



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

 Facultat de Medicina i Odontologia

Programa de Doctorado en Medicina

Línea de investigación de Cirugía General

Departament de Fisiologia

EL IMPACTO PRONÓSTICO DE LA NUTRICIÓN EN EL PACIENTE QUEMADO

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Vanaclocha Sáiz, María Nieves
Graduada en Medicina y Cirugía

Dirigida por: Miranda Gómez, Luis
Miranda Alonso, Francisco Javier
Vanaclocha Vanaclocha, Vicente

Valencia, mayo 2022

D/ Luis Miranda Gómez, Facultativo Especialista del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital General Universitario de Valencia,

D/ Francisco Javier Miranda Alonso, Catedrático del Dpto. de Fisiología de la Universitat de València,

D/ Vicente Vanaclocha Vanaclocha, Profesor Titular del Dpto. de Cirugía de la Universitat de València,

CERTIFICA/N:

Que la presente memoria, titulada “*El Impacto Pronóstico de la Nutrición en el Paciente Quemado*”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por D/Dña. María Nieves Vanaclocha Sáiz, graduada en Medicina y Cirugía, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firma/n el presente certificado en Valencia, a 9 de mayo de 2022.



FRANCISCO
JAVIER|
MIRANDA|
ALONSO

Firmado digitalmente por FRANCISCO
JAVIER|MIRANDA|ALONSO
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=FRANCISCO JAVIER|MIRANDA|
ALONSO, serialNumber=19834929M,
givenName=FRANCISCO JAVIER,
sn=MIRANDA ALONSO,
ou=CIUDADANOS, o=ACCY, c=ES
Fecha: 2022.05.09 17:06:48 +02'00'



Fdo. Luis Miranda Gómez Fdo. Francisco Javier Miranda Alonso Fdo. Vicente Vanaclocha Vanaclocha

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el fruto del esfuerzo de muchas personas, sin cuyos remos colectivos esta galera no se hubiera ni movido del puerto. Los fallos que hubiere en el formato actual son todos míos; los triunfos, se los debo a ellos.

En primer lugar, he de agradecer a mis directores su dedicación, tiempo y esfuerzo. Vuestro acompañamiento, orientaciones y recomendaciones han guiado este proyecto viento en popa hasta un desembarco exitoso.

A mi jefa, María Dolores Pérez del Caz, he de agradecer la factibilidad de este proyecto, así como su fundamental e inquebrantable apoyo a través de años, una pandemia, su propia tesis doctoral... No ha tomado protagonismo, pero la verdad es que, sin ella alentándome desde las sombras, este trabajo hubiera sido imposible.

He de agradecer su colaboración a nuestros pacientes y sus familias, así como a mis compañeros y compañeras de trabajo. Su cooperación ha sido imprescindible para la consecución de este proyecto, y que nuevos pacientes, en nuestra Unidad y en otras, puedan recibir una mejor asistencia.

Por último, pero no por ello menos importante, he de agradecer a mis padres, a mis hermanas, a mis amigas, y, sobre todo, a mi pareja, su paciencia, respaldo permanente, y sus diversas contribuciones revisoras. Todos ellos conforman unos cimientos de apoyo, confianza y cariño desde los que es más fácil crecer. La llegada a buen puerto es producto también de sus impulsos, quién sabe a dónde más me propulsarán mañana.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
<i>PROBLEMA DE ESTUDIO</i>	1
<i>ANTECEDENTES</i>	2
<i>Requerimientos energéticos</i>	6
<i>Protocolos de recuperación multimodal</i>	12
<i>JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO</i>	13
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
<i>HIPÓTESIS DE TRABAJO</i>	15
<i>OBJETIVOS</i>	15
METODOLOGÍA	17
<i>SUJETOS</i>	17
<i>VARIABLES DEL ESTUDIO</i>	18
<i>TAMAÑO MUESTRAL Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS</i>	21
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	22
RESULTADOS	25
<i>CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE PREALBÚMINA Y LA PROBABILIDAD DE PRENDIMIENTO DE INJERTO</i>	25
<i>Descripción de los pacientes</i>	25
<i>Descripción de los parámetros analíticos y de la progresión de los injertos</i>	27
<i>Análisis de la correlación entre el nivel sérico de prealbúmina y la probabilidad de prendimiento de injertos</i>	30
<i>ANÁLISIS COMPARATIVO ANTES Y DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DEL PROTOCOLO NUTRICIONAL EN LA UNIDAD DE QUEMADOS</i>	39
<i>Descripción de la muestra</i>	39
<i>Descripción y análisis de los niveles séricos de proteínas de síntesis hepática a lo largo del tiempo, con y sin protocolo</i>	42
<i>Descripción y análisis del perfil férrico a lo largo del tiempo, con y sin protocolo</i>	45
<i>Descripción y análisis del perfil graso a lo largo del tiempo, con y sin protocolo</i>	47
<i>Descripción y análisis del perfil renal a lo largo del tiempo, con y sin protocolo</i>	50
DISCUSIÓN	53
<i>LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON QUEMADURAS TRATADAS HOSPITALARIAMENTE</i>	53
<i>EL PRENDIMIENTO DE LOS AUTOINJERTOS DE PIEL PARCIAL Y LA PREALBÚMINA</i>	55
<i>EL EFECTO DEL PROTOCOLO SOBRE EL PERFIL NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES QUEMADOS</i>	58
<i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	61
<i>APLICABILIDAD PRÁCTICA</i>	63
CONCLUSIONES FINALES	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

ABSI	<i>Abbreviated Burn Severity Index</i>
CSUR	Centros, Servicios y Unidades de Referencia
d	días
sd	<i>standard deviation</i>
ERAS	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
h	horas
HDL	<i>High-density lipoproteins</i>
H.U.P. La Fe	Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC 95%	Intervalo de confianza 95%
LDL	<i>Low-density lipoproteins</i>
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
OR	<i>Odds ratio</i>
p25	percentil 25
p75	percentil 75
Parám	parámetros
r	coeficiente r de correlación
R ²	modelo cuadrático
SCTQ	Superficie corporal total quemada
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
T1	Primera cura
T2	Segunda cura
T3	Tercera cura
T4	Cuarta cura
T5	Quinta cura
T30	Un mes postoperatorio

T60

Dos meses postoperatorios

UCIQ

Sección de Cuidados Intensivos de la Unidad de Quemados

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Estrategia nutricional en la Unidad de Quemados.

Tabla 2. Calendario de evaluaciones.

Tabla 3. Variables del estudio.

Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el análisis de la relación prealbúmina-prendimiento.

Tabla 5. Comorbilidad no cardiovascular de los pacientes incluidos en el análisis de la correlación prealbúmina-prendimiento.

Tabla 6. Localización de las quemaduras.

Tabla 7. Parámetros bioquímicos en T0.

Tabla 8. Proporción de autoinjerto de piel prendido en las primeras cinco curas.

Tabla 9. Resultados del modelo de regresión lineal simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la proporción de injerto prendido.

Tabla 10. Resultados del modelo de regresión lineal simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la probabilidad de prendimiento total.

Tabla 11. Resultados del modelo de regresión logística binaria simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la probabilidad de prendimiento total en T5.

Tabla 12. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la probabilidad de prendimiento total en T5.

Tabla 13. Características de los pacientes incluidos en el análisis del perfil nutricional.

Tabla 14. Comorbilidades y consumo de tóxicos.

Tabla 15. Mecanismos de quemadura.

Tabla 16. Evolución de la prealbúmina durante 2 meses.

Tabla 17. Evolución de la albúmina durante 2 meses.

Tabla 18. Evolución de la transferrina durante 2 meses.

Tabla 19. Evolución de las proteínas totales séricas durante 2 meses.

Tabla 20. Diferencia T30-T0 para proteínas de síntesis hepática.

Tabla 21. Comparación de la distribución de proteínas de síntesis hepática entre los grupos (test de Mann-Whitney).

Tabla 22. Evolución de los valores de hierro sérico durante 1 mes.

Tabla 23. Diferencia T30-T0 para parámetros del equilibrio férrico.

Tabla 24. Mediciones de niveles séricos de ferritina.

Tabla 25. Comparación de la distribución de parámetros del equilibrio férrico entre los grupos (test de Mann-Whitney).

Tabla 26. Evolución de los valores de colesterol total durante 1 mes.

Tabla 27. Evolución de los valores de colesterol HDL durante 1 mes.

Tabla 28. Evolución de los valores de colesterol LDL durante 1 mes.

Tabla 29. Evolución de los valores de triglicéridos durante 1 mes.

Tabla 30. Diferencia T30-T0 para parámetros del equilibrio graso.

Tabla 31. Comparación de la distribución de parámetros del perfil graso entre los grupos (test de Mann-Whitney).

Tabla 32. Evolución del filtrado glomerular durante 1 mes.

Tabla 33. Evolución de los valores de creatinina durante 1 mes.

Tabla 34. Evolución de los valores de urea durante 1 mes.

Tabla 35. Diferencia T30-T0 para parámetros del perfil renal.

Tabla 36. Comparación de la distribución de parámetros del perfil renal entre los grupos (test de Mann-Whitney).

Figura 1. Proporción de autoinjerto de piel prendido y tasa de injertos con prendimiento completo en cada cura.

Figura 2. Proporción de pacientes que alcanzan un prendimiento de sus injertos del 100% en cada cura.

Figura 3. Distribución asimétrica del tiempo hasta la epitelización total: mediana 32,5 días, rango intercuartílico 13 – 62 días, rango 5 – 435 días.

Figura 4. Progresión de la correlación entre la prealbúmina y el prendimiento entre diferentes curas.

Figura 5. Progresión de la correlación entre la prealbúmina y el porcentaje de injertos con prendimiento total a lo largo de diferentes curas.

Figura 6. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para alcance de un prendimiento del 100%. Se dividieron los grupos de prealbúmina de forma que los grupos fueran de tamaño similar.

Figura 7. Correlación entre el tiempo de epitelización total y el nivel sérico de prealbúmina perioperatorio (“prealb T0”).

Figura 8. Evolución de la prealbúmina (mg/dL), albúmina (g/dL) y proteínas séricas totales (g/dL) durante el primer mes postoperatorio.

Figura 9. Evolución de la transferrina (mg/dL) y hierro sérico ($\mu\text{g/dL}$) durante el primer mes postoperatorio.

Figura 10. Evolución del colesterol total, HDL y LDL y de los triglicéridos durante el primer mes postoperatorio (mg/dL).

INTRODUCCIÓN

Problema de estudio

La nutrición es uno de los pilares fundamentales de la estrategia terapéutica del paciente que sufre una quemadura, siendo tanto más relevante cuanto más grave es la quemadura. Es especialmente importante en grandes quemados (pacientes con >20% de superficie corporal total quemada, SCTQ), porque presentan un catabolismo muy acelerado, con necesidad de grandes aportes calórico-proteicos(1,2). Se suelen requerir suplementos dietéticos para cubrir tales demandas(1). Al mismo tiempo, la malnutrición actúa como inmunosupresor y es un importante factor de riesgo para la sepsis(3), primera causa de mortalidad en el gran quemado, para el retraso de la curación de las quemaduras, y para menor prendimiento de los injertos(4), pues ambos procesos necesitan neutrófilos y un buen aporte proteico que los sustente. Así, el inicio precoz de nutrición enteral ha demostrado disminuir la estancia hospitalaria y las complicaciones infecciosas en grandes quemados, con una consecuente disminución en el gasto sanitario(5). Las últimas guías clínicas de la Sociedad Internacional de Lesiones por Quemadura recomiendan iniciar tan precozmente como sea posible la alimentación enteral del paciente, predominantemente por medio de proteínas y carbohidratos mediante fórmulas aceptadas para grandes quemados(6,7).

Aunque está claro que la nutrición tiene un importante papel en la recuperación del paciente quemado, hay pocos estudios que investiguen el impacto pronóstico que tiene (tanto la malnutrición, como una mejora del estado nutricional) respecto a la evolución de las quemaduras y al prendimiento de los autoinjertos de piel. La literatura disponible incluye un análisis retrospectivo de los datos de la cohorte del *International Nutrition Surveys* (2007-2011) para pacientes quemados críticos con necesidad de ventilación mecánica más de 72 horas, que encontró que los pacientes que fallecieron presentaban un mayor déficit calórico y proteico que los que sobrevivieron(8). Existen dos cohortes prospectivas que relacionan los niveles de prealbúmina, conocido marcador nutricional en pacientes quemados, con el prendimiento de los injertos(9,10). Estas publicaciones son muy relevantes porque el desbridamiento escisional y autoinjerto de piel es la principal

terapia para el tratamiento de quemaduras profundas(6), siendo el resto de coberturas de segunda elección y raramente definitivas. Por tanto, cualquier investigación sobre los factores modificables que afectan al prendimiento de los injertos tiene una alta probabilidad de redundar en una mejora pronóstica, vital y funcional, de los pacientes quemados. Sin embargo, en ninguno de los dos estudios mencionadas se relacionaron los niveles cuantitativamente con la posibilidad de prendimiento del injerto.

El presente estudio pretende determinar la relación entre los niveles de prealbúmina sérica y el prendimiento de los injertos de piel autóloga en los pacientes quemados que requieran tratamiento quirúrgico.

Antecedentes

Una quemadura es una lesión por exposición a una alta energía (temperatura muy alta o muy baja, electricidad, radiación, o sustancias químicas)(11). Sus manifestaciones locales son diversas, desde el eritema hasta la necrosis total de tejidos, por desnaturalización de proteínas y desintegración de la membrana plasmática. La pérdida de la integridad cutánea localmente da lugar a la pérdida por las áreas quemadas de:

- Macro- (sobre todo proteínas) y micronutrientes, pérdida que se acentúa por la hiperpermeabilidad capilar en las zonas quemadas, debida a las citoquinas inflamatorias y al ambiente de necesidad energética aumentada para la reparación tisular. Sin terapia nutricional, se ha estimado que la pérdida de nitrógeno supera los 15-20 g/día, es decir, un 10% del peso corporal en una semana(3,12). Y el balance negativo de micronutrientes antioxidantes produce un estrés oxidativo que mantiene las alteraciones sistémicas: el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la disfunción mitocondrial y las alteraciones metabólicas.
- Fluidos y calor, estimulándose la lipólisis y la termogénesis en las mitocondrias(13). La pérdida de fluidos en grandes quemados (>20% SCTQ) es tal que, sin fluidoterapia, la mayoría de los pacientes evolucionan hacia el fallo renal agudo.

Conforme aumenta la gravedad, aumentan también las manifestaciones sistémicas, caracterizadas por un desarrollo precoz, intenso y prolongado de hipermetabolismo. Está en relación con dos procesos principalmente(3):

- Por una parte, el desacoplamiento parcial de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias origina un cambio en la producción energética de la mitocondria(13). Se estima que la mitad de la energía que anteriormente era convertida en adenosina trifosfato a través de la fosforilación oxidativa es liberada en forma de calor, de forma que dos tercios de la producción energética total de la mitocondria se disipa y no es almacenada por la célula(14).
- Por otra parte, el traumatismo en sí (como otros traumatismos) produce un SIRS, desencadenando la liberación de citoquinas inflamatorias (interleuquinas 1β y 6, factor de necrosis tumoral α) y hormonas de estrés (glucagón, cortisol, catecolaminas...)(13). Estas sustancias químicas dan lugar a un estado hipercatabólico aproximadamente proporcional al porcentaje de SCTQ, siendo clínicamente significativo especialmente a partir del 30% SCTQ. También fomentan una serie de alteraciones metabólicas que pueden persistir muchos meses, incluyendo un aumento de la lipólisis, proteólisis, hiperglucemia de estrés y resistencia insulínica. Así, no es infrecuente que pacientes que presentaban alteraciones subclínicas en el metabolismo glucídico en estado basal, o incluso que estaban sanos, necesiten insulino terapia al quemarse.

Por todo ello, la respuesta hipermetabólica se caracteriza por(3):

- Un gran aumento de la tasa metabólica basal.
- Un aumento del gasto cardíaco.
- Sarcopenia secundaria, por consumo acelerado de proteínas (son más fácilmente movilizables como fuente de energía que los lípidos, a expensas de la eficiencia energética), y su pérdida masiva simultánea a través de la quemadura. Una pérdida de un tercio a un cuarto de la masa proteica corporal puede ser letal(6).

- Resistencia insulínica, por el estado hormonal que favorece la hiperglucemia de estrés.

La sarcopenia y la malnutrición aguda resultantes confiere a los pacientes grandes quemados (>20% SCTQ) una mayor susceptibilidad a infecciones y un enlentecimiento de la cicatrización (por disfunción inmunológica). Estos factores, unidos al SIRS, pueden producir disfunción multiorgánica o incluso la muerte.

Todo ello hace que haya gran interés en buscar medidas de atenuación de la respuesta hipermetabólica. La más importante de estas medidas es el tratamiento quirúrgico precoz (< 5 días) de la quemadura, escindiendo todo el tejido necrótico, que es el principal desencadenante inicial de los cambios metabólicos(1,15). Sin embargo, una escisión precoz quirúrgica es rápida a costa de una menor selectividad, es decir, se elimina mucho tejido sano junto con la quemadura, empeorando el pronóstico funcional. Existen métodos más selectivos de desbridamiento quirúrgico, pero son lentos, y de desbridamiento químico, mediante un preparado a base de bromelaína, que sin embargo tiene una alta tasa de alteraciones tensionales y renales por lo que no puede aplicarse en algunos pacientes. Todo ello hace que haya de evaluarse el desbridamiento, en tiempo y forma, de forma individualizada.

Las otras medidas principales para atenuar la respuesta hipermetabólica son(1,2,12):

- El SOPORTE NUTRICIONAL, medida en la que se centrará el presente estudio.
- El control del dolor, el cual provoca la liberación de descargas catecolaminérgicas que favorecen el mantenimiento del SIRS.
- El control de las infecciones, pues se ha estimado que la fiebre aumenta la tasa metabólica basal en un 10% (*adicional* al incremento por la quemadura en sí) por cada 1°C de fiebre(16).
- El control de la glucemia, ya que la hipoglucemia favorece la liberación de hormonas de estrés y la hiperglucemia aumenta el riesgo de infección.

