posquemadura}])$$

*Ecuación de Carlson*

$$REE = GEB \times (0,89142 + 0,01335 \times SCTQ) \times m^2 \times FA$$

*Ecuación de Harris-Benedict* (el resultado debe multiplicarse por el factor de estrés [1,2 a 2,0])

Hombres:

$$66.437 + (5.0033 \times \text{altura [cm]}) + (13.7516 \times \text{peso [kg]}) - \text{edad [años]}$$

Mujeres:

$$655,0955 + (1,8496 \times \text{altura [cm]}) + (9,5634 \times \text{peso [kg]}) - (4,6756 \times \text{edad [años]})$$

FA: factor de actividad de 1,25; GMB: gasto metabólico basal; m<sup>2</sup>: metros cuadrados de superficie corporal; REE: requerimientos energéticos estimados; SCTQ: superficie corporal total quemada.

En 2010 un análisis observacional retrospectivo en una población heterogénea de pacientes críticos que no incluía pacientes quemados demostró que la mortalidad a los 60 días era significativamente menor cuando a los 12 días los pacientes recibían un 80-85% de la meta calórica estimada<sup>45</sup>. Por su parte, más recientemente Nicolo et al.<sup>46</sup>, en un grupo de pacientes críticos de similares características, demostraron una disminución de la mortalidad cuando administraban más del 80% de la proteína prescrita al día 4 (*odds ratio* [OR]: 0,68; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,50-0,91) y al día 12 (OR: 0,60; 95% IC: 0,39-0,93). Asimismo, los autores observaron que el tiempo hasta el alta hospitalaria vivo era menor cuando los pacientes recibieron  $\geq 80\%$  de la proteína prescrita (*hazard ratio* [HR]: 1,25; 95% CI: 1,04-1,49) al día 12<sup>46</sup>. En tal sentido, la optimización del aporte calórico y proteico se obtiene con la aplicación de un protocolo de adecuación nutricional. En pacientes quemados críticos Conrad et al.<sup>47</sup>

recientemente demostraron que la implementación de un algoritmo nutricional dirigido por el personal de enfermería se asociaba con un aporte del 100% de las calorías prescritas en el 85,4% de los días con relación al 61,6% en un grupo control retrospectivo que recibía NE; sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad, estancia en la UCI y en los días de ventilación mecánica entre los grupos.

**Hidratos de carbono**

Los hidratos de carbono (HC) deben ser aportados a una dosis de 4-5 g/kg/día, no debiéndose superar un aporte de calorías de 1.400-1.500 kcal/día como HC<sup>34</sup> (tabla 2). Las dietas ricas en HC y proteínas favorecen la recomposición de la masa magra corporal mediante el aumento de la síntesis proteica y la liberación de insulina endógena<sup>48</sup>. Sin embargo, en

**Tabla 2** Recomendaciones actuales de los macro y micronutrientes en el paciente quemado crítico

Nutriente	Dosis diaria sugerida	Comentario
Proteínas	1,5 a 2,0 g/k/d	Aporte diario < 20-25% del aporte calórico total. Dosis > 2,2 g/kg/d no mejoran balance proteico óptimo <sup>32,34</sup>
Lípidos	1,0-1,5 g/kg/d	< 30% de las calorías no proteicas. Optimizar relación n3/n6
Hidratos de carbono	5-7 g/kg/d	No superar 1.400-1.500 kcal/d como hidratos de carbono. Aporte no debe exceder 5,0 mg/kg/min <sup>32,34</sup> , manteniendo glucemia 140-180 mg/dl con insulina iv (en ausencia de DM)
Glutamina	0,3-0,5 g/kg/d	Vía enteral exclusiva. No administrar en presencia de disfunción hepática y renal. Recomendación definitiva espera resultados del estudio RE-ENERGIZE <sup>54</sup>
Cobre <sup>a</sup>	4,0-5,0 mg	Administrado como selenito de sodio o ácido selenioso iv
Selenio <sup>a</sup>	300-500 μg	
Cinc <sup>a</sup>	25-40 mg	
Cromo	15 mg/d	
Vitamina C <sup>a</sup>	1,0-3-0 g/d	
Vitamina D <sup>a</sup>	≤ 70 años: 600 UI > 70 años: 800 UI	Primeras 24 h: 66 mg/kg/h <sup>58</sup> hasta 110 g en las primeras 24 h Vitamina D3 (oral, enteral o parenteral). Deficiencia de vitamina D es frecuente (50%), aunque no hay una recomendación definitiva de suplementación <sup>75</sup>
Vitamina A <sup>a</sup>	10.000 UI	
Vitamina E <sup>a</sup>	20-25 UI	

DM: diabetes mellitus; iv: intravenosa; UI: unidades internacionales.

