

**Ensayo clínico
aleatorizado y
controlado sobre
la eficacia de la
suplementación
nutricional
hipercalórica e
hiperproteica
enriquecida con
vitamina C y zinc
en el tratamiento
de úlceras por
presión II-IV**

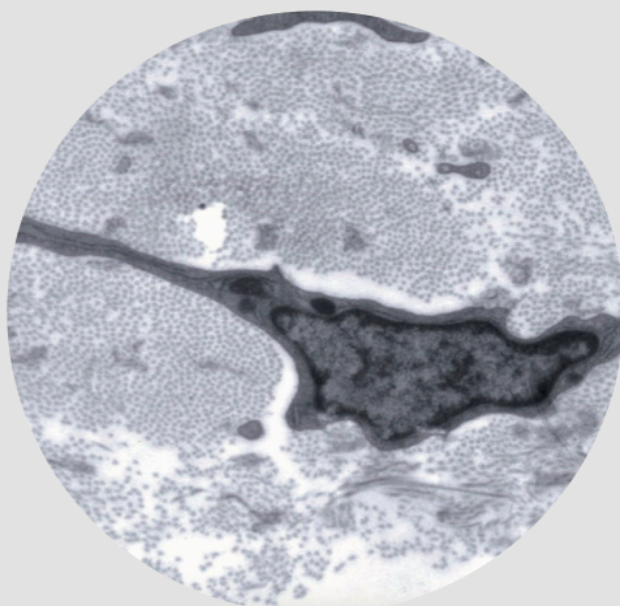
Tesis doctoral

Cristian Veses Donet

Doctorado de Biomedicina y Farmacia
Departamento de Farmacología
Universidad de Valencia

Directores: Francisco J. Morales Olivas
y Benjamín Sarrià Chust

València, 2017



fotografía: Dani Ribó



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

DOCTORADO EN BIOMEDICIA Y FARMACIA



Ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre la eficacia de la suplementación nutricional hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y zinc en la cicatrización de úlceras por presión II-IV

Memoria presentada por Cristian Veses Donet para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

València, mayo de 2017

TESIS DOCTORAL DIRIGIDA POR:

Dr. Benjamín Sarrià Chust
Dr. Francisco J. Morales Olivas

Esta tesis se acoge al Reglamento sobre depósito, evaluación y defensa de la Tesis Doctoral de la Universidad de Valencia aprobado por el Consejo de Gobierno de 28 de junio de 2016 y ha sido realizada al amparo del Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia regulado por el R.D. 1393/2007 con Mención hacia la Excelencia por el Ministerio de Educación (Resolución de 6 de octubre de 2011).

VNIVERSITAT VALÈNCIA

BENJAMÍN SARRIÀ CHUST, Profesor Titular del Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia.

FRANCISCO J. MORALES OLIVAS, Médico especialista en Farmacología Clínica y Doctor en Medicina y Cirugía.

CERTIFICAMOS:

Que el doctorando **Don Cristian Veses Donet** ha realizado los trabajos e investigaciones que han dado lugar a la memoria de Tesis Doctoral «**Ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre la eficacia de la suplementación nutricional hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y zinc en la cicatrización de úlceras por presión II-IV**» bajo nuestra dirección y que cuenta con nuestra aprobación para su exposición y defensa pública ante el tribunal correspondiente.

En València, mes de mayo de 2017

Fdo. Benjamín Sarrià Chust Fdo. Francisco J. Morales Olivas

*A Salva.
A mi fe en la profesión.*

*La raza humana necesita un desafío intelectual.
Debe ser aburrido ser Dios, y no tener nada que descubrir.*

Stephen Hawking

*Agradece a la llama su luz, pero no olvides el pie del candil que,
constante y paciente, la sostiene en la sombra.*

Rabindranath Tagore

En primer lugar, debo agradecer de manera muy sincera el apoyo recibido por parte de mis directores, a Benjamín y, especialmente a Paco.

Siempre han creído en la posibilidad de este proyecto, y en las mías, incluso cuando yo mismo no lo creía.

A Salva, porque sí.

Pilar fundamental, hombro de lamentos y asesor en los momentos de quiebra. Siempre está ahí, y en uno de los proyectos más importantes de mi trayectoria vital debía formar parte. Gracias por aceptar la tarea de monitorización del ensayo clínico, y por asumir sus implicaciones legales.

A mi hermana, por pagar con nuestro tiempo esta tesis. Te debo muchos momentos.

A mi tío, mi madre, mi abuela y mi «padre» por su sacrificio para ganar la lucha de clase.

A todos los colaboradores necesarios, y digo más, imprescindibles. Sin ellos, y sin su buen trabajo, esta empresa no hubiera sido posible. Gracias María Ventura, Ángela Puig

Agradecimiento

(Residencia Savia), Teresa Furió (Residencia Geriátrica Benicàssim), Jordi Rus, Andrea Gómez, Shaban Kilani, Asia Kilani (Residencia Azahar del Mediterráneo), Silvia Sorribes (Residencia Oasis), Aída Badenes (CAP Onda) y María Monreal (CAP Rafalafena).

A Elena, María y Eva. Os habéis volcado, y me he sentido arropado en los momentos donde el proyecto corría más peligro de fracasar. Formáis parte de mi éxito.

Y a los miembros de mi segunda familia, Jaime y Miguel por no dudar en colaborar cuando han tenido la ocasión.

Ah, y a Sheldon, mi gato, que ha sido uno de los grandes espectadores de la redacción de esta tesis, gracias por tus reconfortantes mimos.

Yo soy una de esas gentes que prefiere amar a que la amen. Pero uno tiene que dar las gracias porque la quieran.

Gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	XII
Glosario de abreviaturas y símbolos	XVI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	2
2. MARCO TEÓRICO DE LA ÚLCERA POR PRESIÓN	10
1. Definición y clasificación	10
2. Etiopatogenia y clasificación de las úlceras por presión	13
3. Dimensión epidemiológica del problema.....	33
4. Impacto económico del tratamiento de las UPP	36
5. Tratamiento nutricional	39
3. BIOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN DE LA HERIDA	51
1. Proceso fisiológico de reparación de las heridas.....	52
2. Proceso de reparación de las heridas crónicas	84
3. Íntima relación entre los nutrientes y la cicatrización	89
4. HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN	110
1. Monitorización de las úlceras por presión	110
2. Evaluación nutricional	114
5. SUPLEMENTOS NUTRICIONALES	131
1. Marco legal de los suplementos nutricionales	131
2. Composición de los suplementos nutricionales de interés para la cicatrización de úlceras por presión.....	135
6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	150
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	156
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	157
2. OBJETIVO PRINCIPAL	158
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	158
3. PACIENTES Y MÉTODO	160
1. INFORMACIÓN GENERAL	161
1. Tipo de solicitud	161
2. Título del ensayo	161
3. Descripción del producto a estudio.....	161
4. Datos del promotor e investigador principal.....	166
5. Datos del monitor.....	166
6. Datos de los investigadores colaboradores y centros participantes.....	167
2. TIPO Y DISEÑO	169

3. SELECCIÓN DE SUJETOS	170
1. Criterios de inclusión y exclusión	170
2. Criterios de retirada	174
3. Número de sujetos	175
4. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO	176
1. Dosis, posología y vía de administración.....	176
5. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA	178
1. Desarrollo del ensayo	178
2. Tratamiento de las muestras biológicas.....	180
3. Aleatorización.....	181
4. Monitorización del ensayo clínico	183
5. Variables principales	183
6. Otras variables en estudio.....	184
6. EVENTOS ADVERSOS.....	185
1. Definición	185
2. Descripción.....	185
3. Registro y notificación de los acontecimientos adversos.	186
7. ASPECTOS ÉTICOS	186
1. Consideraciones generales.....	186
2. Consentimiento informado (CI).....	188
3. Declaración de conflicto de intereses	190
8. ASPECTOS LEGALES.....	190
1. Condiciones de archivo de los datos	191
2. Confidencialidad.....	192
9. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	192
1. Responsabilidades de los participantes en el ensayo clínico	192
10. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA	194
1. Análisis descriptivo	194
2. Análisis inferencial.....	195
3. Análisis principal de eficacia.....	195
3. RESULTADOS.....	197
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	198
2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS	213
3. MEDIDAS DE ASOCIACIÓN	217
4. ANÁLISIS FACTORIAL	222
5. DISCUSIÓN	229
1. CÁLCULO DEL TAMAÑO Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	232
2. ESTADO NUTRICIONAL.....	233
3. SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL	237
6. CONCLUSIONES.....	252

7. BIBLIOGRAFÍA	256
8. ANEXOS	268
Anexo I – Autorización del Comité Ético de	269
Investigación Clínica (CEIC)	269
Anexo II – Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).....	271
Anexo III – Hoja de información al paciente (HIP).....	276
Anexo IV – Consentimiento informado (CI)	280
Anexo V – Escala Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH)	281
Anexo VI – Escala Mini Nutritional Assessment (MNA).....	282
Anexo VII – Declaración de Helsinki	283

Índice

Glosario de abreviaturas y símbolos

AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Ang: angiopoyetinas

ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

ATP: adenosín trifosfato

BPC: buenas prácticas clínicas

CCVUQ-e: Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire

CE: Comisión Europea

CEIC: comité ético de investigación clínica

CI: consentimiento informado

CRD: cuaderno de recogida de datos

CDR: Cantidad Diaria Recomendada (España)

CT: control

Cu: cobre

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DM: diabetes mellitus

EAP: equipo de atención primaria

ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado

EDTA-K3:

EGF: factor de crecimiento endotelial vascular

Fe: hierro

FEA: facultativo especialista de área

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

g: gramo

G: grasas

GPC: guía de práctica clínica

Hb: hemoglobina

HC: hidratos de carbono

Hct: hematocrito

HIP: hoja de información al paciente

HUGCS: Hospital Universitario General de Castellón

IFN- γ : interferón-gamma

IGF: factor de crecimiento insulínico
IL: interleucina
IMC: Índice de masa corporal
IST: Índice de saturación de la transferrina
Kcal: kilocalorías
Kj: kilojulios
MCT: Triglicéridos cadena media
mg: miligramo
ml: mililitro
MMP: metaloproteinasa/metaloproteasa
MNA: Mini Nutritional Assessment
NAD⁺: nicotinamida adenina nucleótido
NK: natural killer
NO: óxido nítrico
P: proteínas
PaO₂: presión parcial de oxígeno
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas
PG: prostaglandina
PPPIA: Pan Pacific Pressure Injury Alliance
PSST: Pressure Sore Status
PUFAs: Poly- Unsaturated Fatty Acids (ácidos grasos poliinsaturados)
PUSH: Pressure Ulcer Scale for Healing
RD: Real Decreto
RDA: Recommended Daily Allowances (UE).
Recommended Dietary Allowance (EUA)
S1p: esfingosina-1-fosfato
SD: desviación típica
SILAUHE : Sociedad Iberolatinoamericana de Úlceras y Heridas
SNO: suplemento nutricional oral
TGF- α : factor de crecimiento transformante α
TGF- β : factor de crecimiento transformante β
TNF- α : factor de necrosis tumoral
TT: tratamiento
UE: Unión Europea
UL: nivel máximo de ingesta tolerable
UPP: úlcera por presión
VEGF: factor de crecimiento vascular-endotelial
WHS: Wound Healing Scale

Zn: zinc/cinc

ng: nanogramo

μg: microgramo

ω-3: ácidos grasos omega-3

Glosario de abreviaturas y símbolos

Introducción

1



*Que la comida sea
tu alimento y el alimento
tu medicina.*

Hipócrates de Cos

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

La historia de las heridas y los vendajes es tan antigua como la historia de la humanidad. Según los restos encontrados en el valle de Dussel (Alemania), el hombre de Neandertal, 60.000 años a.C., ya usó remedios elaborados a base de hierbas para tratar las quemaduras (1).

La primera fuente documental que consta sobre el tratamiento de las heridas es la propia Biblia, que otorga a Moisés, tras su vuelta a Egipto para liberar a Israel, el causante de propiciar la sexta plaga que consistió en las úlceras que padecieron todos los egipcios (Éxodo, 9:8-12). Según se relata en la Biblia *«Ni los magos pudieron permanecer delante de Moisés a causa de las erupciones; pues tenían las mismas erupciones que todos los egipcios»* (9:11) (2).

Las heridas han sido causa de sufrimiento a lo largo de la historia, en múltiples ocasiones han sido la consecuencia de batallas y luchas, y en otras ocasiones, han sido consecuencias de otro tipo de padecimientos. Su tratamiento ya inquietaba en el viejo mundo, y de ello tenemos un testimonio reflejado en el *Papiro de Edwin Smith* (3). Este importante documento data del 1600 a.C. pero se cree que es copia de un papiro mucho más antiguo, quizás del 3000 a.C., el cual podría corresponder al *«Libro Secreto del Médico»*. Éste escrito pertenece a la época egipcia, de ella, algunos autores afirman que el antiguo Egipto

fue la cuna del pensamiento analítico médico y la estructura y contenido del *Papiro de Edwin Smith* nos lleva a pensar esto mismo, ya que en él no hay ninguna alusión mística o religiosa y se puede catalogar como una obra científica y objetiva. La obra consta de 48 casos que analiza de manera sistemática en sentido céfalo-caudal con los mismos apartados para todos ellos, a saber: *Título* que identifica la ubicación y órganos afectados; *Examen* basado en el relato del paciente y en la palpación, inspección y auscultación, y en algunos casos el olor de las heridas; *Diagnóstico* que consiste en la decisión de si la lesión se tratará o no; Y *tratamiento* que aporta una solución objetiva y no mágica (3).

Merece especial mención, por su relación con esta Tesis, el caso seis de este papiro que lleva por título «Instrucciones relativas a una herida a su cabeza, la cual penetra hasta el hueso y deja expuesto al cerebro contenido en su cráneo» dando como tratamiento las siguientes instrucciones «tú deberás untar la herida con grasa. Tú no deberás vendarla; tú no aplicarás dos cintas adhesivas: hasta que tú sepas que él ha alcanzado el punto decisivo» (3).

En el papiro de Ebers, los egipcios ya utilizaban métodos para el manejo de heridas, con el uso de mezclas de sustancias como la mirra, la goma, el aceite caliente y las resinas de árboles, en forma de emplastos; además, los egipcios fueron los primeros en mencionar los principios básicos del manejo de las heridas: lavar, cubrir e inmovilizar (1).

Introducción

Posteriormente, en la antigua Grecia, Hipócrates fue el primero en usar vendajes compresivos para el manejo de úlceras venosas, con sustancias similares a las que usaban los egipcios, y recalcó la importancia de las guerras como parte del aprendizaje para los cirujanos y, especialmente, para el manejo de heridas traumáticas (1).

Con el advenimiento del uso de la pólvora en las guerras, los médicos se vieron enfrentados a un nuevo tipo de heridas. Ambroise Paré, padre de la cirugía, fue el primero en tratar las heridas por armas de fuego con vendajes limpios y cambios frecuentes de ellos, desvirtuando el uso de aceite caliente o hierros candentes para cauterizar dichas lesiones (1).

A finales de la Edad Media las llagas ya suponían una de las principales causas de ingreso en los hospitales de la época. Debido a la envergadura del problema, se podían vivir momentos insostenibles desde el punto de vista del consumo de recursos. En el libro «Historias de la Historia» el autor nos relata como se vivió una situación así a través del administrador del hospital de Bari, y dirigiéndose a los enfermos afectados por las «llagas» les dijo:

«Las llagas sólo se pueden curar con un ungüento de grasa humana; es necesario, pues, que sorteen aquel que deberá ser cocido en agua hirviendo para servir de remedio a los demás» (2).

Así, a lo largo de la historia, personajes ilustres han padecido lo que se ha denominado como «llaga». Entre la Corte Real, Doña Juana I de España, Carlos I de España y V de Alemania y Felipe II de Castilla.

Estos tres monarcas sucesivos fallecieron por estas lesiones. De la muerte de Juana sabemos que «En los últimos años, a la enfermedad mental se unía la física, teniendo grandes dificultades para caminar. Murió con el cuerpo cubierto de llagas al negarse a ser aseada y cambiada de ropa» (2).

La suerte de Carlos I no fue distinta. Con una reducida movilidad y sin poder apenas caminar, se veía obligado a pasar largas horas sentado en una silla articulada de hierro y madera. Su situación fue empeorando hasta su muerte y que hemos conocido por el relato confeccionado por la pluma del médico que lo asistía, el doctor Matisio, para su hijo Felipe II:

«En agosto presentósele al emperador una llaga en el dedo meñique izquierdo y gran picazón en las piernas. Para divertir el humor se purgaba con frecuencia. Atacado de fiebres tercianas, fueron éstas arreciando de día en día, no teniendo más recursos contra ellas que purgas, agua de cebada y la esperanza en Dios de que desaparecería la fiebre si le placía al Altísimo, quien no debió sentirse inclinado a salvar la vida al agosto enfermo y falleció éste flaco, extenuado, delirante, con diarrea, llagas, intranquilidad, temor y alta fiebre. Todo lo cual

disminuyó merced a una sangría para dar entrada a la agonía y a la muerte» (2).

El relato del sufrimiento que acabó con la muerte de Felipe II ha llegado a nuestros días por la narración del licenciado Fray Antonio Cervera de la Torre en el libro titulado *Testimonio auténtico y verdadero de las cosas notables que pasaron en la dichosa muerte del Rey N.S. Don Felipe II*, cuyo fragmento encontramos a continuación:

«Apareció un apostema en la rodilla y muslo derecho, haciendo naturaleza un mal absceso a aquella parte, que con ningunos remedios pudo resolverse; fue necesario abrísela y salió gran cantidad de materia y la naturaleza hizo otras dos bocas. Al estar tan flaco, no tenía sino los pellejos y los huesos y cuatro llagas fistulosas en el dedo índice de la mano derecha, tres en el medio de la misma mano, una en el dedo pulgar del pie derecho. Y de todas éstas y tan grandes y peligrosas enfermedades, vino a morir Su Majestad, como declararon y dispusieron sus médicos» (2).

Como vemos, a lo largo de la historia no ha importado la clase social ni la posición para librarse de padecer una herida crónica. El caso del genio Ludwig van Beethoven también resulta dramático, a día de hoy conocemos que murió «postrado como estaba, con el torso cubierto de úlceras de decúbito. Torturado día y noche por los gusanos que infestaban su lecho de paja empapado por el líquido ascítico que drenaba de su abdomen.

En un intento por mejorar su situación, los médicos aconsejaron un baño de vapor con hojas de abedul» (2).

El empirismo en el tratamiento de las lesiones llevó a nuestros antepasados a probar suerte con la miel. Descubierta como remedio, desde hace mucho tiempo se conocen, entre otras, sus propiedades antisépticas, dietéticas, edulcorantes, tonificantes, calmantes, laxantes y diuréticas. La miel posee un gran poder antibiótico y emoliente, por lo que ha sido utilizada desde siempre en el tratamiento de heridas, quemaduras, úlceras, etc., debido a su contenido en una sustancia de efecto antimicrobiano denominada inhibina. En los papiros de Ebers y Smith, que datan de antes del año 1500 a. C. ya se aconsejaba tratar con miel las heridas. Hipócrates, en su obra «Consideraciones sobre el tratamiento de las heridas», recomienda curarlas con miel. Avicena, en su libro «El Canon de la medicina», escribe sobre la eficacia de la miel en el tratamiento de las úlceras profundas infectadas. Plinio el Viejo (28-70, d. C) considera que la mezcla de miel con aceite de hígado de bacalao es el mejor remedio para tratar las heridas. (2).

En el caso que nos ocupa, determinar la relación, favorable o no, entre la nutrición y la cicatrización Maklebust y Siegreen (4) enunciaron en el año 2000 que «el rol de la nutrición en la prevención y el tratamiento de las úlceras es muy bien aceptada teórica y clínicamente, pero los datos procedentes de la

investigación son, hasta ahora, incompletos y en algunos casos controvertidos».

Aunque la investigación disponible sea limitada, existe un consenso general que indica que la nutrición es un aspecto importante en el manejo de las úlceras, tanto para la prevención como para el tratamiento. Se ha encontrado una clara relación entre la malnutrición calórico-proteica y el desarrollo de una úlcera por presión.

En el caso de las intervenciones nutricionales, ya sea con la dieta o con algún nutriente específico, para prevenir y/o tratar las heridas, los estudios son escasos. Muchos de ellos parecen apuntar el beneficio de algunos nutrientes o intervenciones nutricionales, la mayoría de los estudios tienen limitaciones metodológicas. No obstante, en los últimos años han aparecido estudios que nos ofrecen pruebas a favor de los aportes aumentados de calorías y proteínas, incluso algún nutriente específico como la arginina, vitaminas y minerales (4).

La evaluación del estado nutricional y el tratamiento desde una perspectiva más holística que comprenda el estado nutricional para mejorar el proceso de cicatrización ha sido la gran olvidada. A la vista de lo enunciado, dada la relación que puede existir entre estado nutricional y proceso de cicatrización de las úlceras, se debería evaluar el estado nutricional de las personas que padecen úlceras y establecer un plan nutricional que incluya una dieta rica en calorías, proteínas y/o arginina,

vitaminas con efecto antioxidante (grupos B, A, C y E), minerales (selenio y zinc) y alanina (ALA) (4).

2. MARCO TEÓRICO DE LA ÚLCERA POR PRESIÓN

1. Definición y clasificación

Las úlceras por presión están descritas desde la cultura egipcia (2000 a.C.) y como es comprensible la nomenclatura para referirnos a las lesiones objeto de estudio ha seguido una evolución que ha ido en paralelo al entendimiento de sus causas y origen. En escritos anteriores se pueden encontrar términos como «llagas», «escaras» o «úlceras por decúbito» hasta llegar al más extendido y usado «úlceras por presión» cuya primera definición fue propuesta por John Shea en 1975, él precisó que eran «cualquier lesión provocada por una presión ininterrumpida que ocasiona lesión del tejido subyacente» (5,6).

Esta definición reduce de manera categórica el mecanismo y limita las estrategias de tratamiento y prevención si nos ceñimos al significado que aporta. Por ese motivo, junto a una nueva clasificación, en el 2009 el *National Pressure Ulcer Advisory Panel*¹ (NPUAP) y el *European Pressure Ulcer Advisory*²

¹ **NPUAP**: el Panel Consultivo Nacional para las Úlceras por Presión es el grupo consultivo para EE.UU. autorizado y con presupuesto público para llevar a cabo políticas en educación e investigación para mejorar la seguridad y los resultados en prevención y tratamiento de pacientes con lesiones por presión. Disponible en www.npuap.org.

² **EPUAP**: el Panel Consultivo Europeo para las Úlceras por Presión es una Sociedad Científica de ámbito europeo formada en su mayoría por enfermeras/os que tiene por misión proveer alivio a las personas que sufren de úlceras por presión o que corren riesgo de ellas, a través de la investigación y la educación del público e influyendo en la política de las

Panel (EPUAP) publicaron una guía de consulta, fruto de numerosas revisiones, donde se aporta una definición más inclusiva que admite más de un mecanismo de lesión, su tenor literal dice: «una úlcera por presión es una lesión localizada en la piel y/o en el tejido subyacente, por lo general sobre una prominencia ósea, como resultado de una presión, o presión en combinación con cizallamiento. También se asocian con las úlceras por presión un número de factores contribuyentes u otros factores confundidores; la importancia de estos factores todavía no se ha dilucidado» (6-9).

Como se ha comentado, la clasificación simboliza el momento en el que se encuentra el conocimiento científico, especialmente el modelo teórico que respalda las acciones terapéuticas. De esta nueva definición se deducen dos etiologías para la formación de las lesiones, las fuerzas de presión solas, o combinadas con fuerzas de cizalla (5). Aunque el debate ha continuado en los últimos años, en la actualidad sigue presente y en plena construcción un nuevo modelo teórico para explicar el proceso de desarrollo de las úlceras por presión. En este nuevo paradigma, las úlceras se relacionan con un concepto nuevo creado por autores españoles (10) y publicado a nivel internacional en la revista *Journal of Nursing Scholarship*³ (JNS) en 2014. Fruto del debate y la propuesta de mapa conceptual

úlceras por presión en todos los países europeos hacia una atención adecuada y centrada en el paciente. Disponible en www.epuap.org.

³ **JNS**: es la publicación oficial de la Sociedad de Honor de Enfermería (*Honor Society of Nursing Sigma Theta Tau International*) sita en EE.UU. con un factor de impacto de 2.128. Disponible en www.nursingsociety.org.

que formularon García-Fernández *et al.* (10) describen siete nuevas categorías de lesiones crónicas que siempre aparecen en pacientes con algún tipo de dependencia, como un hecho aislado de la edad o estado físico del individuo.

La pregunta que se intenta responder es por qué las UPP las padecen algunos pacientes y otros no, y por qué se manifiestan en formas diferentes (lesión de tejidos profundos *versus* UPP con solución de continuidad de la piel –úlceras abiertas de categoría II, III ó IV–). En base a las dimensiones de riesgo, se han descrito siete tipos de lesiones crónicas: lesiones por presión, lesiones por humedad, lesiones por roce o fricción, presión combinada con humedad, presión-fricción, humedad-fricción y lesiones multifactoriales (10). Por tanto, y bajo este nuevo paradigma, las clásicas úlceras por presión en las que también participan fuerza de cizallamiento estarían incluidas en ese primer grupo denominado «lesiones por presión».

Tanto las úlceras por presión como las heridas crónicas en general requieren para su cicatrización de períodos muy prolongados de tiempo para cicatrizar por segunda intención, en un complejo proceso que elimina y reemplaza el tejido dañado. Se considera que una herida se cronifica cuando no ha culminado el proceso de cierre de la misma en un período de 6 semanas (8).

Las heridas crónicas están siempre colonizadas o contaminadas por gérmenes, por lo que un adecuado manejo de la carga

bacteriana influirá en una mejor evolución de la cicatrización y evitará la infección local. Las heridas crónicas se diferencian de las heridas agudas (quirúrgicas, traumáticas...) porque éstas últimas cicatrizan por primera intención, mediante la superposición de planos, en un período comprendido entre los 7 y los 14 días. Y aunque algunas heridas agudas pueden cronificarse, es el caso de complicaciones como la dehiscencia de suturas, heridas que fistulizan o bien heridas con evolución tórpida, los mecanismos que las han ocasionado son distintos a las heridas crónicas (HC) e influyen sobre ellas los mismos factores de riesgo (8).

Sea como fuere, la presente tesis tiene por objeto aislar la importancia de la suplementación de macronutrientes y de ciertos micronutrientes, por lo que entiende el autor su deficiencia es una característica común a todas las heridas crónicas y en especial a las conocidas hasta ahora como úlceras por presión. El estado nutricional, tanto por exceso como por defecto tiene una gran influencia en el proceso fisiológico de la cicatrización. Éste proceso que también está condicionado por los factores de riesgo que comparten todas las úlceras por presión, pueden llegar a afectar el substrato biológico cuando dejan de ser situaciones potenciales.

2. Etiopatogenia y clasificación de las úlceras por presión

La frecuencia e intensidad de las UPP dependen, en gran

medida, de la magnitud, duración y dirección de las fuerzas de presión, además de otros factores relacionados con la persona y el ambiente o microclima. El mecanismo de producción de las UPP se basa en la deficiente irrigación sanguínea de la zona por una fuerza externa en sentido perpendicular, la presión, que oblitera los vasos. Aunque también puede intervenir otro tipo de fuerza en sentido paralelo al individuo sobre un plano duro o de forma tangencial, el cizallamiento, que provoca presión y desgarro interno en la piel y tejidos blandos subyacentes, sobretodo en prominencias óseas. Además, la fricción de deslizamiento puede contribuir a que el cizallamiento sea más intenso (5,9).

En 1930, el fisiólogo Landis determinó en voluntarios sanos la presión capilar normal que oscila entre 16 mmHg en el espacio venoso capilar y 32 mmHg en el espacio arterial capilar. El hecho de que las presiones fueran determinadas en pacientes sanos nos debe hacer pensar que posiblemente se alejen de la práctica clínica teniendo en cuenta las características de nuestros pacientes. De tal manera, se supone que si se ejercen presiones superiores a éstas en un área limitada y durante un tiempo prolongado, se origina un proceso de isquemia que si se prolonga en el tiempo ocasionará muerte celular por hipoxia hipoxémica (8). A efectos prácticos, y aplicado a la formación de las UPP, si la presión directa que se ejerce de forma perpendicular entre los planos establecidos por la piel, las prominencias óseas y la superficie sobre la que se apoyan, es

mayor a 20 mmHg (valor máximo de referencia) se estará provocando isquemia e hipoxia en los tejidos que impide la llegada de oxígeno y nutrientes (5,6,9). De esa manera, se produce respiración anaerobia que degenera los tejidos liberando aminas vasoactivas (5).