- El control de la temperatura ambiental, dado que la hipotermia también estimula la liberación de hormonas de estrés. Se recomienda una temperatura ambiente cálida en quirófano y en sala de curas (donde el paciente está más expuesto) para minimizar la hipotermia y el hipermetabolismo, aunque la evidencia disponible no permite determinar cuál es la temperatura ambiente ideal(17,18).
- La actividad física en aquellos pacientes que puedan realizarla.
- Se ha estudiado el potencial efecto beneficioso de algunos fármacos, habiendo algunos estudios en niños que apoyan el uso del propranolol, y de la hormona del crecimiento humana recombinante si la quemadura afecta a más del 60% de la superficie corporal(19,20). Sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen (o refuten) dichos resultados, especialmente para la población adulta, antes de poder emitir una recomendación al respecto(21).

Como resultado de todo lo expuesto previamente, se recomienda una terapia nutricional personalizada desde el primer contacto con el paciente, con el objetivo de modular el SIRS, minimizar la malnutrición, y mejorar el pronóstico vital (menor tasa de infección equivaldrá a una mayor supervivencia) y funcional (mejor y más rápida cicatrización)(3,5,6).

Se recomienda el inicio de la dieta precoz (< 12 horas, nivel de evidencia B, recomendación fuerte según la escala GRADE(22) y enteral (nivel de evidencia C, recomendación fuerte)(2,6,23). No es infrecuente que los quemados críticos, que precisan de fluidoterapia agresiva, presenten un íleo paralítico durante las primeras 24 – 48 horas, y con ello se retrase el inicio de la nutrición enteral(15,24). Aunque se ha visto una atenuación de la respuesta hipermetabólica con el inicio precoz de la alimentación enteral, no se han observado cambios en la mortalidad o estancia media con un retraso de 24 – 48 horas(25).

La vía enteral es la preferida porque disminuye las hormonas de estrés (lo cual atenúa la respuesta hipermetabólica), el riesgo de infección (por disminución de la traslocación bacteriana, es decir, el paso de bacterias viables desde la luz

intestinal a espacios extraintestinales, tales como los ganglios linfáticos o la sangre, sin pérdida de la integridad de la mucosa intestinal), el riesgo de desnutrición, la estancia hospitalaria, y el coste económico, además de mantener en mejores condiciones la mucosa gastrointestinal y fortalecer el sistema inmunitario gastrointestinal(1,2,5,24,26). Adicionalmente, la mayoría de las dietas parenterales tienen aportes grasos muy altos (>50%) y menos aminoácidos de lo que sería recomendable en los pacientes quemados. Por todo ello, la nutrición parenteral sólo debe considerarse ante la imposibilidad de la nutrición enteral.

Es importante considerar que los suplementos orales hiperproteicos desencadenan cierto grado de hipermotilidad intestinal por su alta osmolaridad, ocasionando en algunos pacientes (sobre todo ancianos) intolerancia por diarrea. Hay que evitar la tentación de sustituirlos por nutriciones parenterales periféricas, pues, aunque suelen tener una menor fracción lipídica que las parenterales centrales (20 – 30%), también presentan menos de un 15% de aminoácidos, lo cual está muy por debajo de lo que se recomienda. De hecho, más del 80% de las calorías aportadas por nutriciones parenterales periféricas normales suelen ser mediante componentes no-proteicos(15). Todo ello hace que sea más beneficioso para el paciente, además de más económico para el sistema, instruir al paciente que tolera la vía oral a beberse los suplementos orales hiperproteicos a lo largo de 3-4 horas (no de golpe), para reducir la hipermotilidad intestinal, en vez de pautar una nutrición parenteral periférica. Y si a pesar de ello no se cubren las necesidades diarias calórico-proteicas, iniciar una dieta enteral a través de sonda naso-gástrica, pues las dietas enterales tienen mejores perfiles nutricionales para los pacientes quemados(2). En algunos casos de pacientes críticos con baja tolerancia a la nutrición enteral, se puede combinar la vía enteral con la parenteral intentando limitar el aporte de lípidos intravenosos, con resultados satisfactorios(15).

Requerimientos energéticos

El déficit energético total de un paciente gran quemado (>20% SCTQ) se ha estimado en unos 800-900kcal/d, con un déficit proteico de aproximadamente $49 \pm 41\text{g/d}$ (8,14). La evaluación de los requerimientos energéticos y los

suplementos nutricionales para hacer frente a las demandas energéticas y proteicas ha contribuido a una mejora pronóstica en estos pacientes, observándose menores déficits calórico-proteicos en los pacientes que sobreviven, en comparación con los que fallecen(8,27).

El cálculo exacto de los requerimientos energéticos totales (calorimetría indirecta) es recomendable (nivel de evidencia D, recomendación débil), pero inviable en la mayoría de pacientes con quemaduras que requieran ingreso hospitalario, e innecesario en las que pueden manejarse de forma ambulatoria(6,23). Por ello, estos requerimientos se estiman usando fórmulas estandarizadas. Las más extendidas son la de Ireton-Jones en el mundo anglosajón, y la de Toronto en la Eurozona(2,6). En niños existen diversas fórmulas, la de Schoffield se recomienda en varias guías por su buena correlación con la calorimetría indirecta, pero no hay consenso respecto a qué fórmula es mejor o de elección(2,23,28,29).

En cuanto a los requerimientos de macronutrientes(2,6,7,12):

- Hidratos de carbono: ≤ 7 g/kg/d (nivel de evidencia D, recomendación fuerte), manteniendo la glucemia < 150 mg/dL. El control glucémico moderado (100 – 140 mg/dL) junto con la insulinoterapia parece asociarse con una menor variabilidad de la glucemia, tanto por exceso como por déficit. La insulinoterapia, además, aumenta la síntesis proteica, altamente deseable en estos pacientes(3).
- Proteínas: 1,5 – 2 g/kg/d (nivel de evidencia D, recomendación fuerte), en niños 1,5 – 3 g/kg/d. Para alcanzar esta cantidad, se recomiendan suplementos orales hiperproteicos (si dieta oral) o fórmulas hiperproteicas bajas en grasas (dieta enteral por sonda)(30).
- Lípidos: $<30\%$ (C, recomendación débil). Se estima que óptimamente habrían de suponer el 15 – 18% de las calorías totales de la dieta, y las guías de la Asociación Americana de Quemaduras recomiendan que el aporte se mantenga siempre por debajo del 20%(3). En pacientes sedados con propofol, es importante considerar el aporte graso que este fármaco les supone, puesto que su presentación farmacéutica es en

emulsión grasa, por lo que en perfusión continua puede suponer un aporte de lípidos importante(2). Un grupo investigador encontró una disminución del riesgo de sepsis con o sin shock y mejor tolerancia a la nutrición enteral con una dieta rica en ácidos grasos omega-3(31). Sin embargo, dada la escasez de literatura disponible al respecto y que otros equipos de investigadores no han conseguido reproducir los resultados(32), de momento no se recomienda.

Sobre los micronutrientes la evidencia es más escasa y de peor calidad, aunque en general las guías actuales recomiendan su suplementación(2,6,12,15,23):

- Se recomienda la suplementación de cinc y cobre (nivel de evidencia C, recomendación fuerte), por estar asociada a una disminución de infecciones respiratorias y estancia media en grandes quemados, y a una epitelización unos días más temprana(33). La absorción de estos metales en el sistema digestivo es competitiva, por lo que se deben administrar de forma parenteral.
- También se recomienda la suplementación de selenio por sus efectos reguladores del tiroides (nivel de evidencia C, recomendación fuerte).
- Se recomienda administrar suplementos de las vitaminas B1, C, D y E (nivel de evidencia C, recomendación fuerte), con evidencia más débil que para los metales, y necesitando suplementarse en cantidades por encima de las fisiológicas. La evidencia más fuerte la tiene la vitamina C: dos grupos han estudiado el efecto de megadosis de vitamina C parenteral en el contexto agudo (<7 días) del paciente gran quemado, encontrando una disminución de la necesidad de fluidos y sin aumentar el riesgo de fallo renal(34,35). La suplementación de vitamina D en aquellos pacientes con deficiencia de la misma ha demostrado disminuir el riesgo de infección(36). También es posible que reduzca el riesgo de fractura durante el periodo de rehabilitación, pero los estudios disponibles tienen tamaños muestrales pequeños, por lo que, de momento, es poco valorable la asociación(37,38).

- La evidencia en cuanto a los inmunonutrientes es aún débil y hay pocos estudios al respecto. No se recomienda la administración de arginina. Algunas guías recomiendan la administración de glutamina 0,3 - 0,5g/kg/d por vía enteral exclusivamente (nivel de evidencia C, grado de recomendación débil), excepto si el/la paciente tiene disfunción hepática o renal(2). Debido a los sesgos en los estudios disponibles, metodología diversa con tamaños muestrales pequeños y dosis variables, y resultados inconsistentes, en el momento actual esta recomendación está muy controvertida y otras guías no la recomiendan(23,39). Se espera que los resultados de un ensayo clínico en progreso con un gran tamaño muestral diluciden algunas de las incógnitas respecto a esta terapia(40).

Los probióticos no están recomendados, especialmente el *Saccharomyces boulardii*, por su asociación con un aumento del riesgo de fungemias y endocarditis infecciosa(2,6,23). Tampoco en niños, donde no se han visto diferencias en cuanto a la tasa de infecciones, tolerancia oral y estancia hospitalaria(41).

Finalmente, algo de especial importancia en pacientes tratados de forma ambulatoria es que las sustancias vasopresoras (nicotina, cocaína, anfetaminas...) comprometen la vascularización periférica por vasoconstricción, disfunción endotelial e hipertensión. Todo ello lleva a una mayor tasa de reintervenciones, por lo que es recomendable advertir al paciente de estos efectos y motivarle para abstenerse de dichas sustancias durante el periodo de recuperación(42).

Monitorización del estado nutricional

Los pacientes quemados requieren de una monitorización nutricional continua(2,6,12,15,23). El riesgo de malnutrición está principalmente relacionado con(15):

- el estado nutricional al ingreso
- la presencia de factores que disminuyen la capacidad del paciente para absorber nutrientes y utilizarlos eficientemente

- la gravedad de las quemaduras
- la edad del paciente
- lesiones asociadas (síndrome de inhalación, lesiones orgánicas por politraumatismo)

En consecuencia, la evaluación nutricional ha de ser un proceso continuo y dinámico. Las medidas tradicionales (antropométricas, como el cambio de peso corporal) no suelen ser fiables en pacientes quemados, debido al acúmulo de fluidos en el tercer espacio, pero valoradas en conjunción con otros marcadores y en base a tendencias temporales, pueden ser útiles(15,23).

Los mejores indicadores comprenden proteínas viscerales, como indicadores del estado del tejido magro(9,15).

- Prealbúmina. Tiene una vida media de 2 días, por lo que es en general un buen marcador de cambios en el estado nutricional a muy corto plazo (semanal). Sus niveles no se ven afectados por el estado de hidratación ni función renal del paciente, y se relacionan con la adecuación del soporte nutricional en pacientes quemados(43,44). Es un marcador sensible, coste-efectivo, y que se correlaciona con los resultados clínicos, siendo predictor de la recuperación. Todo ello hace que se recomiende su determinación semanal para monitorizar el estado nutricional del paciente. Si sus niveles se elevan, se estima que se están proporcionando al menos el 65% de los requerimientos calóricos y proteicos. Es importante resaltar que los niveles de prealbúmina también pueden elevarse con la terapia con prednisona, y pueden disminuir con la deficiencia de zinc y en estados avanzados de cirrosis.
- Albúmina. Las alteraciones en su síntesis y catabolismo, añadido a su vida media de 20 días y a que su concentración plasmática se ve afectada por el estado de hidratación y función renal, la hacen poco fiable en la fase aguda. Tiene mayor utilidad una vez pasada la fase aguda, para evaluar cambios mensuales en el estado nutricional.

- La transferrina, con una vida media de 10 días, también se ha utilizado como marcador nutricional, pero es un reactante negativo de fase aguda. Sus niveles se ven muy afectados por aumentos en la permeabilidad vascular y disfunción hepática, por lo que frecuentemente no refleja con precisión el estado nutricional del paciente, pero se puede utilizar en combinación con otros marcadores.

Otros marcadores a tener en cuenta incluyen los reactantes de fase aguda. Si el aporte nutricional es adecuado, deberían elevarse los niveles de estas proteínas plasmáticas y disminuir los de los reactantes positivos de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina, etc.)(15,45). Una disminución de los reactantes de fase aguda sin aumento de la prealbúmina plasmática refleja un aporte nutricional insuficiente(15).

Aunque la medida ecográfica de la masa muscular está emergiendo como herramienta para monitorizar cambios en dicho tejido, en la actualidad no es un método estándar de monitorización nutricional(23).

Por tanto, la prealbúmina, aunque es un marcador imperfecto, es el mejor marcador para monitorizar el estado nutricional en pacientes quemados, siempre en conjunción con otros. Se han relacionado sus niveles con el prendimiento de los autoinjertos de piel parcial en dos cohortes prospectivas. En una, con 50 pacientes adultos con quemaduras >5% SCTQ, se encontró que en el grupo de prealbúmina <15 mg/dL había una epitelización completa tras autoinjerto en el 44,4% de los pacientes, mientras que en el grupo con prealbúmina >15 mg/dL (por consenso de la comunidad científica, considerado normal) hubo epitelización completa en el 93,8% de los casos(4). En la otra cohorte, de 52 pacientes no críticos, cuyo objetivo era determinar los factores que influenciaban el tiempo hasta la curación completa tras autoinjerto, se observó que en el grupo con quemaduras <10% SCTQ se correlacionó el nivel de prealbúmina con el número de días hasta completarse la cicatrización. También, el nivel de prealbúmina fue el factor independiente más significativo como predictor del tiempo hasta la cicatrización completa. Estas asociaciones no se sostuvieron, en cambio, para el grupo de pacientes con quemaduras >10% SCTQ,

argumentando los autores que, en dicho grupo, realizaban una terapia nutricional mucho más agresiva.

Protocolos de recuperación multimodal

Los protocolos de recuperación intensificada postquirúrgica (*enhanced recovery after surgery*, ERAS) son vías de atención perioperatoria multimodales que persiguen lograr una recuperación precoz tras una intervención quirúrgica(46,47). Lo consiguen mediante actuaciones preoperatorias (p.ej. asesoramiento preoperatorio, optimización nutricional, pre-rehabilitación), perioperatorias (p.ej. regímenes analgésicos y anestésicos estandarizados para disminuir la respuesta al estrés), y postoperatorias (p.ej. movilización precoz). En este contexto, la Unidad de Quemados de nuestro hospital está en vías de confeccionar un protocolo ERAS adaptado a su idiosincrasia, que incluye una estrategia nutricional estandarizada (tabla 1). La evaluación de los resultados clínicos tras su aplicación resulta de gran interés para los profesionales de la Unidad de Quemados, como método de control de calidad.

ESTRATEGIA NUTRICIONAL EN LA UNIDAD DE QUEMADOS

	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO
Quemados no críticos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Valoración analítica de estado nutricional previo a cirugía: objetivo = prealbúmina > 12 mg/dL. 2. Días previos: suplementos hipercalóricos-hiperproteicos + arginina (7g cada 8h) + glutamina (5g cada 8h). 3. 24h antes de cirugía: dieta rica en hidratos de carbono y proteínas, hidratación óptima. 4. Ayuno de 6h para sólidos y 3h para líquidos claros (zumo de manzana). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio tolerancia a líquidos 2h tras cirugía (excepto curas: inicio inmediato). Si tolera, iniciar ingesta. 2. Suplementos hipercalóricos-hiperproteicos + inmunonutrición hasta prendimiento injertos. 3. Control glucémico (objetivo glucemia < 150 mg/dL). 4. Control analgésico y mantenimiento de la normotermia.

<p>Quemados críticos</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Permanentemente: fórmula hipercalórico-hiperproteica y suplementos orales (glutamina y arginina). 2. Hidratación óptima. 3. Ayuno: mantener nutrición enteral hasta 2h antes de la cirugía. 4. Valoración nutricional diaria con dietista y detección de posibles complicaciones, objetivo = prealbúmina > 12 mg/dL. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reiniciar nutrición enteral 1h tras llegada al box del paciente. 2. Control glucémico (objetivo glucemia < 150 mg), administración de insulina rápida con/sin glargina si precisa. 3. Control analgésico y mantenimiento de la normotermia.
---------------------------------	---	---

Tabla 1. Estrategia nutricional (parte del protocolo ERAS) en la Unidad de Quemados.

Justificación del proyecto

Los injertos de piel autóloga siguen siendo el estándar de oro como cobertura definitiva de las quemaduras agudas profundas (2º grado profundo y 3º grado), que requieren tratamiento quirúrgico para restaurar la barrera protectora cutánea del organismo. Cualquier otra alternativa no tiene respaldo científico y supone aumentar el riesgo de complicaciones y secuelas.

El prendimiento de un autoinjerto de piel depende de muchos factores no modificables, incluyendo el porcentaje de superficie corporal quemada, la edad del paciente, y la *diabetes mellitus*. Al mismo tiempo, la pérdida total o parcial de los autoinjertos de piel es una complicación frecuente, con una incidencia que ronda el 3% según la serie(4,10). Por ello, es especialmente importante identificar factores modificables que el equipo médico pueda manipular para aumentar el prendimiento de los autoinjertos, mejorando el pronóstico funcional y vital del paciente.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

Existe una asociación entre los niveles de prealbúmina sérica y el prendimiento de los autoinjertos de piel.

Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL: determinar la posible relación entre los niveles séricos de prealbúmina, marcador subrogado de estado nutricional general del paciente a corto plazo, y la probabilidad de prendimiento de los autoinjertos en pacientes quemados.

OBJETIVO SECUNDARIO: comparar la evolución del estado nutricional de los pacientes quemados a lo largo del proceso de recuperación de la quemadura, antes y después de la implantación de un protocolo de nutrición para los pacientes ingresados dentro del marco ERAS.

METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio observacional prospectivo en la Unidad de Grandes Quemados y Quemados Críticos (de ahora en adelante, Unidad de Quemados) del Hospital Politécnico Universitario La Fe de Valencia.

Sujetos

Muestra consecutiva, reclutándose pacientes desde abril del 2019 hasta septiembre de 2021.

- *Criterios de inclusión:*

Pacientes adultos con quemaduras por cualquier mecanismo tratadas quirúrgicamente mediante desbridamiento escisional y autoinjerto de piel en la Unidad de Quemados.