<sup>a</sup> En pacientes quemados las dosis deben ser 1,5 a 3,0 mayores que las dosis estándares recomendadas y mantenidas de acuerdo a la superficie corporal total quemada (ver texto).

aquellos pacientes quemados con al menos un 10% de SCTQ, la reducción del riesgo de neumonía nosocomial podría ser el único beneficio clínico con el uso de fórmulas enterales ricas en proteínas y HC y pobres en lípidos<sup>48</sup>.

## Lípidos

La proporción de grasas debe estar en torno a 15-18%, no superando el 20-30% del aporte total calórico no-proteico (1,0-1,5 g/kg/día)<sup>34</sup>. La mayor fuente de lípidos son los ácidos grasos omega-6 (efecto proinflamatorio). En pacientes quemados las fórmulas enterales ricas en ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico, ácido  $\gamma$ -linolenico y micronutrientes antioxidantes no han sido evaluadas. Por otra parte, la suplementación de omega-3 como estrategia inmunonutriente única ha demostrado efectos beneficiosos, tales como modulación de la respuesta inflamatoria, mejor tolerancia a la glucosa y menor riesgo de infecciones; en efecto, Tihista et al.<sup>49</sup>, en 92 pacientes quemados con una SCTQ > 15% y daño inhalatorio compararon los efectos de una fórmula enteral con 50% de los lípidos como omega-3 vs. una fórmula convencional pobre en grasas (18% del aporte energético). El análisis de los resultados mostró que aquellos pacientes que recibieron la dieta rica en omega-3 exhibieron menos episodios de sepsis y shock séptico, así como una mejor tolerancia a la NE.

## Proteínas

Los pacientes quemados graves tienen requerimientos proteicos un 50% mayores con relación a los individuos sanos en ayunas, por lo que el requerimiento proteico debe ser no menor al 20-25% del aporte calórico total (> 1,5 a 2,0 g/k/día)<sup>34</sup> (tabla 2). Sin embargo, el aporte proteico óptimo en estos pacientes aún no ha sido definitivamente establecido.

## Nutrientes específicos: glutamina

La glutamina, un aminoácido condicionalmente esencial en la enfermedad crítica, ha sido un tópico de debate en los últimos años. En 2001 Oudemans-van Straaten et al.<sup>50</sup>, en una cohorte de 80 pacientes quirúrgicos críticos, demostraron que niveles de glutamina plasmática inferiores a 0,42 mmol/l se asociaban a mayor mortalidad. Sin embargo, más recientemente Heyland et al.<sup>51</sup> no fueron capaces de demostrar una deficiencia de glutamina en presencia de 2 o más disfunciones orgánicas.

En 2013 el estudio *Reducing Death due to Oxidative Stress*, un ECA multicéntrico, internacional (n = 1.223) administró glutamina y antioxidantes siguiendo un esquema factorial de tipo  $2 \times 2$ <sup>31</sup>. Los pacientes suplementados con glutamina recibieron una dosis de 0,35 g/kg/día (Dipeptiven®, Fresenius Kabi, Alemania) por vía parenteral y 30 g/día adicionales por vía enteral. El análisis de los resultados mostró que el aporte de altas dosis de glutamina aumentaba la mortalidad hospitalaria en presencia de disfunción orgánica. Más recientemente, Van Zanten et al.<sup>52</sup>, en 300 pacientes críticos médicos y quirúrgicos, administraron una dieta enteral rica en glutamina, ácidos grasos omega-

3 y antioxidantes vs. una dieta enteral con alto contenido proteico. En los pacientes críticos médicos la dieta rica en glutamina estuvo asociada con una mayor mortalidad a los 6 meses (53,7% vs. 34,5% en el grupo control, p = 0,044).