La respuesta orgánica para compensar esta situación es una vasodilatación o hiperemia reactiva (aspecto enrojecido) que conduce a una acumulación de catabolitos tóxicos en el tejido y a la aparición de edema e infiltración celular (5,8). En este punto, hay autores que sugieren que esto constituye un tercer elemento lesivo a causa de la acción de las interleuquinas (IL-1a, IL-1Ra e IL-8) segregadas por los radicales libres en la reperfusión, y formados en el periodo de hiperemia reactiva tras la anoxia celular (5).

Además, la progresiva hipoxia produce una muerte irreversible de las células de la piel con formación de necrosis. En 1990 Kosiak demostró que el resultado de las variables tiempo y presión es por una relación inversamente proporcional entre ambas, es decir, niveles relativamente bajos de presión mantenidos durante un tiempo prolongado, pueden ocasionar daño en los tejidos y también demostró que una presión externa de 70 mmHg mantenida durante dos horas podía ocluir el flujo sanguíneo produciendo hipoxia (5,6,8).

- **Factores etiológicos:**

La presión continuada de las partes blandas causa isquemia de la membrana vascular y consecuentemente vasodilatación de la zona, eritema, extravasación de líquidos e infiltración celular. Si este proceso no cesa, se produce isquemia local, trombosis venosa y alteraciones degenerativas, lo que origina necrosis y ulceración de la piel. Se puede determinar que la formación de UPP se ve influida por tres tipos de fuerzas:

Presión: es una fuerza que actúa perpendicular a la piel ejercida por la propia fuerza de la gravedad del cuerpo, provocando un oclusión de los vasos tisular entre dos planos, uno perteneciente al paciente y otro externo a él (sillón, cama, sondas, etc.) (8).

Cizallamiento: cuando actúa esta fuerza, se combinan los efectos de presión y fricción. El desgarrar o destrucción de los tejidos subcutáneos es debido a una fuerza de deslizamiento originada generalmente por el arrastre del cuerpo sobre la cama del paciente, bien cuando involuntariamente el paciente se desliza hacia los pies de la cama por tener sobreelevado el cabezal o viceversa, cuando a éste lo intentamos subir hacia el cabezal, es cuando los tejidos son desprendidos de la fascia muscular (8).

- **Factores de riesgo:**

En general, no existe un único factor que pueda explicar el

riesgo de úlcera por presión, sino una compleja interacción de factores que aumentan la probabilidad de desarrollo de una úlcera de presión. A partir de una revisión sistemática que incluye un total de 34.449 pacientes, excluida la población pediátrica, de distintos contextos (EE.UU, Canadá, Japón, España, Francia, UK, Alemania, Suecia, Bélgica, Suiza, Países Bajos, Brasil, Singapur e Indonesia), se observó que los factores de riesgo que aparecen como predictores independientes para el desarrollo de las UPP son el patrón movilidad/actividad y grado de perfusión (en el que se incluye la diabetes). Además, el estado de la piel se determinó como una variable de riesgo importante para la categoría I. También se observó la importancia de otros factores como el grado de humedad de la piel, la edad y el estado nutricional (11).

El *American College of Physicians*⁴ (ACP) publicó una guía en 2015 (12) sobre evaluación de riesgos y prevención de UPP que incluye recomendaciones claras y directas en base a los factores de riesgo identificados, entre los que se incluyen los la edad avanzada; etnia negra o hispana; menor peso corporal, deterioro cognitivo, impedimentos físicos; y otras afecciones comórbidas que afectan la integridad y curación de tejidos blandos, tales como incontinencia urinaria o fecal, diabetes,

⁴ **ACP:** *American College of Physicians* (Colegio Americano de Médicos) es una organización de EE.UU de ámbito nacional que formada por médicos internistas. La ACP es la mayor organización de especialidades médicas del estado.

edema, microcirculación alterada, hipoalbuminemia y desnutrición (12).

Hasta la fecha múltiples estudios identifican gran diversidad de factores de riesgo concretos (11), aunque haremos mayor hincapié en aquellos relacionados con el ensayo clínico que constituye el objeto de esta tesis.

Movilidad/actividad (situación de dependencia):

Este patrón funcional hace referencia a la situación de dependencia y el nivel de actividad/autonomía. En el 80,5% de los estudios incluidos en la revisión sistemática citada anteriormente (11) tuvo un resultado estadísticamente significativo, y en todos ellos hubo una relación directa entre reducción de la actividad y aumento del riesgo para desarrollar UPP. Este factor es importante porque la inmovilidad puede generar la anoxia tisular descrita en la etiología, y una movilidad óptima puede aliviar la acción de las fuerzas mecánicas que actúan sobre la superficie corporal (13).

Estado de la piel/úlceras por presión:

En el 75% de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Coleman (11) las variables relacionadas con el estado de la úlcera se identificó como un factor predictivo independiente para el desarrollo de la úlcera por presión. Así, como una fuerte asociación entre las UPP de categoría I y su conversión a categoría II o siguientes. En todas las investigaciones se sugiere

que la presencia de una UPP de categoría I aumenta entre 2 a 3 veces la probabilidad de que se transforme en UPP categoría II (11) (es decir, será de 2 a 3 veces más probable padecer una UPP de categoría I que pase a categoría II, que una de categoría II directamente).

Perfusión tisular:

Esta variable puede verse afectada por la existencia de: diabetes, enfermedad vascular, tabaquismo y edema. El 70,4% de los estudios que incluyó alguna de estas situaciones (11) para discriminar su papel como factor de riesgo, sugirió que era determinante para afectar la perfusión tisular, y en especial, la diabetes se aisló como un factor que aumenta la probabilidad para desarrollarlas.

Hematimetría y bioquímica:

Coleman (11) también recoge en su revisión estudios que analizan ítems como proteínas totales, albúmina, linfocitos y hemoglobina (Hb), en estas determinaciones se encontró una asociación entre valores de linfopenia y de hemoglobina (Hb) compatibles con un diagnóstico de anemia, y desarrollo de UPP.

Humedad:

Las variables relacionadas con la humedad fueron la incontinencia urinaria, incontinencia fecal, incontinencia total y uso de sonda urinaria. El 48% de los estudios que las

consideraron resultaron estadísticamente significativas. Por ello, hay evidencias que aluden a la incontinencia total como factor en el desarrollo de úlceras por presión (11). En este caso las lesiones serían muy probablemente lesiones por humedad, y no propiamente úlceras de presión siguiendo el nuevo paradigma.

Temperatura corporal:

Hay algunas pruebas que sugieren que el aumento de la temperatura corporal puede ser un importante predictor para el desarrollo de la úlcera por presión, pero son necesarias más investigaciones para confirmarlo (11).

Estado nutricional:

Como se ha comentado en más de una ocasión a lo largo del presente trabajo, las evidencias acerca del papel de la nutrición no permiten aseverar su papel con una alta evidencia. Para discriminar su influencia y aportar evidencias que apoyen el consenso sobre la importancia en la prevención y el tratamiento, en la revisión, Coleman (11) estudió distintas variables relacionadas, tales como, consumo de alimentos, peso, IMC y perímetro braquial. En el 38,2% de los 34 estudios incluidos se asoció de manera importante la nutrición en el desarrollo de las UPP (11). El análisis debe realizarse en los dos sentidos, tan perjudicial será la malnutrición por defecto como por exceso (hiperglucemia en diabéticos, obesidad...), y es

necesario considerar la deshidratación, alteraciones energético-proteicas, déficits específicos de micronutrientes (vitaminas y minerales) (13). En este punto, las limitaciones metodológicas no permiten conocer si estas circunstancias son factor etiológico, de riesgo o coadyuvante. Sin embargo, las variables, indirectas, más consistentemente se relacionaron con la ingesta de alimentos y el peso (11).

Edad avanzada:

Treinta y dos estudios de los incluidos por Coleman (11) evaluaron la edad como una variable en su análisis, y en la mayoría, la edad avanzada apareció como un importante predictor del desarrollo de úlceras por presión. En concreto, son los sujetos de edad inferior a seis meses y superior a los setenta años los que mayor riesgo presentan a la hora de desarrollar UPP, siendo más frecuentes en éste último grupo (13). La explicación la podemos encontrar en los cambios que sufre la piel debido al proceso de senectud. En esta etapa, la piel pierde elasticidad y es de mayor fragilidad debido a la pérdida de hidratación. También se vuelve más permeable, lo que provoca dos hechos, con aumento de la permeabilidad el tejido aumenta de tamaño por el edema al penetrar la humedad lo que aumenta la superficie de fricción, y a su vez, también hay pérdida de líquido. Todo esto repercute en el flujo sanguíneo y en el aporte de nutrientes (13).

Además de los cambios tróficos y funcionales de la piel, durante

la vejez median otro tipo de cambios que también repercuten de manera indirecta en la formación de heridas crónicas consecuencia de una malnutrición. Debido a problemas con la dentición y la boca, el anciano puede dejar de comer alimentos cárnicos, con un alto contenido en proteínas, porque la masticación es más dificultosa. Puede ocurrir que la ingesta sea correcta pero debido a una malabsorción por ralentización del tracto digestivo no se asimilen proteínas, vitaminas y/o minerales. Las habilidades para el cocinado y corte de los alimentos puede limitarse por causas físicas y muy prevalentes en mayores, tales como la artritis. Esta razón puede modificar el hábito buscando la comodidad en alimentos preparados y abandonando las frutas y las verduras frescas, lo que puede ocasionar problemas de malnutrición por exceso. En cambio, puede sufrir con más facilidad malnutrición por defecto por factores psicosociales y socioeconómicos en aquellas personas que viven solas. En el primer caso la soledad les puede acarrear depresiones y con ella una pérdida del interés por comer, y en el segundo, por merma del nivel adquisitivo, la variedad de los alimentos se limita y en casos más graves el repago de las prescripciones farmacéuticas puede obligar a la indecente elección entre fármacos o comida. Por último, el apetito también puede afectarse por efectos indeseados de algunos medicamentos que modifican la percepción del gusto (*verbi gratia* inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina – IECA–, o los antagonistas de los receptores de angiotensina II – ARA II–) (14).

Etnia:

La cicatrización en las personas negras se ha asociado clásicamente con mayor probabilidad en la formación de queloides. Tras la revisión efectuada (11), los resultados fueron contradictorios ya que en un estudio la etnia blanca se asoció con mayor riesgo y en la otra fue la negra. En otros tres estudios, no se reportó como una variable significativa para la formación de UPP y en general hay poca evidencia relacionada con la relación entre la etnia y el desarrollo de úlceras por presión (12).

Género:

En general hay poca pruebas que sugieren el género como factor de riesgo en el desarrollo de úlceras por presión, de hecho, los estudios con baja calidad relacionan a los varones con un mayor riesgo. Por el contrario, en los de alta-moderada calidad no se determinó como factor significativo (11).

Percepción sensorial:

Esta variable se ha reportado como un factor estadísticamente significativo (11). Los múltiples factores de riesgo que han sido identificados por los investigadores se clasifican convencionalmente como intrínsecos y extrínsecos. Los intrínsecos se refieren a las características físicas y psicológicas del individuo y pueden afectar a los mecanismos de respuesta o explicar las alteraciones en los componentes estructurales o la perfusión tisular (10). Por otra parte, los factores extrínsecos

Introducción

están relacionados con situaciones o sustancias a las que están expuestas las personas.

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
Trastornos neurológicos: pérdida sensibilidad y motora.	Incontinencia: urinaria o fecal
Alteraciones nutricionales: desnutrición, deshidratación y obesidad	Malos cuidados por falta de higiene
Tratamiento con inmunosupresores: radioterapia, corticoides y citostáticos	Inadecuadas condiciones de humedad y temperatura
Tratamiento con sedantes (benzodiacepinas)	Superficies de apoyo no adecuadas
Trastornos de la aportación de oxígeno: alteraciones cardiopulmonares, vasculares periféricas, estasis venoso.	Dispositivos diagnósticos o terapéuticos (equipo de oxigenoterapia o de ventilación mecánica no invasiva (VMNI);
Espasticidad y contracturas articulares	movilización de sondas, férulas, yesos, tracciones
Edad: mayores de 70 años	Imposibilidad de cambios posturales
	Ausencia de protocolos
	Formación inadecuada del cuidador
	Entorno social de riesgo

Tabla 1. Clasificación de los factores coadyuvantes para las UPP. Fuente: adaptado de Chamorro Quiros J, Ceros Fernandez E, Garcia Fernandez FP. Úlceras por presión. Revisión. *Nutricion Clinica en Medicina* 2008;11(2):65-84. Guía para la prevención y manejo de las UPP y heridas crónicas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015. García Fernández F, Soldevilla Agreda J, Verdú J, Pancorbo Hidalgo P. A new theoretical model for the developmen of pressure ulcers and other dependence-related lesions. *Journal of Nursing Scholarship* 2014;46(1):28-38. Verdú Soriano J. Epidemiología, prevención y tratamiento de las úlceras por presión [Tesis Doctoral]. 2006.

- **Clasificación de las úlceras por presión y cizalla o combinación de ambas:**

En múltiples ocasiones se encuentran distinta terminología para referirse a los ítems de la clasificación de las úlceras por presión, y así, distintos compañeros se refieren en la valoración de manera indiscriminada con términos como «grado» o «estadio». Esta manera de mencionar las úlceras puede sugerir la idea de una clasificación que va en progresión en su formación, y a la inversa en la resolución, cuando no es siempre el caso. Por este motivo, en el 2009 la NPUAP junto a la EPUAP publicaron una guía donde se introduce «categoría» como término neutral con el objetivo de unificar y reemplazar a «estadio» y «grado». La principal ventaja que aporta es que está libre de prejuicios y tiene un significado no jerárquico, lo que permite abandonar las nociones equivocadas de una «progresión de I a IV» y de una «curación de IV a I» (7).

A continuación se muestra la aportación de la NPUAP/EPUAP a la clasificación (5,7,9):

Categoría I: eritema no blanqueante en piel intacta:

Piel intacta con eritema no blanqueante de un área localizada, generalmente sobre una prominencia ósea. Decoloración de la piel, calor, edemas, endurecimientos o dolor también pueden estar presentes. Las pieles oscuras pueden no presentar una palidez visible. La manera correcta de diagnosticar las UPP de esta categoría es la utilización del método del disco transparente.

Introducción

Otras características: el área puede ser dolorosa, firme, suave, más caliente o más fría en comparación con los tejidos adyacentes. La categoría I puede ser difícil de detectar en personas con tonos oscuros de piel. Puede indicar personas «en riesgo» de desarrollar una úlcera por presión.



Figura 1. UPP categoría I en zona subescapular. Fuente: Avilés Martínez M, Sánchez Lorente MM. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras por presión o riesgo de padecerlas. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012.

Categoría II: pérdida parcial del espesor de la piel o ampolla:

La pérdida de espesor parcial de la dermis se presenta como una úlcera abierta poco profunda con un lecho de la herida entre rosado y rojizo, sin esfácelos. También puede presentarse como una flictena o blíster intacta llena de suero (a veces sanguinolento) o abierta/rota.

Otras características: se presenta como una úlcera superficial brillante o seca sin esfácelos o hematomas. Esta categoría no debería emplearse para describir desgarros de la piel, quemaduras provocadas por el esparadrapo, dermatitis asociada a la incontinencia, la maceración o la excoriación.

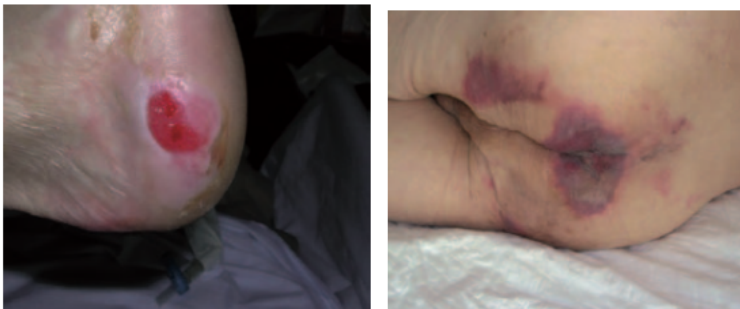


Figura 2. UPP categoría II en zona calcánea e isquiática. Fuente: Avilés Martínez M, Sánchez Lorente MM. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras por presión o riesgo de padecerlas. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012.

Categoría III: pérdida total del grosor de la piel (grasa visible):

Pérdida completa del grosor del tejido. La grasa subcutánea puede resultar visible, pero los huesos, tendones o músculos no se encuentran expuestos. Pueden aparecer esfácelos, aunque sin ocultar la profundidad de la lesión y puede incluir cavitaciones y tunelizaciones.

Otras características: la profundidad de las úlceras por presión de categoría III varía según su localización. El puente de la nariz, la oreja, el occipital y el maléolo no tienen tejido subcutáneo (adiposo) y las úlceras de categoría III pueden ser poco profundas. Por el contrario, las zonas con adiposidad significativa pueden desarrollar úlceras por presión de categoría III extremadamente profundas. El hueso o el tendón no son visibles o directamente palpables.



Figura 3. UPP categoría III en zona trocantérea. Fuente: Avilés Martínez M, Sánchez Lorente MM. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras por presión o riesgo de padecerlas. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012.

Categoría IV: pérdida total del espesor de los tejidos (músculo/hueso visible):

Pérdida total del espesor del tejido con hueso, tendón o músculo expuestos. Pueden aparecer esfácelos o escaras. Incluye a menudo cavitaciones y tunelizaciones.

Otras características: la profundidad de la úlcera por presión de categoría IV varía según su localización. El puente de la nariz, la oreja, el occipital y el maléolo no tienen tejido subcutáneo (adiposo) y estas úlceras pueden ser poco profundas. Las úlceras de categoría IV pueden extenderse al músculo y/o a las estructuras de soporte (por ejemplo, la fascia, tendón o cápsula de la articulación) pudiendo provocar la aparición de una osteomielitis u osteítis. El hueso/músculo expuesto es visible o directamente palpable.

Aparte de las categorías mencionadas, a la clasificación se han incorporado otras dos categorías a iniciativa de NPUAP (EE.UU.) aún no aceptadas en el entorno europeo (7,9).



Figura 4. UPP categoría IV en zona sacra. Fuente: Avilés Martínez M, Sánchez Lorente MM. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras por presión o riesgo de padecerlas. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012.

Inclasificable/sin clasificar: pérdida total del espesor de la piel o los tejidos - profundidad desconocida:

Pérdida del espesor total de los tejidos donde la profundidad real de la úlcera está completamente oscurecida por esfácelos (amarillos, canela, de color bronceado, grises, verdes o marrones) y/o escaras (de color bronceado, beige, marrón o negro) en el lecho de la herida.

Otras características: hasta que se hayan retirado suficientes esfácelos y/o escaras para exponer la base de la herida, no puede determinarse su verdadera profundidad; pero será de

categoría III o IV. A menudo está presente una escara estable (seca, adherida, intacta, sin eritema o fluctuación) en los talones.



Figura 5. UPP sin categorizar en zona sacra.

Fuente: Avilés Martínez M, Sánchez Lorente MM. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras por presión o riesgo de padecerlas. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012.

Sospecha de lesión en los tejidos profundos – profundidad desconocida:

Área localizada de color púrpura o marrón de piel decolorada o flictena llena de sangre debido al daño de los tejidos blandos subyacentes por la presión y/o cizallamiento.

Otras características: el área puede ir precedida por un tejido que es doloroso, firme o blando, más caliente o más frío en

Introducción

comparación con los tejidos adyacentes. La lesión de los tejidos profundos puede ser difícil de detectar en personas con tonos de piel oscura. Su evolución puede incluir una ampolla fina sobre un lecho de la herida de coloración oscura. La herida puede evolucionar y llegar a cubrirse por una fina escara. Su evolución puede ser rápida y puede exponer capas adicionales de tejido, incluso aunque se la trate médicamente.

3. Dimensión epidemiológica del problema

América

Entre 1995 y 2008, la incidencia de las UPP aumentó hasta en un 80%, y se estima que 2,5 millones de pacientes desarrollan una úlcera por presión anualmente en los Estados Unidos. Pero debido al aumento previsto de las poblaciones más expuestas a las úlceras por presión (obesos, diabéticos y ancianos), se prevé que las tasas seguirán aumentando (16). La morbilidad causada lleva a requerir más cuidados, más recursos y a prolongar la estancia hospitalaria. En algunos casos, úlceras de presión avanzadas pueden incluso llevar a infecciones que amenazan la vida. De hecho, 60.000 pacientes estadounidenses mueren cada año de complicaciones relacionadas con úlceras de presión adquiridas en el hospital (16).

En este país, entre 1990 y 2001, las úlceras por presión se notificaron como causa de muerte en casi 115.000 personas y se reportaron como causa subyacente de muerte en más de 21.000 (12).

Las encuestas de prevalencia en los EE.UU., entre pacientes en hospitales, indicaron una prevalencia de úlcera por presión que oscila entre el 10,1% y el 17% (17). En su país vecino, Canadá, la prevalencia global de la úlcera por presión basada en los datos existentes de diferentes centros de salud en todo el país se estimó en un 26% (17).

Europa

Los estudios de prevalencia a nivel europeo son más numerosos que los estudios nacionales. En concreto, un estudio piloto que incluye datos de 25 hospitales generales de cinco países distintos, aporta una cifra en torno al 18,1%, aunque con diferencias notables entre países, ya que es más alta en países del norte de Europa (entre el 15%- 20%) que los del sur. Un porcentaje considerable que indica la necesidad de centrar más atención en la prevención de la úlcera por presión en Europa (17).

Los estudios nacionales de diferentes países de Europa nos ayudan a tener una visión más global del problema, y nos permite compararnos con entornos más semejantes al nuestro. En el caso de los hospitales islandeses, la prevalencia se situó en el 8,9% y para Irlanda en el 16%. En los Países Bajos, la prevalencia total para el año 2011 en hospitales de atención aguda ascendió al 22%. En Alemania, la prevalencia fue del 11,1% en atención especializada y 11,8% en hogares de ancianos. Las tasas de prevalencia de úlceras por presión más bajas se encontraron en Italia (8,3%) y Portugal (12,5%) (17,18). Como dato curioso resulta interesante la tasa de prevalencia del 26,5% en niños en 14 hospitales en Suiza (18).

España

La epidemiología de las UPP en España ha sido poco estudiada, la última radiografía sobre el estado de las úlceras por presión

que disponemos pertenece al 4º estudio nacional de prevalencia publicado en 2014 (18). A partir del análisis de una población potencial de 727.199 pacientes que incluye los tres niveles asistenciales, se detectaron 1091 pacientes con UPP, y 1622 lesiones con una prevalencia obtenida en el año 2013 que ascendió a 7,8% en atención especializada, 0,11% en atención primaria y 13,41% en centros sociosanitarios (18).

La prevalencia de las UPP en atención primaria se encuentra diluida entre una población muy grande respecto a los pacientes que sufren las lesiones (944 UPP en una población de 711981 personas). Por eso mismo, este dato está sesgado, y se intentó amortiguar realizando una estratificación. Para ello se distinguió a personas mayores de 65 años, y personas incluidas en el programa de atención domiciliaria. En el primer subgrupo, la prevalencia ascendió a 044% pero en el segundo, llegó hasta el 8,51%, subgrupo donde residían con mayor probabilidad las lesiones (18).

Respeto las características de las lesiones, las más prevalentes fueron las úlceras por presión de categoría II, con una mediana de área de 6 cm² y un tiempo de evolución con una mediana de 30 días de origen nosocomial en el 65'6% y el 29,6% de origen totalmente doméstico. Globalmente, los pacientes afectos son de predominio femenino y con el 75% de la muestra mayor de 72 años (18).

El estudio observa que las cifras de prevalencia para los tres

niveles asistenciales en comparación con los estudios nacionales anteriores han aumentado en el año 2013, en especial las que provienen de los centros sociosanitarios, las cuales se han duplicado en los tres años anteriores (diferencia respecto al estudio anterior del 2011) (18,19).

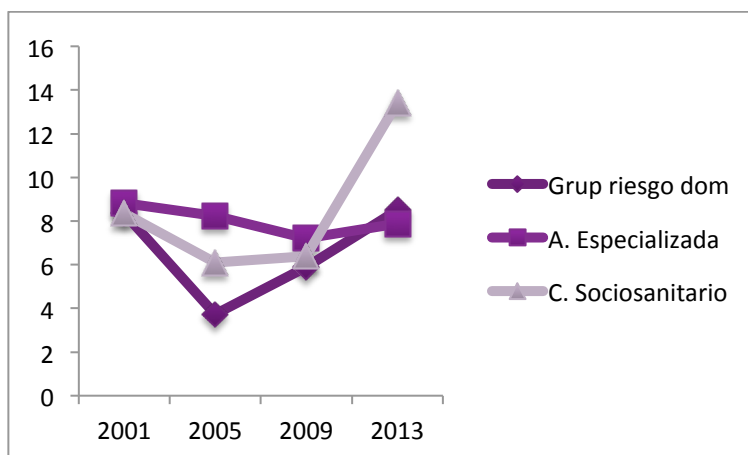


Figura 6. Evolución de la prevalencia en España a partir de los estudios del GNEAUPP. Fuente: Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Torra i Bou J, Verdú Soriano J, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4.º Estudio Nacional de Prevalencia. Gerokomos 2014;25(4):162-170.

4. Impacto económico del tratamiento de las UPP

Como hemos podido observar, las heridas crónicas y en especial las úlceras por presión representan un desafío de salud pública para muchos contextos sanitarios, algunos estudios hablan de cifras que causan estupor, la cifra de heridas crónicas se eleva sólo en Estados Unidos a aproximadamente 6 millones de

lesiones en la piel y 37 millones en todo el mundo (20).

Las úlceras por presión representan la mayor parte de estas cifras, con un número estimado de 2,5 millones de casos cada año en los Estados Unidos y 9 millones en todo el mundo (20). Su coste, según el presidente de la *Wound Healing Society*⁵, contabilizando sólo el tratamiento de estas heridas supone en los Estados Unidos entre 5.000 y 10 mil y los 11 mil millones de dólares cada año, según el estudio consultado (12,20,21). Las estimaciones de coste para el tratamiento de cada caso de úlcera por presión varía entre 37.800 y 70.000 dólares por úlcera (12,21).

En España, los datos del estudio publicado en 2007 sobre la estimación del coste económico (efectuado a la baja) de la atención de las UPP son muy preocupantes. El coste del tratamiento anual se sitúa alrededor de los 461 millones de euros entre recursos humanos, materiales, y estancias prolongadas en centros hospitalarios y sociosanitarios, lo que supone alrededor del 5% del gasto sanitario anual (9,22).

Quizá el estudio de costes asociados a las UPP más preciso hasta la fecha, sea el llevado a cabo por Bennet, Dealey y Posnett (22) en el año 2002 en el Reino Unido, donde se estableció que el coste de tratar una UPP oscilaba desde 1.241,73 € para la categoría I hasta 12.312,05 € para la categoría IV, señalando

⁵ **Wound Healing Society (WHS)**: fundada en EE.UU. es una de las principales organización científicas centradas en la cicatrización. Disponible en www.woundheal.org.

que el coste se incrementa porque aumenta el tiempo de cicatrización y la incidencia de complicaciones.

Comparativamente con un problemas de salud reconocido socialmente de mayor importancia como el SIDA, los indicadores de infección por VIH y SIDA en España publicados en 2006 (22), nos permiten conocer el gasto anual para el tratamiento con antirretrovirales que ascendió a unos 422 millones de euros en 2004, y nos permite compararlo con la opción más barata relacionada con el tratamiento de las UPP (cura en ambiente húmedo) que lo sitúa en un gasto de 461 millones de euros, o con la más cara (cura tradicional) que asciende a 602 millones.