- *Criterios de exclusión:*

- Pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico, que finalmente fueron sometidos a tratamiento conservador.
- Pacientes en los que no se determinaron los niveles perioperatorios de prealbúmina sérica.
- Los pacientes en los que no quedó registrada la proporción de autoinjerto prendido en un mínimo de 3 de las 5 curas no se incluyeron en el análisis de la primera parte del estudio (objetivo principal). Sí fueron incluidos en el análisis comparativo antes y después de la introducción del protocolo nutricional (objetivo secundario), ya que podían aportar datos nutricionales.

Durante el contacto inicial con la Unidad de Quemados, los pacientes fueron evaluados por un/a médico/a, quien determinó clínicamente el porcentaje de SCTQ. Fueron tratados con un protocolo estándar: las quemaduras de segundo y tercer grado fueron curadas con tul (Jelonet®, Smith+Nephew, Hull, Reino Unido) y colagenasa (Irujol mono®, Smith+Nephew, Hull, Reino Unido) o espumas de hidrocélulosa con plata (Mepilex Ag®, Mölnlycke Health Care AB, Gotemburgo, Suecia), excepto en la cara (miel médica, Medihoney®) y genitales

(sulfadiazina argéntica, Silvederma®, Laboratorio Aldo Unión S.I., Barcelona, España). Según la evaluación inicial y en la segunda cura, algunos pacientes fueron sometidos a desbridamiento enzimático con bromelaína (Nexobrid®, MediWound, Yavne, Israel). Los pacientes grandes quemados (>20% SCTQ) recibieron fluidoterapia ajustada inicialmente mediante la fórmula de Parkland y, una vez ingresados, en base a la diuresis horaria. La celulitis y la sepsis se trataron mediante antibióticos sistémicos siguiendo las recomendaciones del especialista en Enfermedades Infecciosas de la Unidad, y protocolos internacionales.

Antes del desbridamiento y autoinjerto de piel parcial, se realizó un lavado con clorhexidina jabonosa, seguido de antisepsia mediante povidona iodada. Las quemaduras fueron tratadas mediante escisión tangencial con dermatomo manual, excepto en zonas de piel fina (cara y cuello, manos, pies) donde se utilizó hidrobisturí (Versajet®, Smith+Nephew, Hull, Reino Unido), entre la primera y la cuarta semana tras el incidente causante de la quemadura. Se curaron las zonas injertadas inicialmente con tul (Jelonet®) y gasas húmedas con suero fisiológico, y a partir de la segunda cura con tul y gel de povidona iodada (Betadine® gel, Viatris, Canonsburg, EEUU). Se realizaron curas cada 5 días (\pm 2 días, ver calendario de evaluaciones en Tabla 2).

Variables del estudio

En cada paciente se llevó a cabo una recogida de datos prospectiva a lo largo de un seguimiento mínimo de 2 meses, o hasta la epitelización final si ésta se producía después de los 2 meses (Tablas 2 y 3).

Los datos fueron recogidos de la historia clínica electrónica mediante una tabla de Excel (Microsoft Corp, Redmont, EEUU), con números identificativos de los pacientes otorgados por el equipo investigador para mantener la confidencialidad.

Se realizaron visitas de seguimiento cada 3 meses para revisar desviaciones en el protocolo u otras incidencias.

CALENDARIO DE EVALUACIONES											
Evaluación	Visita de selección	Cirugía, T0 (0d)	Analítica T0 (0 ± 5d)	T1 (5 ± 2d)	T2 (10 ± 2d)	T3 (15 ± 2d)	T4 (20 ± 2d)	T5 (25 ± 3d)	Analítica T30 (30 ± 3d)	Epitelización total	Analítica T60 (60 ± 5d)
Consentimiento informado	X	X									
Datos demográficos y antecedentes médicos	X										
Estado al ingreso (hoja de asistencia en urgencias)	X										
Criterios de inclusión/exclusión	X										
Reclutamiento		X	X								
Análisis de sangre			X						X		X
Prendimiento injerto				X	X	X	X	X		X	

Tabla 2. Calendario de evaluaciones clínicas de los pacientes.

VARIABLES DEL ESTUDIO		
Tipo de variable	Variable recogida	Medidas
Variable respuesta	Prendimiento del autoinjerto de piel en T1, T2, T3, T4 y T5	Porcentaje de autoinjerto prendido
	Tiempo hasta la curación (ausencia total de heridas)	Días
Variable predictora primaria	Nivel sérico de prealbúmina	Analítica T0, T30 y T60, mg/dL
Variables predictoras secundarias	Uso de protocolo de nutrición para los pacientes ingresados	Fecha de ingreso posterior a implantación protocolo, sí/no
	Niveles séricos de proteínas hepáticas: albúmina, transferrina, proteínas totales	Analítica T0, T30 y T60, g/dL o mg/dL o mL/min/1,73 m ² respectivamente
	Perfil férrico: hierro sérico y ferritina sérica	
	Perfil grasa: colesterol total, HDL y LDL, y triglicéridos séricos	
	Perfil renal: filtrado glomerular, creatinina y urea séricas	
Variables de confusión y modificadoras de efecto	Superficie corporal quemada	Porcentaje del total de superficie corporal
	Edad del paciente	Años
	Comorbilidad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión, oclusión arterial)	Presencia e intensidad: 0 (ausente), 1 (única enfermedad controlada) al 5 (enfermedades no controladas múltiples)
	Comorbilidad inmunitaria (autoinmunidad) y tóxicos	
Síndrome de inhalación	Presencia, sí/no	

	Escala ABSI (<i>Abbreviated Burn Severity Index</i>)	Cálculo a través de datos extraídos de la historia clínica electrónica
--	--	--

Tabla 3. Variables recogidas y sus respectivas medidas.

Tamaño muestral y métodos estadísticos

El tamaño muestral se estimó inicialmente utilizando la fórmula básica en www.powerandsamplesize.com/Calculators y utilizando los datos de la única publicación disponible relacionando los niveles de prealbúmina y la posibilidad de prendimiento de los autoinjertos(4). De ello se obtuvo un tamaño muestral de 10 sujetos. Sin embargo, teniendo en consideración la gran diferencia entre grupos encontrada en ese artículo, y la elevada cantidad de variables de confusión y modificadoras del efecto, la Unidad de Bioestadística del H.U.P. recomendó reajustar el cálculo asignando una probabilidad de prendimiento del 90% para el grupo bien nutrido y del 60% para el grupo mal nutrido, y 15 sujetos por variable para las variables más importantes, dando lugar a 60 sujetos.

Los datos se analizaron utilizando SPSS 15.0 (*International Business Machines Corporation*, EEUU) y R.3.5.1 (*R Foundation for Statistical Computing*, Austria). Se resumieron utilizando la media, desviación típica, mediana, y primer y tercer cuartiles en caso de variables numéricas, y frecuencias absoluta y relativa para variables categóricas. Se utilizó un modelo de regresión beta para la realización de un modelo predictivo, introduciendo los factores de confusión. Las variables continuas se resumieron utilizando la media (\pm desviación estándar) y la mediana (1^{er}; 3^{er} cuartiles). Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas (%).

Se estimaron modelos de regresión logística binaria simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas para explicar la probabilidad de prendimiento completo (en una cura dada) en función del nivel de prealbúmina. Se eligió metodología debido a la necesidad de ajuste por la correlación intrasujeto propia de la estructura multinivel de los datos (hay pacientes que aportan varias quemaduras a la investigación). Se obtuvieron estimaciones no ajustadas de relación de probabilidades (“*odds ratio*”) e intervalos de confianza al 95% a partir

del estadístico χ^2 de Wald. A continuación, y para el resultado de la última cura, se realizó un modelo múltiple que permitiera ajustar los resultados por el resto de variables independientes.

El tiempo (o número de curas necesario) hasta el prendimiento total fue estudiado utilizando análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y modelo de regresión de Cox. Para considerar la dependencia entre observaciones (datos a nivel de quemadura agrupados por paciente), se utilizaron estimadores empíricos de las varianzas. Se obtuvieron estimaciones de cocientes de riesgo ("*hazard ratio*") e intervalos de confianza al 95%.

El nivel de significatividad empleado en los análisis fue el 5% ($\alpha=0.05$).

Se calculó que un análisis de correlación entre el nivel de prealbúmina y el porcentaje de prendimiento en una determinada visita alcanzaría una potencia 90% para detectar una correlación de magnitud débil ($r=0,3$) como significativa con una confianza del 95%. Debido al diseño multinivel de los datos, la potencia fue corregida por un factor $D=1,45$ (112 sites dependientes con $ICC=0,5$ equivalen a 77 sites totalmente independientes). Asumiendo una correlación intrasujeto moderada ($\rho=0,5$), la potencia corregida es del 76,4% en las mismas condiciones.

Aspectos éticos

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del H.U.P. La Fe, el 24 de abril de 2019 (número de resolución FPNT-CEIB-04(B)).

En la visita de selección, el paciente era evaluado para comprobar su elegibilidad para el estudio, e informado en detalle para que pudiera prestar consentimiento caso de que de aceptase participar en el estudio. En algunos casos de pacientes críticos bajo sedación, se obtuvo por representación. Es precisamente en este tipo de pacientes en los que cualquier medida que aumente la posibilidad de prendimiento de los autoinjertos puede suponer un mayor impacto pronóstico, además de tener las mayores alteraciones nutricionales, por lo que son de particular interés para el grupo investigador. Se informó a los participantes que podían revocar su consentimiento en cualquier momento del estudio,

especificando si deseaban que se utilizaran sus datos recogidos hasta el momento (pero no más) o no.

RESULTADOS

Correlación entre el nivel de prealbúmina y la probabilidad de prendimiento de injerto

Descripción de los pacientes

Se reclutaron 60 pacientes, cuyas características se resumen en la tabla 4. Se reclutaron 32 varones y 28 mujeres, en su mayoría de mediana edad con quemaduras de severidad moderada (ver tabla 4). Sólo 5 pacientes (8,3%) presentaron síndrome de inhalación.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA RELACIÓN PREALBÚMINA-PRENDIMIENTO					
Variable	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
Edad (años)	60	51,1 ± 18,1	50,0 (38,5; 65,5)	17,0	82,0
SCTQ (%)	60	16,5 ± 17,8	10,0 (5,0; 23,0)	0,3	80,0
ABSI	60	6,3 ± 1,9	6,0 (5,0; 7,0)	3,0	12,0
Ingreso UCIQ (d)	15	40,1 ± 35,3	30,0 (12,0; 81,0)	2,0	109,0
Ingreso prequirúrgico (d)	60	15,1 ± 35,3	12,0 (6,5; 24,0)	0,0	45,7
Días lesión a cirugía	59	19,1 ± 11,5	16,0 (10,0; 24,0)	3,0	54,0

Tabla 4. Características de los pacientes en los que se analizó la correlación entre el nivel sérico de prealbúmina y la probabilidad de prendimiento de los injertos.

La mitad de los pacientes (n=31, 51,7%) no tenía ninguna comorbilidad cardiovascular. En los restantes, las comorbilidades cardiovasculares principales fueron hipertensión (n=23, 38,3%), dislipemia (n=10, 16,7%), y diabetes (n=10, 16,7%, de los cuales sólo 3 (5%) eran insulino dependientes). Algunos pacientes presentaron diversas formas de vasculopatía isquémica crónica (n=5, 8,3%), fibrilación auricular anticoagulada (n=3, 5%), obesidad mórbida (n=3, 5%), intolerancia glucídica (n=2, 3,3%), insuficiencia cardíaca (n=1, 1,7%), y esteatosis hepática (n=1, 1,7%). Otras comorbilidades (no-cardiovasculares) se pueden ver en la tabla 5.

COMORBILIDAD NO CARDIOVASCULAR	
Comorbilidad	n (%)
Depresión	6 (10,0)
Ansiedad	2 (3,3)
Trastorno psicótico crónico	2 (3,3)
Ataxia cerebelosa familiar	1 (1,7)
Retraso psicomotor y enfermedad de Parkinson	1 (1,7)
Hipotiroidismo	4 (6,7)
Asma persistente	2 (3,3)
Mutación G20210A del gen de la protrombina	1 (1,7)
Inmunosupresión por trasplante renal	1 (1,7)
Enfermedad de Behçet	1 (1,7)
Celiaquía	1 (1,7)
Artrosis	1 (1,7)

Tabla 5. Comorbilidad no cardiovascular de los pacientes incluidos en el análisis de la correlación prealbúmina-prendimiento.

La mayoría de pacientes (n=40, 66,7%) no tenía hábitos tóxicos, pero una cuarta parte eran fumadores (n=15, 25%). Una pequeña cantidad consumían drogas: cocaína (n=2, 3,3%), opioides (n=2, 3,3%), o tóxicos múltiples (n=1, 1,7%). Incluyendo los trastornos por abuso de sustancias, las enfermedades mentales presentaron una prevalencia del 23,3% (n=14) en la muestra.

Las quemaduras más frecuentes por mecanismo fueron las quemaduras por llama (n=34, 56,3%), seguidas a cierta distancia por las escaldaduras (n=18, 30%). Cantidades mucho más pequeñas de pacientes sufrieron quemaduras químicas (n=4, 6,7%, de las cuales 1 era por álcali y el resto por ácidos), por contacto (n=3, 5%), y por dermoabrasión (n=1, 1,7%).

En la mayoría de pacientes (n=28, 46,7%), sólo se analizaron las quemaduras en una única localización. En otros casos, se analizaron quemaduras en 2 localizaciones diferentes (n=20, 33,3%), 3 (n=8, 13,3%), 4 (n=2, 3,3%), 5 (n=1, 1,7%) y hasta 7 localizaciones (n=1, 1,7%), dando lugar a un total de 112 quemaduras analizadas (tabla 6).

LOCALIZACIÓN DE LAS QUEMADURAS	
Localización	n (%)
Miembro inferior	43 (38,3)
<i>Pie</i>	5 (4,5)
Miembro superior	27 (28,6)
<i>Mano</i>	5 (4,5)
Tórax	14 (12,5)
Abdomen	12 (10,7)
Cuello	5 (4,5)
Cara	5 (4,5)
Glúteo	1 (0,9)

Tabla 6. Localización de las 112 quemaduras incluidas en el análisis de la correlación prealbúmina-prendimiento.

Por localización analizada, la media de extensión de quemadura fue 5,2% ($\pm 3,5$), similar a la mediana 5% (rango intercuartílico 2,3% – 7,3%), aunque con un rango amplio (0,2 – 17%).

Casi todas las quemaduras analizadas fueron dérmicas profundas (65 de entre 112 quemaduras analizadas, 58%) o de espesor completo (44 del total de 112 quemaduras analizadas, 39,3%). Sólo 3 quemaduras (2,7%) fueron inicialmente clasificadas como superficiales, necesitando finalmente una intervención quirúrgica para su correcta curación.

Descripción de los parámetros analíticos y de la progresión de los injertos

El tiempo medio desde la analítica T0 hasta la cirugía fueron 0,0 días ($\pm 2,7$), siendo la mediana de 1,0 día (rango intercuartílico -1,0 (día *preoperatorio*) a 2,0 días *postoperatorios*). La tabla 7 refleja los parámetros bioquímicos de interés recogidos en dichas analíticas.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN T0

Parámetro	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
Prealbúmina	112	20,64 ± 8,09	22,00 (15,00; 26,00)	2,00	38,60
Albumina	108	3,41 ± 0,58	3,50 (3,1; 3,8)	1,80	4,70
Transferrina	48	190,5 ± 49,7	191,50 (161,5; 224,0)	79,0	275,0
Ferritina	16	610,1 ± 537,5	410,5 (134,0; 1134,0)	49,0	1746,0

Tabla 7. Niveles séricos de los parámetros bioquímicos analizados, en mg/dL excepto la albúmina cuyos valores están en g/dL.

En cuanto al prendimiento de los injertos, fue aumentando en sucesivas curas (tabla 8, figura 1).

PRENDIMIENTO DE INJERTOS EN CURAS SUCESIVAS (%)

Cura	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T1	112	84,4 ± 19,4	90,0 (80,0; 100,0)	0,0	100,0
T2	112	87,0 ± 19,6	95,0 (82,5; 95,0)	0,0	100,0
T3	112	89,1 ± 18,3	98,0 (80,0; 98,0)	0,0	100,0
T4	109	92,9 ± 14,2	99,0 (95,0; 100,0)	0,0	100,0
T5	108	94,1 ± 13,1	100,0 (95,0;100,0)	0,0	100,0

Tabla 8. Proporción de autoinjerto de piel prendido en las primeras cinco curas.

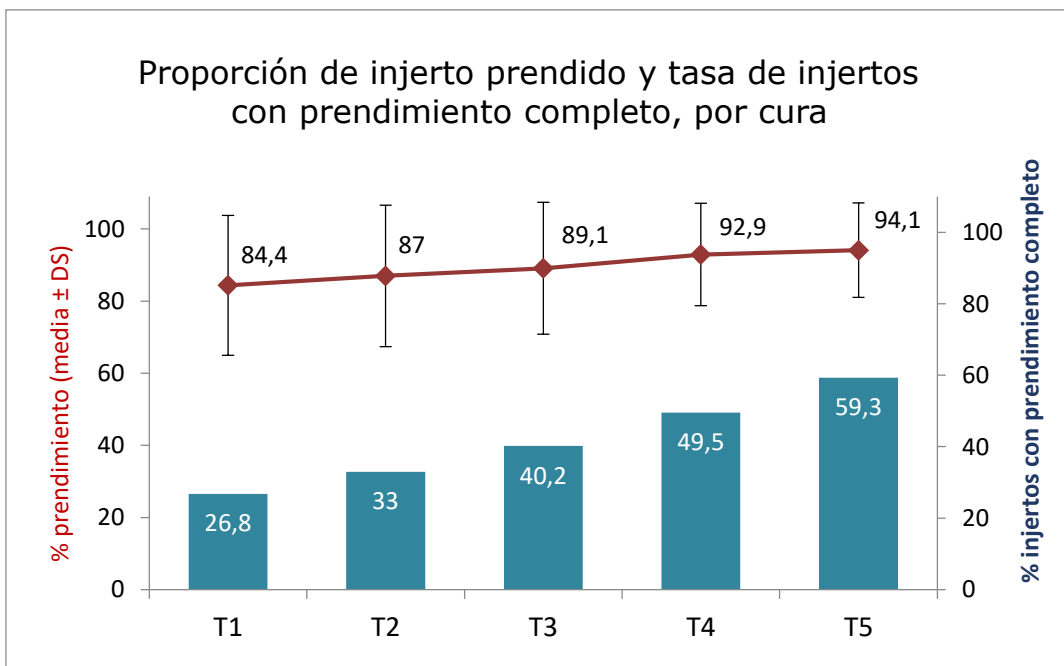


Figura 1. Proporción de autoinjerto de piel prendido y tasa de injertos con prendimiento completo en cada cura.