Hasta el momento actual han sido publicados escasos ECA evaluando el aporte de dipéptidos de glutamina en pacientes quemados críticos. En 2013 Lin et al.<sup>53</sup>, tras agregar 4 ECA (n = 155) demostraron que la administración de glutamina podía asociarse con una reducción en la incidencia de bacteriemias por gram negativos (OR: 0,27, 95% IC: 0,08-0,92, p = 0,04) y de la mortalidad hospitalaria (OR = 0,13, 95% IC: 0,03-0,51, p = 0,004). Más recientemente van Zanten et al.<sup>54</sup>, después incluir 6 ECA (n = 225) demostraron un efecto positivo de la glutamina enteral en la sobrevida (*risk ratio* [RR]: 0,22, 95% IC: 0,07-0,62, p = 0,005), así como una reducción significativa en el tiempo de estancia hospitalaria (*weighted mean difference*, expresada en días: 6,06, 95% IC: 9,91-2,20, p = 0,002), aunque ningún efecto sobre las infecciones nosocomiales pudo ser demostrado<sup>54</sup>.

Actualmente, Heyland et al.<sup>55</sup> están llevando a cabo el estudio *Randomized trial of ENtERal Glutamine to minimize thermal injury* (RE-ENERGIZE, NCT00985205), un ECA multicéntrico, pragmático, doble ciego que incluirá 2.700 pacientes quemados graves tratados con glutamina enteral (0,5 g/kg/d) o placebo. Este ECA que se está realizando en más de 60 unidades de quemados de Canadá, EE. UU., Europa y América Latina tiene como objetivo primario evaluar la sobrevida hospitalaria; por su parte, son objetivos secundarios la incidencia de bacteriemias nosocomiales por bacilos gram negativos, estancia en UCI y hospitalaria, así como calidad de vida posterior a la quemadura, siendo sus resultados esperados para el año 2021.

## Micronutrientes antioxidantes

### Elementos traza: cócteles antioxidantes

Los trabajos pioneros del grupo suizo liderado por Berger<sup>30,31</sup> en pacientes quemados han sugerido que el aporte de cócteles antioxidantes era capaz de disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas. En este sentido, en 2006, después de agregar 2 ECA (n = 41), Berger et al.<sup>30</sup> constataron que el aporte de Cu 2,5 a 3,1 mg/d, Se 315 a 380  $\mu$ g/d y Zn 26,2 a 31,4 mg/d durante 8 a 21 días se asociaba a una reducción de la incidencia de neumonía nosocomial. Posteriormente, el mismo grupo demostró que el aporte parenteral de un cóctel antioxidante con Cu, Se y Zn durante 14 a 21 días era capaz de mejorar el estatus antioxidante y los niveles plasmáticos y cutáneos de Se y Zn asociado a una menor incidencia de neumonía<sup>31</sup>.

En 2015 Kurmis et al.<sup>56</sup> demostraron que la administración parenteral de Cu, Se y la suplementación de Zn por vía enteral y parenteral combinadas fue capaz de disminuir la estancia hospitalaria. Sin embargo, la evidencia actual con relación al efecto sobre el estatus antioxidante con la suplementación de micronutrientes antioxidantes en el paciente quemado es aún controvertida. En tal sentido, recientemente Raposio et al.<sup>57</sup>, en un pequeño ECA (n = 20), demostraron que el aporte enteral de escualeno 100 mg, vitamina C 30 mg, coenzima Q10 10 mg, Zn 5 mg,  $\beta$ -caroteno

3,6 mg, bioflavonoides 30 mg y Se 55 µg durante 2 semanas no mejoraba la capacidad antioxidante del plasma. Con relación a la duración del tratamiento antioxidante, la misma depende de la SCTQ; en efecto, una SCTQ del 20-40% requiere un aporte de 7 a 8 días, en tanto que 2 semanas son recomendadas para una SCTQ del 40% al 60% y de 30 días cuando la misma es mayor al 60%<sup>57</sup>.

## Vitaminas

La vitamina C tiene un reconocido efecto protector endotelial mediante la prevención de la desfosforilación de la ocludina y el daño de la unión estrecha, con lo cual disminuye la hiperpermeabilidad capilar y mejora el flujo en la microcirculación<sup>58</sup>. De acuerdo al conocimiento actual una dosis diaria de 3 g/d (30 veces superior a la dosis diaria recomendada) durante un período de 3-6 días sería necesaria para reestablecer los niveles de vitamina C en el período posterior a la agresión. En el año 2000 Tanaka et al.<sup>59</sup> demostraron que altas dosis de vitamina C por vía parenteral durante la fase de reanimación inicial (0,66 mg/kg/h por 24 horas) eran capaces de disminuir los requerimientos de fluidos, el edema tisular y la ganancia de peso corporal, así como los días de ventilación mecánica. En 2012 Khan et al.<sup>60</sup>, en una revisión retrospectiva de 40 pacientes quemados críticos con más del 20% de SCTQ, demostraron que en estos pacientes la administración de altas dosis de vitamina C era capaz de disminuir los requerimientos de fluidos, con aumento del gasto urinario. Asimismo, estos autores demostraron que el uso de megadosis de vitamina C era seguro sin aumentar el riesgo de fallo renal<sup>60</sup>.