En el año 2013 el ACP junto a la *Agency for Healthcare Research and Quality*⁶ (AHRQ) realizaron una revisión sistemática para implementar estrategias multifactoriales para prevenir las UPP. Estas iniciativas trataban de implantar «paquetes de 3 a 5 medidas» basadas en evidencia que al aplicarse de manera colectiva han demostrado mejorar los resultados (uno de estos paquetes bautizado con el nombre «Salvar nuestra piel»), y de manera indirecta conseguir un ahorro de costes (16). En 2008, dos hospitales (548 camas) de Nápoles (Florida), estimaron un ahorro de costes de aproximadamente 11.5 millones de dólares

⁶ **AHRQ**: es la Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud. Se trata de un organismo público del Departamento de Salud de los EE.UU que tiene como misión producir evidencia para que los cuidados en salud sean más seguros de mayor calidad, accesibles, equitativos y asequibles.

anuales como resultado de la reducción en la prevalencia de las úlceras por presión (16). Otro caso reportado en 2009, referente a un centro de 151 camas consiguió un ahorro de costes a los 4 años de la implementación del programa, y estimaron su ahorro en 1.617 dólares por úlcera y mes de tratamiento, 10.187 dólares en ahorro total mensual, y más de 122.000 dólares de ahorro anual (16).

5. Tratamiento nutricional

Los resultados clínicos en el tratamiento de las UPP se ven afectados de forma negativa por la desnutrición: una pérdida del 10% o mayor se asocia con efectos adversos sobre la función muscular, respiratoria y cardiovascular, o con un incremento de la susceptibilidad a la infección. Inevitablemente, esto provoca un aumento en la morbilidad y mortalidad, una resolución más lenta de los procesos y que las estancias hospitalarias se alarguen innecesariamente (23).

La intervención nutricional puede ir desde cambios en la dieta oral hasta la utilización de un soporte nutricional artificial que aseguren una ingesta adecuada de nutrientes para el paciente.

Una de las posibles intervenciones supone el empleo de dietas o fórmulas de nutrición enteral por vía oral con el objetivo principal de complementar una ingesta de nutrientes insuficiente. En la actualidad no hay un consenso práctico sobre el valor del suplemento nutricional de rutina o sobre cómo éste

puede realizarse. Con mayor frecuencia su empleo está siendo extendido a nivel extrahospitalario (23).

Aunque generalmente la inmovilidad se considera el factor predisponente principal para la inducción del desarrollo de una úlcera por presión, también se asume a menudo que existe una relación de causalidad directa entre la nutrición y el desarrollo de úlcera por presión. La base científica para esta hipótesis no está clara, no habiendo hasta el momento ningún estudio concreto que vincule un deterioro en la nutrición con un aumento de la incidencia de úlceras por presión (24). No obstante, un deterioro en la nutrición podría influir en la vulnerabilidad de los tejidos a factores extrínsecos como la presión. Es importante señalar que sólo unos pocos factores de riesgo pueden estar influidos por nuestras acciones – siendo la carga sobre los tejidos y la nutrición dos factores importantes a destacar. La importancia percibida de la malnutrición en el desarrollo y tratamiento de la úlcera por presión se considera brevemente en las recomendaciones actuales del EPUAP (25), como por ejemplo en:

Revisar y valorar el estado nutricional de cada individuo con una úlcera por presión en el momento del ingreso y cada vez que se produzca un cambio en su estado o cuando se observe que su úlcera no mejora o no empieza a cerrarse. (Grado de recomendación = C).

Valorar el estado de peso de cada individuo para determinar su

historial de peso y las pérdidas significativas que se salgan del peso normal del cuerpo (cambios >5% en 30 días o cambios >10% en 180 días). (Grado de recomendación = C).

Valorar la capacidad del individuo para comer de manera independiente. (Grado de recomendación = C).

Valorar la idoneidad de la ingesta total de nutrientes (alimentos sólidos, líquidos, suplementos orales, alimentación entérica/parentérica). (Grado de recomendación = C).

Un requerimiento que debe cumplir todo el personal (incluyendo, entre otros, los profesionales sanitarios, personal no sanitario, servicio de cocina, etc.) es tener en cuenta la importancia de la nutrición y comprender su papel para mejorar el estado nutricional de los pacientes. En función de las necesidades de los miembros del personal, la formación variará entre la realización de evaluación y cribado nutricional, la preparación de comidas atractivas y apetitosas y la entrega y presentación de las comidas (24). Es necesario establecer una cultura nutricional dentro del ámbito sanitario promoviendo la disponibilidad y presentación adecuada de las comidas a través de la continuidad de los cuidados nutricionales en los distintos departamentos y ámbitos de atención sanitaria.

La evaluación del estado nutricional y la intervención si fuera necesario, deben formar parte del plan de tratamiento de las UPP. Los requerimientos nutricionales están, normalmente,

aumentados en la curación de todas las lesiones, ya que en estos casos se debe promover el anabolismo, por lo que el sujeto debe obtener un aporte nutricional adecuado en cuanto a calidad y cantidad (9).

La malnutrición puede afectar de forma negativa a la curación de las UPP, ya que está directamente relacionada con la gravedad y su incidencia.

Actualmente contamos con numerosas evidencias que nos demuestran con mayor o menor fuerza el papel que juega la nutrición en el complejo proceso de curación de las úlceras por presión.

En concreto las evidencias muestran que el adecuado aporte nutricional se consigue proporcionando un aporte energético y proteico suficiente, un aporte adecuado de fluidos y de vitaminas y minerales en un contexto de hipermetabolismo producido por la presencia de UPP que aumentan las necesidades energético-proteicas.

- **Proporcionar un aporte energético suficiente** (7,9,24,25):

Proporcionar suficientes calorías (grado de recomendación = B).

Entre 30-35 kilocalorías por cada kilo del peso corporal de los pacientes que padezcan una úlcera por presión. Ajustar la

fórmula basándose en la pérdida de peso, el aumento de peso, o el nivel de obesidad. Los individuos con falta de peso o que han perdido peso de manera significativa no intencionadamente pueden necesitar kilocalorías adicionales para detener la pérdida de peso y/o recuperar el peso perdido (grado de recomendación = C)

- **Proporcionar un aporte proteico suficiente**
(7,9,24,25):

Proporcionar las proteínas adecuadas para alcanzar un equilibrio de nitrógeno positivo para un individuo con una úlcera por presión (grado de recomendación = B).

Ofrecer de 1,0 a 1,5 gramos de proteína por cada kilo del peso corporal diariamente a los individuos con una úlcera por presión, cuando esto sea compatible con los objetivos de los cuidados, y volver a valorar la medida cuando su estado cambie (grado de recomendación = C).

Una ingesta proteica insuficiente está relacionado con la presencia de UPP. Las ingestas recomendadas de proteínas para un adulto sano se estiman en 0,8 g de proteínas/kg/día. Las proteínas están implicadas en el proceso de curación de las heridas, ya que son necesarias para la proliferación celular y síntesis de colágeno. Además, hemos de tener en cuenta las pérdidas proteicas, en las personas con UPP, por el exudado, tejido necrótico, etc. Por eso es necesario mantener un balance

nitrogenado positivo.

La arginina y la glutamina son aminoácidos que pueden considerarse esenciales, ya que pueden verse condicionadas a su biodisponibilidad por encontrarse presente en el organismo en pequeñas concentraciones, en personas que presentan estrés metabólico, como aquellas que presentan UPP, por lo que hay estudios que recomiendan suplementar la dieta con estos aminoácidos. La arginina juega un papel importante en la síntesis proteica y en la proliferación celular, además es precursor de la síntesis de glutamina y prolina. La glutamina puede ser utilizada como fuente de energía por las células de división rápida, como las células epiteliales y los fibroblastos.

Valorar la función renal para asegurar que los niveles altos de proteínas son los apropiados para el individuo (grado de recomendación = C).

- **Aporte adecuado de vitaminas y minerales** (7,9,24,25):

Proporcionar las vitaminas y minerales adecuados (grado de recomendación = B).

Promover que se siga una dieta equilibrada que incluya buenas fuentes de vitaminas y minerales (grado de recomendación = B).

Ofrecer suplementos de vitaminas y minerales cuando la ingesta de la dieta sea pobre o se confirmen o sospechen deficiencias en

la misma (grado de recomendación = B).

Existen vitaminas y minerales que se han relacionado con la cicatrización de las UPP, como la vitamina C que participa en la formación del colágeno además de ser un potente antioxidante, aunque existen estudios que sugieren que la suplementación no mejora el proceso de curación de las UPP.

El zinc y el cobre también se han relacionado con la curación de las heridas crónicas, así como las vitaminas A y E, incluso selenio y magnesio dado su poder antioxidante son capaces de disminuir el daño peroxidativo. No obstante, ninguna investigación ha detectado evidencias potentes acerca del efecto de la suplementación de micronutrientes sobre la resolución de las heridas.

- Proporcionar alimentos de elevada calidad nutricional o suplementos nutricionales (7,9,24,25):

Proporcionar alimentos enriquecidos y/o suplementos orales entre las comidas si fuera necesario (grado de recomendación = B). En concreto, existe una alta evidencia en el uso de suplementos nutricionales hipercalóricos e hiperproteicos, así como ricos en otros nutrientes específicos como la arginina, la vitamina C y el zinc, ya que pueden favorecer la curación de las UPP.

Los individuos que consumen suplementos orales entre las comidas experimentan una mejor absorción de los nutrientes

que con la interferencia de otros alimentos.

Considerar la utilización de aportes nutricionales (alimentación enteral o parenteral), cuando la ingesta oral resulte inadecuada. Esto debe hacerse de acuerdo con los objetivos del individuo (grado de recomendación = C).

- **Asegurar un aporte adecuado de fluidos (7,9,24,25):**

La deshidratación es un factor de riesgo para el desarrollo de UPP, ya que, a consecuencia de ésta, la piel se vuelve inelástica y frágil, disminuyendo su resistencia a las fuerzas de presión, fricción y cizalla.

Proporcionar y promover una toma diaria de líquidos adecuada para conseguir una correcta hidratación (grado de recomendación = C).

En personas con UPP, se deberá proporcionar una ingesta de líquidos de 1 ml/kcal/día (evidencia muy baja).

Compruebe que los individuos no tengan signos y síntomas de deshidratación: cambios en el peso, la turgencia de la piel, la cantidad de orina, niveles séricos de sodio elevados, u osmolaridad calculada en suero (grado de recomendación = C)

Proporcionar fluidos adicionales a los individuos con deshidratación, temperatura elevada, vómitos, sudoración profusa, diarrea, o heridas que drenen abundantemente (grado de recomendación = C).

Cabe destacar que hasta ahora no contamos con ninguna recomendación que goce de su máximo nivel, el A, y que las medidas que justifican el objetivo de este trabajo cuenta con el mayor grado del que se dispone (grado B).

6. Cantidades diarias recomendadas

En la Unión Europea (UE), en 1990 se aprobó la Directiva 90/496/CEE¹ relativa al etiquetado sobre propiedades nutritivas de los productos alimenticios, en su anexo figuran las «Cantidades Diarias Recomendadas» (Recommended Daily Allowances - RDA). A pesar de su obsolescencia, las RDA son todavía utilizadas legalmente para expresar la cantidad de un determinado nutriente contenida en un alimento por 100 g, 100 ml, porción o dosis diaria recomendada (26).

Nutriente	RDA H ≥ 25 años	RDA M ≥ 25 años	Unidad
Proteínas	63	50	g
Vitamina A	1000	800	µg
Vitamina D	5	5	µg
Vitamina E	10	8	mg
Vitamina K	80	65	µg
Vitamina C	60	60	mg
Tiamina	1,5 (1,5 ≥ 51 años)	1,1 (1 ≥ 51 años)	mg
Riboflavina	1,7 (1,4 ≥ 51 años)	1,3 (1,2 ≥ 51 años)	mg
Niacina NE	19 (15 ≥ 51 años)	15 (13 ≥ 51 años)	mg
Vitamina B ₆	2	2	mg
Ácido fólico	200	180	µg
Vitamina B ₁₂	2	1,6	µg
Biotina	30 (≥ 19 años)	100 (≥ 19 años)	µg
Ác. pantoténico	4 (≥ 19 años)	7 (≥ 19 años)	mg
Calcio	800	800	mg
Fósforo	800	800	mg

Magnesio	350	280	mg
Sodio	500 (≥ 19 años)	500 (≥ 19 años)	mg
Potasio	2000 (≥ 19 años)	2000 (≥ 19 años)	mg
Cloruro	750 (≥ 19 años)	750 (≥ 19 años)	mg
Hierro	10	15 (10 ≥ 51 años)	mg
Zinc	15	12	mg
Yodo	150	150	µg
Cobre	1,5 (≥ 19 años)	3 (≥ 19 años)	mg
Selenio	70	55	µg
Manganeso	2 (≥ 19 años)	5 (≥ 19 años)	mg
Cromo	50 (≥ 19 años)	200 (≥ 19 años)	µg
Molibdeno	75 (≥ 19 años)	250 (≥ 19 años)	µg
Fluoruro	1,5 (≥ 19 años)	4 (≥ 19 años)	mg

Tabla 2. Aporte dietético para adultos. Fuente: adaptado de García Gabarra A. Ingesta de nutrientes: conceptos y recomendaciones internacionales (I parte). *Nutrición Hospitalaria* 2006;21(3):291-299.

Como regla general, se admite que un alimento puede ser fuente de un determinado nutriente cuando 100 g, 100 ml, una porción o la dosis diaria recomendada aportan como mínimo el 15% de las RDA.

- **Niveles de seguridad de los nutrientes:**

A fin de evitar que ciertos alimentos y hábitos alimentarios de la población condujeran a una ingesta excesiva de algunos nutrientes, la UE pidió a sus comités o paneles científicos una evaluación de los niveles de seguridad de vitaminas y minerales. Por ello se desarrollaron distintos métodos de evaluación, entre ellos el «nivel máximo de ingesta tolerable» o «upper intake level» (UL). Éste determina el umbral a partir del cual empiezan a observarse efectos adversos y/o el nivel máximo de ingesta

que no produce tales efectos. De tal manera, podemos encontrar en la naturaleza nutrientes con, y sin UL (26).

a) Nutrientes sin UL:

Para algunos nutrientes no ha sido posible establecer los límites por insuficiencia de datos experimentales o de observación, aunque existen algunas aproximaciones a fin de establecer unos niveles máximos permitidos en los alimentos. Dichos nutrientes sin UL en la UE son los siguientes: Beta caroteno, vitamina K, tiamina, riboflavina, vitamina B12, biotina, ácido pantoténico, manganeso y cromo, y posteriormente se añadieron la vitamina C, fósforo, sodio, potasio, cloro, hierro, níquel, silicio, vanadio y estaño (26).

b) Nutrientes con UL:

En la tabla 3 podemos observar los niveles máximos de ingesta tolerable en adultos.

Nutriente	UL	Unidad
Vitamina A	3000	µg
Vitamina D	50	µg
Vitamina E	300	mg
Niacina	10	mg
Vitamina B ₆	25	mg
Folato	1000	µg
Calcio	2500	mg
Magnesio	625	mg
Zinc	25	mg
Cobre	5000	µg
Yodo	600	µg
Selenio	300	µg

Molibdeno	600	µg
Fluoruro	7	mg
Boro	10	mg

Tabla 3. Nivel máximo de ingesta tolerable (UL) en adultos.
Fuente: adaptado de García Gabarra A. Ingesta de nutrientes: conceptos y recomendaciones internacionales (I parte). Nutrición Hospitalaria 2006;21(3):291-299.

En el contexto español, el concepto utilizado es de Cantidades Diarias Recomendadas (CDR). La Directiva 90/496/CEE sobre propiedades nutritivas de los alimentos fue transpuesta en la legislación española mediante el Real Decreto 930/1992. El Anexo de este Real Decreto fija las CDR de la misma forma que la mencionada Directiva (27).

- **Niveles máximos permitidos en los alimentos:**

En España, hasta la aparición del Real Decreto 1275/2003 que transpone la Directiva 2002/46/CE sobre complementos alimenticios, no existía ninguna norma que fijara el nivel máximo permitido para el contenido de vitaminas y minerales en los alimentos, a excepción de algunos alimentos dietéticos. La transposición de esta Directiva fue aprovechada para introducir de una forma arbitraria y sin esperar a la armonización europea, según el procedimiento previsto en el artículo 5 (en especial el epígrafe 1) de la Directiva, el nivel máximo (y mínimo) diario de algunas vitaminas y minerales, es decir, de aquellos nutrientes para los cuales la Directiva y el Real Decreto de propiedades nutricionales de los alimentos fija una CDR (27).

3. BIOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN DE LA HERIDA

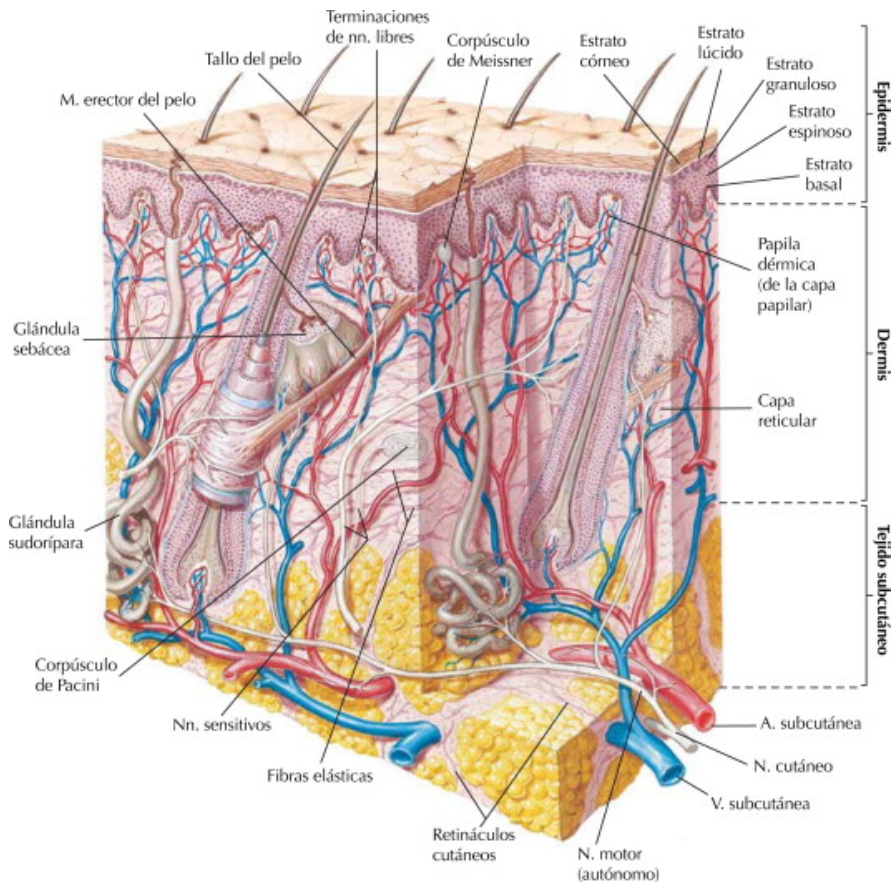


Figura 7. Órgano de la piel. Fuente: Hansen JT, Lambert DR. I - Introducción. In: Hansen JT, Lambert DR, editors. Netter. Anatomía Clínica Barcelona: Elsevier España; 2006. p. 1-64.

La piel es el órgano más extenso del cuerpo con funciones de protección (contra la abrasión mecánica y por medio de respuestas inmunitarias), de regulación de la temperatura (mediante vasodilatación y vasoconstricción y por medio de las glándulas sudoríparas) y de captación de sensaciones táctiles

Introducción

(mediante mecanorreceptores, como los corpúsculos de Pacini y de Meissner), dolorosas (nociceptores) y térmicas (termorreceptores) (28).

La piel está formada por dos capas: la epidermis, capa protectora externa compuesta por un epitelio especializado de grosor variable dependiendo de la región corporal, y la dermis, capa más profunda de tejido conectivo denso que contiene capilares, receptores especializados y nervios, células pigmentarias y del sistema inmunitario, glándulas sudoríparas, folículos pilosos, glándulas sebáceas y músculo liso (28).

1. Proceso fisiológico de reparación de las heridas

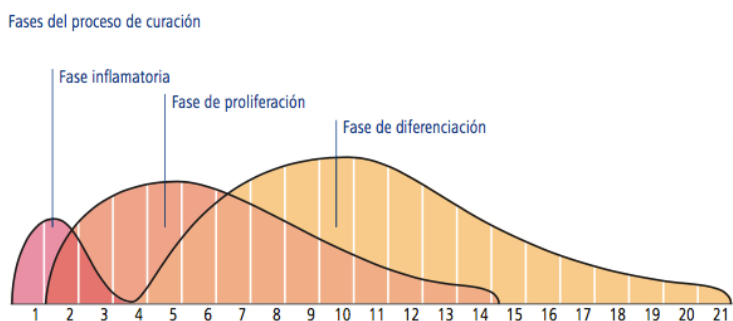


Figura 8. Fases solapadas de la cicatrización.

La cicatrización o curación de las heridas es un proceso fisiológico de gran complejidad que tiene la finalidad de restaurar la integridad de la piel y evitar, así, cualquier anomalía en su función barrera, fundamental para mantener la homeostasis y el bienestar general de cualquier individuo (29). Consiste en una cascada coordinada de sucesos celulares,

moleculares y bioquímicos que incluyen procesos secuenciales de coagulación, inflamación, formación de matriz extracelular (MEC), fibrosis y de epitelización y contracción de la herida y remodelación; eventos que se ven afectados por el estado de nutrición del paciente (30).

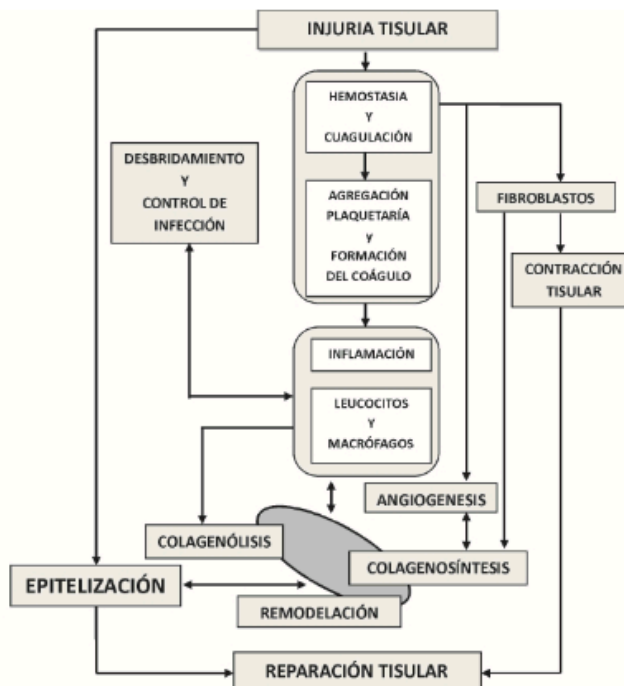


Figura 9. Fisiología de la cicatrización. Fuente: Ramirez Hernandez GA. Fisiología de la cicatrización cutánea. Revista Facultad de Salud 2010;2(2):69-78.

Independientemente del tipo de herida que se trate y de la extensión que abarque la pérdida de tejido, cualquier curación de herida discurre en fases que se solapan en el tiempo y que no se pueden dissociar unas de otras. La subdivisión en fases para su estudio está orientada a las modificaciones morfológicas

básicas que se producen durante el proceso de reparación, sin que refleje la intrínseca complejidad de los procedimientos.

El resultado final será siempre una cicatriz que dependerá de la formación, degradación y remodelación del colágeno. Más adelante se tratará con amplitud, pero es necesario reconocer el papel capital del colágeno en el proceso de cicatrización, ya que es un elemento clave de la matriz extracelular y la proteína más abundante en el cuerpo humano (30).

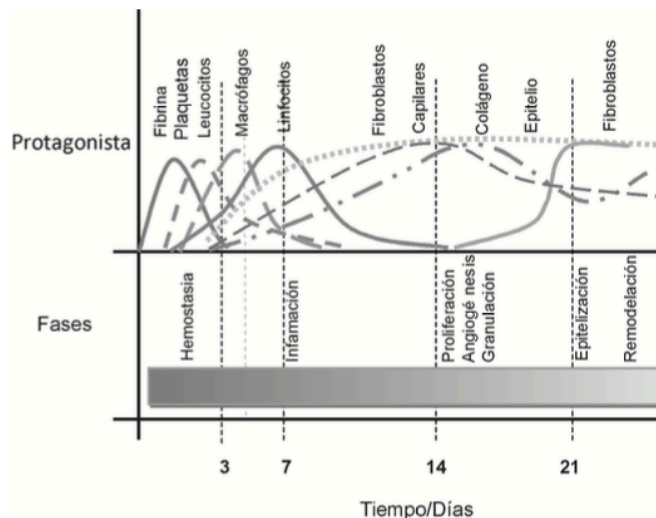


Figura 10. Elementos protagonistas en las fases de la cicatrización. Fuente: Ramirez Hernandez GA. Fisiología de la cicatrización cutánea. Revista Facultad de Salud 2010;2(2):69-78.

Sin embargo, este proceso no solo es complejo sino que es frágil y susceptible de ser interrumpido o fallar, lo que conduce a la formación de heridas crónicas con problemas de cicatrización. Algunos factores que pueden contribuir a este problema son la

diabetes, enfermedades de las venas o arterias, edad avanzada, e infecciones.

1. Fase inflamatoria y/o exudativa

Esta fase, que en condiciones fisiológicas dura aproximadamente tres días aunque puede continuar hasta seis, se inicia desde el mismo momento que se produce la lesión con las primeras reacciones vasculares para mantener la hemostasia y concluyen pasados los 10 minutos aproximadamente (30,32). Como ya enunciaron los clásicos, se caracteriza por los signos cardinales que constituyen la tétada de Celsius: rubor, calor, tumor, dolor y el quinto signo, de Virchow, *functio laesa* (pérdida de función) (20).

Después de la vasoconstricción inicial, las primeras sustancias liberadas por las plaquetas en la herida son el tromboxano A₂ y las prostaglandinas. Estos potentes vasoconstrictores tratan de impedir la hemorragia (30) y originan los signos clásicos de inflamación que se manifiestan a partir de una mayor permeabilidad vascular. El rubor resulta de la vasodilatación, mediada por prostaciclina, prostaglandina A, prostaglandina D y prostaglandina E (PGE). El tumor (hinchazón) se debe al aumento de la permeabilidad vascular a medida que se amplían los espacios endoteliales vasculares, lo que permite el escape de las proteínas plasmáticas y fluidos hacia el espacio intersticial. Estos cambios son potenciados por PGE₂ y prostaglandina F_{2α} y apoyan la entrada de células inflamatorias en el área de lesión.

Esto también conduce a un aumento de la temperatura local (calor), que aporta un ambiente hostil a los microorganismos. El dolor se percibe por la prostaciclina, PGE, y PGE2 que actúan sobre los nociceptores periféricos y conlleva una disminución en la actividad de la parte lesionada, como medida para proteger la integridad corporal (20).

Inmediatamente después, el endotelio dañado y la presencia de plaquetas estimula el inicio de la cascada de la coagulación para formar el coágulo compuesto de colágeno, plaquetas, trombina y fibronectina (30). Estas mismas sustancias provocan la liberación de citoquinas y del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (EGF), que inicia la formación de tejido de granulación (30,33). Cabe destacar el papel del PDGF, que supone un potente quimioattractor y mitógeno para fibroblastos (31,33).

Las citoquinas y los factores de crecimiento, además de los productos bacterianos, la intercelucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), atraen neutrófilos al lecho, que a su vez inician la respuesta inflamatoria (30,32) y limpian de bacterias y desechos celulares de la herida en las 24 a 48 horas posteriores (30).

A continuación, en las 48 a 96 horas siguientes, los monocitos sufren un cambio fenotípico cuando se unen a la matriz

extracelular y son atraídos para transformarse en macrófagos. En este momento pasan de comportarse como células inflamatorias a hacerlo como células reparadoras que se encargan de limpiar la herida liberando citoquinas y colagenasas, y de sintetizar óxido nítrico (NO) para mediar junto a la IL-1 y el TNF- α en la angiogénesis, la estimulación de fibroblastos y en la formación de tejido fibroso (20,30-33).