Las curas más importantes para el prendimiento fueron las primeras dos (figura 2), aunque más de un tercio de los pacientes no lograron la epitelización completa tras 5 curas (unos 25 días).

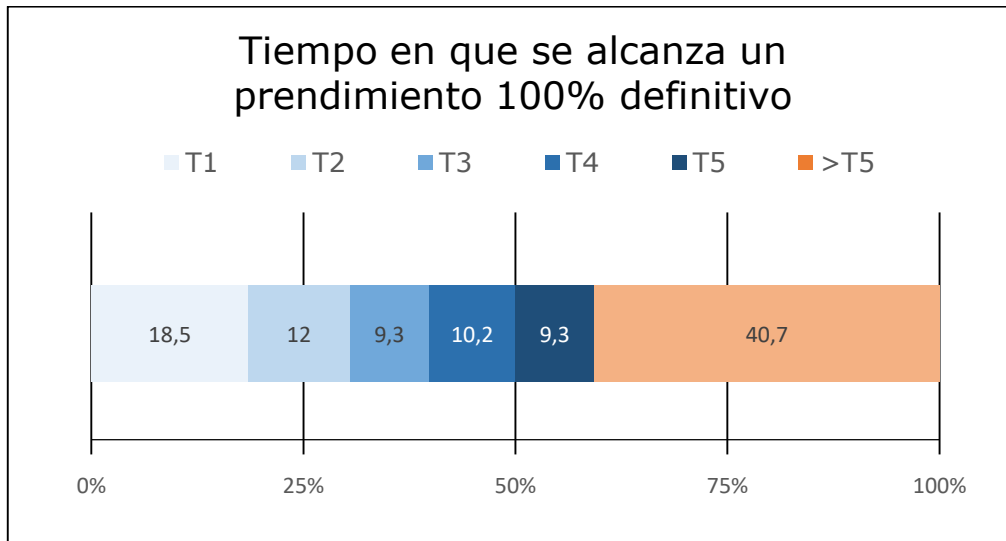


Figura 2. Proporción de pacientes que alcanzan un prendimiento de sus injertos del 100% en cada cura, sin que haya pérdidas parciales del injerto en curas posteriores.

Este patrón también se refleja en el tiempo de epitelización total (figura 3): la mitad de los pacientes epitelizaron de forma completa en el primer mes. Un cuarto adicional había epitelizado tras dos meses, pero hubo numerosos casos atípicos y extremos que tardaron mucho más en lograr la epitelización completa.

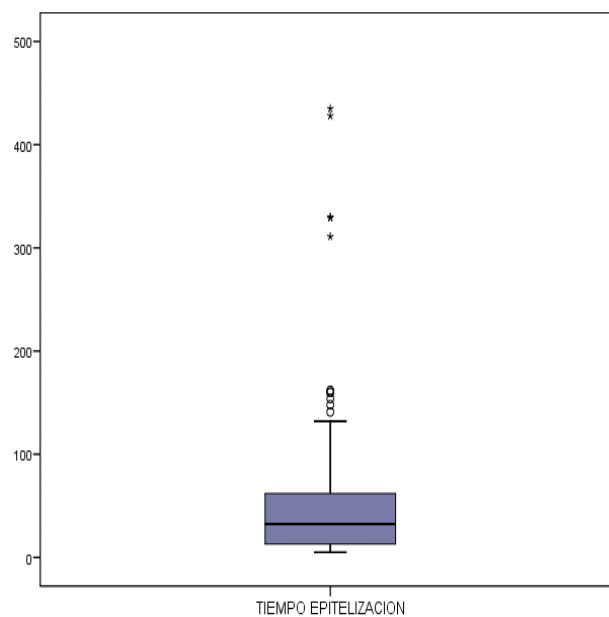


Figura 3. Distribución asimétrica del tiempo hasta la epitelización total: mediana 32,5 días, rango intercuartílico 13 – 62 días, rango 5 – 435 días.

Análisis de la correlación entre el nivel sérico de prealbúmina y la probabilidad de prendimiento de injertos

El porcentaje de prendimiento y el nivel sérico de prealbúmina presentó una correlación no lineal débil-moderada y estadísticamente significativa (tabla 9, figura 4). A lo largo de las curas, esta correlación primero disminuye y después aumenta en fuerza.

REGRESIÓN LINEAL SIMPLE: PROPORCIÓN DE INJERTO PRENDIDO						
	Variabilidad					
	r	p-valor	explicada por R²	Beta	IC 95%	p-valor
T1	0,37	<0,001*	9,4%	0,82	0,24 – 1,41	0,006*
T2	0,33	<0,001*	14,2%	0,83	0,18 – 1,48	0,012*
T3	0,30	0,002*	14,4%	0,75	0,12 – 1,39	0,020*
T4	0,37	<0,001*	20%	0,67	0,16 – 1,19	0,011*
T5	0,44	<0,001*	21,6%	0,64	0,18 – 1,10	0,007*

Tabla 9. Resultados del modelo de regresión lineal simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la proporción de injerto prendido. El coeficiente beta se refiere al aumento promedio (en %) del prendimiento por cada 1 mg/dL de prealbúmina adicional.

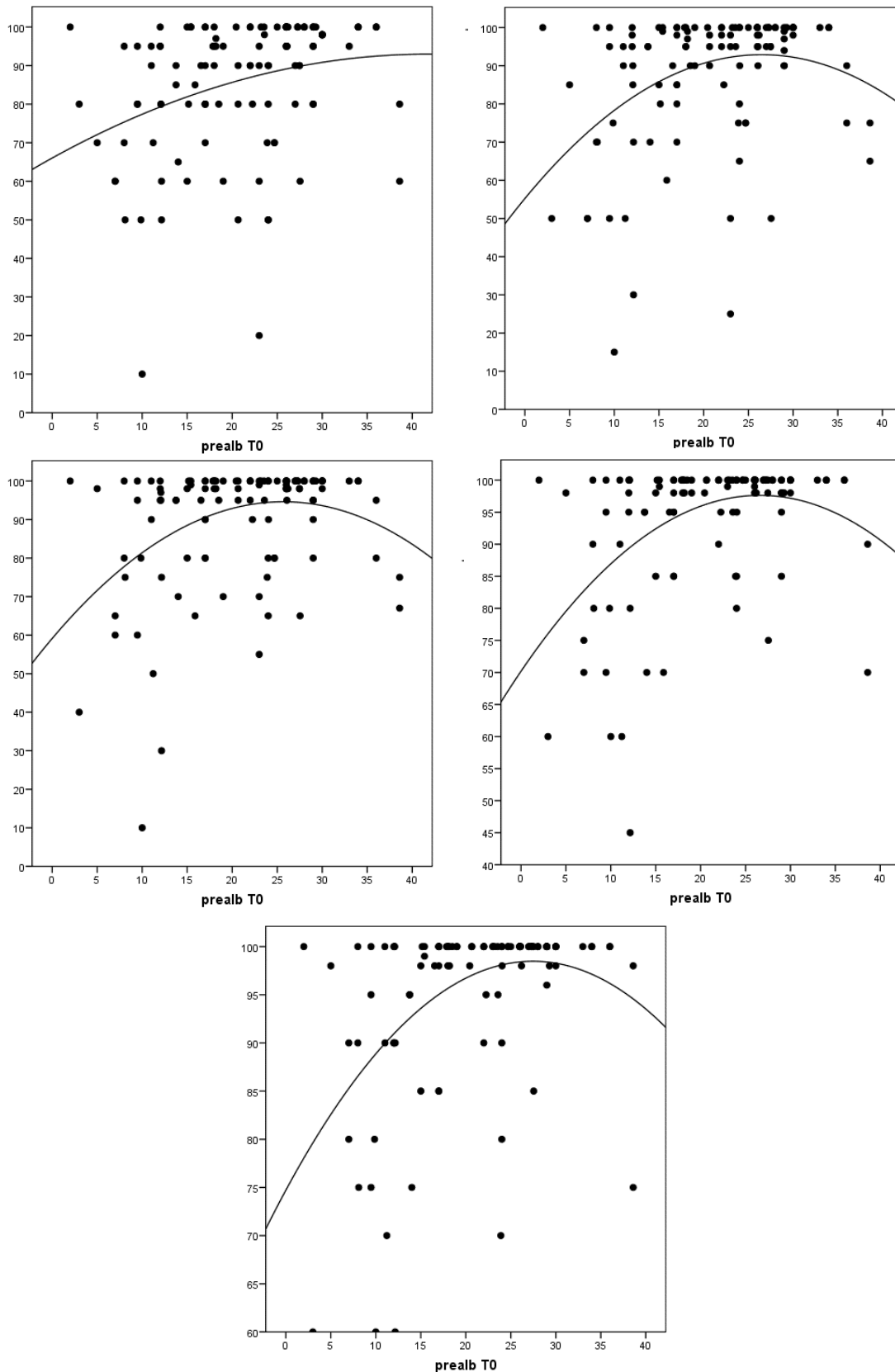


Figura 4. Progresión de la correlación entre la prealbúmina y el prendimiento entre diferentes curas. Arriba izquierda= prendimiento en la primera cura (T1), arriba derecha= T2, centro izquierda= T3, centro derecha= T4, abajo= T5. Los puntos corresponden a datos observados, la línea traza el modelo cuadrático de los datos.

La prealbúmina sérica fue un predictor significativo del prendimiento total en las curas 4 y 5, con tendencia fuerte en las tres curas previas (tabla 10, figura 5).

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA SIMPLE: PROBABILIDAD PRENDIMIENTO TOTAL			
	OR	IC 95%	p-valor
T1	1,08	0,99 – 1,16	0,055
T2	1,06	0,99 – 1,13	0,061
T3	1,06	0,99 – 1,13	0,075
T4	1,08	1,01 – 1,15	0,024*
T5	1,11	1,02 – 1,20	0,011*

Tabla 10. Resultados del modelo de regresión lineal simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la probabilidad de prendimiento total.

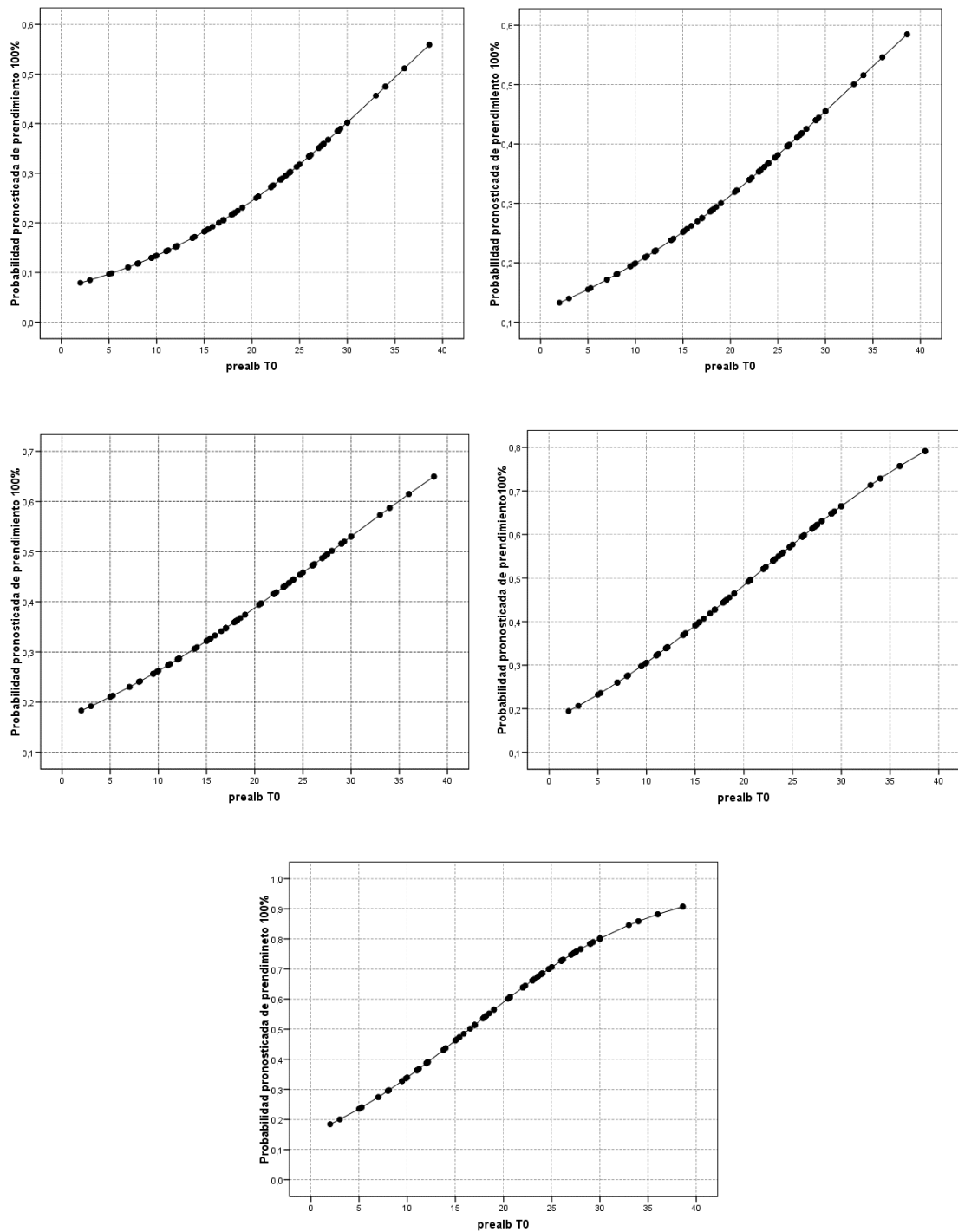


Figura 5. Progresión de la correlación entre la prealbúmina y el porcentaje de injertos con prendimiento total a lo largo de diferentes curas. Cuanto más avanza el tiempo, más bajo es el umbral de prealbúmina basal por encima del cual se pronosticaría el alcance del prendimiento total. *Arriba izquierda= porcentaje de injertos prendidos totalmente en la primera cura (T1), arriba derecha= T2, centro izquierda= T3, centro derecha= T4, abajo= T5.*

Puesto que el modelo con mayor poder predictivo fue el estimado para el prendimiento en T5, se valoró la influencia de otros factores independientes sobre este tiempo (tabla 11). Las variables con asociación significativa fueron:

- SCTQ: por cada 1% mayor de extensión, se reduce la probabilidad de prendimiento total en la quinta cura en un 3%.
- Profundidad de la quemadura: las quemaduras de espesor completo tienen una probabilidad un 54% menor de prendimiento total en T5.
- El síndrome de inhalación: condición muy desfavorable, cuya presencia redujo la probabilidad de prendimiento total en T5 un 82%.
- ABSI: por cada punto adicional, se redujo la probabilidad de prendimiento total un 30%.
- Valores elevados de albúmina y transferrina aumentaron la probabilidad de prendimiento total.

La localización presentó una tendencia débil, con peor pronóstico para las quemaduras en el tronco (abdomen y tórax) y mejor para las de cara-cuello y miembros inferiores.

Se introdujeron todas las variables relevantes en un modelo múltiple, a excepción de la transferrina y la ferritina por la gran reducción del número de casos disponible para el análisis que implicaba su inclusión. En este modelo ajustado por covariables independientes, la prealbúmina siguió determinando de forma significativa la probabilidad de prendimiento total en T5, estimando la elevación de dicha probabilidad en un 8% por cada 1 mg/dL adicional de prealbúmina (tabla 12).

Los otros dos factores que seguían demostrando una asociación significativa en el modelo múltiple fueron un espesor completo de la quemadura y una comorbilidad cardiovascular moderada.

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA SIMPLE: PROBABILIDAD PRENDIMIENTO TOTAL en T5					
		OR	IC 95%		p-valor
Prealbúmina		1,11	1,02	1,20	0,011*
Sexo					
	hombre	1			
	mujer	0,93	0,34	2,54	0,881
Edad		1,01	0,98	1,04	0,575
SCTQ (%)		0,97	0,96	0,98	<0,001***
Mecanismo					0,624
	Llama	1			
	Escaldadura	2,25	0,67	7,59	0,191
	Química	1,46	0,24	8,91	0,683
	Otras	0,88	0,19	4,12	0,866
Localización					0,094
	Cara/cuello	1			
	Tronco (abdomen/tórax)	0,62	0,11	3,43	0,579
	Miembro superior (incl. mano)	0,91	0,19	4,45	0,904
	Miembro inferior (incl. pie)	2,13	0,44	10,3	0,345
Grosor					
	Dérmica profunda	1			
	Espesor total	0,46	0,22	0,94	0,034*
% quemado en una localización		0,89	0,80	1,02	0,085
Síndrome inhalación					
	no	1			
	sí	0,18	0,07	0,49	0,001**
ABSI		0,70	0,61	0,81	<0,001***
Comorbilidad cardiovascular					0,019*
	Sin comorbilidad	1			
	Grado 1	1,51	0,24	9,69	0,661
	Grado 2	4,18	1,33	13,2	0,015*
	Grado >=3	0,46	0,12	1,69	0,238
Diabetes mellitus					
	no	1			
	sí	1,85	0,46	7,45	0,385
Albúmina		2,80	1,39	5,64	0,004**
Transferrina		1,02	1,01	1,03	0,009**

Tabla 11. Resultados del modelo de regresión logística binaria simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la probabilidad de prendimiento total en

T5. Los grados de comorbilidad cardiovascular se adjudicaron según el número de factores de riesgo cardiovascular diferentes de la diabetes mellitus (p.ej. hipertensión aislada= grado 1, hipertensión y dislipemia =2), excepto el tabaquismo y la fibrilación auricular anticoagulada que puntuaban el doble por sus efectos particularmente deletéreos sobre la cicatrización.