La terapia nutricional estándar parece ser insuficiente para corregir los niveles de 25 dihidroxivitamina D en el paciente quemado crítico, por lo que dosis más elevadas deberían ser consideradas tal cual fuera sugerido por Mayes et al.<sup>61</sup>. Sin embargo, hasta el momento actual un escaso número de ECA han evaluado la suplementación con altas dosis de vitamina D por vía oral, enteral y parenteral en pacientes críticos no quemados. En 2016 2 revisiones sistemáticas y metanálisis evaluaron la suplementación de vitamina D en UCI (Putzu et al.<sup>62</sup> y Weng et al.<sup>63</sup>; en el presente año Langlois et al.<sup>64</sup> después de agregar 6 ECA [n=695]) y no encontraron diferencias en la mortalidad, estancia en UCI o hospitalaria, ni en los días de ventilación mecánica. El análisis de subgrupos demostró que el uso de dosis mayores a 300.000 UI/d podía estar asociado con una tendencia hacia la reducción de la mortalidad (p=0,12) y de la estancia en UCI (p=0,12)<sup>64</sup>.

En pacientes quemados adultos la suplementación de vitamina D3 y calcio ha sido realizada fuera del período crítico de la enfermedad. En tal sentido, Rousseau et al.<sup>65</sup> demostraron que en estos pacientes la hipovitaminosis D y la osteopenia son frecuentes, en tanto que la administración de altas dosis de vitamina D después del alta de la UCI estaba asociada con mejoría de la fuerza muscular del cuádriceps. Por su parte, en el presente año, Ebid et al.<sup>66</sup> en 48 niños quemados demostraron que el aporte de vitamina D3 de modo concomitante con un plan de entrenamiento fue capaz de mejorar la fuerza muscular, la masa magra corporal y los niveles séricos de vitamina D.

## Probióticos y simbióticos

La enfermedad crítica se caracteriza por un sobrecrecimiento de bacterias patógenas con una disminución concomitante de las denominadas «bacterias promotoras de salud» (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) del microbioma, fenómeno conocido como disbiosis<sup>67</sup>. Con el objetivo de reestablecer el balance bioecológico intestinal, el aporte de probióticos y simbióticos ha sido una estrategia probada en diversas poblaciones de pacientes críticos. Recientemente, Manzanares et al.<sup>68</sup>, tras agregar 30 ECA en pacientes adultos críticos no quemados, demostraron que el uso de probióticos era capaz de disminuir la incidencia de infecciones adquiridas en la UCI (RR: 0,80; 95% IC: 0,68-0,95, p=0,009) y de neumonía asociada a la ventilación mecánica (RR: 0,74; 95% IC: 0,61-0,90, p=0,002). Sin embargo, en pacientes quemados el uso de probióticos ha sido escasamente estudiado; en tal sentido, en 2015 Mayes et al.<sup>69</sup> en 20 niños quemados críticos administraron *Lactobacillus gorbach goldin* vs. placebo a una dosis diaria de 2 × 10<sup>5</sup> UFC/ml dentro de los 10 días posteriores del ingreso en la UCI. Los resultados del estudio no mostraron beneficios clínicos en términos de reducción de infecciones, uso de antibióticos o tolerancia digestiva<sup>69</sup>.

Por lo expuesto, la evidencia actual sobre probióticos no deriva de estudios realizados en pacientes quemados críticos. Asimismo, las actuales recomendaciones no hacen referencia al momento de inicio ni al tipo de probiótico a utilizar, con la única excepción de *Saccharomyces boulardii*<sup>67</sup>. En tal sentido, el 40% de las infecciones invasivas (fungemias y endocarditis infecciosa) por *Saccharomyces* han sido reportadas en pacientes donde *Saccharomyces boulardii* ha sido administrado como probiótico<sup>70</sup>, habiéndose descrito la fungemia en pacientes quemados como complicación de su uso<sup>71</sup>. Por consiguiente, *Saccharomyces boulardii* no es considerado un probiótico en pacientes críticos y no debe ser administrado en los pacientes quemados graves.

En virtud de lo expuesto, la ecoinmunonutrición con probióticos y simbióticos en pacientes quemados aún no puede ser recomendada, siendo necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos bien diseñados en esta población de pacientes críticos.