Así, los macrófagos parecen tener un papel central en la transición entre la inflamación y la reparación (33), ya que los factores de crecimiento derivados de los macrófagos son responsables de la formación inmadura de la matriz del tejido conectivo compuesta de fibrina (20,30).

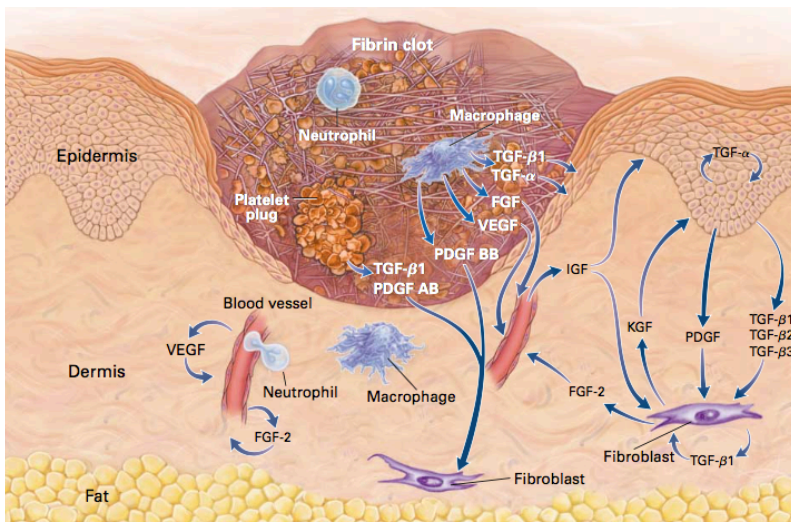


Figura 11. Interacciones al tercer día de la fase inflamatoria.

Fuente: Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous Wound Healing. N Engl J Med 1999 09/02; 2016/11;341(10):738-746.

a. Coagulación y hemostasia

La resolución de la lesión comienza con la hemostasia, que ocurre inmediatamente después de la agresión e implica la vasoconstricción y exposición del colágeno subendotelial en el espacio intravascular a las plaquetas que se activarán por la trombina formada por el colágeno expuesto, lo que conduce a la formación del tapón hemostático que detiene la hemorragia (31,32,34). Además, se precipitan una serie de eventos, tales como:

- La activación de la cascada de coagulación, que conduce a la formación de un coágulo de fibrina que actúa de estructura de sostén para las células que ingresan posteriormente en el ambiente de la lesión (32).
- La activación del sistema de complemento para la defensa ante los microorganismos y aumento de la permeabilidad vascular y de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos mediante fracciones de C3a y C5a (31,32).
- La degranulación plaquetaria que libera citoquinas, factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF- β con acción mitogénica y quimiotáctica en los fibroblastos y el TGF- α que estimulan la epitelización) y la formación de enzima trombina que cataliza el fibrinógeno en fibrina dando lugar a un trombo estable.

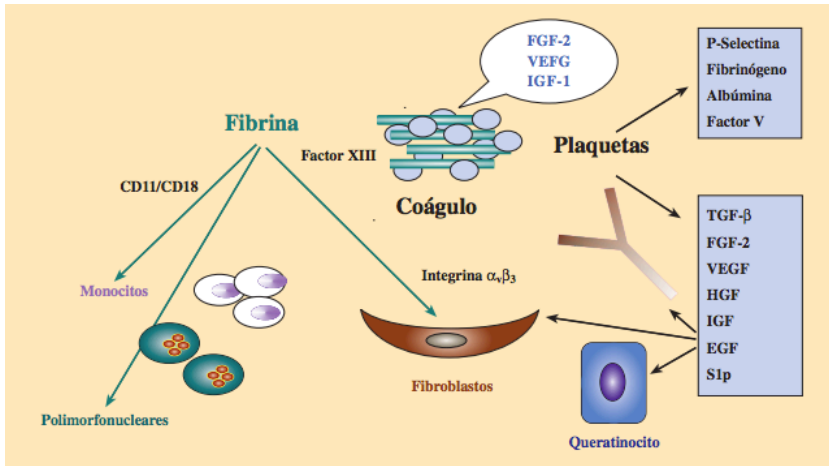


Figura 12. Elementos celulares y mediadores que intervienen en la hemostasia y fase inflamatoria de la cicatrización. Fuente: Bielsa Marsol I. Proceso de cicatrización de las heridas. Piel Formación continuada en dermatología 2006;21(4):207-212.

De manera simultánea se produce la limitación de los procesos iniciados; se produce prostaciclina (prostaglandina PGI) que inhibe la agregación plaquetaria, antitrombina III que inhibe la formación de fibrina, proteína C que inhibe el factor VIII de la cascada ya iniciada (desarrollada a continuación), y por otra parte se produce la catalización del plasminógeno mediada por TPA en plasmina, y ésta última lisa el coágulo dando comienzo a la cicatrización temprana de la herida (29,31,32).

b. Vasoconstricción

La contracción del músculo liso del interior del endotelio es la primera respuesta a la lesión vascular. Esta vasoconstricción

Introducción

refleja ocurre antes de la activación plaquetaria y de la coagulación (34), dura de cinco a diez minutos y se sigue de otra etapa de vasodilatación hasta los 20 minutos siguientes a la lesión.

El endotelio de los vasos dañados produce su propio vasoconstrictor, la endotelina. Los demás mediadores de la vasoconstricción derivan de las catecolaminas circulantes (adrenalina), el sistema nervioso simpático (noradrenalina) y las prostaglandinas liberadas por las células dañadas. La coagulación y la activación plaquetaria aportan estímulos adicionales para la vasoconstricción a través de estos mediadores: bradicinina, fibrinopéptidos, serotonina y tromboxano A2 (34).

La vasodilatación secundaria es desencadenada principalmente por la histamina que también hace que los vasos se tornen porosos permitiendo la salida al espacio extravascular. Esto provoca de manera local un edema por el aumento de la presión oncótica.

c. Cascada de la coagulación

En condiciones normales, las células endoteliales segregan sustancias anticoagulantes, pero la rotura de los vasos va a provocar que las células del endotelio comiencen a liberar sustancias agregantes, como el factor de Von Willebrand, una

glucoproteína que actúa de puente de unión entre las plaquetas y las fibrillas de colágeno (35).

Estas primeras plaquetas se adherirán, modificarán su estructura y segregarán sustancias que favorecerán la formación del trombo de fibrina. La formación del trombo de fibrina se basa en una cascada de reacciones bioquímicas en la que intervienen trece factores distintos. Estos factores son enzimas inactivos compuestos por una molécula activadora, la serina, estos interaccionarán para activarse con otras sustancias, así poder interaccionar con el siguiente enzima inactivo (35).

La formación de fibrina se puede dar por dos vías convergentes. La vía extrínseca de la coagulación, una vía esencial para la formación del trombo que comienza por la exposición del factor tisular sobre la superficie subendotelial. El factor tisular junto al calcio activan al factor VII y éste desencadena la activación de los factores IX y X (20,34,35).

La otra vía, la intrínseca se inicia por la autoactivación del factor XII. Este factor posee la capacidad singular de cambiar de forma en presencia de superficies con carga negativa. El factor XII, en su forma activada, junto al XI estimulan la activación de los factores XI, IX, VIII y X por la agregación plaquetaria y el factor de Von Willebrand liberados por las plaquetas y presentes en el plasma circulante (20,34,35).

Pese a que cada vía posee un desencadenante diferente, las dos activan el factor X y la producción de trombina. La trombina cumple dos funciones esenciales en la formación del coágulo: cataliza la conversión del fibrinógeno para obtener como producto final la fibrina e iniciar la activación plaquetaria (20,34).

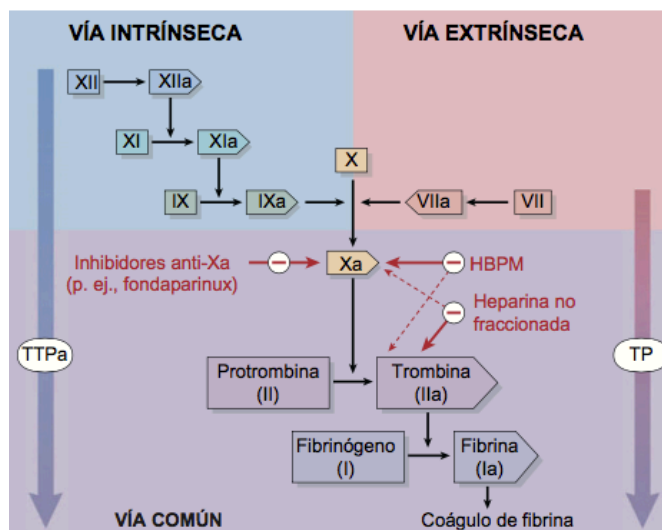


Figura 13. Vías intrínseca y extrínseca de la coagulación.
Fuente: Teller P, White TK. Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. Surgical Clinics 2009;89(3):599-610.

Esta proteína filamentosa, la fibrina, se une a las paredes de los vasos para formar una malla que atrapa los elementos plasmáticos impidiendo su extravasación para reestablecer la hemostasia en los capilares, además este coagulo de fibrina realizará una función fundamental para el inicio de la fase de proliferación, actuando de matriz provisional para la migración

de los fibroblastos. En la etapa de proliferación el coágulo será reabsorbido por los macrófagos para dar lugar una matriz madura para la epitelización (20,34,35).

d. Adherencia, agregación y degranulación de las plaquetas

Las plaquetas son las primeras células que responden a la cicatrización de la herida, y contribuyen a la hemostasia a través de su adherencia, agregación y degranulación. La presencia de plaquetas en el lugar de la lesión se estimula por el colágeno del interior de la matriz subendotelial y la trombina expuestos (34).

La adherencia plaquetaria se logra por las interacciones entre las glucoproteínas plaquetarias y el colágeno. Como se ha mencionado anteriormente, el factor tisular activa la vía extrínseca de la coagulación, determinando la producción de trombina que inicia de forma independiente la activación plaquetaria (34).

La agregación plaquetaria en el entorno de la matriz de fibrina forma un coágulo que impide el sangrado continuado, establece una barrera protectora y proporciona un reservorio a las sustancias liberadas por la degranulación de las plaquetas, la cual consiste en la liberación de numerosas citocinas, factores de crecimiento y proteínas de la matriz almacenadas en los gránulos α de las plaquetas (34).

e. Reacciones inflamatorias

Los episodios inflamatorios de cicatrización de la herida están dominados secuencialmente por dos poblaciones leucocitarias: los neutrófilos y los macrófagos (34).

i. Vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar

La dilatación vascular aumenta el flujo de sangre hacia la herida, dando origen a los signos inflamatorios característicos de eritema y calor, y a medida que se dilatan los vasos, se aumenta la permeabilidad vascular. Este hecho, que está mediado por prostaglandinas e histamina, facilita la extravasación de las proteínas del suero al interior de la herida, lo que explica el edema (29,34).

ii. Migración y quimiotaxis de los neutrófilos

La migración celular desde la superficie endotelial hacia el espacio extravascular de la herida está mediada por numerosos factores químicos y se conoce como quimiotaxis. Las sustancias quimiotácticas pueden ser factores del complemento, histamina, productos bacterianos, prostaglandinas, leucotrienos y factores de crecimiento. Estas sustancias reclutan a los neutrófilos, los macrófagos y los linfocitos hasta el lugar de la inflamación (34).

Los leucocitos polimorfonucleares son las primeras células inflamatorias que llegan atraídas por diversos factores de crecimiento y citocinas como el PDGF y la interleucina (IL)-8. Si la herida no se infecta, el tiempo de estancia de los polimorfonucleares es corto, y el máximo pico de población se alcanza a las 24-48 h. Durante este tiempo actúan eficazmente eliminando detritus celulares, partículas extrañas y bacterias. Una misión secundaria es perpetuar la fase inicial de la inflamación mediante citocinas como la TNF- α , la cual, amplía la quimiotaxis de los neutrófilos y estimula la expresión por macrófagos, queratinocitos, fibroblastos y factores de crecimiento necesarios para la angiogenia y la síntesis de colágeno. Con el paso del tiempo, son eliminados de la herida por apoptosis o por la fagocitosis macrofágica (29,32,34).

iii. Linfocitos T

Los linfocitos son atraídos por la IL-2 y en la segunda semana ya predominan en el lecho, aunque no se conoce con detalle cuál es su contribución en el proceso de cicatrización, se cree que son imprescindibles en las fases inflamatoria y proliferativa actuando como mediadores. Entre las diferentes subpoblaciones, tienen un papel destacado las células T γ/δ epidérmicas, que producen factores de crecimiento y contribuyen a la proliferación de queratinocitos (29,34).

Por otro lado, una población de células circulantes recién descrita y llamada fibrocitos incrementan la capacidad de sintetizar colágeno I y liberar múltiples factores de crecimiento (29).

iv. Mastocitos

La concentración de mastocitos en el lugar de la lesión quintuplica la habitual en otras regiones. Actúan paralelamente al resto de elementos en esta fase y se encargan de secretar histamina y heparina para contribuir también con el aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación. Además, su degranulación favorece la activación celular, el depósito de colágeno y el proceso de remodelación (29,34).

v. Papel central de los macrófagos

Transcurridos dos días desde la producción de la herida, los macrófagos son las células más abundantes y alcanzan el pico máximo de población a las 48-72 h. Su permanencia varía de días a semanas mientras participan en las fases complejas de inflamación y proliferación. A diferencia de los neutrófilos, los macrófagos permanecen dentro de la herida hasta que termina la cicatrización (29,34).

Una vez que se encuentran en la zona de la herida los monocitos, maduran y se transforman en macrófagos. El principal rol de los macrófagos es eliminar los detritus y

bacterias a través de la fagocitosis continuada y de la secreción de proteasas. Así, el proceso inflamatorio se perpetua liberando citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α) (29).

Además, secretan ciertos factores de crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos –FGF-2–, TGF- β y factor de crecimiento insulínico tipo 1 –IGF–) que potencian la fase proliferativa estimulando la producción de colágeno mediante los fibroblastos y liberan otros factores de crecimiento que influyen en el proceso de epitelización (TGF- α , FGF-2, IGF-1) creando tejido granular para formar una nueva matriz extracelular (29). Y de manera indirecta, el déficit de oxígeno induce la producción por parte de los macrófagos de factores que incrementan la velocidad de la angiogenia (31).

La capacidad de los macrófagos para secretar estas sustancias en estos momentos tan inmaduros los convierte en elementos vitales para promover la evolución favorable del proceso de cicatrización hacia la siguiente fase. A medida que se reduce la secreción de factores de inflamación y disminuye la presencia de neutrófilos y macrófagos en la zona de la herida, se reduce la inflamación generalizada. Estos cambios son el inicio del fin de la fase de inflamación, y el comienzo de la fase proliferativa.

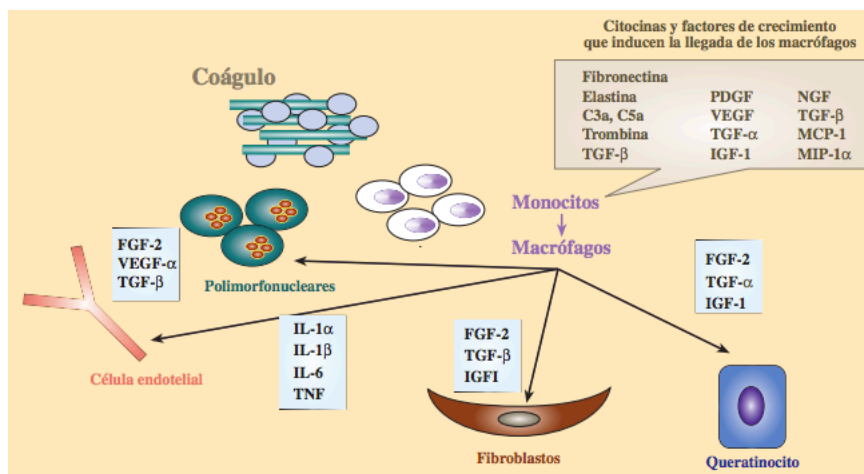


Figura 14. Papel de los macrófagos. Fuente: Bielsa Marsol I. Proceso de cicatrización de las heridas. *Piel Formación continuada en dermatología* 2006;21(4):207-212.

2. Fase proliferativa o de granulación

La etapa anabólica pura se inicia con la fase proliferativa cuando la inflamatoria, inmediatamente anterior, está resuelta. La construcción de neot Tejido que repara las lesiones, comprende entre 4 a 12 días aproximadamente desde su inicio y consta de dos eventos fundamentales: la formación de tejido de granulación y el restablecimiento de una epidermis (29,30,34).

A su vez, los subprocesos para la génesis de tejido de granulación implican la proliferación de fibroblastos, formación de una matriz extracelular y la angiogénesis, imprescindible para nutrir los nuevos tejidos, apoyada por la migración de las células endoteliales que forman brotes capilares que dan origen a los plexos capilares (20,29-34).

a. Angiogénesis

La angiogénesis o neovascularización tiene lugar a partir del segundo día de manera simultánea con la proliferación de fibroblastos, cuando las células endoteliales migran hacia la herida. Cambios locales como el incremento de lactato, el descenso de pH y de PaO₂ contribuyen a reducir el inhibidor NAD⁺ de la angiogenia, y estimulan la angiogénesis por el que se substituyen los vasos sanguíneos dañados por nuevos brotes procedentes de yemas capilares de la vecindad intacta (20,29,31,33,34). En el extremo de estas yemas se encuentran las células endoteliales, que sufren un cambio fenotípico que les permite proyectar pseudópodos a través de las membranas basales fragmentadas y migrar al espacio perivascular (31).

En ésta proliferación endotelial tiene un papel especial el factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF), las angiopoyetinas (Ang) y los factores de crecimiento (TNF- α , TGF- β , FGF y PDGF) provenientes de las plaquetas, los macrófagos y las células endoteliales dañadas. La Ang 2 interactúa con un receptor de las células endoteliales (Tie 2), haciéndolas más laxas y disminuyendo el contacto de éstas con la matriz para favorecer la acción del VEGF (29,31-34). Por otra parte, la migración de la célula endotelial está dirigida por agentes como los proteoglucanos (heparán sulfato), glucoproteínas, metaloproteinasas (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MT-MMP y MMP-19) y componentes de la matriz (fibrinectina, colágeno,

vitronectina y láminas 8 y 10) (29).

La neovascularización facilita el crecimiento de la línea de avance de los fibroblastos en la herida, proporcionándoles los nutrientes y citoquinas necesarios (20). Después del cese de los estímulos angiogénicos, cuando la herida se llena de tejido de granulación, los capilares sufren una regresión y apoptosis. Por último, se produce el reclutamiento de las células periendotheliales que van a estabilizar los vasos recién formados (33).

b. Proliferación de fibroblastos y miofibroblastos

De forma simultánea con la angiogénesis y coincidiendo con la finalización de la fase inflamatoria, comienza la acumulación de fibroblastos que aparecen en los dos a cinco días desde la agresión, y a los siete días aproximadamente ya suponen las células más numerosas, aunque son una de las últimas poblaciones en llegar (34). En condiciones normales, la fibroplasia finaliza pasadas entre dos y cuatro semanas.

Los fibroblastos proceden, al menos, de 2 poblaciones celulares; la primera está formada por células ya diferenciadas en la proximidad de la herida, mientras que la otra está formada por células mesenquimales indiferenciadas que son estimuladas por los macrófagos para transformarse en fibroblastos. Se puede afirmar que el fibroblasto es la célula mesenquimal más

importante en el proceso de curación de las heridas. Las primeras señales para el reclutamiento de los fibroblastos provienen de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, macrófagos (PDGF, IGF-1 y TGF- β) y fibronectina que promueven la proliferación y la migración hacia la base de la herida para formar la MEC, siempre acompañada de angiogénesis (20,29,32,34,35).

Los fibroblastos son células especializadas en la formación de fibras de colágeno y de sustancia fundamental, formada por ácido hialurónico y proteoglicanos. Estas células, gracias a sus receptores de fibronectina, migran de manera ordenada por el coágulo y sintetizan colágeno estimulados el PDGF y los interferones sintetizados por los linfocitos. De estas sustancias, el PDGF es el factor quimiotáctico y mitógeno más potente de los fibroblastos y el contenido creciente de colágeno se correlaciona con una resistencia a la tracción creciente (20,29,32,35).

El avance de la fibroplasia y la reabsorción del coágulo va conformando una matriz intermedia con tozo rojizo por la neovascularización, que sintetiza colágeno de tipo I, II, III, ácido hialurónico y proteoglicanos (35). Para llevar a cabo este avance ordenado son necesarias las metaloproteinasas (MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-19), unas enzimas capaces de degradar cualquier componente de la MEC para eliminar cualquier obstáculo que interponga la migración de los fibroblastos (29,32,34).

Las MMP son un grupo de 24 enzimas diferentes dependientes del zinc y agrupadas en seis familias (colagenasas, estromolisinas, metaloeslastinas, matrilisinas, metaloproteinasas tipo matriz –MT-MMP–, y gelatinasas) que constituyen un elemento clave en la angiogénesis y migración de los fibroblastos. De hecho se conoce que un desequilibrio en el balance MMP y el inhibidor tisular de la metaloproteinasas tipo 1 (TIMP) (ratio MMP/TIMP) provoca fibrosis aberrante en forma de queloides, hipertrofias o esclerodermia (29,33).

A diferencia de los fibroblastos del tejido adyacente, existe una segunda población mediada por TGF- β que reside dentro de la herida. Ésta se transforma en miofibroblastos, los cuales tienen menor capacidad de proliferación, pero mayor para la síntesis de colágeno, propiedades óptimas para participar en la contracción de la matriz (32,34). Aunque el papel de éstos últimos no ha sido totalmente resuelto, se sabe que inician la fase de maduración (29).

Los fibroblastos se protegen de la mitogenia y del reclutamiento por parte de otras sustancias a través de la proteína inducible por el interferón (IP-10), interferones y factor plaquetario 4 (PF4) (34).

c. Producción de la matriz extracelular o tejido granular

La integridad tisular está condicionada por la matriz

extracelular que actúa como cemento o armazón de las células. Esto dota a la piel de propiedades mecánicas como la extensibilidad y elasticidad, o rigidez en el caso del hueso (36). Todos los componentes de la MEC permanente, colágeno, glucosaminglucanos y proteoglucanos, son elaborados por los fibroblastos mesenquimales. El tejido de granulación, o estroma, cuya apariencia se debe a los numerosos neocapilares, comienza a invadir la herida a partir del cuarto día (29,33,34,36).

La heterogeneidad funcional está claramente asociada a una heterogeneidad estructural. Las propiedades de la matriz extracelular dependen de las moléculas que la forman, del porcentaje relativo de ellas, y de sus interacciones. Se pueden distinguir dos tipos principales de matrices extracelulares. La más ubicua es la matriz intersticial o estroma, cuyos componentes mayoritarios son los colágenos que forman fibras, la glicoproteína fibronectina y proteoglicanos del tipo condroitín y dermatán sulfato (29,36).

La matriz se compone de monómeros de colágeno derivados de los fibroblastos, proteoglicanos y fibronectina (glicoproteína). A medida que se crea la MEC, el TGF- β actúa proporcionando estabilidad a la estructura. Además del colágeno, los fibroblastos producen y secretan glucosaminoglicanos. De forma característica, los glucosaminoglicanos se acoplan a la proteína para convertirse en cadenas de polisacáridos sulfatadas, conocidas como proteoglicanos. Se cree que los

proteoglicanos son el componente principal de la «sustancia fundamental» del tejido de granulación. A medida que la matriz de colágeno va reemplazando el coágulo de fibrina, los proteoglicanos pueden contribuir al ensamblaje de las fibrillas de colágeno (34).

La estructura que forma el tejido de granulación se asienta sobre los basamentos membranosos, compuestos principalmente por colágeno de tipo IV, la glicoproteína laminina y proteoglicanos del tipo heparán sulfato (29).

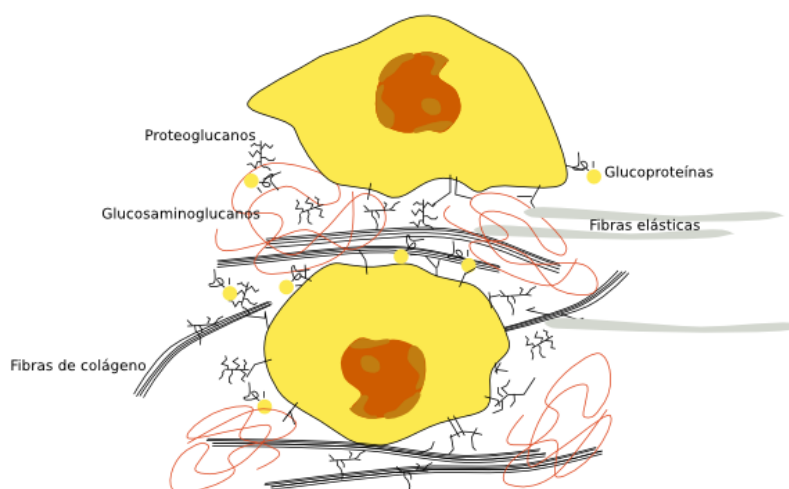


Figura 15. Moléculas de la MEC del tejido conectivo. Megías Pacheco M, Molist García P, Pombal Diego MA. Atlas de histología vegetal y animal. Matriz extracelular. Universidad de Vigo.

Un hecho diferenciador en cuanto a la composición de la matriz extracelular formada tras un proceso reparador es la ausencia de la proteína estructural elastina. Su presencia es igual de importante que el propio colágeno, también considerado

proteína estructural, y ambas constituyen componentes habituales de la dermis normal (no reparada) (29).

d. Biosíntesis de colágeno y proteoglicanos

Una de las tareas más importantes de los fibroblastos es la producción de colágeno. A los tres días comienzan a secretar una cantidad importante, de manera que alcanza su concentración máxima de una a tres semanas después. El colágeno representa la proteína más abundante de los mamíferos con hasta 20 subtipos distintos. En el cuerpo humano son el principal constituyente de la matriz extracelular y de muchos tejidos como la piel (74%), los tendones y ligamentos (90%), la córnea (64%) y el cartílago (50%) entre otros (29,34,36).

El colágeno es una molécula compuesta por tres cadenas polipeptídicas denominadas cadenas α . Cada una de estas cadenas se encuentra formando una hélice levógira, para formar la superestructura básica, se asocian tres cadenas α entre si formando una triple hélice dextrógira, regular y rígida: la triple hélice de colágeno. La secuencia de aminoácidos de las cadenas α es la característica común de la triple hélice y está formada por el triplete Gly-X-Y, donde x e y suelen ser prolina e hidroxiprolina, respectivamente (20%). Las mutaciones que producen cambios de la glicocola (Gly) por otro aminoácido conducen a la formación de colágenos no funcionales e

inestables (36).

Biosíntesis de colágeno

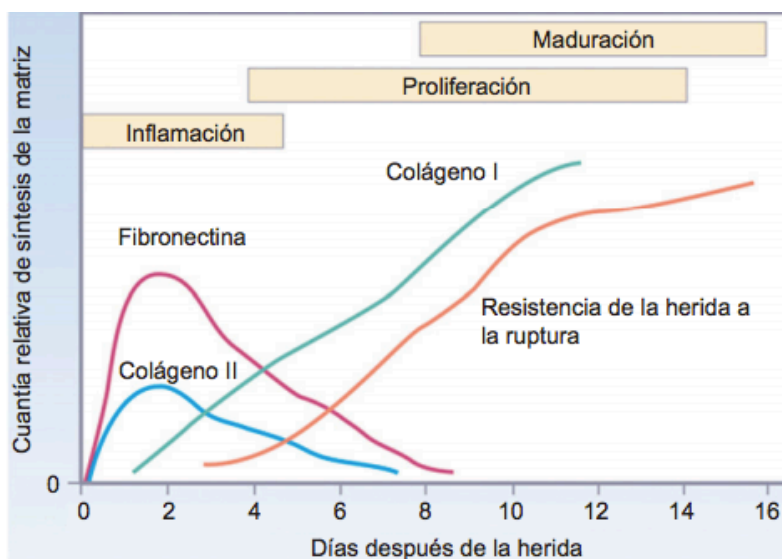


Figura 16. Cantidades relativas del colágeno en la MEC. Fuente: Teller P, White TK. Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. *Surgical Clinics* 2009;89(3):599-610.