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA MÚLTIPLE: PROBABILIDAD PRENDIMIENTO TOTAL en T5				
		OR	IC 95%	p-valor
Prealbúmina		1,08	1,01 1,15	0,028*
SCTQ (%)		0,98	0,93 1,03	0,450
Localización				0,312
	Cara/cuello	1		
	Tronco (abdomen/tórax)	0,57	0,04 8,78	0,688
	Miembro superior (incl. mano)	1,09	0,07 16,1	0,952
	Miembro inferior (incl. pie)	1,79	0,13 25,8	0,688
Profundidad				
	Dérmica profunda	1		
	Espesor total	0,36	0,15 0,90	0,029*
% quemado en localización analizada		1,08	0,94 1,23	0,282
Síndrome inhalación				
	no	1		
	sí	2,35	0,23 23,8	0,471
ABSI		0,82	0,51 1,32	0,416
Comorbilidad cardiovascular				0,029*
	Sin comorbilidad cardiovascular	1		
	Grado 1	0,50	0,08 2,96	0,441
	Grado 2	3,41	1,12 10,4	0,031*
	Grado >=3	0,35	0,05 2,55	0,303
Albúmina		1,42	0,59 3,42	0,439

Tabla 12. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, para la probabilidad de prendimiento total en T5.

En el análisis del tiempo hasta el prendimiento total se observó una significativa influencia de los niveles séricos de prealbúmina (figura 6). Con valores más bajos de prealbúmina, el tiempo hasta el prendimiento total fue mayor ($p < 0,001$, test log-rank). Y en un modelo de regresión simple de Cox para datos agrupados, la probabilidad de prendimiento del 100% se elevó de forma significativa un 5% por cada 1 mg/dL adicional de prealbúmina (HR=1,05; IC 95% 1,01 – 1,10; $p = 0,012$).

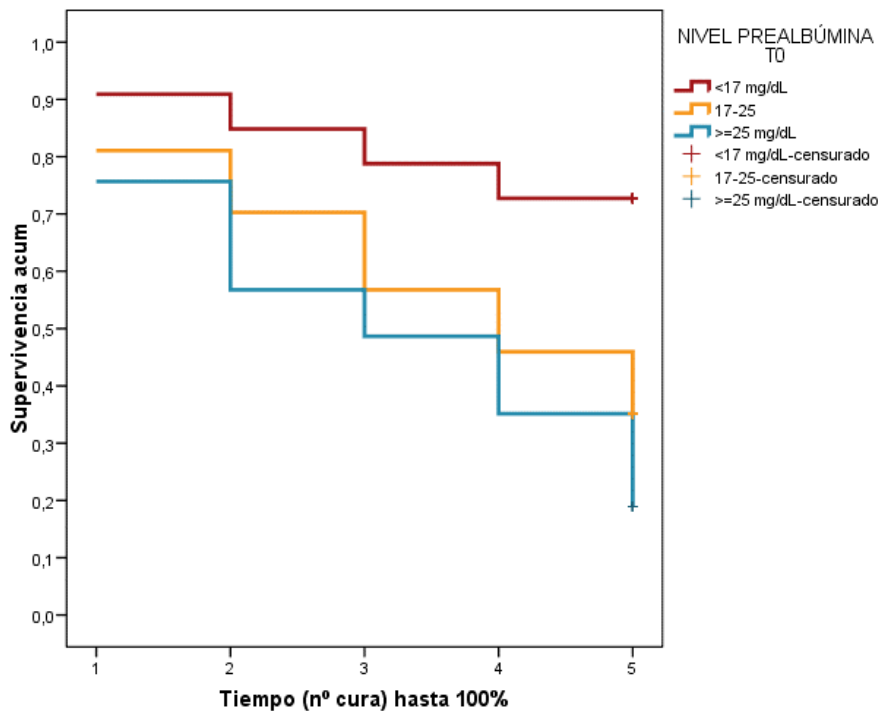


Figura 6. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para alcance de un prendimiento del 100%. Se dividieron los grupos de prealbúmina de forma que los grupos fueran de tamaño similar.

Finalmente, el tiempo hasta la epitelización total también se correlacionó de forma débil ($r = -0,30$) pero significativa ($p = 0,002$) con el nivel de prealbúmina (figura 7). En un modelo de regresión lineal simple mediante ecuaciones de estimación generalizadas, se obtuvo que por cada 1 mg/dL adicional de prealbúmina se redujo el tiempo de epitelización total un 3,77% ($p = 0,088$).

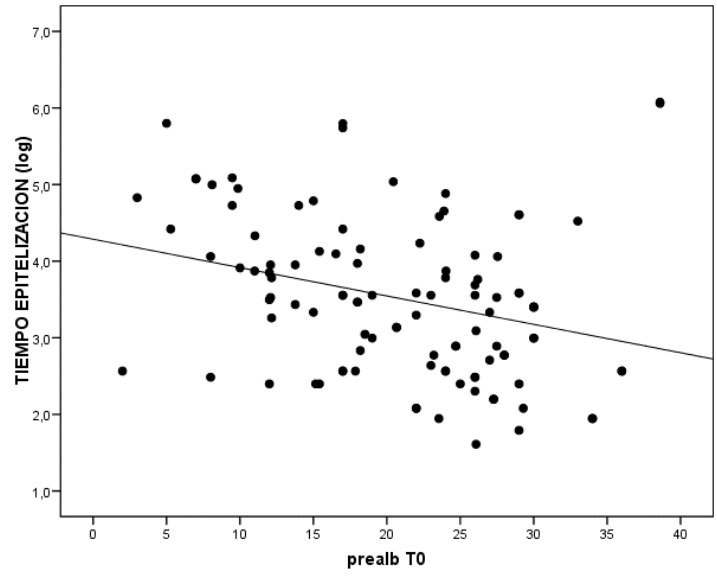


Figura 7. Correlación entre el tiempo de epitelización total y el nivel sérico de prealbúmina perioperatorio (“prealb T0”).

Análisis comparativo antes y después de la introducción del protocolo nutricional en la Unidad de Quemados

Descripción de la muestra

Hubo pacientes que no pudieron incluirse en la primera parte del estudio debido a que no había quedado registrado el porcentaje de prendimiento de injerto en curas sucesivas, pero sí tenían analíticas con perfil nutricional por lo que se incluyeron en esta segunda parte del estudio, dando lugar a una muestra de 73 pacientes, cuyas características y comorbilidades se resumen en las tablas 13 y 14. Esta segunda muestra se compuso por 42 varones (8 en el grupo sin protocolo y 34 en el grupo con protocolo) y 31 mujeres (10 en el grupo sin protocolo, y 21 en el grupo con protocolo). Sólo 7 pacientes (9,6%), de los cuales 3 (16,7%) estaban en el grupo sin protocolo y 4 estaban en el grupo con protocolo (7,3%), presentaron síndrome de inhalación.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DEL PERFIL NUTRICIONAL

Variable	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
Edad (años)	Global	73	51,9 ± 17,4	50,0 (39,0; 66,0)	17,0	82,0
	No protocolo	18	61,8 ± 17,4	63,5 (50,0; 75,0)	39,0	79,0
	Protocolo	55	48,6 ± 17,4	45,0 (36,0; 63,0)	17,0	82,0
SCTQ (%)	Global	73	18,1 ± 18,3	10,0 (5,5; 27,0)	0,3	80,0
	No protocolo	18	18,6 ± 18,6	6,8 (3,0; 20,0)	0,3	75,0
	Protocolo	55	18,2 ± 18,2	12,0 (6,0; 28,0)	0,5	80,0
ABSI	Global	73	6,4 ± 2,0	6,0 (5,0; 8,0)	3,0	12,0
	No protocolo	18	6,9 ± 1,8	6,5 (6,0; 8,0)	4,0	12,0
	Protocolo	55	6,3 ± 2,0	6,0 (5,0; 7,0)	3,0	12,0
Ingreso UCIQ (d)	Global	23	36,9 ± 33,2	20,0 (13,0; 50,0)	2,0	109,0
	No protocolo	4	47,0 ± 24,3	38,0 (30,5; 63,5)	30,0	82,0
	Protocolo	19	34,8 ± 35,0	17,0 (12,0; 50,0)	2,0	109,0
Ingreso preop (d)	Global	72	15,0 ± 12,4	11,0 (6,0; 23,0)	0,0	45,7
	No protocolo	18	16,5 ± 14,3	15,5 (0,0; 26,0)	0,0	39,0
	Protocolo	54	14,5 ± 11,8	10,5 (6,0; 21,3)	0,0	45,7

Lesión- cirugía (d)	Global	72	18,4 ± 11,5	15,5 (9,7; 23,5)	2,0	54,0
	No protocolo	17	22,5 ± 13,0	20,7 (13,0; 24,0)	8,0	54,0
	Protocolo	55	17,2 ± 10,7	15,0 (9,0; 22,0)	2,0	46,0

Tabla 13. Características de los pacientes incluidos en el análisis del perfil nutricional, por grupo de estudio.

COMORBILIDADES Y CONSUMO DE TÓXICOS			
Comorbilidad	n (%)		
	Global (n=73)	Sin protocolo (n=18)	Protocolo (n=55)
Ninguna	26 (35,6)	6 (33,3)	20 (36,4)
Hipertensión	22 (30,1)	5 (27,8)	17 (30,9)
Dislipemia	11 (15,1)	3 (16,7)	8 (14,5)
Diabetes	13 (17,8)	6 (33,3)	7 (12,7)
<i>No insulino dependiente</i>	10 (13,7)	3 (16,7)	7 (12,7)
<i>Insulino dependiente</i>	3 (4,1)	3 (16,7)	0 (0,0)
Intolerancia glucídica	2 (2,7)	2 (11,1)	0 (0,0)
Vasculopatía isquémica crónica	6 (8,2)	4 (22,2)	2 (3,6)
Fibrilación auricular anticoagulada	4 (5,5)	0 (0,0)	4 (7,3)
Insuficiencia cardíaca	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,8)
Esteatosis hepática	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,8)
Obesidad	3 (4,1)	0 (0,0)	3 (5,5)
Depresión	6 (8,2)	0 (0,0)	6 (10,9)
Ansiedad	2 (2,7)	1 (5,6)	1 (1,8)
Trastorno psicótico crónico	2 (2,7)	1 (5,6)	1 (1,8)
Ataxia cerebelosa familiar	1 (1,4)	1 (5,6)	0 (0,0)
Retraso psicomotor y enfermedad de Parkinson	1 (1,4)	1 (5,6)	0 (0,0)
Hipotiroidismo	4 (5,5)	2 (11,1)	2 (3,6)
Asma persistente	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (3,6)
Mutación G20210A del gen de la protrombina	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,8)

Inmunosupresión por trasplante renal	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,8)
Enfermedad de Behçet	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,8)
Celiaquía	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,8)
Artrosis	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (3,6)
Tóxicos			
<i>Hábito tabáquico</i>	15 (20,5)	2 (11,1)	13 (23,6)
<i>Cocaína</i>	2 (2,7)	1 (5,6)	1 (1,8)
<i>Opioides</i>	2 (2,7)	1 (5,6)	1 (1,8)
<i>Politoxicomanía</i>	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,8)

Tabla 14. Comorbilidades y consumo de tóxicos de los pacientes incluidos en el análisis del perfil nutricional, por grupo de estudio.

Más de la mitad de pacientes sufrieron quemaduras por llama, siendo la escaldadura el segundo mecanismo más frecuente (tabla 15).

MECANISMOS DE QUEMADURA			
	n (%)		
Mecanismo	Global (n=73)	Sin protocolo (n=18)	Protocolo (n=55)
Llama	44 (60,3)	8 (44,4)	36 (65,5)
Escaldadura	20 (27,4)	6 (33,3)	14 (25,5)
Química	4 (5,6)	1 (5,6)	3 (5,5)
Contacto	3 (4,1)	3 (16,7)	0 (0)
Dermoabrasión	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,8)
Eléctrica	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,8)

Tabla 15. Mecanismos de quemadura, por grupo de estudio.

El tiempo medio global desde la analítica T0 (peri-quirúrgica) hasta la cirugía fueron 0,3 días ($\pm 2,5$), siendo la mediana de 1,0 días (rango intercuartílico 0,0 a 1,7 días postoperatorios). Este tiempo en el grupo sin protocolo fue de media 0,1 días ($\pm 3,2$) con mediana de 1,1 días (rango intercuartílico -4,0 a 2,0 días), mientras que en el grupo con protocolo fue de media 0,3 días ($\pm 2,3$) con mediana de 1,0 días (rango intercuartílico 0,0 a 1,0 días postoperatorios).

Descripción y análisis de los niveles séricos de proteínas de síntesis hepática a lo largo del tiempo, con y sin protocolo

Los niveles de prealbúmina, albúmina, transferrina y proteínas totales aumentaron a lo largo de los primeros dos meses postoperatorios en todos los grupos (Tablas 16-19).

EVOLUCIÓN DE LA PREALBÚMINA DURANTE 2 MESES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	73	19,7 ± 7,8	19,5 (13,0; 26,0)	2,0	36,0
	No protocolo	18	20,5 ± 6,6	21,8 (16,5; 26,1)	5,3	30,0
	Protocolo	55	19,4 ± 8,1	19,0 (12,0; 26,0)	2,0	36,0
T30	Global	45	26,7 ± 9,2	28,0 (21,0; 33,0)	8,0	49,0
	No protocolo	8	25,5 ± 9,6	29,0 (20,0; 30,1)	8,0	38,0
	Protocolo	37	27,0 ± 9,2	27,0 (21,0; 34,0)	10,0	49,0
T60	Global	10	21,3 ± 5,4	21,2 (16,5; 25,7)	21,2	25,7
	No protocolo	2	22,9 ± 11,2	22,9 (15,0; 30,8)	15,0	30,8
	Protocolo	8	20,9 ± 4,4	21,2 (17,8; 30,8)	14,0	27,0

Tabla 16. Evolución de la prealbúmina (mg/dL) a lo largo de dos meses, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

EVOLUCIÓN DE LA ALBÚMINA DURANTE 2 MESES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	69	3,40 ± 0,58	3,48 (3,03; 3,80)	1,80	4,70
	No protocolo	18	3,52 ± 0,69	3,48 (3,30; 4,40)	1,80	4,50
	Protocolo	51	3,36 ± 0,54	3,40 (3,00; 3,80)	2,20	4,70
T30	Global	46	3,84 ± 0,64	3,80 (3,30; 4,40)	2,40	5,20
	No protocolo	10	3,69 ± 0,62	3,60 (3,30; 3,80)	3,00	4,90
	Protocolo	36	3,88 ± 0,65	3,90 (3,30; 4,40)	2,40	5,20
T60	Global	15	3,60 ± 0,38	3,50 (3,40; 3,80)	3,10	4,40
	No protocolo	5	3,74 ± 0,46	3,50 (3,50; 3,80)	3,10	4,30
	Protocolo	10	3,53 ± 0,33	3,42 (3,40; 3,55)	3,23	4,40

Tabla 17. Evolución de la albúmina (g/dL) a lo largo de dos meses, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

EVOLUCIÓN DE LA TRANSFERRINA DURANTE 2 MESES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	30	191,9 ± 54,0	191,5 (157,0; 235,0)	60,0	275,0
	No protocolo	8	182,9 ± 66,1	195,0 (132,2; 234,5)	79,0	261,0
	Protocolo	22	195,1 ± 50,3	191,5 (165,0; 235,0)	60,0	275,0
T30	Global	21	264,7 ± 43,2	245,0 (236,0; 291,0)	195,0	381,0
	No protocolo	2	240,5 ± 3,5	240,5 (238,0; 243,0)	238,0	243,0
	Protocolo	19	267,2 ± 44,7	266,0 (235,0; 295,0)	195,0	381,0
T60	Global	1	280,0	280,0	280,0	280,0
	No protocolo	0	-	-	-	-
	Protocolo	1	280,0	280,0	280,0	280,0

Tabla 18. Evolución de la transferrina (mg/dL) a lo largo de dos meses, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

EVOLUCIÓN DE LAS PROTEÍNAS TOTALES DURANTE 2 MESES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	72	5,96 ± 0,86	6,00 (5,31; 6,65)	3,90	7,80
	No protocolo	17	5,86 ± 0,91	6,20 (5,15; 6,60)	3,90	7,00
	Protocolo	55	5,99 ± 0,85	6,00 (5,33; 6,70)	4,00	7,80
T30	Global	48	6,64 ± 0,90	6,55 (6,03; 7,40)	4,60	9,20
	No protocolo	9	6,16 ± 0,44	5,94 (5,90; 6,40)	5,60	7,00
	Protocolo	39	6,75 ± 0,95	6,70 (6,10; 7,50)	4,60	9,20
T60	Global	17	6,49 ± 0,75	6,50 (6,04; 5,80)	5,40	6,94
	No protocolo	6	6,49 ± 0,71	6,50 (6,04; 6,50)	5,50	7,10
	Protocolo	11	6,49 ± 0,80	6,50 (5,80; 6,94)	5,40	6,94

Tabla 19. Evolución de las proteínas totales séricas (g/dL) a lo largo de dos meses, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

El incremento de estos cuatro parámetros durante el primer mes postoperatorio fue estadísticamente significativo (Tabla 20, Figura 8). No se analizaron los cambios durante el segundo mes postoperatorio debido a la escasez de datos.

DIFERENCIA T30-T0 PARA PROTEÍNAS DE SÍNTESIS HEPÁTICA

Parám	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx	IC 95%	p-valor
Prealb	45	7,86 ± 8,17	6,77 (2,00; 13,24)	-7,00	26,98	5,41 – 10,31	<0,001*
Alb	45	0,53 ± 0,53	0,50 (0,00; 0,87)	0,60	1,60	0,37 – 0,69	<0,001*
Transf	21	63,5 ± 39,5	68,0 (25,0; 92,0)	3,0	123,0	45,5 – 81,4	<0,001*
Prot tot	48	0,77 ± 0,73	0,75 (0,12; 1,23)	-0,41	2,50	0,56 – 0,98	<0,001*

Tabla 20. Incremento de la prealbúmina (“Prealb”, mg/dL), albúmina (“Alb”, g/dL), transferrina (“Transf”, mg/dL) y proteínas totales (“Prot tot”, g/dL) tras el primer mes postquirúrgico.