## Estrategias farmacológicas moduladoras del hipermetabolismo e hipercatabolismo

Durante las últimas décadas han sido probadas diversas estrategias farmacológicas (no nutricionales) tendientes a reducir el catabolismo y/o mejorar el anabolismo en el paciente quemado grave<sup>32,34</sup>. En tal sentido, los fármacos investigados han sido diversas hormonas anabólicas tales como la hormona de crecimiento, insulina, oxandrolona, testosterona, el *insulin-like growth factor-1* y asociaciones de este y el *insulin-like growth factor-binding protein 3*, así como ciertos fármacos tales como la metformina y el propranolol. Dentro de las estrategias anteriormente citadas, el bloqueo del estímulo betaadrenérgico ha sido la terapéutica más estudiada y la reconocida por el consenso de la *American Burn Association* de 2013<sup>72</sup> como la más adecuada en el control de la respuesta metabólica al estrés en estos pacientes. Ello es debido a que durante la



quemadura se observa un incremento significativo en el tenor de catecolaminas, con niveles hasta 10 veces el valor basal, lo que en parte explica el aumento de la tasa metabólica basal. El uso de propranolol, un agente bloqueador beta no específico, es capaz de atenuar la hiperactividad simpática reduciendo la termogénesis y el GE en reposo<sup>73</sup>. Por otra parte, disminuye la lipólisis periférica y aumenta la eficiencia de la síntesis proteica, promoviendo una mejor cinética proteica en el músculo esquelético con mejoría del balance proteico neto, el cual ha sido demostrado que aumenta hasta en un 82%<sup>73</sup>. Asimismo, Williams et al.<sup>74</sup> demostraron que el propranolol a 4 mg/kg/d disminuye el gasto y el trabajo cardíaco, así como la frecuencia cardíaca, sin afectar la presión arterial media en el período posquemadura. Por su parte, Barrow et al.<sup>75</sup> en niños quemados con más del 40% de la SCTQ demostraron que la administración de propranolol evitaba la aparición de hepatomegalia, lo cual es secundario a una reducción en la captación hepática de ácidos grasos libres. En 2014, en una interesante revisión sistemática de la literatura, Núñez-Villaveirán et al.<sup>76</sup> identificaron 15 ECA evaluando los efectos del propranolol en pacientes quemados mayoritariamente pediátricos y adolescentes. El análisis de estos ensayos clínicos muestra que el rango de dosis utilizado con el objetivo de reducir en 15-20% el valor inicial de la frecuencia cardíaca, ha variado entre 4-6 mg/kg/d administrados por vía oral, enteral o parenteral.

Más recientemente Flores et al.<sup>77</sup> publicaron los resultados de una nueva revisión sistemática y metaanálisis incluyendo 10 estudios de los cuales 9 eran ECA, incluyendo 1.062 pacientes. Los hallazgos más significativos de este metaanálisis demostraron que el uso de propranolol se asocia a una reducción significativa del GE basal (Hedges'  $g = -0,64$ , 95% IC:  $-0,8$  a  $-0,5$ ;  $p < 0,001$ ), de la grasa abdominal ( $g = -0,3$ , 95% IC:  $-0,4$  a  $-0,1$ ;  $p < 0,001$ ), así como un aumento de la masa magra periférica ( $g = -0,45$ ; 95% IC:  $-0,3$ ,  $-0,6$ ;  $p < 0,001$ ). Por su parte, los autores observaron que el propranolol fue una terapéutica iniciada entre las 48 horas y el día 12 después del daño, que se mantenía por tiempos variables entre 10 días y 12 meses con una media de 21 días, habiendo demostrado ser una estrategia segura<sup>77</sup>.

El uso de oxandrolona (0,1 mg/kg cada 12 h durante tiempos variables de 6 a 12 meses) ha demostrado efectos beneficiosos en términos de estancia hospitalaria<sup>78</sup>, ganancia de peso corporal, fuerza y masa muscular, curación de heridas y del metabolismo óseo<sup>79</sup>; estos efectos han sido particularmente descritos en niños quemados durante la fase aguda y de rehabilitación.

Actualmente, el estudio *Assessment of the Treatment of Severely Burned With Anabolic Agents on Clinical Outcomes, Recovery and Rehabilitation* (NCT00675714)<sup>80</sup>, desarrollado por la University of Texas Medical Branch, se propone incluir 1.100 pacientes, en los cuales evalúa el uso precoz de propranolol, oxandrolona, hormona del crecimiento recombinante y ketoconazol como estrategia única o combinada.