Aunque la biosíntesis se inicia tan solo una hora después de producirse la lesión, su concentración no es significativa hasta la primera semana, aproximadamente (34). A partir del tercer o quinto día, el entorno hipóxico y el incremento de lactato hace que los numerosos factores de crecimiento derivados de los fibroblastos (PDGF, TGF- β , EGF, IGF-1, FGF-2, factor de crecimiento de tejido conectivo -CTGF-, factor angiogénico -Cyr61- y la esfingosina-1-fosfato -S1p-) estimulen la síntesis de colágeno en el interior de los fibroblastos, hidroxilando

residuos de lisina y prolina, para formar las cadenas de procolágeno (polipeptídicas) (29,34,36).

El proceso de hidroxilación requiere de cofactores (oxígeno molecular y Fe^{2+}) un cosustrato (2-cetoglutarato) y un donador de electrones (ácido ascórbico), por este motivo, las deficiencias de oxígeno, hierro o vitamina C impiden la hidroxilación de prolina e inhiben la formación de la triple hélice, actuando como factores limitantes (29,34,36).

Posteriormente el procolágeno es excretado por los fibroblastos al espacio extracelular para facilitar el entrecruzamiento y polimerización. El proceso culmina con el ensamblaje y estabilización de proteoglicanos, propios de cada colágeno (34,36).

Tipos de colágeno

El tipo de colágeno condiciona las propiedades físicas y mecánicas, así, los tejidos que requieren soportar fuerzas mecánicas como la piel, el tendón y el hueso son ricos en colágeno fibrilar. El colágeno tipo I, que constituye el 90% del total, proporciona elasticidad a la piel. Sin embargo, el colágeno tipo II aporta una propiedad tan diferente como la lubricación del cartílago. Aunque el más importante para la reparación de las heridas es el colágeno tipo III, presente en menores cantidades en la piel no dañada (34,36).

Existen varios tipos de colágeno agrupados en fibrilares, no

fibrilares, asociados a fibras, los que forman redes, o microfibrilares. En el caso de los colágenos fibrilares, dos metaloproteinasas neutras, conocidas como procolágeno proteinasas, que requieren calcio y sólo actúan sobre moléculas en triple hélice, convierten el procolágeno en colágeno (36).

En este grupo homogéneo se incluyen los colágenos que forman las fibras resistentes. Se encuentran los de tipo intersticial (tipo I, II y III) y los de tipo V y XI. El colágeno de tipo I es el más abundante, y representa el principal componente fibrilar en muchos tejidos. El colágeno de tipo III, se encuentra en casi todos los tejidos que contienen colágeno de tipo I pero en cantidades inferiores. El colágeno de tipo II es el principal colágeno de cartílago y los colágenos V y XI, son minoritarios (29,34,36).

Al final de la fase granular los fibroblastos comienzan a sufrir apoptosis, y el tejido granular se transforma de un medio rico en células a uno que se compone principalmente de colágeno.

3. Diferenciación y reconstitución

a. Epitelización

El proceso de epitelización se inicia en las primeras 24 – 48 horas de la herida y trata de restablecer la barrera externa para minimizar las pérdidas de líquidos y evitar la invasión bacteriana (29,34).

Esta fase depende de señales intercelulares, factores de crecimiento y un entorno metabólico determinado en el interior de la herida. La PaO₂ baja, aumenta la producción de TGF-β para que las células epiteliales no se diferencien y continúen con la división celular y la migración. A la inversa, el incremento de la humedad y la PaO₂ favorecen la diferenciación (34).

Este proceso no se entiende sin el papel de los queratinocitos, que son las células predominantes de la epidermis (80-90%). Contienen queratina, la principal proteína estructural de la epidermis, que estimula el crecimiento de células epiteliales en el estrato epidérmico basal; al abandonar este estrato, los queratinocitos empiezan a producir queratina y se convierten en una célula basal que inicia nuevamente la diferenciación y reparación de la membrana (31).

Para que progrese la epitelización, una masa de queratinocitos en forma de cuña se desplaza cruzando necesariamente por un tejido viable de granulación. El extremo que encabeza la cuña deja en su camino una capa estratificada de queratinocitos que proliferan hasta que los extremos opuestos se inhiben por contacto (efecto borde). La proliferación de éstos queratinocitos necesita citocinas y factores de crecimiento para expresar en superficie integrinas que interaccionen con la fibrina, la fibronectina y la vitronectina de la matriz extracelular con la finalidad de degradarla para permitir la migración. Cuanto mayor sea la velocidad de migración, menor será la cicatriz (29,31,33,34).

A medida que avanza el proceso, las proteínas de la membrana basal reaparecen en una secuencia ordenada desde el borde de la herida hacia el interior en forma de cremallera y las células epidérmica vuelven a su fenotipo normal uniéndose firmemente a la membrana basal restablecida sobre la dermis (33).

b. Contracción de la herida

Aproximadamente una semana desde que se produce la herida, los fibroblastos se diferencian fenotípicamente en miofibroblastos y la herida comienza a contraerse. Puede durar varias semanas y continúa después de completarse la epitelización. Durante la contracción se disminuye el tamaño entre un 20% a los 21 días y un 80% a los 6 meses, a una velocidad media de 0,6-0,7 mm/día dependiendo de la laxitud del tejido. La actina de los fibroblastos, del mismo tipo que la presente en la musculatura lisa, es capaz de atraer los bordes de la herida para aproximarlos (33,35).

La contracción requiere la ruptura de la matriz provisoria y la degradación del colágeno está controlada por metaloproteasas (enzimas proteolíticas) segregadas por macrófagos, células endoteliales y epidérmicas. La consecuencia de la proteólisis es la reducción de la concentración del ácido hialurónico e incremento del condroitín sulfato, que gradualmente conduce a los fibroblastos a detener su migración y proliferación, y finalmente a la apoptosis. Estos eventos marcan el comienzo de

la etapa de maduración en la cicatrización de la herida (33).

4. Maduración y remodelación

El último acontecimiento en la cicatrización de la herida, y el más largo, es la maduración del colágeno. Cuando se igualan los niveles de producción y degradación de colágeno, se dice que ha comenzado la fase de maduración del tejido. Esto se produce a partir de la tercera o cuarta semana, siempre que la solución de continuidad este resuelta, y puede continuar durante un año o incluso más tiempo (30,34,35).

En una cicatriz reciente las fibras de colágeno se encuentran dispuestas al azar, y aunque existe una elevada concentración de colágeno, la aleatoriedad condiciona la baja y lenta adquisición de resistencia del nuevo tejido a los requerimientos biomecánicos (29,33).

Los capilares sufren apoptosis y son reabsorbidos por macrófagos y su espacio es ocupado por fibras de colágeno tipo I, más estable y similar al original, que también reemplaza al colágeno tipo III. La degradación del primer colágeno se debe a la acción de las metaloproteinasas de la matriz (colagenasas, gelatinasas y estromalinasas), cuya actividad depende de los iones de zinc y la estimulación de los factores de crecimiento y la matriz extracelular (20,31,35).

Al final del proceso la actividad celular disminuye y el tejido

Introducción

conjuntivo cicatricial se torna rico en colágeno, pobre en células y vasos, sin folículos pilosos y sin glándulas sudoríparas ni sebáceas. La dermis recupera la composición previa a la lesión y alcanza una resistencia máxima del 70% comparada con el tejido previo y la reparación de la herida se considera finalizada; en una herida de espesor completo hay reducción del tamaño del 40% respecto del tamaño original (31,33,35).

Las fases de cicatrización de una herida progresan normalmente en una forma predecible en el tiempo; si así no lo hicieran, el proceso de cicatrización puede evolucionar en forma indebida hacia una herida crónica.

Sin duda, un amplio conocimiento de la biología es importante para el clínico. Sólo así se podrá identificar el momento oportuno para aplicar la medida correcta. En este caso se cumple el aforismo, «sólo se encuentra lo que se busca pero sólo se busca lo que se conoce».

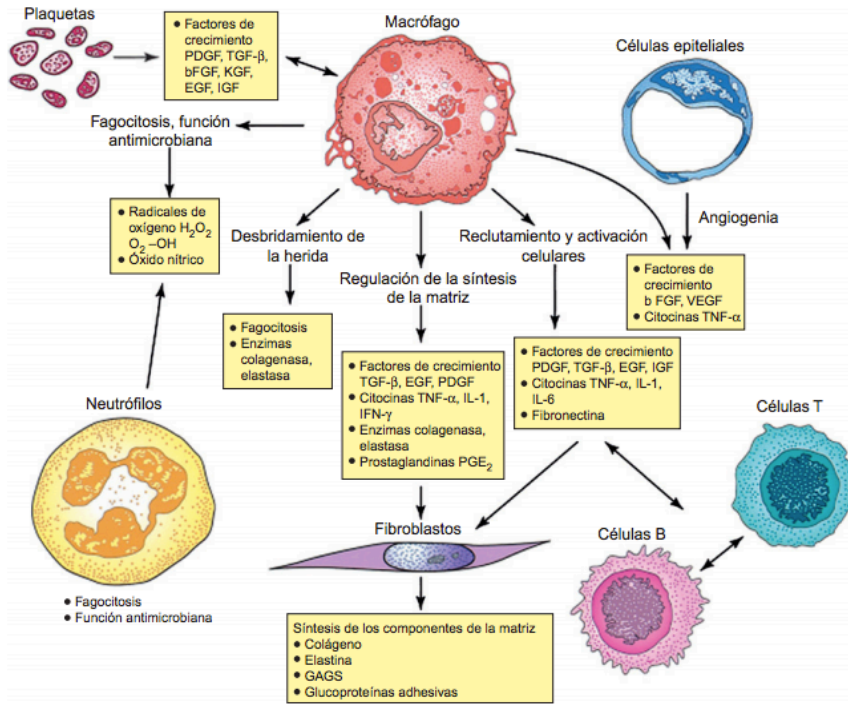


Figura 17. Células de la herida y sus productos. Fuente: Teller P, White TK. Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. Surgical Clinics 2009;89(3):599-610.

2. Proceso de reparación de las heridas crónicas

Las heridas crónicas (HC), a veces denominadas no curativas, son definidas como una solución de continuidad de la piel que persiste más de 6 semanas, o causan recidiva de manera frecuente (20). Tienen peculiaridades que las hacen diferentes debido a las alteraciones que ocurren a nivel molecular (30) y su proceso de curación puede verse inhibido o influido negativamente por muchos factores que se dividen en sistémicos y locales (20).

Las HC representan un desafío porque se caracterizan por un ciclo repetitivo de inflamación y lesión, y una interrupción en la secuencia de fases de la cicatrización, parecen estar «estancadas en la fase inflamatoria» y permanecen en un estado de inflamación crónica que conduce a la destrucción de la MEC y a la pérdida de proteínas; sin embargo, no hay una hipótesis que describa claramente el mecanismo de esta inflamación (20,30,32).

En el lecho hay un reclutamiento continuo de neutrófilos, niveles aumentados de citoquinas como TNF- α así como glucoproteínas IL-1 e IL-6. Concentraciones reducidas de factores de crecimiento por la actividad proteolítica y niveles altos, en comparación con las heridas agudas, de proteasas producidas sin la necesaria participación de bacterias como las metaloproteinasas de matriz (MMP), incluyendo MMP-8

(colagenasa neutrofílica) producidas en cantidades excesivas por las mismas heridas crónicas (20,30).

Los neutrófilos, además de provocar la liberación de especies reactivas de oxígeno que dañan los tejidos, liberan enzimas proteolíticas, principalmente la elastasa, que disminuye la capacidad de los macrófagos para reconocer y eliminar células nocivas, impidiendo la desintegración necrótica (20,30).

Las concentraciones elevadas de MMP tienen un efecto negativo en la proliferación y función de los fibroblastos y de las células endoteliales (30). También hay que considerar que los fibroblastos que rodean a las HC son seniles e insensibles a ciertas citoquinas y factores de crecimiento. Además, las concentraciones elevadas de las citoquinas y proteasas provocan una reducción de los niveles de los factores de crecimiento, y reducen la actividad de la célula de la herida, dando una respuesta pobre a sus efectos (30).

El colágeno, componente fundamental de la matriz extracelular, depende en gran medida de la PaO_2 . La hidroxilación de prolina y lisina necesita un valor mínimo de 40 mmHg, para llevar a cabo la síntesis de colágeno maduro, si esta cifra no se consigue, la producción se enlentece.

Por otra parte, los fragmentos solubles de quimioquinas (citocinas) degradadas con elastasa (CXCR1) producen citocinas proinflamatorias adicionales que alimentan el ciclo inflamatorio y reclutan neutrófilos adicionales. Este ciclo perpetuo produce y

mantiene niveles elevados de inflamación, que disminuye la cicatrización de heridas (20).

Una de las estrategias terapéuticas para modular las alteraciones moleculares en el lecho, y de la que disponemos abundante literatura, trata de reducir la degradación proteolítica de los factores de crecimiento y citoquinas inhibiendo la actividad de las MMP.

Por otra parte, muchos factores como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la edad, el tabaquismo, el uso de corticosteroides, la quimioterapia y, en particular, la desnutrición y/o deficiencias nutricionales específicas, perjudican la cicatrización (38).

En concreto, los pacientes con diabetes mellitus experimentan una cicatrización deteriorada y frecuentes complicaciones como la infección. Las personas con diabetes tienen hematíes menos deformables y con una mayor viscosidad sanguínea, en comparación con las no diabéticos. Esto contribuye a la estasis vascular en la microcirculación. Además, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) tiene una mayor afinidad por el oxígeno, lo que perjudica el suministro de oxígeno a los tejidos isquémicos (38).

La hiperglucemia crónica por mala calidad de la insulina o directamente por ausencia de ésta puede alterar la quimiotaxis leucocitaria y el transporte del ácido ascórbico al interior de

leucocitos y fibroblastos e incluso inhibir la actividad de las células endoteliales y la formación de fibroblastos (38,39).

También produce una alteración de la respuesta inflamatoria, la prolonga y reduce la formación de colágeno y fibroblastos lo que origina retraso matricial, de la remodelación y de la epitelización (38,39). Además, los macrófagos presentan menor capacidad para fagocitar y digerir las bacterias (38).

Estos hechos puede explicar la disminución de la respuesta inflamatoria temprana y la cicatrización alterada de las heridas en pacientes diabéticos.

En resumen, en una herida cronicada observaremos una prolongación en los tiempos esperados y son objetivables los elementos siguientes (39):

- Una fase inflamatoria prolongada.
- Defectos en la remodelación de la matriz extracelular (MEC).
- Formación de radicales libres.
- Inhibición en la generación de los factores de crecimiento celular (FCC) y de la migración de los queratinocitos.

Aparte de las deficiencias nutricionales, que serán tratadas con mayor detalle en el siguiente apartado, existen otros

impedimentos inherentes a la etiopatogenia de las UPP que impiden el correcto desarrollo de la cicatrización.

La isquemia de la herida es perjudicial para toda cicatrización y puede ser un factor determinante que contribuye a la formación inicial de heridas crónicas, como las úlceras del pie diabético, las úlceras vasculares y las úlceras por presión (38).

La hipoxia es inicialmente un potente estímulo para la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis. Sin embargo, se requieren mayores PaO_2 , ya que la cicatrización de la herida se ve impedida si la hipoxia persiste. En un ambiente de 30 a 40 mmHg de oxígeno, los fibroblastos no pueden replicarse y la producción de colágeno está severamente limitada lo que predispone a una invasión bacteriana anaerobia que impide significativamente su cicatrización (38).

La hipoxia de la herida puede empeorar por muchas condiciones clínicas, tales como un mal rendimiento cardíaco, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, irradiación pasada, consumo de tabaco e infección crónica. Pero sorprendentemente, una concentración baja de hemoglobina no parece afectar significativamente la cicatrización de heridas, siempre y cuando mecanismos compensatorios, tales como el gasto cardíaco y el intercambio gaseoso pulmonar, sean capaces de mantener una perfusión periférica adecuada (38).

3. Íntima relación entre los nutrientes y la cicatrización

La relación directa entre dieta, prevención y tratamiento de las heridas se ha fundamentado, clásicamente, a nivel teórico desde la fisiología. Así, Maklebust y Sieggreen refieren que «el rol de la nutrición en la prevención y el tratamiento de las úlceras es muy bien aceptado teórica y clínicamente, pero los datos procedentes de la investigación son, hasta ahora, incompletos y en algunos casos controvertidos». Y aunque la investigación disponible sea limitada, existe un consenso general que indica que la nutrición es un aspecto importante en el manejo de las úlceras, tanto para prevención como para tratamiento y que ciertos nutrientes influyen positivamente (30,39). Se sabe que las UPP tienen niveles significativamente más bajos de vitaminas A, E, Zn y carotenos (40) y se han identificado muchos de los nutrientes que participan en el proceso de cura de la herida, pero hasta la fecha, no se sabe qué nutrientes lo son para una cura óptima (41).

Es basta la literatura que afirma que la repercusión de las deficiencias de proteínas, aminoácidos y minerales en el deterioro de la reparación de las heridas y la resistencia a las tracciones, y sin embargo, está relativamente inexplorado el papel de la suplementación nutricional. En el año 1971, en el *British Medical Journal* ya se publicó la relación entre los déficits de nutrientes y su repercusión en la cicatrización, en concreto, basándose en otra publicación aparecida en *Nature* el

1962, reportaba que «durante muchos años se ha pensado que la deficiencia de ácido ascórbico puede retrasar la cicatrización de heridas» al inhibir la hidroxilación de prolina y lisina, ambos aminoácidos necesarios para la síntesis de colágeno (40,42).

A grandes trazos, se acepta que las deficiencias nutricionales lo suficientemente graves para disminuir la albúmina sérica a 2 g/dL se asocian con una fase inflamatoria prolongada de la herida y retraso en la cicatrización de la herida por fibroplasia, neovascularización, síntesis celular y remodelación de la herida (38). Y varios estudios han demostrado que la desnutrición provoca la disfunción de células B y T, disminuye la fagocitosis por leucocitos y disminuye la síntesis de colágeno, lo que conduce a una menor resistencia mecánica de la piel (20,30,43).

A continuación, veremos con mayor concreción la íntima relación que existe entre los macronutrientes y los micronutrientes en la reparación de los tejidos.

Líquidos

La hidratación es un factor importante en el desarrollo de las UPP, y un elemento esencial para la vida. El agua es un elemento esencial para la vida, y en el órgano de la piel es un componente citoplasmático de la epidermis y las células dérmicas que facilita la proliferación celular y la migración, y proporciona un medio idóneo para los procesos fisiológicos. Si existe deshidratación, aparte de la repercusión sobre todo el organismo a causa de la imposibilidad de llevar a cabo las reacciones químicas con

normalidad, la piel se torna inelástica y frágil, y más susceptible a la rotura (39,40,44).

Las pérdidas insensibles de líquido a través de la piel sana y por la evaporación a través de la herida por la pérdida de la barrera que supone, agravadas en situaciones de fiebre, no se pueden estimar. Pero la cantidad de líquido de drenajes y exudado, junto con el volumen y el aspecto de la orina, y el mantenimiento de la presión arterial adecuada se pueden utilizar como marcadores de una hidratación adecuada (39).

Las recomendaciones para la ingesta diaria de líquidos se han establecido, como normal general, en 30 ml/kg o de 1 a 1,5 ml/kcal consumidas (30,45,46).

Macronutrientes

Son componentes nutricionales requeridos, relativamente, en grandes cantidades (40). En este grupo se incluye las proteínas, los hidrato de carbono y los lípidos.

Energía

El proceso de cicatrización supone un alto coste energético debido a un fuerte aumento de la proliferación celular, síntesis de proteínas y la puesta en marcha de la compleja maquinaria enzimática. La glucosa constituye la principal fuente de combustible y la más eficiente en comparación con la grasa o la proteína. Durante el anabolismo, los requerimientos energéticos son mayores debido al esfuerzo metabólico que

supone la síntesis de colágeno y la cicatrización de la herida en general (30,44).

Estos procesos fisiológicos además de energía, también requieren de substratos nutritivos. Normalmente, estos substratos son liberados de las reservas de energía corporal, pero un déficit prolongado en la alimentación compromete el sistema inmune e influye en la pérdida funcional y física de la musculatura, reduce los niveles de proteínas viscerales y por tanto, retrasa la cicatrización. Por contra, un exceso provoca problemas metabólicos de hiperglucemia, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática e hipercapnia (20,30,39,47).

Las necesidades energéticas individuales dependen de la edad, el género, el estado nutricional, la tasa metabólica basal, el índice de masa corporal (IMC), las condiciones comórbidas, el nivel de actividad, el estrés de la enfermedad, la gravedad y el número de heridas así como el tamaño de las herida y la etapa en la que se encuentren (anabólica o catabólica) (30). Desde la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral y la *Wound Healing Society* se ha establecido el requisito diario de energía de una persona sana en un rango de 30 a 35 kcal/kg de peso corporal, dependiendo de la actividad física (20,30,43,45). Por otra parte, la NPUAP recomienda que las personas con bajo peso o que estén perdiendo peso por múltiples morbilidades habituales de un paciente con heridas coexistentes (úlceras de decúbito, otra úlcera, postoperatorio, lesiones traumáticas), la

ingesta de energía debe ser aumentada de 35 a 40 kcal/kg/día (20,30).

Proteínas y aminoácidos

Las proteínas corporales totales disminuyen con la edad. Esta reducción en las reservas de proteínas endógenas significa que la proporción de proteínas corporales utilizadas en el recambio diario de proteínas cae del 30 % al 20%. Este fenómeno hace que los adultos mayores deban tener en la dieta una ingesta de proteínas superior a los individuos más jóvenes (39).

Las proteínas desempeñan el papel más importante durante todo el proceso de cicatrización de heridas y participan de manera significativa en múltiples fases de la cicatrización, en concreto, se ha identificado su papel en la hemostasia, la inflamación, la proliferación celular y su reorganización (20,40). Debido a que el colágeno es la principal proteína que se produce en la herida en fase anabólica, la falta de proteínas, está fuertemente asociada a un mal pronóstico en el proceso. Más concretamente el déficit en la cisteína y prolina, repercute negativamente en la síntesis de colágeno, la angiogénesis, la respuesta de fibroblástica y el remodelado de la herida (20,30,40).

En un estudio sobre prevalencia de úlceras en pacientes ambulatorios se sugiere la presencia de un mecanismo catabólico por deficiencia de proteínas debido a síndrome inflamatorio concomitante, mediado por la proteína C reactiva,

Introducción

en un 55% de los pacientes desnutridos con UPP (40). La presencia de este síndrome se ha asociado con la aparición de complicaciones en el proceso (30,40).

Se ha descrito que la pérdida de proteínas a partir de una úlcera por presión en etapa I es menor que la pérdida con úlceras en estadio III o IV, que son heridas graves con destrucción de varias capas de la piel, caracterizadas por pérdidas proteicas de moderadas a grandes (30). Además de las pérdidas ocurridas, también se debe tener en cuenta la absorción, el metabolismo y uso de las proteínas, procesos que dependen de la disponibilidad biológica de las vitaminas y minerales que actúan como cofactores para determinadas enzimas. Por ejemplo, el elemento traza del cobre es necesario en la lisil-oxidasa, y el zinc para las metaloproteinasas (40).

Asimismo, la metionina también parece ser un aminoácido clave en la cicatrización. La metionina, se metaboliza en cisteína, que desempeña un papel vital en el resolución de la inflamación de la herida y el aumento de la concentración de fibroblastos de la herida. La cisteína también se necesita para formar enlaces disulfuro esenciales para la formación de la estructura triple helicoidal del colágeno que lo dota de resistencia frente a la tracción (20,30,38,42).

El objetivo de ingesta mínimo de proteínas establecido es de 1-1,5 g/kg/día (30,39,47). El requisito de proteína exógena en adultos sanos es 0,8 g/kg/día, aunque otros autores establecen

como objetivo de ingesta mínimo el rango de 1-1,5 g/kg/día. En el caso de los ancianos, se aconseja 1 g/kg/día para mantener un balance positivo de nitrógeno (30,39,47).

La investigación ha demostrado que el aumento de las ingesta de proteínas por encima de la DRI mejora la cicatrización de las heridas crónicas. Para el caso de la cicatrización de heridas crónicas, el rango recomendado se encuentra entre 1,25 y 1,5 g/kg/día, y si el paciente se halla en una fase catalítica intensa debida a más de una herida o con una úlcera de presión en estadio III o IV, puede requerir de 1,5 a 2 g/kg/día. Sin embargo, niveles de proteína tan altos pueden contribuir a la deshidratación en adultos mayores y en individuos con insuficiencia renal y deben ser monitorizados cuidadosamente. Para evitar que las proteínas se utilicen como una fuente de combustible energético, también se debe aportar otra fuente que cubra las necesidades calóricas. Se ha demostrado que un aporte proteico suficiente en la dieta optimiza la recuperación de heridas, aunque disponer de éstas en exceso no alivia el catabolismo (30,39,47).

Arginina

La arginina es un aminoácido no esencial, aunque la síntesis endógena no es suficiente para atender a los requerimientos y sus niveles plasmáticos tienden a reflejar la ingesta, razón por la cual se considera un aminoácido «condicionalmente esencial» en adultos en situación de estrés metabólico (30,39).

Introducción

Es importante para la síntesis de proteínas, la señalización y proliferación celular, y sirve también de precursor de la síntesis de glutamina y prolina. Al catalizarse en prolina también es capaz de aumentar los depósitos de colágeno en presencia de arginasa. El problema de esta vía reside en que la enzima arginasa está limitada por su concentración, por este motivo se ha añadido en algunos suplementos nutricionales. Se ha demostrado que la suplementación de arginina puede influir favorablemente en la cicatrización mediante el incremento de la producción de NO, molécula que induce cambios microvasculares y mejora la perfusión tisular (30,39,44).

Hidratos de carbono

Los carbohidratos son la principal fuente de energía para mantener la alta actividad metabólica requerida (40). La proliferación de fibroblastos es especialmente sensible a las deficiencias de glucosa. Esta situación se ha podido comprobar en muestras de fluidos obtenidas de heridas crónicas en las que se obtuvieron niveles significativamente más bajos de glucosa (intervalo de 0,3 - 0,9 mM/l) (40).

Lípidos y ácidos grasos esenciales

La carencia de grasa pueden desempeñar un papel indirecto en el deterioro de la cicatrización de heridas. Son una fuente de energía para la síntesis de estructuras como tejidos dérmicos y epidérmicos, fosfolípidos epidérmicos y matriz celular. Si éstas reservas no están disponibles, la proteína se metaboliza como

una fuente de energía celular, de manera que las heridas tardarán más en sanar mientras exista catabolismo proteico (38,40,47).

Los lípidos son un componente fundamental de las membranas celulares, transportan las vitaminas liposolubles, son precursores de prostaglandinas (dependen del ácido linoleico, y araquidónico) y participan en la reparación de los tejidos. Además, influyen en la vías inflamatorias; los ácidos grasos omega-3 (ω -3) disminuyen la producción de citoquinas y eicosanoides por vías directas (por la substitución e inhibición como substrato del ácido araquidónico) y por vías indirectas (alterando la transcripción de la expresión génica) (20,30,39). Los ácidos grasos poliinsaturados (entre los que se encuentran los omega-3) también intervienen en la modulación del sistema inmunitario como inmunosupresores y antiinflamatorios (30,38,46,47). Sin embargo, la relevancia clínica de los ácidos grasos ω -3 en la cicatrización de heridas debe determinarse porque no ha sido suficientemente estudiado (20,30,39,45).

A nivel tópico y como medida preventiva existe una clara evidencia a favor de los ácidos grasos hiperoxigenados en la reducción significativa de la incidencia de úlceras por presión (39).

Micronutrientes

Los micronutrientes son oligoelementos y minerales que el organismo requiere en pequeñas cantidades. Hay descritas al

menos 20 sustancias de tipo vitamínico y al menos, 16 de tipo mineral que son necesarias en cantidades pequeñas pero críticas para desarrollar las funciones fisiológicas con normalidad. La deficiencia de micronutrientes clave altera los procesos que comprenden la cicatrización, los cuales pueden corregirse mediante la suplementación (30,38-40,45).

En particular, las vitaminas A, C y el zinc juegan un papel importante en la cicatrización de heridas (44,45). Éstos, junto al selenio, magnesio y vitamina E atenúan el daño peroxidativo producido por los radicales libres.