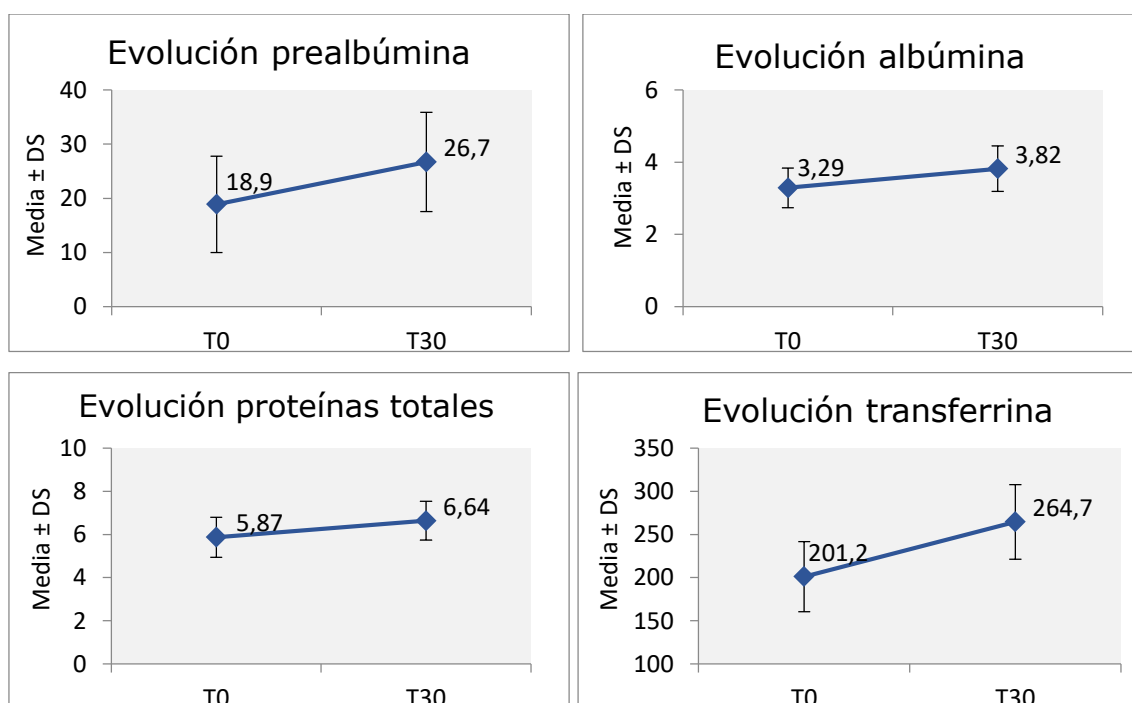


Figura 8. Evolución de la prealbúmina (mg/dL), albúmina (g/dL), transferrina (mg/dL), y proteínas séricas totales (g/dL) durante el primer mes postoperatorio.

No hubo diferencias en la evolución de estos parámetros atribuibles al protocolo (Tabla 21).

**COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE
PROTEÍNAS DE SÍNTESIS HEPÁTICA ENTRE LOS
GRUPOS (TEST DE MANN-WHITNEY)**

Parámetro	p-valor		
	T0	T30	T60
Prealbúmina	0,514	0,896	-
Albumina	0,239	0,378	0,310
Transferrina	0,565	-	-
Proteínas totales	0,715	0,129	0,884

Tabla 21. Comparación de la evolución de los niveles séricos de proteínas de síntesis hepática a lo largo de dos meses entre el grupo sin protocolo y el grupo con protocolo.

Descripción y análisis del perfil férrico a lo largo del tiempo, con y sin protocolo

Los niveles séricos de hierro se mantuvieron en niveles estables durante el primer mes postoperatorio (Tabla 22-23, Figura 9).

EVOLUCIÓN DEL HIERRO SÉRICO DURANTE 1 MES

T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	67	58,2 ± 35,4	51,0 (29,0; 76,0)	15,0	174,0
	No protocolo	14	54,1 ± 32,1	41,4 (35,0; 56,0)	15,0	132,0
	Protocolo	53	58,2 ± 35,4	53,0 (29,0; 76,0)	16,8	174,0
T30	Global	42	57,8 ± 29,8	53,7 (32,0; 71,0)	19,0	149,0
	No protocolo	8	49,3 ± 23,0	49,6 (28,9; 70,0)	23,0	74,0
	Protocolo	34	59,8 ± 31,1	53,7 (35,0; 72,0)	19,0	149,0

Tabla 22. Evolución de los valores de hierro sérico ($\mu\text{g/dL}$) tras un mes postoperatorio, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

DIFERENCIA T30-T0 PARA PARÁMETROS DEL EQUILIBRIO FÉRRICO

Parám	n	Media ±	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx	IC 95%	p-valor
		sd					
Hierro	48	5,3 ± 30,5	5,0 (-12,0; 33,0)	-69,0	71,0	-4,6 – 15,2	0,284

Tabla 23. Mantenimiento de niveles estables de hierro sérico ($\mu\text{g/dL}$) tras el primer mes postquirúrgico.

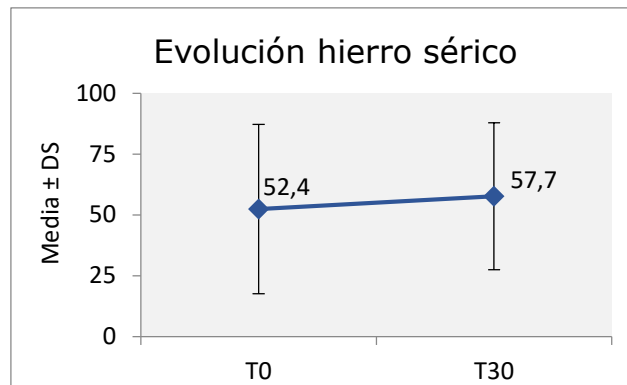


Figura 9. Evolución de la transferrina (mg/dL) y hierro sérico ($\mu\text{g/dL}$) durante el primer mes postoperatorio.

La ferritina al mes y dos meses se recogieron únicamente en un paciente, por lo que su progresión no pudo ser analizada (Tabla 24).

MEDICIONES DE FERRITINA						
T	Grupo	n	Media \pm sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	11	482,6 \pm 483,9	274,0 (156,0; 736,0)	49,0	1460,0
	No protocolo	5	558,8 \pm 485,4	493,0 (156,0; 736,0)	112,0	1296,0
	Protocolo	6	419,2 \pm 518,8	253,0 (172,0; 328,0)	49,0	1460,0
T30	Global	1	1173,0	1173,0	1173,0	1173,0
	No protocolo	0	-	-	-	-
	Protocolo	1	1173,0	1173,0	1173,0	1173,0
T60	Global	1	170,0	170,0	170,0	170,0
	No protocolo	0	-	-	-	-
	Protocolo	1	170,0	170,0	170,0	170,0

Tabla 24. Mediciones de niveles séricos de ferritina (ng/mL), de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

No hubo diferencias en la evolución de estos parámetros atribuibles al protocolo (Tabla 25).

**COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE
PARÁMETROS DEL EQUILIBRIO FÉRRICO ENTRE
GRUPOS (TEST DE MANN-WHITNEY)**

Parámetro	p-valor		
	T0	T30	T60
Ferritina	0,792	-	-
Hierro	0,717	0,459	-

Tabla 25. Comparación de la evolución de los marcadores subrogados del equilibrio férrico a lo largo de los meses entre el grupo sin protocolo y el grupo con protocolo.

Descripción y análisis del perfil graso a lo largo del tiempo, con y sin protocolo

El colesterol total, HDL y LDL incrementaron sus niveles en T30 en comparación con sus niveles preoperatorios, en todos los grupos (Tablas 26-28).

EVOLUCIÓN DEL COLESTEROL TOTAL DURANTE 1 MES

T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	67	137,0 ± 40,2	138,0 (106,3; 166,0)	45,5	209,0
	No protocolo	13	141,7 ± 35,9	135,0 (121,0; 169,0)	83,5	202,0
	Protocolo	54	135,9 ± 41,4	138,0 (105,3; 166,0)	45,5	209,0
T30	Global	43	175,4 ± 48,7	171,0 (135,0; 207,0)	106,0	299,0
	No protocolo	7	166,3 ± 41,7	161,0 (128,0; 212,0)	119,0	224,0
	Protocolo	36	177,1 ± 50,2	173,0 (138,5; 206,0)	106,0	299,0

Tabla 26. Evolución de los valores de colesterol total (mg/dL) en el primer mes postoperatorio, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

EVOLUCIÓN DEL COLESTEROL HDL DURANTE 1 MES

T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	52	36,6 ± 11,4	36,0 (32,0; 41,5)	11,0	76,0
	No protocolo	10	38,1 ± 9,5	36,5 (33,0; 41,0)	24,0	60,0
	Protocolo	42	36,3 ± 11,9	36,0 (31,0; 42,0)	11,0	76,0
T30	Global	33	48,2 ± 16,1	45,0 (35,0; 59,0)	25,3	86,0
	No protocolo	5	46,6 ± 17,5	42,0 (36,0; 52,0)	29,0	74,0
	Protocolo	28	48,6 ± 16,1	45,5 (35,0; 60,0)	25,3	86,0

Tabla 27. Evolución de los valores de colesterol HDL (mg/dL) 1 mes tras la cirugía.

EVOLUCIÓN DEL COLESTEROL LDL DURANTE 1 MES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	52	81,6 ± 29,5	86,5 (62,2; 102,5)	9,0	139,0
	No protocolo	10	84,5 ± 29,7	80,5 (67,0; 112,0)	30,0	129,0
	Protocolo	42	81,0 ± 29,7	87,5 (62,0; 102,0)	9,0	139,0
T30	Global	31	113,6 ± 40,1	111,0 (88,0; 130,0)	41,0	88,0
	No protocolo	5	131,8 ± 61,1	121,0 (90,0; 127,0)	85,0	183,0
	Protocolo	26	110,1 ± 35,4	110,0 (88,0; 130,0)	41,0	88,0

Tabla 28. Evolución de los valores de colesterol LDL (mg/dL) en el primer mes postoperatorio, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

En cambio, los niveles de triglicéridos se mantuvieron estables (Tabla 29).

EVOLUCIÓN DE LOS TRIGLICÉRIDOS DURANTE 1 MES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	66	159,4 ± 73,4	141,5 (103,0; 202,0)	54,0	390,0
	No protocolo	14	158,8 ± 68,1	137,5 (114,0; 202,0)	61,0	294,0
	Protocolo	52	159,6 ± 61,0	141,5 (103,0; 204,5)	54,0	390,0
T30	Global	42	157,2 ± 80,1	145,3 (104,0; 185,0)	59,0	460,0
	No protocolo	6	131,3 ± 40,0	135,3 (108,0; 166,0)	68,0	175,0
	Protocolo	36	161,5 ± 84,5	145,5 (100,5; 197,0)	59,0	460,0

Tabla 29. Evolución de los valores de triglicéridos (mg/dL) en el primer mes postoperatorio, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

El incremento de las diferentes formas de colesterol durante el primer mes postoperatorio fue estadísticamente significativo, permaneciendo el nivel de triglicéridos estable (Tabla 30, Figura 10).

DIFERENCIA T30-T0 PARA PARÁMETROS DEL PERFIL GRASO

Parám	n	Media \pm sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx	IC 95%	p-valor
Col tot	42	135,8 \pm 43,1	141,0 (92,0; 166,0)	46,0	209,0	29,9 – 51,9	<0,001*
HDL	29	13,3 \pm 16,4	13,0 (5,3; 13,0)	-41,0	49,0	7,1 – 19,5	<0,001*
LDL	27	30,5 \pm 31,6	25,3 (11,0; 53,0)	-27,0	124,0	18,0 – 43,0	<0,001*
TAG	40	-6,45 \pm 67,5	-7,5 (-42,0; 21,5)	-139,0	190,0	-28,0 – 15,1	0,549

Tabla 30. Incremento de los niveles séricos de colesterol total (“Col tot”), colesterol HDL y LDL, y mantenimiento de niveles estables de triglicéridos tras el primer mes postquirúrgico (mg/dL).

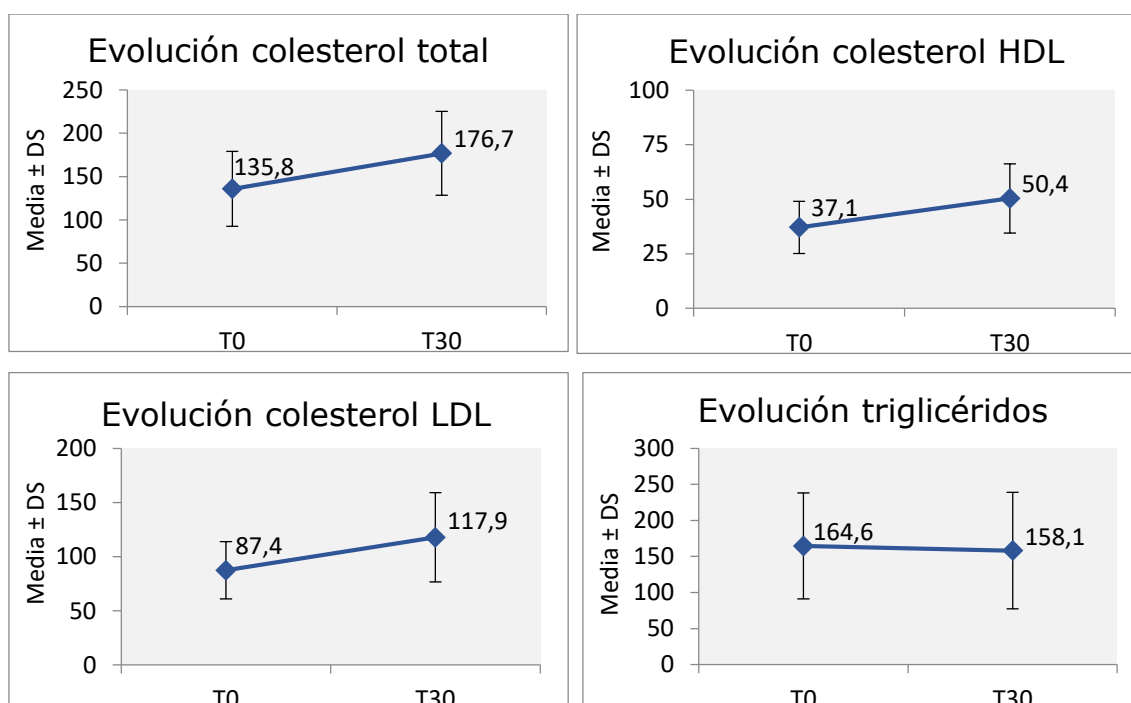


Figura 10. Evolución del colesterol total, HDL y LDL y de los triglicéridos durante el primer mes postoperatorio (mg/dL).

No hubo diferencias en la evolución de estos parámetros atribuibles al protocolo (Tabla 31).

**COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE
PARÁMETROS DEL PERFIL GRASO ENTRE LOS
GRUPOS (TEST DE MANN-WHITNEY)**

Parámetro	p-valor		
	T0	T30	T60
Colesterol total	0,698	0,735	-
Colesterol HDL	0,727	0,827	-
Colesterol LDL	0,780	0,584	-
Triglicéridos	0,962	0,516	-

Tabla 31. Comparación de la evolución de los marcadores subrogados del equilibrio graso a lo largo de los meses entre el grupo sin protocolo y el grupo con protocolo.

Descripción y análisis del perfil renal a lo largo del tiempo, con y sin protocolo

El filtrado glomerular, creatinina sérica y urea sérica se mantuvieron estables tras el primer mes postoperatorio en comparación con sus niveles preoperatorios, en todos los grupos (Tablas 32-35, Figura 11).

EVOLUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR DURANTE 1 MES

T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	72	101,6 ± 21,1	103,8 (89,5; 118,0)	48,0	130,0
	No protocolo	18	93,7 ± 22,5	93,5 (85,0; 108,0)	48,0	130,0
	Protocolo	54	104,3 ± 20,1	108,0 (93,5; 119,0)	51,0	130,0
T30	Global	49	100,1 ± 24,0	105,0 (88,0; 199,7)	36,0	130,0
	No protocolo	10	95,3 ± 25,2	90,5 (88,0; 118,5)	48,0	130,0
	Protocolo	39	101,4 ± 23,9	106,7 (87,0; 120,0)	36,0	130,0

Tabla 32. Evolución del filtrado glomerular (mL/min/1,73 m²) en el primer mes postoperatorio, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

EVOLUCIÓN DE LA CREATININA DURANTE 1 MES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	73	0,72 ± 0,20	0,71 (0,58; 0,87)	0,27	1,25
	No protocolo	18	0,72 ± 0,26	0,68 (0,57; 0,89)	0,27	1,25
	Protocolo	55	0,72 ± 0,18	0,71 (0,59; 0,84)	0,34	1,25
T30	Global	50	0,77 ± 0,29	0,74 (0,63; 0,90)	0,32	1,92
	No protocolo	10	0,69 ± 0,28	0,71 (0,40; 0,76)	0,32	1,12
	Protocolo	40	0,79 ± 0,29	0,76 (0,64; 0,91)	0,35	1,92

Tabla 33. Evolución de los valores de creatinina sérica (mg/dL) en el primer mes postoperatorio, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

EVOLUCIÓN DE LA UREA DURANTE 1 MES						
T	Grupo	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx
T0	Global	54	33,8 ± 12,0	30,7 (25,3; 42,0)	14,0	70,0
	No protocolo	9	35,3 ± 12,1	38,0 (27,0; 42,0)	14,0	53,5
	Protocolo	45	33,5 ± 12,1	30,0 (25,0; 39,0)	16,0	70,0
T30	Global	36	30,4 ± 9,1	29,0 (24,5; 38,0)	12,0	45,0
	No protocolo	5	35,8 ± 5,9	34,0 (33,8; 37,0)	29,0	45,0
	Protocolo	31	29,5 ± 9,3	28,0 (24,0; 38,0)	12,0	45,0

Tabla 34. Evolución de los valores de urea sérica (mg/dL) en el primer mes postoperatorio, de forma global y en cada grupo (con/sin protocolo).