## Conclusiones

El paciente gran quemado es un modelo de malnutrición aguda con intenso hipermetabolismo e hipermetabolismo. La correcta evaluación de los requerimientos, adecuando el aporte energético y proteico según el momento evolutivo,

ha logrado mejorar el pronóstico de estos enfermos. De acuerdo al conocimiento actual, la nutrición enteral precoz es de elección; asimismo, durante la fase de reanimación el paciente quemado debe recibir altas dosis de vitamina C, así como suplementos de cócteles antioxidantes por vía parenteral, los que deben ser administrados por períodos de tiempo variable según la SCTQ. Asimismo, el aporte de glutamina enteral parece ser una estrategia segura capaz de optimizar la terapéutica, aunque es necesaria evidencia más robusta que avale su uso. Finalmente, el uso de estrategias no nutricionales moduladoras del hipermetabolismo y del hipermetabolismo, en particular propranolol y oxandrolona, han demostrado beneficios clínicos en la población de pacientes quemados graves.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar con relación al presente manuscrito.

## Bibliografía

1. Herndon DN, Wilmore DW, Mason AD Jr. Development and analysis of a small animal model simulating the human postburn hypermetabolic response. *J Surg Res.* 1978;25:394-403.
2. Czupran A, Headdon W, Deane A, Lange K, Chapman M, Heyland D. International observational study of nutritional support in mechanically ventilated patients following burn injury. *Burns.* 2015;41:510-8.
3. Gacto Sánchez P. Surgical treatment and management of the severely burn patient: Review and update. *Med Intensiva.* 2017;41:356-64.
4. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, Gibran NS, Arnoldo BD, Gamelli RL, et al. Early enteral nutrition in burns: Compliance with guidelines and associated outcomes in a multicenter study. *J Burn Care Res.* 2011;32:104-9.
5. Auger C, Samadi O, Jeschke MG. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *BBA-Molecular Basis of Disease.* 2017;311:E436-48.
6. Ogunbileje J, Porter C, Herndon D, Chao T, Abdelrahman D, Papadimitriou A, et al. Hypermetabolism and hypercatabolism of skeletal muscle accompany mitochondrial stress following severe burn trauma. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311:E436-48.
7. Porter C, Herndon DN, Borsheim E, Chao T, Reidy P, Borack M, et al. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severely burned adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307:E462-7.
8. Porter C, Herndon D, Sidossis L, Børsheim E. The impact of severe burns on skeletal muscle mitochondrial function. *Burns.* 2013;39:47-1039.
9. Szczesny B, Brunyánszki A, Ahmad A, Oláh G, Porter C, Toliver-Kinsky T, et al. Time-dependent and organ-specific changes in mitochondrial function, mitochondrial DNA integrity, oxidative stress and mononuclear cell infiltration in a mouse model of burn injury. *PLoS One.* 2015;10:0143-730.
10. Jeschke M, Gauglitz G, Finnerty C, Kraft R, Mlcak R, Herndon D. Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann Surg.* 2014;259:23-814.
11. Gore DC, Ferrando A, Barnett J, Wolf S, Desai M, Herndon D, et al. Influence of glucose kinetics on plasma lactate concentration and energy expenditure in severely burned patients. *J Trauma.* 2000;49:77-673.