El tratamiento basado en nutrientes específicos puede mejorar la respuesta de procesos inflamatorios, metabólicos e inmunológicos que influyen en la cicatrización de heridas, pero en la práctica, esta evidencia está lejos de haber sido establecida (39).

Vitamina A

Descubierta a principios del siglo XX, es una vitamina liposoluble derivada de los carotenoides en verduras. Es importante en la fase inflamatoria aumentando el número de macrófagos y monocitos, y tiene la capacidad particular de revertir la inhibición inducida por la terapia con corticosteroides. Además, participa en la regulación de las glicoproteínas y en la producción de prostaglandinas (30,38-40,45,48).

Es esencial para la proliferación epidérmica y la reepitelización a través de la unión del retinol (forma activa de la vitamina A) a la superficie celular y la inhibición de la colagenasa, lo que aumenta el depósito de colágeno. Las deficiencias retrasan la estabilidad y síntesis del colágeno. Por otra parte, su transporte y metabolismo se ve afectado por carencias de Zn, ya que es esencial para la síntesis de proteínas de transporte de vitamina A (39-41,47).

En concreto se ha estudiado sobretodo el efecto del betacaroteno (provitamina A) sobre el sistema inmunitario. Se ha observado que su deficiencia ocasiona una reducción en la actividad de las células NK, una menor producción de IFN- γ (interferón- γ), un descenso de la hipersensibilidad retardada cutánea, y una baja respuesta a la estimulación con mitógenos por parte de los linfocitos (46). Cuando se ha suplementado en ancianos durante un período prolongado se ha observado un aumento de la actividad citotóxica de los NK y un aumento de los linfocitos T cooperador (CD4+). Sin embargo, hay estudios *in vitro* que demuestran que el retinol excesivo puede inhibir la producción de colágeno y fibroblastos (40).

Valorar los niveles de la vitamina A es complicado, la concentración en plasma solo refleja su concentración cuando las reservas del hígado están muy disminuidas o excesivamente altas (39).

Introducción

Las necesidades fisiológicas (RDA) para hombres son de 3000 UI, y para mujeres de 2300 UI (30,41), pero en pacientes con necesidades cicatriciales, las recomendaciones documentadas incluyen un rango de 10.000 a 50.000 unidades/día durante 10 días (o 10.000 UI durante el mismo período por vía intramuscular). Los pacientes que reciben glucocorticoides deben recibir de 10.000 a 15.000 unidades/día por vía oral durante 1 semana profilácticamente para contrarrestar la inmunosupresión (30,45).

Vitaminas del complejo B

Consta de ocho vitaminas que se encuentran en la carne, productos lácteos, verduras, pescado y cereales. Ayudan a promover la proliferación celular, aunque son necesarios más estudios para evaluar los posibles beneficios de la suplementación (40,47).

En concreto, la carencia de B6 (piridoxina) y B12 (cianocobalamina) produce una disminución en la respuesta proliferativa de los linfocitos (46,47).

Vitamina C (ácido ascórbico)

La vitamina C, ácido ascórbico, o ácido L-ascórbico se encuentra en los cítricos y los jugos, las fresas, los tomates, los pimientos dulces (especialmente los rojos), las patatas, el brócoli, la coliflor, las coles de Bruselas y el melón cantalupo (20). Bajas concentraciones se asocian a riesgo de desarrollar UPP (39).

Es una vitamina esencial e hidrosoluble, cofactor para la síntesis de colágeno, potente reductor de las especies reactivas de oxígeno, y donante de electrones para múltiples enzimas, como en la hidroxilación de lisina y prolina. Aumenta la síntesis de colágeno, la angiogénesis, y es necesario para que confiera su estructura de triple hélice, y para la síntesis de carnitina, esencial en el transporte de ácidos grasos. A nivel mitocondrial, es necesario para formar ATP. También contribuye al metabolismo de metales traza, como la absorción y metabolismo de hierro y calcio. La deficiencia sistémica conduce al escorbuto, y el agotamiento local a una alteración en la síntesis del colágeno, respuesta defectuosa de fibroblastos y en la formación del tejido cicatricial (20,30,38-42,44,46,48). La fibroplasia es especialmente sensible a estados carenciales de vitamina C, visto especialmente en heridas que no cicatrizan en pacientes que padecen escorbuto (38).

Es difícil resistirse a incluir la vitamina C en la dieta de los pacientes con HC por tratarse de un oligoelemento barato y exento de toxicidad (48). Se ha propuesto una dosis suprafisiológica (>1 g/día) en el tratamiento de heridas ya establecidas, aunque hay que tener en cuenta que la saturación se sitúa en una ingesta de 200 mg/día. Esta dosis, lejos de conferir un beneficio clínico, podría causar diarrea, y con ello incrementar el riesgo de padecer alguna lesión dérmica por incontinencia (39).

Los pacientes con úlceras de presión en estadio I ó II deben recibir de 100 a 200 mg/día en suplementos de vitamina C; y aquellos con úlceras en estadio III o IV deben recibir de 1.000 a 2.000 mg/día. Sin embargo, la suplementación con altas dosis de vitamina C puede ser problemática en pacientes con tendencia a formar cálculos renales porque acidifica la orina (30,45).

Vitamina D

El cuerpo humano la puede asimilar a partir de la ingesta de alimentos que la contienen (pescados grasos, leche, huevo entero, hígado y hongos) o por transformación de provitaminas (colesterol o ergosterol⁷ (49)) en vitamina D₂ por la exposición a los rayos solares UV.

Constituye un grupo de prohormonas liposolubles obtenido por acción de la luz solar, presente en pescados grasos, huevo entero, hígado y hongos (40).

Está implicada en la absorción y metabolismo del calcio por inhibición de la secreción de calcitonina y hormona

⁷ El ergosterol es un precursor biológico (una provitamina) de la vitamina D₂. Se transforma en viosterol por la luz ultravioleta, y luego se convierte en ergocalciferol, que es una forma de vitamina D. El ergosterol es un componente de las membranas celulares de los hongos, que cumple la misma función en las células animales que el colesterol.

paratiroidea, en la formación del cartílago, y en la remodelación del hueso. Su rol en la cicatrización no está claro, y es necesario realizar más estudios con metodologías robustas para aclarar su efecto, beneficioso o perjudicial, en el organismo (40).

Vitamina E

El tocoferol, descubierto en 1922, es una vitamina liposoluble presente en espárragos, aguacate, huevos, semillas, frutos secos y espinacas. Actúa como un antioxidante, y tiene propiedades antiinflamatorias, por lo que a nivel sistémico inhibirá la respuesta inflamatoria. Se considera beneficiosa en el control de la respuesta aguda, y es esencial para la estabilidad de las grasas dentro de la membrana celular (46,47).

A nivel inmunitario es esencial para su buen funcionamiento. Se ha podido demostrar que la deficiencia de este nutriente está asociada con una respuesta inmune deteriorada, produciéndose alteraciones en la inmunidad humoral, inmunidad celular y la función fagocítica. En este sentido, se ha indicado que al administrar suplementos de esta vitamina por encima de las recomendaciones, se produce una mejora del sistema inmunitario (46,48).

Se han detectado niveles bajos en las heridas crónicas. Su papel es polémico, ya que no está claro si es favorable o perjudicial para la cicatrización, algunos estudios indican que puede inhibir la síntesis de colágeno y reducir la resistencia a la tracción de la

Introducción

herida, aunque su deficiencia puede alterar la cicatrización (38-41,50).

Vitamina K

Vitamina liposoluble presente en verduras de hoja verde, perejil, aguacate, kiwi, carne, huevos y productos lácteos, también se produce en la flora del intestino grueso. Su acción de cofactor se requiere para la función del factor II (protrombina), VII, IX y X (39,40,47).

Calcio

Constituye el 99% del mineral total del cuerpo. Su concentración en la epidermis regula la proliferación de células basales. Después de la lesión, se detecta un fuerte aumento del calcio. Tenemos escasez de datos sobre la participación del calcio en la cicatrización (38,40).

Cobre

Es un oligoelemento esencial, y cofactor para varios sistemas enzimáticos como la lisil-oxidasa implicada en el entrecruzamiento de la elastina y el colágeno. En el sistema inmunitario es necesario para la diferenciación, maduración y activación de distintos tipos de células inmunocompetentes y para la secreción de citoquinas. Para su asimilación requiere la participación de ceruloplasmina como enzima transportadora (30,38-40,46-48).

El bajo contenido de cobre en suero conduce a defectos del colágeno, y se ha relacionado con el deterioro de la cicatrización. Los niveles altos de cobre y zinc se asocian con un aumento de la elasticidad y la resistencia de la herida, pero debe llevarse cuidado con la suplementación, ya que la relación entre el cobre y el zinc puede ser conflictiva, una suplementación excesiva de zinc puede conllevar una deficiencia de cobre. Como ya se ha mencionado, es importante confirmar las deficiencias mediante análisis bioquímico para no superar el nivel máximo permitido de 10000 µg/día (30,39,40,44,46).

Hierro

En cuanto a la cicatrización se refiere, es necesario para la hidroxilación de la prolina y la lisina en la síntesis de colágeno. Por otra parte, la anemia intensa puede retrasar la curación por varias vías: circulación periférica reducida y mala oxigenación de la herida, y además se produce una disminución de la acción bactericida de los leucocitos (20,39,40,47,48).

También es un elemento fundamental para el desarrollo del sistema inmunitario, su deficiencia origina menor capacidad de fagocitosis, baja respuesta a la estimulación de los linfocitos y un descenso en el número de *natural killer* (NK) (46).

Zinc

Fue el primer nutriente implicado en el retraso de la cicatrización de la herida (48). Este elemento traza esencial

Introducción

actúa de cofactor para la actividad catalítica de numerosos sistemas enzimáticos, algunos artículos lo elevan hasta 100 enzimas, algunas de ellas tan importantes como la DNA polimerasa y transcriptasa inversa (fundamental para todas las células, pero puede afectar más gravemente a aquellas con una rápida tasa de rotación) (30). Entre sus funciones está la de estabilizar la membrana celular, el metabolismo y la movilización de vitaminas A y C.

Los niveles de zinc cutáneo suelen ser proporcionales a los niveles de mitosis, hay estudios que nos informan de niveles significativamente bajos en pacientes con heridas crónicas, por ello se ha deducido que su repleción puede aumentar las tasas de curación, y está demostrado que su deficiencia retarda la fibroplasia y la epitelización. En cuanto a su forma de administración, no hay un alto grado de evidencia clínica de que el sulfato de zinc oral ayude en la cura, pero si en su forma tópica; la crema al 1% de óxido de zinc aumenta las mitosis y las tasas de reepitelización (20,30,38,45-47).

El zinc afecta a múltiples aspectos del sistema inmunitario, desde la barrera de la piel hasta la regulación génica en los linfocitos, influye en la función de las células que median la inmunidad no específica (neutrófilos y células NK), pero también en la modulación de la inmunidad específica actuando sobre la activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas, y la maduración de los linfocitos B, lo que produce una disminución de la resistencia frente a infecciones (46).

Su deficiencia se acompaña comúnmente con malnutrición, malabsorción, diarrea y/o estados hipermetabólicos (estrés, sepsis, quemaduras, úlceras o lesión grave) (30,45). Para los pacientes con deficiencia de zinc, se recomienda para mejorar la cicatrización de la herida la suplementación con dosis de 220 mg de sulfato de zinc dos veces al día durante 10 a 14 días (30,45).

La recomendación para suplementación en estados carenciales es de 11 mg/día en hombres, y 8 mg/día para las mujeres (30). La dosis estándar de reemplazo oral para adultos está establecida en 220 mg de sulfato de zinc (25 – 50 mg de zinc elemental) dos veces, se ha sugerido el período de 10 a 14 días (45), aunque no se dispone de una duración específica (30). Para los pacientes con deficiencia de zinc, se recomienda para mejorar la cicatrización de la herida la suplementación con dosis de 220 mg de sulfato de zinc dos veces al día durante 10 a 14 días (30,45).

Si estamos ante una la necesidad de potenciar la cicatrización de una herida, la dosis en estos casos se incrementa hasta los 40 mg/día (176 mg de sulfato de zinc) durante 10 días (30).

El exceso de zinc interfiere con el hierro y absorción de cobre y puede conducir a la deficiencia de estos minerales importantes (30).

Magnesio

El magnesio es un importante oligoelemento que funciona como un cofactor para las enzimas necesarias para la formación de proteínas y colágenos y el crecimiento de tejidos. El magnesio interactúa con el ATP para apoyar los procesos de síntesis de colágeno durante la cicatrización de heridas (30).

Ácido alfa-lipoico (ALA)

Se conoció en un principio por su papel como factor de crecimiento y más tarde se descubrió que actúa también como antioxidante. Su naturaleza es la de una coenzima que interviene en la descarboxilación oxidativa de ácidos alfa-cetocarboxílicos presente en concentraciones pequeñas en células vegetales y animales. Sus propiedades como mimético de la insulina, agente hipotrigliceridémico, vasodilatador, antiinflamatorio, quelante de metales y como un adyuvante para la función neuro-cognitiva resultan prometedoras en el campo de las úlceras (39).

Integridad de la piel	Proteínas	Líquidos	Calorías
Piel intacta Cuidados preventivos	0,8-1,0 g/kg	30 ml/kg/día	30 kcal/kg/día
UPP I y II Laceraciones y abrasiones Úlceras isquémicas (sólo 1 ó 2 heridas)	1,2-1,5 g/kg	35 ml/kg/día	35 kcal/kg/día Considerar multivitaminas y minerales
UPP III y IV	1,5-2,0 g/kg	35-40 ml/kg/día	40 kcal/kg/día Considerar multivitaminas y minerales
Heridas severas. UPP IV/quemaduras	Hasta 3,0 g/kg	40 ml/kg/día	≥ 40 kcal/kg/día Considerar multivitaminas y minerales
Heridas tórpidas múltiples Hipoalbuminemia (≤27 g/l) UPP II y úlceras venosas múltiples	2,0-3,0 g/kg	40 ml/kg/día	35-40 kcal/kg/día Considerar multivitaminas y minerales
Tabla 4. Recomendaciones nutricionales por tipo de herida. Fuente: Verdú J, Perdomo E. Nutrición y Heridas Crónicas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP no 12. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. 2011.			

4. HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN

1. Monitorización de las úlceras por presión

La necesidad de comunicación de resultados y el seguimiento de los pacientes en la práctica clínica ha provocado que múltiples profesionales dediquen sus esfuerzos al diseño de instrumentos adecuados para captar la realidad de lo que está sucediendo.

En 1977, Shea (51) propuso un sistema de clasificación y gravedad basado en el concepto de profundidad útil para medir e identificar la gravedad de la UPP en función del tipo de tejido afectado. Éste sistema, que goza de gran alcance y resulta de fácil aplicación, no sólo se usó desde sus inicios para evaluar la afectación de los tejidos sino que también se aplicaba en sentido inverso para monitorizar la curación de las úlceras por presión, lo que supone un error conceptual, debido a que los diferentes tejidos afectados por la lesión no revierten sino que el espacio es ocupado por otro tipo de tejido (tejido conectivo no cicatricial).

La validez y fiabilidad de los distintos tipos de instrumentos existentes para la medida de las heridas son muy discutidas. En un intento de adopción de un enfoque común para estandarizar un método fiable en 2011 se publicaron los datos preliminares de un estudio cuyo objetivo fue traducir al castellano, y validar para nuestro entorno las propiedades clínico-métricas de una

herramienta multidimensional para la monitorización de la cicatrización de las UPP, la escala PUSH.

Entre el acervo de instrumentos se pueden utilizar *medidas lineales de la herida*, es el método más sencillo, usa una regla y mide largo y ancho para calcular la superficie aproximada, mediante una medida perpendicular a la otra y en sentido céfalo-caudal. Para minimizar el error respecto a la realidad existen distintos métodos como el método de Kundin, basado en una simple ecuación que incluye un coeficiente corrector (superficie = largo x ancho x 0,785). También se ha descrito el uso de *imágenes y trazados* en el que se puede distinguir el trazado por contacto (en láminas de acetato) o trazado sin contacto (mediante fotografías). Otra estrategia es considerar la lesión, como realmente es, en una estructura de tres dimensiones y pasmarla en magnitudes de volumen usando *métodos de medida de volumen* mediante el relleno del lecho ulceroso con suero fisiológico. Por otra parte, el seguimiento puede realizarse por métodos indirectos como la *medida del exudado de la lesión* (cantidad, olor, color) o del *tipo de tejido en la herida*. Aunque todas estas estrategias pueden ser útiles, diferentes autores plantean que una sola medida o característica de la lesión es insuficiente para determinar la evolución hacia la cicatrización, por este motivo se han diseñado instrumentos de *medidas multidimensionales de cicatrización*, de tal manera que en la literatura encontramos la escala observacional de UPP de Verhonick, escala Sessing, escala

WHS (Wound Healing Scale), herramienta de cicatrización de Sussman, escala PSST (Pressure Sore Status), escala PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing), escala DESIGN y la escala CODED (51).

En España no se dispone de instrumentos de medida de la evolución hacia la cicatrización validados en nuestro idioma, y para nuestro entorno, ya que el estudio con los datos definitivos para la validación y el establecimiento de las propiedades clínico-métricas, en español, de la escala Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) aún no se ha publicado (52).

Este instrumento se diseñó para el seguimiento del proceso de cicatrización de las UPP. Se originó en el seno de la NPUAP, ha sido avalado y traducido del idioma inglés al español por el GNEAUPP, y actualmente es utilizado en España para el seguimiento de las UPP y otras heridas crónicas, pero sin haber cumplido un proceso de validación.

La escala PUSH, creada en 1996 por el NPUAP (National Pressure Ulcer Advisory Panel) en EE.UU. para acabar con la utilización de la escala de Shea incorpora tres características de las lesiones: superficie, exudado y tipo de tejido, que se valora de manera cuantitativa, de acuerdo a una escala de valores (diferente según la variable). Se pueden obtener valores desde cero (herida cicatrizada), hasta 17 (peor estado de la lesión) (51).

En el caso de la superficie de la herida, se utiliza para medir el largo por el ancho en sentido céfalo-caudal, y con una puntuación que puede oscilar entre cero y diez, en función del tamaño de la lesión. El exudado se evalúa como ninguno (0), poco (1), moderado (2), severo (3), el tipo de tejido incluye tejido cerrado o sano (0), tejido epitelial (1), tejido de granulación (2), esfacelos (3) y tejido necrótico (4). Con el valor de estos tres subtotales se realiza una suma y se obtiene la puntuación total de la escala que permite su comparación en un continuo temporal.

Es la única escala que ha sido traducida y validada en diferentes contextos, como el portugués y el turco y la única traducida al español.

Su uso para la curación de UPP es una herramienta válida con una fuerza de la evidencia = B (7).

Según los autores, permite visualizar los cambios en el proceso de cicatrización con mayor facilidad que otras escalas parecidas, es sensible al cambio y permite diferenciar las úlceras que cicatrizan de las que no lo hacen. Además, puede ser usada en otro tipo de heridas, como las úlceras venosas, donde se ha visto que brinda algún resultado significativo (51).

Los datos con los que contamos en la actualidad nos sugieren que a medida que las puntuaciones del PUSH disminuyen también lo hacen en el mismo sentido las puntuaciones del CCVUQ-e tanto en su totalidad como en las diferentes

dimensiones del instrumento, lo que demuestra su sensibilidad a los cambios en la herida y que los pacientes manifiestan mejoría en su calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) a medida que su estado mejora (52).

Además, es una herramienta válida para reemplazar la estadificación inversa, monitorizar el proceso de cicatrización de UPP y úlceras venosas y permite ver ganancias o deterioros en el tiempo. Pero la escala PUSH dista mucho de ser la herramienta ideal y cuenta con importantes limitaciones. La mayoría de estudios en los que se utiliza cuentan con un reducido tamaño muestral que restringe su generalización. Además, tampoco se menciona cómo se valora o se mide la presencia de exudado, lo que en sí puede ser una limitación en el momento de la valoración y asignación de la puntuación final. Otra posible limitación es que, en el caso de la superficie, todas las lesiones que tengan más de 24 cm² puntúan 10 y, en el caso de lesiones muy grandes, limita la sensibilidad al cambio (51).

2. Evaluación nutricional

En el año 1859, Florence Nightingale establecía en su célebre obra «*Notes on Nursing: What it is and What it is Not*» la relación entre la dieta y la prevención y el tratamiento de las heridas: «Si un paciente tiene frío o fiebre, o está mareado, o tiene una escara, la culpa, generalmente, no es de la enfermedad, sino de la enfermería. Yo utilizo la palabra enfermería a falta de otra mejor. Pero debería significar el uso apropiado del aire, la luz, el

calor, la limpieza, la tranquilidad y la selección de la dieta y su administración, y con el menor gasto de energía por el paciente» (53).

Tradicionalmente determinados factores del paciente tales como el estado nutricional o el de la piel, se han considerado como factores de riesgo de desarrollar UPP. Sin embargo, recientes investigaciones separan estos elementos de los factores etiológicos, ya que por sí mismos, no ocasionan estas lesiones, pero si son factores predisponentes, coadyuvantes o facilitadores en el desarrollo de las mismas (8).

La dieta debe ser sana, equilibrada e individualizada a las características de cada paciente, identificando posibles déficits nutricionales y corrigiéndolos al igual que evitando los excesos.

Al ingreso del paciente debería realizarse una evaluación nutricional del paciente y posterior seguimiento, que debería incluir aspectos como historia nutricional en los últimos días, pérdida de peso, medidas antropométricas y entorno social, entre otros. En cualquier caso, debe asegurarse una adecuada ingesta dietética para prevenir la malnutrición de acuerdo con los deseos individuales de la persona y su condición de salud.

Un buen soporte nutricional no sólo favorece la cicatrización de las úlceras por presión, sino que también puede evitar la aparición de éstas, al igual que complicaciones locales como la infección.

De acuerdo con la literatura, existe una relación directa entre la malnutrición y la aparición de la UPP, ya que la pérdida de grasa y tejido muscular disminuye la protección que ejercen sobre las prominencias óseas. Por ello, es preciso proporcionar soporte nutricional a las personas en las que se identifique alguna deficiencia (8).

De acuerdo con las Recomendaciones del Comité de Ministros del Consejo de Europa (Resolución ResAP (2003) sobre alimentación y asistencia nutricional en los hospitales) la valoración nutricional debe ser una herramienta imprescindible en la evaluación completa del paciente hospitalizado. «Esta deberá ser universal, precoz, sencilla de aplicar, basada en la mejor evidencia científica disponible y adaptable a las diversas circunstancias clínicas de los pacientes como edad, sexo, gravedad de la enfermedad. La detección de un paciente en riesgo nutricional deberá seguirse de una evaluación nutricional completa, un plan terapéutico nutricional individualizado y una monitorización de la evolución» (39).

En distintas guías se ha plasmado la evidencia que existe en la literatura acerca de la necesidad de realizar de manera sistemática una evaluación nutricional. De tal modo, se ha categorizado con una alta evidencia que el uso de los instrumentos de valoración del riesgo nutricional son tan útiles como los parámetros antropométricos o los bioquímicos, siendo más rápidos y más rentables. Por este motivo, para valorar el riesgo nutricional se debe utilizar instrumentos validados como

el MNA, el MUST o el NRS 2002 (evidencia alta). Entre estos enumerados anteriormente, el único cuestionario de valoración del riesgo nutricional validado en castellano es el MNA (39).

3. Herramientas para el cribado nutricional

En los últimos años, y aunque no todos estén en castellano, se han desarrollado y validado diferentes instrumentos de cribado para valorar el estado nutricional, entre ellos algunos específicos para personas mayores: el Nutrition Risk Score, el Nutritional Risk Index, el instrumento de Payette, el SCALES (Sandness, Cholesterol, Albumin, Loss of Weight, Eating problems, Shopping and Cooking), la Valoración Subjetiva Global, el Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), el Mini Nutritional Assessment (MNA) y el Nutrition Risk Screening 2002 (39).

De todos ellos, por sus propiedades métricas, facilidad de aplicación y por cumplir con los principios enunciados anteriormente, el utilizado en la presente Tesis Doctoral ha sido el «Mini Nutritional Assessment» (MNA).

- El Mini Nutritional Assessment (MNA):

Las dos herramientas de mayor sensibilidad (>83%) y especificidad (>90%) son el MNA (SF) a nivel comunitario y en residencias, y el MST a nivel hospitalario. En concreto, el *Mini Nutritional Assessment* (MNA) tiene una sensibilidad del 96%, una especificidad del 98% y un valor predictivo del 97% en la

detección del riesgo nutricional.

El MNA está diseñado para detectar situaciones de riesgo de desnutrición y desnutrición establecida en personas adultas atendidas de manera domiciliaria, en geriátricos u hospitales.

Fue desarrollado y validado por los investigadores Vellas y Guigoz en Toulouse a principios de 1990. Goza de gran aceptación en la comunidad científica por su sencillez y rapidez en la aplicación (menos de 10 minutos), por no requerir exámenes de laboratorio (ambas características lo hacen económico) y por tener una adecuada correlación con marcadores bioquímicos de malnutrición. Es sensible a los cambios en el estado nutricional y ha demostrado ser predictor de la mortalidad y de la estancia hospitalaria (39).

El MNA fue validado para ser utilizado en la población mayor a través de tres estudios consecutivos. Dichos estudios mostraron que podía identificar correctamente el 70-75% de los individuos con estado nutricional normal o malnutrido sin necesidad de utilizar los marcadores bioquímicos. Las puntuaciones obtenidas se dividieron para definir tres estadios: bien nutridos (> 24), con riesgo de malnutrición (17-23,5) y mal nutridos (< 17). En estos estudios hubo una fuerte correlación entre varios marcadores nutricionales, la ingesta dietética, y la puntuación del MNA, tanto en mujeres como en hombres. Se pudo observar que una puntuación baja del MNA se asociaba a mortalidad. Así mismo se observó que el MNA tenía una

sensibilidad del 96% (habilidad para detectar malnutrición) y una especificidad del 98% (habilidad para clasificar correctamente los bien nutridos) (39).

En la actualidad existen dos versiones del MNA, la breve o simplificada y la completa (anexo VI). La versión corta correlaciona altamente con la versión original ($r=0,945$). Utilizando una puntuación para la versión corta (MNA-SF de ≥ 11 como normal), la sensibilidad es de 97,9% y la especificidad del 100%. Una puntuación mayor o igual a 12, indica que el estado nutricional es saludable y no es necesario realizar la segunda parte del MNA. Por el contrario, si la puntuación es igual o menor de 11, indica la necesidad de llevar a cabo el MNA en su totalidad; en este último caso, se suman las puntuaciones obtenidas en las dos partes que conforman el MNA.

Mediante 18 preguntas breves divididas en cuatro bloques se puede realizar la evaluación nutricional. El primer bloque hace referencia a las mediciones antropométricas (índice de masa corporal, circunferencia braquial, circunferencia de la pierna y pérdida de peso), el segundo corresponde a la evaluación global del paciente con 6 preguntas sobre el estilo de vida, medicación y movilidad. A continuación se hace referencia a la evaluación nutricional mediante las preguntas de número de comidas, ingesta de alimentos, líquidos y autonomía para comer y ya por último se realiza una evaluación subjetiva del estado nutricional mediante la autoevaluación del estado nutricional y comparación con otras personas de su misma edad (54).

Introducción

De manera paradójica, en la literatura podemos encontrar frecuentemente datos de los pacientes hospitalizados que nos sugieren que su estado nutricional se encuentra comprometido. A modo ilustrativo, podemos citar un estudio realizado en un entorno clínico asimilable al nuestro, donde los resultados no dejan lugar a dudas respecto a la situaciones identificadas. En él, se estudiaron un total de 145 pacientes ingresados en un hospital de nivel 4 (sobre 5 en cuanto a tamaño y complejidad). La frecuencia de desnutrición fue del 68,2% y de riesgo de desnutrición del 29,6% con el test MNA; sin embargo, solamente 3 pacientes del total presentaban un buen estado nutricional, clasificados en dos grupos, se obtuvieron los que presentaban desnutrición MNA <17 (n = 99) (grupo I) y los que presentaban riesgo de desnutrición MNA ≥17 (n = 43) (grupo II).