DIFERENCIA T30-T0 PARA PARÁMETROS DEL PERFIL RENAL							
Parám	n	Media ± sd	Mediana (p25; p75)	Mín	Máx	IC 95%	p-valor
FG	49	-2,35 ± 11,50	6,77 (2,00; 13,24)	-39,0	130,00	-5,66 – 0,95	0,158
Creat	50	0,03 ± 0,18	0,03 (-0,08; 0,10)	-0,36	0,88	-0,02 – 0,09	0,184
Urea	32	-1,53 ± 10,36	-2,50 (-9,25; 5,50)	-20,33	26,00	-5,26 – 2,21	0,411

Tabla 35. Mantenimiento de los marcadores subrogados de la función renal tras el primer mes postoperatorio: filtrado glomerular ("FG", mL/min/1,73 m²), creatinina ("Creat", mg/dL), y urea (mg/dL).

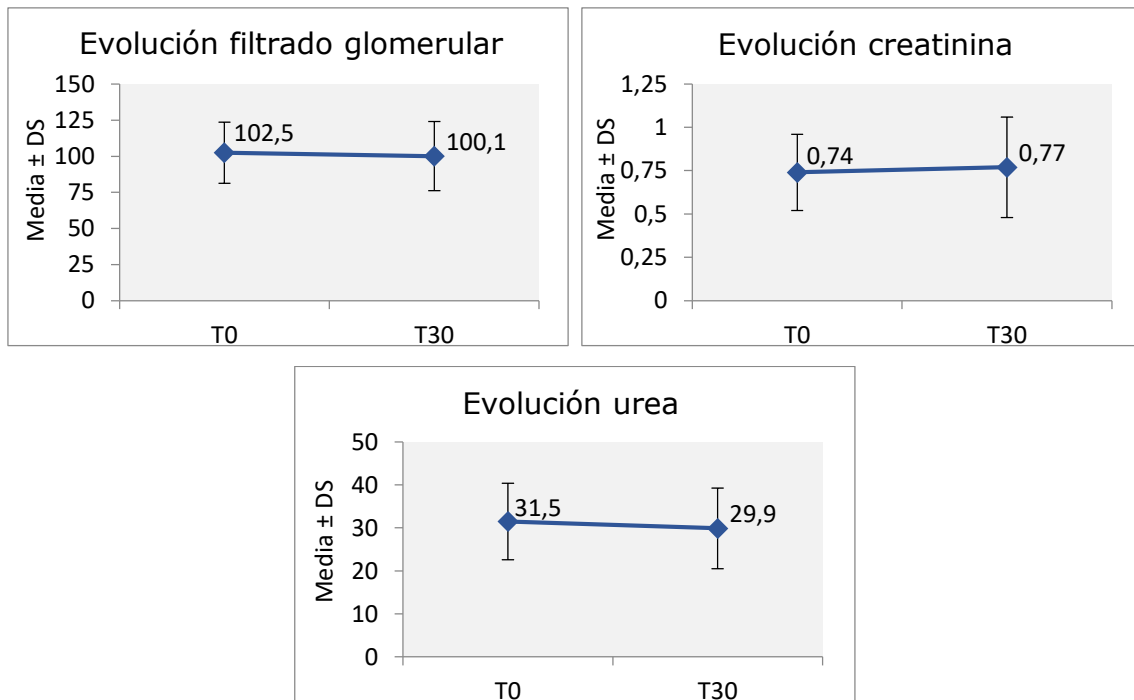


Figura 11. Evolución del filtrado glomerular (mL/min/1,73 m²), creatinina (mg/dL) y urea (mg/dL) durante el primer mes postoperatorio.

No hubo diferencias en la evolución de estos parámetros atribuibles al protocolo (Tabla 36).

COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE PARÁMETROS DEL PERFIL RENAL ENTRE LOS GRUPOS (TEST DE MANN-WHITNEY)			
Parámetro	p-valor		
	T0	T30	T60
Filtrado glomerular	0,056	0,440	-
Creatinina	0,878	0,274	-
Urea	0,486	0,411	-

Tabla 36. Comparación de la evolución de los marcadores subrogados de la función a lo largo de los meses entre el grupo sin protocolo y el grupo con protocolo.

DISCUSIÓN

La incidencia y gravedad de las quemaduras ha disminuido en los últimos años en todo el mundo, con la introducción de programas de prevención y cambios legislativos (mayor seguridad laboral, obligatoriedad de detectores de humo, formas más seguras de calentar el agua en los domicilios, etc.)(48,49). Sin embargo, sigue habiendo accidentes que ocasionan quemaduras graves. Las quemaduras, a mayor SCTQ, son lesiones devastadoras asociadas a gran morbimortalidad, deterioro del bienestar emocional, y empeoramiento de la calidad de vida(48). Ello implica la necesidad de un tratamiento largo (meses) imprescindiblemente multidisciplinar, visitas ambulatorias cada varios días, una o más intervenciones quirúrgicas..., convirtiendo a las quemaduras en una patología de alto impacto sanitario y socioeconómico.

El hecho de que la mayoría de víctimas de quemaduras que necesitan tratamiento hospitalario sean personas de mediana edad, tanto en este estudio como en otras publicaciones europeas(49), subraya la necesidad social de una recuperación lo más rápida y completa posible. Es así como se ha puesto de manifiesto la necesidad de optimizar la estrategia nutricional en pacientes quemados, de cara a lograr este importante objetivo.

La población de pacientes con quemaduras tratadas hospitalariamente

Este estudio presenta datos epidemiológicos de la población de pacientes con quemaduras que precisaron ingreso hospitalario en una Unidad de Quemados. Diversos de estos datos resultan de interés:

- Casi la mitad de los pacientes presentaban comorbilidad cardiovascular, en línea con estadísticas poblacionales. En cambio, la tasa de *diabetes mellitus* en la muestra estudiada (16,7%) fue aproximadamente el doble de lo publicado a nivel poblacional adulto en países europeos(50,51). Ello podría deberse a la importante alteración en la cicatrización que se produce en estos pacientes, haciendo que necesiten intervenciones quirúrgicas más frecuentemente que pacientes no diabéticos con quemaduras análogas.

- La prevalencia de enfermedades mentales premórbidamente es también superior a la de la población general, en línea con la escasa literatura publicada al respecto(52–54). Se ha sugerido que la mayor vulnerabilidad psicológica de los pacientes con enfermedades mentales los predispone a este tipo de lesiones(54), pero quizá el aspecto más importante desde un punto de vista terapéutico es una menor colaboración de estos pacientes en su proceso de recuperación, lo que dificulta la obtención de resultados óptimos.
- La tasa de fumadores también es ligeramente más alta que la publicada en datos poblacionales(55,56). De nuevo, se ha sugerido que este hábito tóxico supone un comportamiento de riesgo para sufrir quemaduras(57). Desde el punto de vista terapéutico, la vasoconstricción que resulta del tabaquismo es muy deletérea para la cicatrización, por lo que la abstinencia tabáquica durante todo el proceso de recuperación es de gran importancia.
- Las quemaduras más frecuentes fueron las quemaduras por llama, en línea con lo publicado por otros centros europeos(49,58). Aunque a nivel poblacional las escaldaduras son, por mucho, más frecuentes, entre las quemaduras que precisan tratamiento hospitalario son más frecuentes aquellas producidas por llamas, porque es un mecanismo de mayor peligrosidad que las escaldaduras.
- La mayoría de quemaduras se produjeron en las extremidades, que suelen estar más expuestas a agentes dañinos.
- El tiempo medio desde la lesión hasta la intervención fue de unos 19 días, con un tiempo medio de ingreso prequirúrgico de 15 días. Dos semanas es el tiempo que tardan en cicatrizar las quemaduras superficiales, y, a partir de las tres semanas sin curar, aumenta de forma exponencial el riesgo de cicatrización problemática (p.ej. bridas, cicatrización hipertrófica), que es el principal problema de la fase de rehabilitación de los pacientes quemados(59). Para reducir dicho riesgo, se recomienda tratar quirúrgicamente las quemaduras que no han epitelizado entre dos

y tres semanas (regla genérica que ha de adaptarse a cada paciente y quemadura concreta)(59,60). Esperar este tiempo da oportunidad de epitelizar a las quemaduras superficiales, injertándose únicamente las zonas cruentas restantes (que presentan mayor riesgo de provocar problemas posteriores), al tiempo que se minimiza el riesgo de cicatrización problemática. El hecho de que las quemaduras en esta muestra fueran intervenidas de media 19 días post-lesión refleja un seguimiento de las recomendaciones actuales, así como un buen funcionamiento de la Unidad, pues la gestión de los quirófanos una vez tomada la decisión de tratamiento quirúrgico es rápida, logrando un tratamiento en tiempo óptimo. Excepciones a este tiempo orientativo descritas en la literatura y aplicadas en la Unidad, incluyen las quemaduras de espesor total (ninguna tiene la capacidad de epitelizar en 2 semanas) o en algunas zonas de particular importancia funcional o estética, que deben ser intervenidas más precozmente(6,60).

- Los parámetros bioquímicos nutricionales en la analítica T0 están dentro de los rangos de normalidad. Ello refleja que, en general, el estado nutricional de los pacientes ingresados es adecuado, previniéndose la desnutrición mediante una terapia nutricional individualizada en casi todos los casos.

El prendimiento de los autoinjertos de piel parcial y la prealbúmina

El prendimiento de los autoinjertos de piel parcial fue aumentando en sucesivas curas, como era previsible conforme los procesos de cicatrización natural van curando la herida. En línea con lo conocido acerca del prendimiento de los injertos, que se produce principalmente alrededor de las dos semanas(10), las dos primeras curas fueron las más importantes para determinar si el injerto prendía o no. En caso de injertos que prendieron parcialmente, los pacientes tendieron a necesitar más de 5 curas para epitelizar de forma completa.

En comparación con la única otra publicación al respecto(10), la tasa de injertos con prendimiento del 100% a los 15 días fue algo inferior (40% vs. 46%). Esta diferencia podría deberse a que en ese otro estudio se excluyeron pacientes que

estaban gravemente enfermos (p.ej. requerían soporte cardiovascular o ventilación mecánica prolongada), mientras que en el presente estudio se incluyeron todos los pacientes, independientemente de su estado clínico. De hecho, entre aquellos que tuvieron estancia en UCIQ, la media fue de casi un mes y medio de ingreso en la UCIQ.

Por otra parte, el porcentaje de injerto prendido presentó una correlación no lineal débil-moderada estadísticamente significativa, que a lo largo de las curas primero disminuyó y luego aumentó en fuerza. Este efecto se puede explicar debido a la evolución natural de los injertos, que como se ha mencionado previamente tienden a prender entre la primera y tercera cura, por lo que es previsible que más pacientes alcanzaran el prendimiento independientemente de su nivel de prealbúmina en T2 y T3. Además, algunos pacientes que tenían injertos tiernos (prendimiento inmaduro) pero con buen aspecto en T1 perdieron parte de ellos en T2 y T3 (no se llega a producir el prendimiento completo), debilitando la correlación entre la prealbúmina y la proporción de injerto prendido. Pasada la tercera cura, estos efectos derivados de la evolución natural de los injertos desaparecen, y la correlación con la prealbúmina vuelve a fortalecerse. Al mismo tiempo, el aumento porcentual del prendimiento por cada 1 mg/dL de prealbúmina adicional baja a lo largo de las curas, porque la mayoría de pacientes que no han epitelizado en las primeras curas presentan factores que dificultan la cicatrización y que van a impedir la epitelización total en las primeras 5 curas (unos 25 días), independientemente de su nivel de prealbúmina sérica. Todos estos efectos se repiten al evaluar la probabilidad de prendimiento total para una cura concreta.

En el modelo de regresión múltiple destaca la tendencia débil de la localización de las quemaduras a impactar en el prendimiento de los injertos, efecto clínicamente evidente, pero sin datos objetivos publicados hasta el momento. Llama la atención el mejor pronóstico que adjudicaría este modelo a las quemaduras en los miembros inferiores respecto a las quemaduras faciales, ya que la cara es una ubicación extremadamente favorable debido a su excelente vascularización, que permite una curación de heridas mejor y más rápida que el resto del cuerpo. La probable explicación es que, debido a la buena cicatrización de la zona facial, las quemaduras faciales que requirieron intervención quirúrgica

eran más profundas que las quemaduras de los miembros intervenidas y, como también predice el modelo, la profundidad de la quemadura es uno de los factores predictores de curación más importantes. Otros factores predictores muy conocidos fueron la SCTQ y el síndrome de inhalación. Factores más novedosos fueron los otros dos marcadores subrogados del estado nutricional, la albúmina y la transferrina.

En el modelo multivariante, tras ajustar por el resto de factores, los predictores de prendimiento del 100% fueron la prealbúmina, la profundidad de la quemadura y, llamativamente, la comorbilidad cardiovascular moderada. Este efecto es probablemente debido a que se sobreestimó el efecto del antecedente de tabaquismo (al que se adjudicaron dos puntos) sobre la cicatrización de los injertos, debido a que nuestra Unidad tiene una política de tolerancia cero con el tabaquismo y se ponen los medios (farmacológicos, soporte psicológico, etc.) necesarios para mantener la abstinencia tabáquica como mínimo mientras están ingresados. Es decir, aunque el tabaquismo es muy deletéreo para la cicatrización, pacientes cuya única comorbilidad cardiovascular era el tabaquismo curaron mejor que los pacientes con otras comorbilidades cardiovasculares debido a que no fumaron durante su ingreso.

El hecho de que la prealbúmina, pero no la albúmina, predijera el prendimiento en el análisis multivariante apoya el uso de la prealbúmina como marcador nutricional en los pacientes quemados.

En cuanto al tiempo de epitelización total, aunque tres cuartas partes de los pacientes habían epitelizado a los 2 meses, el tiempo hasta la epitelización total tuvo un rango muy amplio, con pacientes que tardaron mucho más en lograr la epitelización total, en línea con los escasos datos publicados previamente(10). El tiempo hasta la epitelización total se vio significativamente reducido con mayores niveles de prealbúmina.

En resumen, en este estudio, por cada 1 mg/dL de prealbúmina adicional:

- El porcentaje de prendimiento aumentó un 0,82%, 0,83%, 0,75%, 0,67% y 0,64% en T1, T2, T3, T4 y T5 respectivamente.

- La probabilidad de prendimiento completo en cualquier cura se elevó un 5%.
- La probabilidad de prendimiento completo en T5 (unos 25 días), tras ajuste por variables confusoras, aumentó un 8%.
- Se redujo el tiempo hasta la epitelización total un 3,77%.

El efecto del protocolo sobre el perfil nutricional de los pacientes quemados

Tras agregar 13 nuevos pacientes, no hubo grandes cambios en las características de la muestra para la segunda parte de este estudio (edad mediana, quemaduras por llama y escaldadura de extensión moderada, ABSI 6-7, escasos casos de inhalación). Tampoco hubo grandes diferencias entre grupos, si bien hay que señalar que el grupo sin protocolo (comparado con el grupo con protocolo):

- Tenía menos de la mitad de pacientes.
- Tenía pacientes de edad media unos 10 años mayor (62 vs 49 años), factor que no tiene relación independiente con la probabilidad de prendimiento pero sí ligeramente con los niveles de diferentes parámetros bioquímicos en pacientes quemados(4).
- Tenía una mayor proporción de pacientes diabéticos y con diversas formas de vasculopatía isquémica crónica, pero la mitad de pacientes fumadores.
- No tuvo ningún paciente con depresión, obesidad, fibrilación auricular, o enfermedades inmunitarias (Behçet, celiaquía, inmunosupresión por trasplante), estando estas comorbilidades presentes en algunos pacientes del grupo con protocolo.

Se consideraron los grupos comparables, dada la escasa repercusión probable para esta segunda fase del estudio.

Tras el primer mes postquirúrgico se produjeron los siguientes cambios bioquímicos:

- Los niveles séricos de proteínas de síntesis hepática (prealbúmina, albúmina, transferrina y proteínas totales) aumentaron de forma estadísticamente significativa. El aumento medio en prealbúmina al mes fue de 7,7 mg/dL, pese al estado hipermetabólico secundario a la quemadura, lo cual supone un aumento clínicamente relevante. Combinando este resultado con los resultados de la primera parte del estudio, se deriva que, en un paciente tipo, esperar un mes hasta la optimización nutricional para realizar la cirugía de autoinjertos aumentaría la probabilidad de prendimiento completo al primer mes postoperatorio en un 61,6%. En pacientes con un mal estado nutricional o con quemaduras graves, un aumento en la tasa de aprovechamiento de los autoinjertos (a través de un mayor prendimiento) es importante para aumentar la extensión de heridas que se resuelven en cada cirugía (la cantidad de piel sana que puede utilizarse para autoinjertos es limitada, debiendo esperar a la curación de algunas zonas donantes cuando no hay suficiente para cubrir todas las heridas que presenta el paciente), así como una reducción de la morbilidad. Todo ello apoya la optimización nutricional preoperatoria, incluso difiriendo la cirugía un par de semanas, para lograr una recuperación más precoz como se propone dentro del marco ERAS.
- El equilibrio férrico no pudo evaluarse adecuadamente debido a la falta de datos. Es positivo que el hierro sérico se mantuviera estable, pero sin la ferritina no se puede evaluar si dicho mantenimiento se produjo a expensas de los depósitos férricos en el cuerpo o como resultado de una suplementación exógena suficiente.
- El colesterol total, HDL y LDL aumentaron, especialmente el colesterol total (+136 mg/dL de media). Ello puede explicarse por la depleción de colesterol tras la quemadura (componente esencial de la membrana plasmática), que va recuperándose a medida que el paciente se recupera si la terapia nutricional es adecuada.
- Los niveles de triglicéridos, en cambio, se mantuvieron estables. Ello también es lógico porque, aunque son consumidos como combustible energético, el aporte a través de diversos fármacos (p.ej. propofol, usado

con frecuencia en perfusión continua para sedación) es alto, sumándose al de la dieta, y son reactantes de fase aguda (las reservas del cuerpo son liberadas a la sangre), con lo que en global sus niveles plasmáticos no suelen sufrir grandes cambios. Es positivo y adecuado que los valores se encuentren dentro del rango de normalidad, pues la hipertrigliceridemia es un dato anómalo que se debería investigar ya que se asocia con sepsis, administración de propofol y soluciones lipídicas, y sobrealimentación, pudiendo llevar en casos extremos a un hígado graso(61).