12. Jeschke MG. Clinical review: Glucose control in severely burned patients: current best practice. *Crit Care*. 2013;17:232.
13. Rehou S, Mason S, Burnett M, Jaeschke M. Burned adults develop profound glucose intolerance. *Crit Care Med*. 2016;44:66–1059.
14. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*. 2008;454:62–455.
15. Hetz C, Chevet E, Harding HP. Targeting the unfolded protein response in disease. *Nature Rev Drug Discovery*. 2013;12:703–19.
16. 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.
17. Stoecklin P, Delodder F, Pantet O, Berger MM. Moderate glycemic control safe in critically ill adult burn patients: A 15 year cohort study. *Burns*. 2016;42:63–70.
18. De Oliveira Martins J, Ribeiro Meyer-Pflug A, Alba Loureiro TC, Melbostad H, Miranda Costa da Cruz JW, Coimbra R, et al. Modulation of lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation: Role of insulin. *Shock*. 2006;25:260–6.
19. Stanojic M, Finnerty CC, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:325–31.
20. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40:76–3251.
21. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med*. 2014;40:973–80.
22. Hart D, Wolf S, Mlcak R, Chinkes D, Ramzy P, Obeng M, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*. 2000;128:312–9.
23. Sakurai F, Aarsland A, Herndon DN, Chinkes DL, Pierre E, Nguyen TT, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg*. 1995;222:283–94.
24. 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.
25. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: is the liver important for postburn outcomes? *Mol Med*. 2009;15:337–51.
26. Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Update on antioxidant micronutrients in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16:719–25.
27. Jafari P, Thomas A, Haselbach D, Watfa W, Pantet O, Michetti M, et al. Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: A cohort study. *Clin Nutr*. 2017. Apr 4. pii: S0261-5614(17)30119-X. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.028. [Epub ahead of print].
28. Schumann A, Paxton R, Solanki N, Kurmis R, Mackie I, Varey A, et al. Vitamin D deficiency in burn patients. *J Burn Care Res*. 2012;33:731–5.
29. Blay B, Thomas S, Coffey R, Jones L, Murphy CV. Low vitamin D level on admission for burn injury. Is associated with increased length of stay. *J Burn Care Res*. 2017;38:e8–13.
30. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioléro RL, Revelly JP, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomised trials. *Crit Care*. 2006;10:R153.
31. Berger MM, Baines M, Raffoul W, Benathan M, Chiolero RL, Reeves C, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1293–300.
32. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr*. 2013;32:497–502.
33. Evidence-Based Guidelines Group ABA. Practice guidelines for burn care. *J Burn Care Rehabil*. 2001;22:595–665.
34. García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, Sánchez Sánchez SM. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: paciente quemado crítico. *Med Intensiva*. 2011;35 Supl 1:63–7.
35. Silver G, Klein M, Herndon D, Herndon DN, Gamelli RL, Gibran NS, et al. Inflammation and the Host Response to Trauma, Collaborative Research Program. Standard operating procedures for the clinical management of patients enrolled in a prospective study of Inflammation and the Host Response to Thermal Injury. *J Burn Care Res*. 2007;28:222–30.
36. Vivic VK, Radman M, Kovacic V. Early initiation of enteral nutrition improves outcomes in burn disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22:543–7.
37. Guo YN, Li H, Zhang PH. Early enteral nutrition versus late enteral nutrition for burns patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2015. S0305-4179(15)00317-4.
38. Sudenis T, Hall K, Cartotto R. Enteral nutrition: What the dietitian prescribes is not what the burn patient gets! *J Burn Care Res*. 2015;36:297–305.
39. Wise R, Jacobs J, Pilate S, Jacobs A, Peeters Y, Vanderveken S, et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in severely burned patients: Pilot study and review of the literature. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48:95–109.
40. García de Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martínez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: A randomised double blind study of an olive oil-based lipid emulsion vs. medium/long chain triacylglycerols. *Br J Nutr*. 2005;94:221–30.
41. Mateu-de Antonio J, Grau S, Luque S, Marin-Casino M, Albert I, Ribes E. Comparative effects of olive oil-based and soybean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Br J Nutr*. 2008;99:846–54.
42. Cunningham J. Factors contributing to increased energy expenditure in thermal injury: A review of studies employing indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14:649–56.
43. Rimdeika R, Gudaviciene D, Adamonis K, Barauskas G, Pavalkis D, Endzinas Z. The effectiveness of caloric value of enteral nutrition in patients with major burns. *Burns*. 2006;32:83–6.
44. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML, Murrell JE, Hickerson WL, Kudsk KA, et al. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:17–29.
45. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1728–37.
46. Nicolo M, Heyland D, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: A multicenter, multinational observation study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:45–51.
47. Conrad P, Liberio J, Aleem R, Halzer M, Mosier M, Sanford A, et al. Improving nutritional support of burn service patients by increasing the number of days when 100% of prescribed formula is given. *J Burn Care Res*. 2017. Mar 21. doi: 10.1097/BCR.0000000000000554. [Epub ahead of print].
48. Masters B, Aarabi S, Sidhwa F, Wood F. High-carbohydrate, high-protein, low-fat versus low-carbohydrate, high-protein, high-fat enteral feeds for burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1. CD006122.
49. Tihista S, Echavarria E. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids derived from fish oil in major burn patients: A prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2017. Jan 16.