De modo general, y aunque la horquilla sea amplia no deja de ser preocupante que entre un 30 y un 70% de los pacientes hospitalizados presentan desnutrición, repercutiendo negativamente en la evolución del enfermo e incrementando el riesgo de fallecimiento.

Las reservas energéticas del tejido adiposo o de la masa grasa (MG) y de la masa magra están estrechamente relacionadas con la masa metabólica o celular del organismo encargado de mantener las funciones vitales.

Los estudios que correlacionan el test MNA con el estado

nutricional se han centrado en pacientes de tercera edad. En el caso de ancianos hospitalizados, el rango de malnutrición proteico calórica oscila desde el 18 al 65% (54). Distintos estudios con información sobre la prevalencia de desnutrición publicados entre 1995 y 2011 arrojan unos datos de prevalencia de entre el 16,6 y el 47,3%, dependiendo del método diagnóstico.

Y este escenario se verá modificado en el futuro porque más del 45% de la población española será dependiente en el año 2032, afectando principalmente a aquellos que en la actualidad tengan entre 30 y 35 años, según los datos ofrecidos por el INE y recogidos en el informe del Instituto Internacional de Estudios sobre la Familia *The Family Watch* sobre la calidad de vida en la tercera edad y el envejecimiento activo. El porcentaje de población >64 años con respecto a los <16 años ha pasado del 36% en el año 1975 al 82% en 1995, hasta alcanzar un 108% en 2012.

En la actualidad se está empezando a dar mayor relevancia al estado nutricional del paciente antes del ingreso hospitalario, debido a la clara relación que existe entre la malnutrición calórico-proteica, y las complicaciones, la estancia hospitalaria y el gasto sanitario.

En España, los datos actuales de prevalencia de la desnutrición en la población anciana son:

Estado nutricional	Domicilio	Hospitalización	Geriátrico
Riesgo nutricional	24,4%	36,5%	49,6%
Desnutrición	4,1%	20,6%	22,6%

Tabla 5. Prevalencia de la desnutrición en la población anciana.

Fuente: adaptado de Cuervo M, Ansorena D, Garcia A, Astiasaran I, Martinez JA. Food consumption analysis in spanish elderly based upon the mini nutritional assessment test. Ann Nutr Metab 2008;52(4):299-307. Milà Villarroel R, Formiga F, Duran Alert P, Abellana Sangrà R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. Medicina Clínica 2012;139(11):502-508. de Luis,D. Lopez Mongil, R. Gonzalez Sagrado, M. Lopez Trigo, JA.Mora, PF. Castrodeza Sanz, J. Nutritional status in a multicenter study among institutionalized patients in Spain. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15(3):259-265. Celaya S. The prevalence of hospital malnutrition in Spanish elderly patients. Medicine 2011;2:24-206. (55-58).

La utilización del test MNA se ha postulado como un instrumento básico en la identificación de sujetos en riesgo de desnutrición antes de objetivarse un cambio en los parámetros bioquímicos y antropométricos y que permite un seguimiento y/o intervención nutricional, sobre todo en el paciente geriátrico, un tipo de paciente que ya de por sí se puede considerar muy vulnerable desde el punto de vista nutricional y en el que situaciones de dependencia o deterioro cognitivo son otro factor de riesgo añadido.

Al margen del uso, o no, del test MNA disponemos de pruebas complementarias. Si olvidar nunca la importancia de la anamnesis y de la confección de una historia de calidad que distinga las posibles situaciones ante una disminución de la ingesta (anorexia, dietas restrictivas, alteraciones psicológicas, de la inteligencia y de la personalidad, alteraciones de la masticación: problemas dentarios, traumatismos, disgeusia:

uremia, quimioterapia, deficiencia de zinc, disminución de la salivación en la edad avanzada, el síndrome de Sjögren, en la posradioterapia o por los parasimpaticolíticos, incapacidad de deglución en disfagia por estenosis o radioterapia o por un accidente cerebrovascular (ACV), alergia e intolerancia a algunos nutrientes, náuseas y vómitos, dolor abdominal o diarrea tras la ingesta), una disminución del aprovechamiento de los nutrientes (interacciones medicamentosas por la toma de esteroides, anticonvulsivantes, agentes antitumorales..., deficiencias absortivas en enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, o por resecciones del trayecto intestinal, situaciones que incrementan la pérdida de nutrientes como diarreas, vómitos, malabsorción, diálisis, quemaduras, úlceras por presión, fístulas, abscesos drenantes... o por una demanda metabólica aumentada en situaciones de estrés agudo, hipertiroidismo, cáncer, embarazo...) o enfermedades crónicas que interfieran en la nutrición (59).

Además, todo profesional de la salud está obligado a considerar la dimensión socioeconómica, que en muchos casos puede ser la causa primaria de la malnutrición, o bien de la desnutrición ya instaurada. En este caso, debemos mantenernos en alerta ante situaciones de ingresos insuficientes, soledad, fallecimiento reciente de seres queridos, influencia de la cultura o de la religión en los hábitos alimenticios, nivel cultural, instalaciones inadecuadas para cocinar y/o conservar los alimentos, disponibilidad para la realizar la compra, marginación,

Introducción

discapacidades o hábitos de vida y/o trabajo que obligan a comer fuera de casa, cambios de turnos en el trabajo, nivel de actividad, etc.

Los métodos más aceptados clásicamente para medir el estado nutricional a nivel general y a modo de cribado, sobre todo a nivel hospitalario, es la combinación de los parámetros antropométricos y bioquímicos.

Los parámetros antropométricos, a veces, no permiten una estimación adecuada de la composición corporal debido, por un lado, a los cambios que se producen en el envejecimiento (distribución del agua corporal total, de la masa magra y redistribución de la grasa, que se acumula internamente) y, por otro, a la disminución de la talla que cambiaría la interpretación de índices en cuyo cálculo se incluye este parámetro.

Los test del laboratorio juegan un importante papel en la valoración del estado nutricional. Pueden ser útiles para detectar deficiencias nutricionales de forma precoz, incluso tiempo antes de que las medidas antropométricas se alteren y que aparezcan signos clínicos o síntomas de desnutrición.

No obstante, los instrumentos de cribado y valoración nutricional, a partir de cuestionarios, como el NRS 2002, el MUST o el MNA han demostrado ser útiles en ausencia de pruebas antropométricas y/o biológicas, incluso correlacionar con este tipo de pruebas, por lo que se recomienda hacer uso de

este tipo de medidas mediante cuestionario nutricional (39).

- **Medidas antropométricas:**

Las determinaciones antropométricas permiten conocer de manera indirecta el estado nutritivo proteico-calórico del individuo mediante el análisis de los compartimentos proteico y graso. Los más utilizados son la relación de parámetros básicos como la edad, el sexo, la talla y el peso. El índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de pérdida de peso y la circunferencia muscular del brazo (CMB) (60).

a) Valoración del peso y la talla:

La interpretación del peso en relación con la talla debe efectuarse con prudencia y se debe valorar el resultado con relación a un tiempo determinado. Cuando la pérdida de peso se ha producido en menos de 10 días y es mayor del 10% se debe pensar en primer lugar en una alteración del estado de hidratación (60).

b) Valoración del tejido adiposo:

Mediante el índice de masa corporal (IMC), el cual correlaciona bien con la adiposidad total (tabla 6):

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{talla (m}^2\text{)}$$

Clasificación	IMC
Desnutrición severa	< 16
Desnutrición moderada	16 -18
Desnutrición leve	18 -20
Normonutrición	20 - 25
Sobrenutrición	> 25

Tabla 6. Clasificación y riesgo de estado nutricional en función del IMC. Fuente: Herrero-Lozano R. Valoración del estado nutricional en Atención Primaria. SEMERGEN 2004;30(10)498-505 .

c) Valoración de la proteína muscular:

- Pliegue tricípital (PT):

Es un parámetro antropométrico que mide la doble capa de la piel y grasa subcutánea en la región del tríceps, mediante un instrumento calibrador de pliegues (plicómetro o lipocalibrador). Lo que mide es la reserva de grasa del organismo, por lo que en los mayores presentará cierto margen de error, ya que la mayoría de la grasa se acumula a nivel abdominal y no a nivel subcutáneo. Se debe realizar en el brazo «no dominante», a 90 grados, y con una cinta métrica escoger el punto medio entre el acromion y olecranon. Tras ello, dejar caer el brazo relajado, y pellizcar el punto seleccionado anteriormente, elevar la piel y subcutáneo 1 cm aproximadamente, midiendo con el calibrador de pliegues. Se realizan tres mediciones y se halla la media. Los resultados se comparan con unas tablas de referencia en función de la edad y

del sexo, estableciendo percentiles (61).

- Circunferencia muscular del brazo (CMB) :

La medición de la CMB se realiza con una cinta métrica inelástica en la mitad del brazo. Mide la masa muscular del brazo sin ejercer presión sobre la masa grasa ni el tejido subcutáneo. Con ello se pretende medir aproximadamente la masa muscular o reserva proteica orgánica (61).

$$\text{CMB} = \text{perímetro del brazo (cm)} - (\text{pliegue tricpital (mm)} \times 0,314)$$

El resultado obtenido lo compararemos con las tablas calculadas por Alastrue y los criterios de Celaya.

- **Parámetros biométricos:**

Son complementarios a los antropométricos, y junto a ellos, determinan con precisión el estado nutricional. En necesario advertir, como en los parámetros antropométricos, que ninguno de ellos de forma aislada resulta patognomónico, y además se pueden ver influidos por múltiples procesos orgánicos. Salvo en las situaciones agudas de crisis, en las personas mayores, posiblemente sean más sensibles que los antropométricos (61).

- Proteínas plasmáticas:

Las proteínas sintetizadas por el hígado que se utilizan como marcadores indirectos de la llamada «proteína visceral» permiten establecer la presencia de desnutrición calórico-

proteica siempre y cuando no olvidemos que pueden verse afectadas, también, por diferentes procesos no relacionados con el metabolismo proteico.

Proteínas viscerales	Vida media
Albúmina	20 días
Transferrina	8 – 10 días
Prealbúmina	2 días

Tabla 7. Vida media de las proteínas viscerales.
Fuente: Herrero-Lozano R. Valoración del estado nutricional en Atención Primaria. SEMERGEN 2004;30(10)498-505.

La utilidad pronóstica de las proteínas plasmáticas depende de su vida media (tabla 7). La albúmina es el indicador más útil para conocer la situación actual, mientras que la transferrina y la prealbúmina se utilizan como marcadores de situaciones agudas y control del tratamiento nutricional. Los valores normales y el grado de depleción nos permitirán su clasificación (tabla 8) (61).

- a) Albúmina: es una proteína fácil de determinar y accesible en cualquier nivel asistencial. No es un buen monitor para los cambios nutricionales agudos, debido a que es una proteína de vida media larga (aproximadamente 18-21 días). Precisamente esta desventaja se convierte en virtud para conocer el estado basal del paciente. Hemos de tener en cuenta que la albúmina plasmática puede descender ante enfermedad hepática o renal, ante un síndrome nefrótico, o ante enteropatías debido a la

perdida de proteínas.

Actualmente es el parámetro bioquímico más utilizado para la valoración nutricional, ya que tiene un alto valor predictivo positivo para resolver complicaciones asociadas a la denutrición (61).

- b) **Transferrina:** es una proteína de vida media intermedia (de 8 a 10 días), por lo que es más sensible para indicar cambios recientes en el estado nutricional. Los niveles pueden estar falsamente aumentados ante un déficit de hierro, tratamientos con estrógenos y ante estados de depleción. Por el contrario, pueden estar falsamente disminuidos ante un exceso de hierro, infecciones, insuficiencia hepática o síndrome nefrótico.

La transferrina tiene mayor utilidad en el seguimiento de los pacientes que en la valoración nutricional inicial, ya que las modificaciones en su concentración se correlacionan positivamente con el balance nitrogenado (61).

- c) **Prealbúmina:** es una proteína más sensible que la albúmina y la transferrina para detectar cambios en el estado nutricional, ya que tiene una vida media más corta (2-3 días). Hemos de tener claro que es un reactante negativo de fase aguda. Se eleva rápidamente en respuesta al tratamiento nutricional, ya que dispone de una buena correlación con el balance nitrogenado y también ante insuficiencia renal por su excreción en orina.

Se considera un buen parámetro para la valoración nutricional, y el mejor marcador de cambios nutricionales agudos. Su uso está restringido a la atención especializada (61).

Proteína visceral	Valor normal	Depleción leve	Depleción moderada	Depleción severa
Albúmina	3,5-4,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	2,1-2,7 g/dl	< 2,1 g/dl
Transferrina	250-350 mg/dl	150-250 mg/dl	100-150 mg/dl	< 100 mg/dl
Prealbúmina	18-28 mg/dl	15-18 mg/dl	10-15 mg/dl	< 10 mg/dl

Tabla 8. Depleción de la proteína visceral según las proteínas plasmáticas. Fuente: Herrero-Lozano R. Valoración del estado nutricional en Atención Primaria. SEMERGEN 2004;30(10)498-505.

- Recuento total linfocitario:

Uno de los parámetros inmunológicos que mayor correlación tiene, y que muestra una mayor sensibilidad con el estado nutricional, es el recuento de linfocitos totales. La desnutrición produce un descenso de los linfocitos T, probablemente en relación con una disminución de las células precursoras de los mismos.

Cuando el recuento de linfocitos está entre 1.200 y 1.500/ μ l se trata de desnutrición leve; moderada si está entre 800 y 1.200/ μ l y grave cuando es inferior a 800/ μ l. No obstante, su sensibilidad y especificidad pueden verse afectadas por causas ajenas a la nutrición como las infecciones (61).

5. SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

1. Marco legal de los suplementos nutricionales

Teniendo en cuenta la legislación estatal y comunitaria, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) cataloga los productos usados en esta investigación como alimentos para usos médicos especiales, distinguiéndolos así de los medicamentos. La AEMPS, para facilitar la labor de interpretación jurídica del ordenamiento sobre ensayos clínicos con medicamentos, elaboró una nota técnica *«Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (versión no. 6, Mayo de 2008)»*. En el anexo I ayuda a resolver la pregunta *¿es un ensayo clínico con medicamentos?* a través de un cuestionario guiado de 21 preguntas.

La presente investigación se encuentra, jurídicamente, entre el ámbito de la investigación clínica en humanos y la seguridad alimentaria, aunque la potestad reguladora de los alimentos para usos médicos especiales recae sobre la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición, (AECOSAN) y la regulación de los aspectos clínicos y de investigación en humanos sobre la AEMPS.

La AECOSAN, es un organismo autónomo, adscrito al actual Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través de la Secretaría General de Sanidad y Consumo y es el resultado de

la fusión entre el Instituto Nacional del Consumo y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Entre sus objetivos está la promoción de la seguridad alimentaria y se encarga de la identificación de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales susceptibles de financiación por el Sistema Nacional de Salud (art. 55.1 d), Ley 17/2011, de 5 de julio) .

Descartada la consideración de medicamento para uso humano de los suplementos nutricionales, encontramos la transposición de la Directiva 1999/21/CE de la Comisión, de 25 de marzo de 1999, en el *Real Decreto 1091/2000, de 9 de junio, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales* que contiene la definición legal de lo que hemos venido llamando en ésta Tesis «suplementos nutricionales» y que normativamente son «alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales». En el artículo 2.1.b los define como «aquellos alimentos destinados a una alimentación especial, que han sido elaborados o formulados especialmente para el tratamiento dietético de pacientes bajo supervisión médica. Estos alimentos están destinados a satisfacer total o parcialmente las necesidades alimenticias de los pacientes cuya capacidad para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes o metabolitos de los mismos sea limitada o deficiente o esté alterada, o bien que necesiten otros nutrientes determinados clínicamente, cuyo

tratamiento dietético no pueda efectuarse únicamente modificando la dieta normal, con otros alimentos destinados a una alimentación especial, o mediante ambas cosas» (62-64).

En el artículo 2.2 del mismo RD establece la siguiente clasificación (de interés para la investigación, el apartado b) (63,65):

- a) **Alimentos completos** con una formulación en nutrientes normal que, si se consumen de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, pueden constituir la única fuente de alimento para las personas a las que van destinados.

- b) **Alimentos completos con una formulación en nutrientes específica** adaptada para determinadas enfermedades, trastornos o afecciones que, si se consumen de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, pueden constituir la única fuente de alimento para las personas a las que van destinados.

- c) **Alimentos incompletos** con una formulación normal o una formulación de nutrientes específica adaptada para determinadas enfermedades, trastornos o afecciones, que no son adecuados para servir de alimento exclusivo.

Hipercalórico: producto cuya densidad energética es superior a una caloría por ml (1,5-2 kcal/ml).

Hiperproteico: producto en el que las proteínas aportan un 18-5 a un 30% del valor calórico total (CVT). La relación entre calorías no proteicas y gramos de nitrógeno debe situarse en un rango de 75 a 120.

Normocalórico: la contribución de las proteínas se sitúa en rango del 11 al 18% de VCT. La relación calorías no proteicas y gramo de nitrógeno es siempre superior a 120.

El Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación (66), también contribuye a concretar la información técnica y considera como fórmulas completas poliméricas hiperproteicas hipercalóricas (CPHH), este es el caso de Nutavant Plus, aquellas cuya densidad calórica es superior a 1,10 kcal/ml.

Por otra parte, la normativa comunitaria que rige el suplemento dietético se encuentra en el Reglamento (UE) núm. 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de junio de 2013 relativo a los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad, los alimentos para usos médicos especiales y los sustitutivos de la dieta completa para el control de peso (64). Éste último acto de aplicación a partir del 20 de julio de 2016 pone orden legislativo y abole normas adoptadas en directivas anteriores y actualiza otras relativas a la libre circulación.

Legislación	Real Decreto 1091/2000	Reglamento (UE) 609/2013	Reglamento Delegado (UE) 2016/128	Reglamento (CE) 953/2009
A partir del 20 de julio de 2016	Aplicable	De aplicación obligatoria	En vigor Aplicable de manera voluntaria en su totalidad	Aplicable
A partir del 22 de febrero de 2019	Derogado Se puede seguir comercializando hasta fin de existencias	De aplicación obligatoria	De aplicación obligatoria, excepto lo que respecta a UME para lactantes	Derogado excepto lo que respecta a UME para lactantes
A partir del 22 de febrero de 2020	Derogado	De aplicación obligatoria	De aplicación obligatoria en su totalidad	Derogado

Tabla 9. Resumen de aplicación de períodos transitorios de la legislación de alimentos para usos médicos especiales. Fuente: <http://www.aecosan.mssi.gob.es>.

2. Composición de los suplementos nutricionales de interés para la cicatrización de úlceras por presión

Los productos destinados a una alimentación especial, los dietéticos, y dentro de este grupo, los de uso médico especial, son aquellos que por su naturaleza o proceso de fabricación son apropiados para satisfacer un objetivo nutricional especial, debiendo comercializarse indicando de manera clara que responden a dicho objetivo.

Una alimentación especial debe satisfacer las necesidades nutritivas específicas de personas que se encuentran en condiciones fisiológicas particulares y que, por ello, obtienen beneficios especiales de una ingestión controlada de determinadas sustancias de los alimentos.

Introducción

Se han definido criterios generales de elaboración, circulación y comercio (etiquetado, presentación y publicidad) para estos productos así como criterios sobre las sustancias que pueden añadirse para fines de nutrición específicos en alimentos destinados a una alimentación especial.

Los productos alimenticios destinados a una alimentación especial con legislación específica, como los dietéticos destinados a usos médicos especiales, son aquellos alimentos que han sido elaborados o formulados especialmente para el tratamiento dietético de pacientes bajo supervisión médica. Estos alimentos están destinados a satisfacer total o parcialmente las necesidades alimenticias de los pacientes cuya capacidad para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes o metabolitos de los mismos es limitada o deficiente o esté alterada, o bien que necesiten otros nutrientes determinados clínicamente, cuyo tratamiento dietético no pueda efectuarse únicamente modificando la dieta normal, con otros alimentos destinados a una alimentación especial, o mediante ambas cosas (63).

Vitaminas	Por 100 kcal		Minerales	Por 100 kcal	
	Mínimo	Máximo		Mínimo	Máximo
Vitamina A (µg)	35	180	Sodio (mg)	30	175
Vitamina D (µg)	0,5	2,5	Cloruro (mg)	30	175
Vitamina K (µg)	3,5	20	Potasio (mg)	80	295
Vitamina C (mg)	2,25	22	Calcio (mg)	35	175
Tiamina (mg)	0,06	0,5	Fósforo (mg)	30	80
Ribloflavina (mg)	0,08	0,5	Magnesio (mg)	7,5	25
Vitamina B ₆ (mg)	0,08	0,5	Hierro (mg)	0,5	2
Ác. pantoténico (mg)	0,15	1,5	Zinc (mg)	0,5	1,5

Biotina (µg)	0,75	7,5	Cobre (µg)	60	500
Vitamina E (mg)	0,5/g PUFAs	3	Yodo (µg)	6,5	35
Niacina (mg)	0,9	3	Selenio (µg)	2,5	10
Ác. fólico (µg)	10	50	Manganeso (mg)	0,05	0,5
Vitamina B ₁₂ (µg)	0,07	0,7	Cromo (µg)	1,25	15
			Molibdeno (µg)	3,5	18
			Fluoruro (mg)	-	0,2

Tabla 10. Composición esencial de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales para adultos según el RD 1091/2000. Fuente: adaptado de España. Real Decreto 1091/2000, de 9 de junio, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales. Boletín Oficial del Estado, 10 de junio de 2000, núm. 139, p. 20732-20736.

- Características de los suplementos nutricionales orales:

Se pueden considerar la forma más fisiológica de soporte nutricional artificial, ya que respetan la progresión normal de los nutrientes a través del tracto gastrointestinal. La ausencia de masticación hace más fácil su ingesta entre la población geriátrica. En los casos en los que exista disfagia, a estas fórmulas se les puede añadir espesantes (23).

- Pacientes ancianos:

En los pacientes de edad avanzada no sólo se observa una pérdida de masa magra sino también una reducción en la masa de músculo esquelético, agua total corporal y densidad ósea y un incremento en la grasa corporal. Esto demuestra que los ancianos tienen un riesgo de alteración de su estado nutricional y desarrollo de desnutrición superior al de la población general y lleva a la consideración de que el aporte de suplementos

orales puede ser de gran utilidad (23).

En el suplemento administrado en la presente investigación, Nutavant Plus, el contenido de proteínas es un 34% de lactoalbúmina, un 33% de caseinato sódico (33%) y otro 33% de caseinato cálcico. La proteína de mayor proporción en este suplemento es la lactoalbúmina. Esta proteína del lactosuero se puede encontrar en la leche de la mayoría de las hembras. La finalidad de esta sustancia es sintetizar o producir lactosa, a través de la regulación de la enzima galactosil transferasa mamaria. Se conocen dos tipos: α -lactoalbúmina y β -lactoalbúmina.

Conviene prestar atención y distinguir entre la β -lactoalbúmina, principal proteína del lactosuero bovino y la α -lactoalbúmina, que resulta ser la principal proteína del lactosuero de la leche humana. La calidad biológica de la proteína viene determinada en buena medida por la cantidad en triptófano, del cual es una proteína rica en este aminoácido (67).

La proteína α -lactoalbúmina se encuentra en la leche de vaca en una concentración de 1 a 1,5 g/L, siendo aproximadamente el 3,4% de las proteínas totales y el 20% de las proteínas del lactosuero. En la leche humana es la principal proteína del lactosuero, aumentando sus niveles desde un 21% hasta un 34% del día 1 al 14 de la lactación, y alcanzando en la leche madura (después del día 30) una concentración de 2,44 g/L (67).

La α -lactoalbúmina posee una función bioquímica por su participación en reacciones enzimáticas, y una función nutricional ya que forma parte de la composición de la leche materna. Junto al galactosil-transferasa forma el complejo enzimático lactosa-sintasa, que cataliza la síntesis de lactosa a partir de glucosa y galactosa. Su elevado contenido en aminoácidos esenciales (63% del total), particularmente triptófano (5,9% del total de los aminoácidos), cisteína y lisina, le confiere un importante valor nutricional. Los efectos sobre la salud que produce la α -lactoalbúmina pueden dividirse en tres grupos. Aquellos relacionados con la proteína intacta, los producidos por los péptidos obtenidos tras la hidrólisis parcial de la proteína y por último los que producen los aminoácidos libres que resultan de la digestión completa de dicha proteína. La mayoría de las investigaciones se centran en este último punto debido a que la α -lactoalbúmina es particularmente rica en aminoácidos esenciales (67).

Es importante tener en cuenta que los procesos de purificación de esta proteína del lactosuero son cruciales para mantener su estructura y su bioactividad. El tratamiento térmico altera el patrón de uniones disulfuro entre proteínas y/o causa uniones cruzadas intermoleculares. Por este motivo, no se aconseja calentar el suplemento para su consumo.

- **Efectos derivados del aporte de aminoácidos esenciales:**

El triptófano, es un aminoácido precursor de la serotonina cerebral y de la melatonina. Ambos compuestos regulan una gran cantidad de reacciones como el apetito, y la saciedad, la percepción del dolor, la depresión y el ritmo del sueño. En sendos estudios se comprobó su beneficio frente a la caseína en la mejora de la función cognitiva y menores episodios de depresión (67).

- **Efecto sobre la absorción de minerales:**

Las fórmulas enriquecidas con α -lactoalbúmina producían un aumento en la absorción de zinc con respecto a los animales alimentados con leche materna. También observaron un aumento en la absorción de hierro pero sin diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (67).

- **Actividad sobre el sistema inmune:**

Estudios con cultivos celulares y estudios in vivo han demostrado que estas proteínas son capaces de aumentar la respuesta inmune no específica y específica. La alta concentración de aminoácidos precursores de glutatión parecer ser la causa de los efectos inmunológicos producidos (67).

Se han descritos otros efectos beneficiosos como actividad anticarcinogénica, prebiótica y antimicrobiana.

- **Suplementos vitamínicos (68):**

Vitamina A

Las condiciones dermatológicas para las que se ha indicado la suplementación con vitamina A incluyen la finodermia, la pitiriasis rubra pilaris y la cicatrización de heridas. Los efectos antioxidantes de la vitamina A han hecho que sea eficaz como una aplicación tópica en el tratamiento del fotoenvejecimiento, dermatosis inflamatoria, acné vulgar, trastornos de pigmentación y cicatrización de heridas en combinación con otros antioxidantes.

La RDA para la vitamina A es de 900 µg/día para los hombres y 700 µg /día para las mujeres. La UL para la vitamina A preformada es de 3.000 µg/día para los adultos. La hipervitaminosis A aguda ocurre a más de 500.000 UI (100 × RDA). Los pacientes con hepatitis y diálisis están en mayor riesgo de toxicidad por vitamina A con dosis tan bajas como 25.000 UI/d.

Los efectos secundarios deletéreos asociados con la toxicidad de la vitamina A varían según si el paciente ingiere una dosis extremadamente alta de vitamina A (5 veces las RDA) en un período corto (2 a 3 semanas, es decir, hipervitaminosis aguda A) o continuamente durante un período más largo (meses a años, es decir, hipervitaminosis crónica A).

Pueden producirse náuseas, vómitos, fiebre, vértigo,

desorientación visual y descamación de la piel. Una vez que se suspende el consumo excesivo de vitamina A, los niveles vuelven a la normalidad y los síntomas, en su mayor parte, se resuelven.

Los efectos adversos sistémicos incluyen anorexia, aumento de la presión intracraneal, hepatotoxicidad, pseudotumor cerebral, fatiga, alteraciones menstruales en las mujeres y niveles elevados de lípidos en la sangre.

Algunos de los signos y síntomas cutáneos comunes de toxicidad crónica de vitamina A incluyen alopecia, descamación, eritema y exantemas de la piel, uñas quebradizas, queilitis, petequias y prurito.

Niacina (Vitamina B)

El ácido nicotínico y nicotinamida son las dos formas comunes de la vitamina B que más a menudo se refiere como niacina. A través de una serie de reacciones bioquímicas en la mitocondria, niacina, nicotinamida y triptófano forman nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y NAD fosfato (NADP). NAD y NADP son las formas activas de niacina.

La RDA para la niacina es de 16 mg/día para los hombres y de 14 mg/día para las mujeres, aumentando a 18 mg/día durante el embarazo y 17 mg/día durante la lactancia.