- La función renal se mantuvo estable y con valores en rango de la normalidad, resultado esperable en contexto de una buena fluidoterapia y nutrición del paciente quemado. Aunque se ha sugerido la creatinina sérica como marcador aproximado de masa muscular en presencia de filtrado glomerular normal en pacientes críticos(62), en pacientes quemados se recomienda más su uso para estimar el balance nitrogenado, junto con otros parámetros como la urea en orina(15).

El hecho de que no hubiera diferencias atribuibles al protocolo en la evolución de las diferentes variables bioquímicas estudiadas posiblemente se deba a que, pese a no estar estandarizada, la Unidad de Quemados ya tenía una estrategia nutricional. Casi todos los profesionales de la Unidad de Quemados son exclusivos de la Unidad, lo que lleva a un alto grado de especialización, facilitando un alto cumplimiento de las recomendaciones internacionales respecto al cuidado de los pacientes quemados. Es decir, la exclusividad de los profesionales facilita que, aunque la estrategia nutricional dependiera de la memoria y la comunicación verbal, se cumpliera en una alta proporción de los casos, previo a su introducción formal. La Comisión Acreditadora de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR), dependiente del Ministerio de Sanidad, durante el proceso acreditativo de la Unidad de Quemados en el año 2018, puso de manifiesto esta debilidad en la Unidad. En su informe final señaló que, aunque el funcionamiento práctico fuera correcto, era imperativo confeccionar Procedimientos Normalizados de Trabajo que convirtieran el conocimiento tácito en explícito, facilitando la transmisión de información y la evaluación del cumplimiento de los Procedimientos. Adicionalmente, pese a la

ausencia de literatura específica que demuestre la utilidad de aplicar protocolos ERAS en pacientes quemados, existen numerosas publicaciones que subrayan la necesidad de confeccionarlos y aplicarlos(3,6,15,24,61,63).

La escasa literatura disponible respecto a la aplicación de protocolos nutricionales se compone de dos estudios que evaluaron el grado de alcance de los requerimientos nutricionales con dos protocolos de nutrición en población pediátrica crítica y quemada, encontrando en ambos casos utilidad de los mismos para alcanzar los requerimientos de forma precoz(64,65). Esta evidencia, junto con la imperativa de la Comisión Acreditadora y las recomendaciones internacionales, impulsó el inicio de una estrategia global de Mejora Continua en la Unidad, dentro de la cual se redactó e implementó el procedimiento nutricional actual. Es probable que en los próximos años más Unidades de Quemados se encuentren en una situación similar, y, si publican sus resultados, se pueda dilucidar mejor la magnitud del efecto de la aplicación de estos protocolos.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta diversas limitaciones, incluyendo:

- Sesgos derivados de variables:
 - Las pruebas complementarias para confirmar el síndrome de inhalación sólo fueron realizadas en caso de sospecha clínica (pese a lo cual, dada la gravedad de dicho síndrome, no es razonable sospechar que pudo pasar desapercibido en ningún paciente).
 - El porcentaje de injerto prendido se valoró mediante el cálculo de superficie clínicamente prendida. Aunque los profesionales de la Unidad tienen amplia experiencia en la valoración del prendimiento de injertos, pues es una actividad que se produce con frecuencia diaria en la Unidad, tiene cierto componente de subjetividad (ojo clínico).

- Recientemente se está cuestionando el uso de proteínas de síntesis hepática como la prealbúmina y la albúmina como marcadores subrogados del estado nutricional del paciente, ligándose más estrechamente con el estado inflamatorio del paciente(66). Sin embargo, a día de hoy, hay escasas alternativas mejores para pacientes quemados, siendo extremadamente difícil la evaluación precisa de los requerimientos calóricos y proteicos(67). Aunque el estándar de oro actual para para la determinación de los requerimientos energéticos es la calorimetría indirecta(2), esta prueba no está (aún) disponible en muchos centros, pues requiere de aparataje especial de alto coste, especialmente para pacientes críticos. Ello hace que en la mayoría de centros especializados se utilicen ecuaciones (de Toronto para adultos, alternativa bien validada, o la de Schofield en niños) para calcular los requerimientos energéticos y el compendio de parámetros bioquímicos previamente mencionados (proteínas de síntesis hepática, marcadores inflamatorios, balance nitrogenado...) para dilucidar si se están alcanzando los requerimientos calculados en suficiente medida(2,6,15,61,67).
- Sesgo de selección: la participación de los pacientes fue voluntaria.
- Sesgo de atricción:
 - Se perdieron 156 pacientes por falta de analítica con parámetros nutricionales en T0.
 - 6 pacientes fallecieron antes de que pudieran valorarse los injertos en 5 curas, ni la evolución de parámetros nutricionales con los meses.
 - Cuando una quemadura fue intervenida varias veces, se analizaron los resultados tras la primera intervención únicamente.
 - En 13 pacientes no se registró el prendimiento en un mínimo de 3 curas por lo que no fueron incluidos para el análisis de la

correlación entre la prealbúmina y la probabilidad de prendimiento de injerto.

- Validez externa: las diferencias observadas en este estudio pueden no ser inmediatamente extrapolables a otros ámbitos, pues las co-intervenciones descritas en la metodología (p.ej. protocolo nutricional) pueden diferir, especialmente en caso de centros que no sean Unidades de Quemados acreditadas. Adicionalmente, diferentes laboratorios tienen diferentes rangos normales de prealbúmina y otros parámetros bioquímicos.

Aplicabilidad práctica

A nivel local, se espera aumentar la monitorización nutricional en el paciente quemado hospitalizado no crítico a través de determinaciones de prealbúmina semanalmente en el 100% de los pacientes. Ello ayudará a la toma de decisiones, como por ejemplo realizar cambios en el soporte nutricional o diferir una cirugía una o dos semanas hasta optimizar el estado nutricional del paciente. También se espera una mayor vigilancia del estado nutricional de los pacientes ambulatorios, pues se ha visto que muchos no se encuentran en un estado nutricional óptimo y también son susceptibles de beneficiarse de los protocolos ERAS(68). Estas medidas redundarán en una mejora de la calidad asistencial de la Unidad de Quemados del H.U.P. La Fe, que quedará manifiesta en la próxima auditoría evaluadora estatal de dicha Unidad, programada para 2028.

A nivel nacional e internacional, se espera que profesionales en otras Unidades de Quemados puedan beneficiarse de las lecciones aprendidas a través de la difusión de esta publicación, y, así, impactar a muchas más personas que han sufrido quemaduras. Para lograr una difusión máxima, se presentarán los resultados de forma breve en jornadas y/o congresos de importancia, como el Congreso de la Asociación Europea de Quemados en septiembre de este mismo año, y se publicará un resumen en inglés, en dos partes (dado el gran tamaño de esta publicación), en revistas de referencia para el cuidado de pacientes quemados. Estas medidas redundarán en la mejora de la calidad asistencial de pacientes quemados de forma transfronteriza.

CONCLUSIONES FINALES

Los niveles séricos de prealbúmina se asociaron de forma significativa a la probabilidad de prendimiento de autoinjertos de piel parcial en pacientes quemados, y a una reducción del tiempo en lograr la epitelización completa. Fueron un predictor independiente de prendimiento en la quinta cura (unos 25 días).

No se encontraron diferencias en el perfil nutricional de los pacientes asistidos en la Unidad de Quemados atribuibles a la implementación de un protocolo nutricional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg*. 2009 Oct;36(4):583–96.
2. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr*. 2013 Aug;32(4):497–502.
3. Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burn patients. *Med Intensiva*. 2018 Jul;42(5):306–16.
4. Moghazy AM, Adly OA, Abbas AH, Moati TA, Ali OS, Mohamed BA. Assessment of the relation between prealbumin serum level and healing of skin-grafted burn wounds. *Burns*. 2010 Jun;36(4):495–500.
5. 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 Feb;32(1):104–9.
6. ISBI Practice Guidelines Committee, Steering Subcommittee, Advisory Subcommittee. ISBI Practice Guidelines for Burn Care. *Burns*. 2016;42(5):953–1021.
7. ISBI Practice Guidelines Committee. ISBI Practice Guidelines for Burn Care, Part 2. *Burns*. 2018 Nov;44(7):1617–706.
8. Czapran A, Headdon W, Deane AM, Lange K, Chapman MJ, Heyland DK. International observational study of nutritional support in mechanically ventilated patients following burn injury. *Burns*. 2015 May;41(3):510–8.
9. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physician*. 2002 Apr 15;65(8):1575–8.
10. Jewell L, Guerrero R, Quesada AR, Chan LS, Garner WL. Rate of healing in skin-grafted burn wounds. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Aug;120(2):451–6.

11. Bhattacharya S. Principles and Practice of Burn Care. 1st ed. Ahmedabad, India: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2008. 623 p.
12. García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, Sánchez Sánchez SM, Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). [Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): critically-burned patient]. *Med Intensiva*. 2011 Nov;35 Suppl 1:63–7.
13. Auger C, Samadi O, Jeschke MG. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Oct;1863(10 Pt B):2633–44.
14. Porter C, Herndon DN, Børsheim E, Chao T, Reidy PT, Borack MS, et al. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severely burned adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Sep 1;307(5):E462-467.
15. Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns*. 2007 Feb;33(1):14–24.
16. Gore DC, Chinkes D, Sanford A, Hart DW, Wolf SE, Herndon DN. Influence of fever on the hypermetabolic response in burn-injured children. *Arch Surg*. 2003 Feb;138(2):169–74; discussion 174.
17. Trojan S, Limper U, Wappler F. [Target Temperature Control in Patients with Burns]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2021 May;56(5):356–65.
18. Kinter K, Alfaro R, Sutherland M, McKenney M, Elkbuli A. The Impact of Ambient Temperature Control Across Various Care Settings on Outcomes in Burn Patients: A Review Article. *Am Surg*. 2021 Dec;87(12):1859–66.

19. Diaz EC, Herndon DN, Porter C, Sidossis LS, Suman OE, Børsheim E. Effects of Pharmacological Interventions on Muscle Protein Synthesis and Breakdown in Recovery from Burns. *Burns*. 2015 Jun;41(4):649–57.
20. Przkora R, Herndon DN, Suman OE, Jeschke MG, Meyer WJ, Chinkes DL, et al. Beneficial Effects of Extended Growth Hormone Treatment After Hospital Discharge in Pediatric Burn Patients. *Ann Surg*. 2006 Jun;243(6):796–803.
21. Flores O, Stockton K, Roberts JA, Muller MJ, Paratz JD. The efficacy and safety of adrenergic blockade after burn injury: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Jan;80(1):146–55.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
23. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb;40(2):159–211.
24. Chourdakis M, Bouras E, Shields BA, Stoppe C, Rousseau AF, Heyland DK. Nutritional therapy among burn injured patients in the critical care setting: An international multicenter observational study on “best achievable” practices. *Clin Nutr*. 2020 Dec;39(12):3813–20.
25. Wasiak J, Cleland H, Jeffery R. Early versus delayed enteral nutrition support for burn injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD005489.
26. Chen Z, Wang S, Yu B, Li A. A comparison study between early enteral nutrition and parenteral nutrition in severe burn patients. *Burns*. 2007 Sep;33(6):708–12.

27. Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, Kraft R, Mlcak RP, Herndon DN. Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann Surg.* 2014 Apr;259(4):814–23.
28. Ranson MO, Coti-Bertrand P, Hohlfeld J, de Buys Roessingh A. [Nutritional therapy for burns in children]. *Arch Pediatr.* 2010 Jun;17(6):877–8.
29. Mendonça Machado N, Gragnani A, Masako Ferreira L. Burns, metabolism and nutritional requirements. *Nutr Hosp.* 2011 Aug;26(4):692–700.
30. 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 Jan 18;1:CD006122.
31. Tihista S, Echavarría E. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids derived from fish oil in major burn patients: A prospective randomized controlled pilot trial. *Clin Nutr.* 2018 Feb;37(1):107–12.
32. Alipoor E, Hosseinzadeh-Attar MJ, Salehi S, Dahmardehei M, Yaseri M, Emami MR, et al. Effect of Collagen Hydrolysate and Fish Oil on High-Sensitivity C-Reactive Protein and Glucose Homeostasis in Patients with severe Burn; a Randomized Clinical Trial. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e50.
33. Kurmis R, Greenwood J, Aromataris E. Trace Element Supplementation Following Severe Burn Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Burn Care Res.* 2016 Jun;37(3):143–59.
34. 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: a randomized, prospective study. *Arch Surg.* 2000 Mar;135(3):326–31.
35. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation after severe burn injury using high-dose ascorbic acid: a retrospective review. *J Burn Care Res.* 2011 Feb;32(1):110–7.

36. Garner KM, Zavala S, Pape KO, Walroth T, Reger M, Thomas W, et al. A multicenter study analyzing the association of vitamin D deficiency and replacement with infectious outcomes in patients with burn injuries. *Burns*. 2021 Nov 6;S0305-4179(21)00307-7.
37. 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 Dec;30(6):830–7.
38. 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 Mar;41(2):317–25.
39. Windle EM. Glutamine supplementation in critical illness: evidence, recommendations, and implications for clinical practice in burn care. *J Burn Care Res*. 2006 Dec;27(6):764–72.
40. Heyland DK, Wischmeyer P, Jeschke MG, Wibbenmeyer L, Turgeon AF, Stelfox HT, et al. A RandomizEd trial of ENtERal Glutamine to minimIZE thermal injury (The RE-ENERGIZE Trial): a clinical trial protocol. *Scars Burn Heal*. 2017 Dec 12;3:2059513117745241.
41. Mayes T, Gottschlich MM, James LE, Allgeier C, Weitz J, Kagan RJ. Clinical safety and efficacy of probiotic administration following burn injury. *J Burn Care Res*. 2015 Feb;36(1):92–9.
42. Hulsebos IF, Pham CH, Collier ZJ, Fang M, Vrouwe SQ, Sugiyama A, et al. Stimulant Abuse in Burn Patients Is Associated With an Increased Use of Hospital Resources. *J Burn Care Res*. 2020 Sep 23;41(5):921–5.
43. Pantet O, Stoecklin P, Vernay A, Berger MM. Impact of decreasing energy intakes in major burn patients: A 15-year retrospective cohort study. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):818–24.

44. Bagheri Miyab K, Alipoor E, Vaghardoost R, Saberi Isfeedvajani M, Yaseri M, Djafarian K, et al. The effect of a hydrolyzed collagen-based supplement on wound healing in patients with burn: A randomized double-blind pilot clinical trial. *Burns*. 2020 Feb;46(1):156–63.
45. Bargues L, Cottez-Gacia S, Jault P, Renard C, Vest P. [Clinical and biological monitoring of nutritional status in severe burns]. *Pathol Biol (Paris)*. 2009 Dec;57(7–8):524–9.
46. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*. 2001 Feb 24;322(7284):473–6.
47. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002 Jun;183(6):630–41.
48. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*. 2017 Mar;43(2):249–57.
49. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care*. 2010;14(5):R188.
50. Tsirona S, Katsaros F, Bargiota A, Polyzos SA, Arapoglou G, Koukoulis GN. Prevalence and determinants of type 2 diabetes mellitus in a Greek adult population. *Hormones (Athens)*. 2016 Mar;15(1):88–98.
51. de Mestral C, Stringhini S, Guessous I, Jornayvaz FR. Thirteen-year trends in the prevalence of diabetes in an urban region of Switzerland: a population-based study. *Diabet Med*. 2020 Aug;37(8):1374–8.
52. Palmu R, Suominen K, Vuola J, Isometsä E. Mental disorders among acute burn patients. *Burns*. 2010 Nov;36(7):1072–9.
53. Mahendraraj K, Durgan DM, Chamberlain RS. Acute mental disorders and short and long term morbidity in patients with third degree flame burn: A population-based outcome study of 96,451 patients from the Nationwide

- Inpatient Sample (NIS) database (2001-2011). *Burns*. 2016 Dec;42(8):1766–73.
54. Patterson DR, Finch CP, Wiechman SA, Bonsack R, Gibran N, Heimbach D. Premorbid mental health status of adult burn patients: comparison with a normative sample. *J Burn Care Rehabil*. 2003 Oct;24(5):347–50.
55. Janssen F, El Gewily S, Bardoutsos A. Smoking epidemic in Europe in the 21st century. *Tob Control*. 2021 Sep;30(5):523–9.
56. Instituto Nacional de Estadística, Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital. Encuesta Europea de Salud en España del año 2020 y de la Encuesta Nacional de Salud del año 2017 [Internet]. Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda). [cited 2022 Apr 14]. Available from:
https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
57. Palmu R, Partonen T, Suominen K, Vuola J, Isometsä E. Alcohol use and smoking in burn patients at the Helsinki Burn Center. *Burns*. 2018 Feb;44(1):158–67.
58. Filaj VH, Belba MK. Epidemiological trends of severe burns, 2009-2019: A study in the service of burns in Albania. *Burns*. 2021 Jun;47(4):930–43.
59. Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet*. 2016 Oct 1;388(10052):1427–36.
60. Kamolz LP, Kitzinger HB, Karle B, Frey M. The treatment of hand burns. *Burns*. 2009 May;35(3):327–37.
61. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):584–93.

62. Ferrie S, Tsang E. Monitoring Nutrition in Critical Illness: What Can We Use? *Nutr Clin Pract*. 2018 Feb;33(1):133–46.
63. Lagziel T, Ramos M, Klifto KM, Seal SM, Hultman CS, Asif M. Complications With Time-to-Ambulation Following Skin Grafting for Burn Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus*. 2021 Aug;13(8):e17214.
64. Spodaryk M, Pucha J. Nutritional interventions in severe burns in children - therapeutic results. *Ann Burns Fire Disasters*. 2007 Mar 31;20(1):25–8.
65. Tramonti N, Lema J, Araujo MB, Basílico H, Villasboas RM, Laborde S, et al. Results of the implementation of a nutritional support protocol for major burn pediatric patients hospitalized in the Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Aug 1;116(4):e515–21.
66. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract*. 2021 Feb;36(1):22–8.
67. Wise AK, Hromatka KA, Miller KR. Energy Expenditure and Protein Requirements Following Burn Injury. *Nutr Clin Pract*. 2019 Oct;34(5):673–80.
68. Lengelé L, Bruyère O, Fadeur M, Verbrugge AM, Martin F, Hans N, et al. Should We Worry About Nutrition Of Adults With Minor Burns? An Audit Of Their Intakes. *Ann Burns Fire Disasters*. 2021 Jun 30;34(2):163–9.