- pii: S0261-5614(17)30002-X. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.002. [Epub ahead of print].
50. Oudemans-van Straaten H, Bosman R, Treskes M, van der Spoel H, Zandstra D. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001;27:84–90.
  51. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer P, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1489–97.
  52. Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablowski AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:514–24.
  53. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burns. *Burns.* 2013;39:565–70.
  54. Van Zanten A, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland D. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19:294.
  55. Randomized trial of ENtERal Glutamine to minimize thermal injury (RE-ENERGIZE, NCT00985205) [consultado 15 May 2017]. Disponible en: <http://criticalcarenutrition.com/docs/reenergize/resources/StandardizationofNutritionPracticesrv2May-16-2011.pdf>
  56. Kurmis R, Greenwood J, Aromataris E. Trace element supplementation following severe burn injury: A systematic review and meta-analysis. *J Burn Care Res.* 2015;37:143–59.
  57. Raposio E, Grieco M, Caleffi E. Evaluation of plasma oxidative stress, with or without antioxidant supplementation, in superficial partial thickness burn patients: A pilot study. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017;2:1–6.
  58. Berger MM, Oudemans-van Straaten HM. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:193–201.
  59. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration. *Arch Surg.* 2000;135:326e31.
  60. Khan SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation after severe burn injury using high-dose ascorbic acid: A retrospective review. *J Burn Care Res.* 2011;32:110–7.
  61. Mayes T, Gottschlich MM, Khoury J, Kagan RJ. Investigation of bone health subsequent to vitamin D supplementation in children following burn injury. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:830–7.
  62. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2017;38:109–14.
  63. Weng H, Li JG, Mao Z, Zeng XT. Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43:277–8.
  64. Langlois PL, Szwec C, DÁragon F, Heyland DK, Manzanares W. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2017. May 11. pii: S0261-5614(17)30167-X. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.006. [Epub ahead of print].
  65. Rousseau AF, Foidart-Desalle M, Ledoux D, Remy C, Croisier JL, 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.* 2015;41:317–25.
  66. Ebid AA, El-Shamy SM, Amer MA. Effect of vitamin D supplementation and isokinetic training on muscle strength, explosive strength, lean body mass and gait in severely burned children: A randomized controlled trial. *Burns.* 2017;43:357–65.
  67. Manzanares W, Langlois PL, Wischmeyer PE. Restoring the microbiome in critically ill patients: Are probiotics our true friends when we are seriously ill? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41:530–3.
  68. Manzanares W, Lemieux M, Langlois P, Wischmeyer P. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016;19:262.
  69. Mayes T, Gottschlich M, James L, Allgeier C, Weitz J, Kagan R. Clinical safety and efficacy of probiotic administration following burn injury. *J Burn Care Res.* 2015;36:92–9.
  70. Lherm T, Monet C, Nougier B. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002;28:797–801.
  71. Stefanatou E, Kompoti M, Paridou A, Koutsodimitropoulos I, Giannopoulou P, Markou N, et al. Probiotic sepsis due to *Saccharomyces fungaemia* in a critically ill burn patient. *Mycoses.* 2011;54:e643-6.
  72. Gibran N, Wiechman S, Meyer W, Edelman L, Fauerbach J, Gibbonset L, et al. Summary of the 2012 ABA Burn Quality Consensus Conference. *J Burn Care Res.* 2013;34:361–85.
  73. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med.* 2001;345:29–1223.
  74. Williams FN, Hendon DN, Kulp GA, Jeschke MG. Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children. *Surgery.* 2011;149:231–9.
  75. Barrow R, Wolfe R, Dasu M, Barrow L, Herndon D. The use of beta-adrenergic blockade in preventing trauma-induced hepatomegaly. *Ann Surg.* 2006;243:115–20.
  76. Núñez-Villaveirán T, Sánchez M, Millán P, García-de-Lorenzo A. Systematic review of the effect of propranolol on hypermetabolism in burn injuries. *Med Intensiva.* 2015;39:101–13.
  77. Flores O, Stockton K, Roberts J, Muller M, Paratz J. The efficacy and safety of adrenergic blockade after burn injury: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80:146–55.
  78. Jeschke MG, Finnerty CC, Suman OE, Kulp G, Micak RP, Herndon DN. The effect of oxandrolone on the endocrinologic, inflammatory, and hypermetabolic responses during the acute phase postburn. *Ann Surg.* 2007;246:351–60.
  79. Reeves PT, Herndon DN, Tanksley JD, Jennings K, Klein GL, Micak RP, et al. Five-year outcomes after long-term oxandrolone administration in severely burned children. *Shock.* 2016;45:367–74.
  80. Assessment of the treatment of severely burned with anabolic agents on clinical outcomes, recovery and rehabilitation [consultado 11 Jul 2017]. Disponible en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT00675714).