El efecto adverso más común de la niacina es una reacción de

enjuague asociada con el ácido nicotínico cristalino.

Otros efectos adversos son rubor, náuseas, vómitos, prurito, urticaria, elevación de las aminotransferasas séricas y estreñimiento. También se ha descrito miopatía inducida por niacina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de gota, ya que se puede elevar la concentración sérica de ácido úrico.

Vitamina D

El metabolito biológicamente activo de la vitamina D, la 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25 (OH) 2D3), regula el metabolismo del calcio y los huesos. La piel es el único sitio de la fotosíntesis de la vitamina D, y juega un papel clave en alcanzar niveles suficientes de la vitamina D. En queratinocitos y otros tipos de células, 1,25 (OH) 2D3 regula el crecimiento y la diferenciación.

Como vitamina liposoluble, la vitamina D puede ser tóxica en dosis excesivas. La intoxicación se caracteriza por hipercalcemia y la consiguiente pérdida de apetito, náuseas, pérdida de peso, debilidad, poliuria, polidipsia, depresión mental y queratitis calcificada.

Los datos anteriores sugirieron que la UL para la vitamina D es de 50 µg/d (2000 UI/d) para adultos sanos; sin embargo, los datos más recientes indican que dosis más altas pueden ser seguras.

Vitamina E

La vitamina E es una familia de ocho antioxidantes derivados de tocoferoles y tocotrienoles. La forma principal de la vitamina E en los tejidos humanos es el α -tocoferol, que funciona como el principal antioxidante liposoluble y preservador de la membrana. Las funciones adicionales de la vitamina E incluyen la modulación inmunológica, la inhibición de la agregación plaquetaria y la vasodilatación.

En la piel humana, la vitamina E es la barrera fisiológica antioxidante predominante. Vitamina E y antioxidantes sinérgicos como la vitamina C se añaden comúnmente a los protectores solares para mejorar la fotoprotección.

Se ha utilizado Vitamina E tópica en preparaciones para prevenir la formación de cicatrices, presumiblemente debido a la inhibición de la síntesis de colágeno y la reducción de la proliferación e inflamación de los fibroblastos. Los estudios in vivo de vitamina E tópica, sin embargo, han mostrado resultados contradictorios con respecto a la prevención y tratamiento de cicatrices.

También se ha demostrado que la vitamina E oral es un complemento terapéutico eficaz para la dermatitis atópica.

La evidencia de la contribución del estrés oxidativo en la patogénesis del melanoma y el cáncer de piel no melanoma ha llevado a la especulación de que los antioxidantes, como la

vitamina E, pueden tener un papel en la prevención y el tratamiento de la malignidad.

La RDA de vitamina E oral es de 15 mg/d con una UL de 1000 mg/d, aunque la literatura reciente sugiere que esta UL puede ser demasiado alta.

- **Suplementos minerales (68):**

Zinc

El zinc es un oligoelemento utilizado como suplemento mineral en el tratamiento de ciertas afecciones dermatológicas, incluyendo acrodermatitis enteropática (AE), AE bullosa adquirida, eritema acrilar necrolítico, rosácea y acné vulgar.

La RDA para el zinc es de 8 mg/d para las mujeres y 11 mg/d para los hombres. El nivel de ingesta UL, es de 40 mg/d para adultos.

Se han reportado efectos tóxicos crónicos del zinc en pacientes que consumen mucho más allá de la UL de 40 mg/d. Los informes de casos describen a los pacientes con acné que se auto-medican con zinc a dosis que oscilan entre 300 y 1000 mg/d durante 1 a 2 años. Estos pacientes presentaron hipocupremia, anemia, anemia sideroblástica, neutropenia y leucopenia.

El mecanismo más probable para la deficiencia de cobre inducida por el zinc puede explicarse por la absorción

Introducción

competitiva entre ambos en los enterocitos del intestino delgado. La metalotioneína es una proteína que se une tanto al zinc como al cobre, con una mayor afinidad por este último. El consumo excesivo de zinc estimula la producción de metalotioneína, y en los enterocitos aumenta la excreción del exceso de zinc unido a la metalotionina. El cobre, al tener una mayor afinidad por la metalotioneína, desplaza al zinc y es posteriormente excretado, lo que lleva a hipocupremia. El cobre como ceruloplasma es importante para las reacciones enzimáticas en los glóbulos rojos para el transporte y la utilización del hierro. Debido a que el hierro es necesario para la síntesis de hemoglobina, la deficiencia de cobre causaría posteriormente anemia. También se han descrito varios casos de deficiencia de cobre inducida por zinc.

Además de los síndromes hematológicos, también se han reportado efectos adversos neurológicos debidos al exceso de zinc. La mielopatía y la desmielinización se han asociado con la deficiencia de cobre inducida por el zinc.

Los signos y síntomas clínicos de la toxicidad aguda del zinc incluyen dolor epigástrico, diarrea, náuseas, vómitos y mareos. Entre los otros efectos secundarios deletéreos están la erosión gástrica, los efectos proconvulsivos, el crecimiento tumoral y las complicaciones genitourinarias.

Cobre

El cobre es un componente de varias metaloenzimas vitales, incluyendo la tirosinasa, que funcionan en la producción de melanina. Más allá de la pigmentación de la melanina, el cobre también es esencial para la producción de colágeno maduro y elastina. El cobre tiene un efecto estimulante sobre la proliferación de queratinocitos y fibroblastos en monocapas, tiene un papel vital en la activación de sistemas enzimáticos específicos para la formación y reparación de tejidos, y participa en la reticulación y maduración del colágeno en la cicatrización de las heridas. Además, el cobre tiene propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias que han llevado al uso de preparaciones tópicas para mejorar la cicatrización de heridas. La RDA para el cobre es de 340 µg/d para los niños pequeños y se eleva a 900 µg/d para los adultos. La UL es de 1000 µg/d en niños pequeños y de 10.000 µg/d para adultos.¹³

La toxicidad crónica del cobre afecta principalmente al hígado y puede conducir a necrosis hepatocelular, así como a los túbulos renales, el cerebro y otros órganos. Los síntomas pueden progresar hasta coma, necrosis hepática, colapso vascular y muerte. La intoxicación aguda por cobre causa síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, diarrea y vómito, junto con debilidad, letargo y anorexia en las primeras etapas.

Hierro

La RDA para el hierro es de 8 mg/d para los hombres y las mujeres posmenopáusicas y 18 mg/día para las mujeres premenopáusicas. La UL es de 45 mg/d de hierro para adultos.

Se han descrito varias complicaciones asociadas con la suplementación con hierro. Los efectos secundarios gastrointestinales del hierro incluyen estreñimiento, heces oscuras y náuseas.

El exceso de suplementos de hierro también puede causar que las mujeres embarazadas tengan un mayor riesgo de hipertensión y recién nacidos con bajo peso al nacer.

Otro efecto adverso potencial de la suplementación con hierro es un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres. El hierro también puede interactuar con otros minerales, como el cobre y el zinc, lo que resulta en una disminución de los niveles séricos de cobre y zinc.

- Problemas relacionados con el uso de suplementos nutricionales (23):

Palatabilidad: el sabor y el resto de características organolépticas de los suplementos orales y su aceptación por parte de los pacientes es uno de los problemas que con mayor frecuencia se detectan en la práctica clínica.

La falta de aceptación puede ocurrir inicialmente o se puede

desarrollar con el tiempo, si el empleo de suplementos se prolonga, produciéndose lo que se denomina «fatiga del gusto». La disponibilidad de un grupo de suplementos con distinto sabor, textura y composición puede resultar interesante cuando se estima un uso prolongado.

Volumen a ingerir: en determinadas ocasiones el volumen prescrito puede resultar excesivo para el paciente. Si la fórmula oral se utiliza como único aporte de nutrientes (dieta completa) el volumen final a ingerir de estas fórmulas puede resultar un importante impedimento para alcanzar el objetivo de ingesta calórica-proteica establecido. Una manera de favorecer la ingesta de las kcal prescritas es la utilización de fórmulas hipercalóricas, que en un menor volumen aportan la misma cantidad de energía y proteínas.

Efectos adversos gastrointestinales: estos incluyen náuseas, vómitos, diarrea, incremento de la frecuencia de deposiciones, distensión, dolor abdominal y flatulencia. Las observaciones son relativas a un número reducido de pacientes.

6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El que un actor de relevancia nacional como Javier Cámara apadrine una campaña divulgativa de una asociación científica debe hacernos pensar que tal vez la magnitud del problema es considerable.

La campaña en cuestión fue bautizada bajo el lema «STOP UPP» e impulsada por el Grupo Nacional de Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP).

El axioma fundamental en el que fue basada la campaña afirmaba que hasta un 95% de los casos de úlceras por presión era posible su prevención, es decir, su no padecimiento por su no formación. Drástica afirmación, como igual de violento es su significado.

Estos datos proviene de un estudio de prevalencia realizado a escala nacional que ya cuenta con su cuarta actualización (18).



Figura 18. Logo campaña del GNEAUPP «STOP UPP».

Fuente: <http://gneaupp.info/carteles-y-logo>.

La Declaración de Rio de Janeiro (69), firmada en el 2011 en la ciudad que le da nombre al documento fue impulsada por la Sociedad Ibero-latinoamericana de Úlceras y Heridas (SILAUHE) y establece como un derecho la prevención de las úlceras por presión (UPP) de igual manera que establece la situación en cuestión como un grave problema de salud pública.

Las UPP son una dolencia frecuente que genera un claro aumento de la morbilidad con una prevalencia en atención domiciliar de 5,89%, en atención especializada del 7,2% y en atención sociosanitaria del 6,32% según el 3° estudio nacional sobre prevalencia de las UPP (19) presuntamente estimadas a la baja por la metodología de recogida de los datos. En la actualidad con los datos disponibles, parece que la suplementación nutricional con independencia de los micronutrientes empleados produce una disminución del riesgo de desarrollar úlceras por presión en pacientes de riesgo. Sin embargo los estudios de prevención secundaria por su heterogeneidad no permiten obtener unas conclusiones claras por lo que se hace necesario el desarrollo de nuevos estudios de prevención primaria y secundaria. No obstante, y teniendo en cuenta los últimos trabajos, parece que los suplementos enriquecidos en arginina, zinc (Zn) y vitamina C podrían acelerar la cicatrización de estas úlceras.

El Grupo Asesor Europeo para las Úlceras por Presión (EPUAP, siglas en inglés) definió las úlceras por presión (UPP) como «un área de daño localizado en la piel y el tejido subyacente causado

por presión, roce, fricción y/o una combinación de estas cosas» (EPUAP, 2004). La profundidad de la afectación de las úlceras se clasifica en categorías, de I a IV. En una amplia horquilla, la incidencia oscila entre 3 y 66% durante 2009, tal y como se obtuvo en el 3º Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras por Presión en España (19), y las tasas de prevalencia van desde 3 a 54% en diferentes grupos de pacientes.

Las UPP se asocian con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, con un riesgo de muerte de cuatro a seis veces mayor, además, a causa del dolor y el exudado afectan a la calidad de vida, por ello, la imagen corporal y su curación son los temas que más preocupan a los pacientes. Por otra parte, es común que por infecciones locales y sistémicas se requiera una hospitalización prolongada.

Las consecuencias económicas son sustanciales, con un coste anual del tratamiento para el Reino Unido estimado en 1.065 millones de euros, y 2.400 Millones de euros en EE.UU, en España su coste anual es de 461 millones de euros.

Los análisis multivariantes indican que un IMC bajo, y la reducción del consumo de alimentos son factores de riesgo independientes para desarrollar úlceras por presión. La desnutrición aumenta el riesgo e impide la curación de las úlceras por presión debido a la reducida disponibilidad de nutrientes para el mantenimiento y reparación del tejido, lo que provoca la pérdida del efecto amortiguador de la masa grasa, la

reducción de la resistencia de la piel, debilidad física, disminución de la movilidad y edema.

La mayoría de los pacientes recién ingresados en estadio III/IV de UPP, y el 46% de los pacientes con úlceras en miembros inferiores que viven en su hogar están desnutridos.

Varios estudios han analizado el uso de suplementos nutricionales en el desarrollo de UPP en pacientes de riesgo, aunque hay pocos estudios sobre los efectos del soporte nutricional en pacientes con UPP ya establecida. El papel del soporte nutricional mediante fórmulas desarrolladas específicamente para pacientes con UPP, en la actualidad está claro. Tales fórmulas contienen cantidades adicionales de una serie de nutrientes individuales que son importantes en el proceso de la cicatrización de las heridas (como las proteínas, la arginina y la vitamina C).

En la bibliografía encontramos multitud de referencias respecto a la estrecha relación entre los niveles sanguíneos de micronutrientes y la cicatrización. A su vez, en las guías de práctica clínica para el tratamiento de úlceras por presión son claras las reseñas que indican una necesaria valoración del estado nutricional del paciente, aunque no se proponga ninguna intervención. Si analizamos con detalle, micronutrientes como la vitamina A, vitamina C, vitamina E y el Zn, además de situaciones de anemia ferropénica o desnutrición (valorada por los niveles de albúmina) afectan a un proceso de cicatrización

Introducción

adecuado, aunque estos niveles sean normales pero cercanos al límite inferior.

En la literatura se demuestra la utilidad de la suplementación con fórmulas hiperproteicas y/o hipercalóricas como prevención primaria, pero parece más discutida como estrategia de tratamiento en la prevención secundaria debido al escaso número de ensayos clínicos con un diseño robusto. En los estudios publicados hay razones para pensar que el uso de un suplemento dietético como el elegido para la presente investigación (Nutavant Plus), puede reducir el tiempo de cicatrización al aumentar los niveles plasmáticos de micronutrientes tales como la arginina, el zinc y la vitamina C siendo esta la finalidad de la presente investigación.

Hipótesis y objetivos

2



*Si buscas resultados
distintos, no hagas
siempre lo mismo.*

Albert Einstein

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Contraste de hipótesis:

Se plantea el siguiente contraste de hipótesis para alcanzar los objetivos propuestos para éste ensayo clínico:

- **Hipótesis nula:**

La suplementación nutricional mediante fórmulas hiperproteicas e hipercalóricas enriquecidas con vitamina C y zinc no mejora el proceso de cicatrización de las úlceras por presión en estadios avanzados.

- **Hipótesis alternativa:**

La suplementación nutricional mediante fórmulas hiperproteicas e hipercalóricas enriquecidas con vitamina C y zinc mejora el proceso de cicatrización de las úlceras por presión en estadios avanzados.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

- a) Comprobar si la administración de suplementos nutricionales hiperproteicos e hipercalóricos con vitamina C y zinc favorece la cicatrización de úlceras por presión avanzadas (estadios II, III y IV).

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Establecer la relación entre los parámetros bioquímicos nutricionales y las categorías de las úlceras por presión.
- b) Determinar la relación entre el estado nutricional (índice MNA) y la cicatrización de las úlceras por presión (escala PUSH).
- c) Determinar la relación entre los niveles de micronutrientes y la cicatrización de las úlceras por presión.

Pacientes y método

3



*Nada es más contrario a
la curación que el
cambiar frecuentemente
de remedio.*

Séneca

1. INFORMACIÓN GENERAL

El presente capítulo corresponde en su totalidad al protocolo de investigación evaluado, entre otros requisitos, por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Castellón, el cuál, con su dictamen favorable dio inicio a la investigación clínica.

1. Tipo de solicitud

Ensayo clínico con suplementación nutricional con una fórmula hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y zinc.

2. Título del ensayo

Ensayo clínico aleatorizado y controlado (ECCA) sobre la eficacia de la suplementación hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y zinc en la cicatrización de úlceras por presión en estadio II-III-IV.

3. Descripción del producto a estudio

1. Indicaciones

El suplemento nutricional seleccionado para el estudio lleva por nombre comercial *Nutavant Plus*, en nuestro país es comercializado por Persan Farma S.L y se clasifica en el código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) de la OMS dentro de las

fórmulas completas poliméricas hiperproteicas hipercalóricas para nutrición enteral. A continuación se enumeran las indicaciones del producto especificadas por el fabricante:

- Cubrir una dieta completa, hipercalórica e hiperproteica con el objeto de mantener o mejorar el estado nutricional en caso de malnutrición y para prevenir la pérdida de peso.
- Paciente oncológico sometido a tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.
- Población geriátrica con dificultad para cubrir sus necesidades nutricionales.
- Dietas para pacientes con altos requerimientos calórico-proteicos como: postoperatorio, estrés metabólico general, traumatismos, SIDA, fibrosis quísticas, etc.
- **Prevención y tratamiento coadyuvante de úlceras por presión.**
- Nutrición enteral domiciliaria.
- Alteraciones mecánicas de la deglución o del tránsito que cursan con afagia o disfagia severa y precisan sonda.

2. Perfil nutricional

- Densidad calórica: 1,62 kcal/ml
- P/HC/G = 22%/42%/36%
- Osmolaridad: 360 mOsm/l.
- Osmolalidad: 467 mOsmol/Kg dte.

- Sin lactosa (no apto para galactosémicos).
- Sin gluten (apto para celíacos).
 - Proteínas (8,90 g/100 ml)
 - Lactoalbúmina (34%)
 - Caseinato Sódico (33%)
 - Caseinato Cálcico (33%)
 - Hidratos de carbono (16,90 g/100 ml)
 - Almidón de maíz hidrolizado (57%)
 - Sacarosa, lactosa (10%)
 - Grasas (6,50 g/100 ml)
 - Triglicéridos de cadena media (MCT) (14%)
 - Aceite de cáñola (46%)
 - Aceite de maíz (26%)
 - Lácteos (3%)
 - Emulgentes, incluye lecitina de soja (11%)

3. Presentación

Cajas de 24 botellas de 250 ml ó 28 botellas de 230 ml de sabores (vainilla, fresa, plátano, chocolate y capuchino).

4. Características nutricionales

La dosis estándar (1.000 ml/día) aporta 89 g de proteínas, 169 g de hidratos de carbono, 65 g de grasas, 1.620 kcal y cubren el 100% de las RDA (*Recommended Dietary Allowances*) para vitaminas y minerales.

Nutriente	100 ml	230 ml	250 ml	
Valor energético	162/679	372/1562	404/1698	kcal/Kj
Proteínas	8,90	20,5	22,25	g
Lactoalbúmina α				
Lactoalbúmina β				
Caseinato sódico				
Caseinato cálcico				
Hidratos de carbono	16,90	38,9	42,25	g
<i>De los cuales: Azúcares</i>	1,70	3,9	4,25	g
Grasas	6,50	15,0	16,25	g
<i>De las cuales:</i>	1,90	4,4	4,75	g
<i>Saturadas</i>				
MCT	0,90	2,1	2,25	g
Monoinsaturadas	2,40	5,5	6,00	g
Poliinsaturadas	1,90	4,4	4,75	g
ω -6	1,60	3,7	4,00	g
ω -3	0,36	0,8	0,90	g
Fibra alimentaria	<0,05	<0,1	<0,1	g
MINERALES	100 ml	230 ml	250 ml	
Sodio	90,0	207,00	225,0	mg

Potasio	145,0	333,50	362,50	mg
Calcio	110,0	253,00	275,00	mg
Magnesio	15,0	34,50	37,50	mg
Cloruro	55,0	126,50	137,50	mg
Fósforo	62,0	142,60	155,00	mg
Hierro	1,5	3,5	3,75	mg
Zinc	1,0	2,30	2,50	mg
Manganeso	0,3	0,7	0,80	mg
Cobre	112,0	257,60	280,00	µg
Yodo	10,6	24,4	26,50	µg
Cromo	2,1	4,8	5,25	µg
Fluoruro	0,0038	0,01	0,01	mg
Selenio	4,1	9,4	10,25	µg
Molibdeno	10,0	23	25,0	µg
VITAMINAS	100 ml	230 ml	250 ml	
Vitamina A (Acetato de retinilo)	160,0	368	400,0	µg ER
Vitamina D (Colecalciferol)	0,85	2,0	2,125	µg
Vitamina E (DL-alfa-tocoferil acetato)	1,8	4,1	4,5	mg α-ET
Vitamina B1 (Tiamina)	0,22	0,5	0,55	mg
Vitamina B2 (Ribloflavina)	0,28	0,6	0,7	mg
Vitamina B3 (Niacina)	3,2	7,4	8	mg EN
Vitamina B6 (Piridoxal)	0,28	0,6	0,7	mg
Vitamina B9 (Ácido	40,0	92	100,0	µg

Fólico)				
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	0,2	0,5	0,5	µg
Vitamina C (Ácido Ascórbico)	16,0	36,8	40,0	mg
Vitamina B5 (Ácido Pantoténico)	1,16	2,7	2,9	mg
Vitamina K	6	13,8	15	µg
Vitamina B8 (Biotina)	10	23	25	µg
Inositol	31,0	71,3	77,5	µg
Colina	31,0	71,3	77,5	Mg
Tabla 11. Composición nutricional de Nutavant Plus. Fuente: http://persanfarma.com/productos/nutricion-enteral .				

4. Datos del promotor e investigador principal

Nombre: D. Cristian Veses Donet

Profesión: Enfermero

Centro de trabajo: Hospital Universitario La Plana. Área Quirúrgica. Ctra. de Vila-real a Borriana km. 0,5. 12540 Vila-real (Castellón).

5. Datos del monitor

Nombre: D. Salvador Almela Rambla

Profesión: FEA Hematología y Hemoterapia

Centro de trabajo: Hospital Universitario General de Castellón.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Av. Benicàssim, s/n.
12004 Castellón.

6. Datos de los investigadores colaboradores y centros participantes

Centro 1

Nombre: Dña. Montserrat López Moncalp

Profesión: Enfermera EAP

Centro de trabajo: Consultorio Auxiliar Grupo San Lorenzo.
Castellón.

Centro 2

Nombre: Dña. Carmen Gil Puértolas

Profesión: Enfermera EAP

Centro de trabajo: Centro de Salud Fernando Católico-Peri.
Castellón.

Centro 3

Nombre: D. Shaban Kilani Elmasri

Profesión: FEA Urología

Centro de trabajo: Centro residencial Azahar del Mediterráneo.
Castellón.

Nombre: D. Jordi Rus Ortiz

Profesión: Enfermero sociosanitario

Centro de trabajo: Centro residencial Azahar del Mediterráneo.
Castellón.

Nombre: Dña. Andrea Gómez Ávalos

Profesión: Enfermera sociosanitaria

Centro de trabajo: Centro residencial Azahar del Mediterráneo.
Castellón.

Centro 4

Nombre: Dña. María Monreal Pérez

Profesión: Enfermera EAP

Centro de trabajo: Centro de salud Rafalafena. Castellón.

Centro 5

Nombre: Dña. María Ventura Pérez

Profesión: FEA Medicina Familiar y Comunitaria

Centro de trabajo: Residencia geriátrica Savia. Castellón.

Centro 6

Nombre: Dña. Silvia Sorribes Segura

Profesión: FEA Medicina Familiar y Comunitaria

Centro de trabajo: Residencia geriátrica Oasis. Benicàssim

Centro 7

Nombre: Dña. Ana María Sonsoles Vázquez Valero

Profesión: Enfermera EAP

Centro de trabajo: Centro de salud de Benicàssim

Centro 8

Nombre: Dña. Teresa Furió Vizcaíno

Profesión: Enfermera sociosanitaria

Centro de trabajo: Residencia geriátrica. Benicàssim

Centro 9

Nombre: D. Juan José Vives Gimeno

Profesión: Enfermero EAP

Centro de trabajo: Centro de salud integrado II. Onda.

Centro 10

Nombre: Dña. Aída Badenes Forés

Profesión: Enfermera EAP

Centro de trabajo: Centro de salud de Nules.

2. TIPO Y DISEÑO

La metodología elegida para poder realizar el contraste de hipótesis planteado que pueda responder a los objetivos marcados con calidad y con resultados extrapolables es un ensayo clínico aleatorizado y controlado (ECCA) con un diseño de grupos paralelos (intervención y control) y multicéntrico (70).

La intervención se realiza mediante suplementación nutricional con una fórmula comercializada de composición hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y zinc.

3. SELECCIÓN DE SUJETOS

1. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios marcados para desarrollar la investigación, como no podía ser de otra manera, cumplen con los siguientes principios:

Criterios de inclusión:

- **Pacientes de ambos sexos ≥ 18 años.**

La mayor prevalencia e incidencia de UPP la encontramos en pacientes geriátricos, motivo por el cual, el diseño del ensayo clínico no requiere abarcar a población menor de edad. Y dado que hay diferencias significativas en cuanto al sexo, en el presente estudio se incluyen pacientes de ambos sexos.

- **Presentar úlcera por presión (UPP) en estadio II, III ó IV.**

El tratamiento coadyuvante con SNO (suplementos nutricionales orales) para demostrar la eficacia en la prevención secundaria requiere que previamente exista una solución de continuidad de la piel.

Criterios de exclusión:

- **Menores de 18 años.**

La inclusión de pacientes menores de edad no aportaría ningún beneficio para el desarrollo del ensayo clínico, ya que la incidencia y prevalencia de UPP en pacientes pediátricos ambulatorios es inexistente.

- **Úlceras de etiología diferente a las úlceras por presión (UPP).**

La obtención de conclusiones válidas para los objetivos propuestos obliga a limitar las diversas etiologías que se pueden encontrar como causa de heridas crónicas donde puede experimentarse con los SNO coadyuvantes.

- **Gastrectomía o enterectomía.**

La vía de administración de la fórmula polimérica hiperproteica e hipercalórica es oral, por ello, en pacientes con resecciones del tubo digestivo pueden tener afectada la absorción de nutrientes y suponer un factor de confusión para la experimentación desarrollada.

- **Diabetes Mellitus de tipo 1.**

Las complicaciones microvasculares que aparecen en la DM tipo 1, de mayor tiempo de evolución por su pronta aparición, hacen descartar a estos pacientes ya que por esta causa el proceso de cicatrización es tórpido y puede suponer un sesgo en el momento de evaluar la cicatrización.

Además, en el caso de la DM tipo 1 debido a su tratamiento con insulina y por la naturaleza de los azúcares de los SNO utilizados pueden provocar alteraciones en la glucemia.

- **Diabetes Mellitus de tipo 2 mal controlada.**

En el caso de los pacientes con DM tipo 2, de aparición más tardía, si la enfermedad está controlada con buenos niveles glucémicos, las complicaciones vasculares, de interés para esta investigación, son menos frecuentes. La asociación entre aparición de UPP en pacientes diabéticos es muy frecuente y ha obligado a discriminar entre ellos para poder alcanzar el tamaño muestral.

El umbral glucémico se situó en 126 mg/dL en ayunas.

- **Galactosemia.**

En la composición de los SNO usados en la rama de intervención del ECCA encontramos la galactosa. Los pacientes que no tienen

la capacidad de transformar la galactosa en glucosa pueden presentar sintomatología de distinta índole como consecuencia de su ingesta.

- **Insuficiencia renal.**

Se ha demostrado que las dietas hiperproteicas contribuyen a la aceleración del deterioro de la función renal. La composición hiperproteica de los SNO administrados están desaconsejados en pacientes con distintos grados de enfermedad renal, ya que aumentan la proteinuria.

- **Insuficiencia hepática.**

El objetivo del estudio de demostrar la relación entre el estado nutricional y la cicatrización de las UPP necesita que los niveles de albúmina no estén influidos por una síntesis deficiente.

Además, el establecimiento de esta causa supone un criterio de seguridad para el paciente, debido a que en una insuficiencia hepática y ante la ingesta de una dieta hiperproteica el metabolismo de los aminoácidos puede incrementar el NH_3 y provocar una encefalopatía hepática secundaria.

- **Consumo de suplementos nutricionales en los últimos 30 días.**

El consumo de algún tipo de suplemento nutricional en el momento de la inclusión supondría un factor de confusión para la obtención de conclusiones válidas. Como medida cautelar se ha establecido el período de seguridad de 30 días previos a la fecha de inclusión libres de consumo de suplementos nutricionales de cualquier índole.

Esta medida constituye por tanto un período de lavado, el cual será el tiempo necesario para eliminar la influencia de un tratamiento previo.

2. Criterios de retirada

De acuerdo con la Declaración de Helsinki (anexo VII) y con la participación en el ensayo de manera libre y voluntaria, los sujetos pudieron abandonar el estudio en cualquier momento con la retirada de su consentimiento.

En los casos de enfermedad aguda que necesitase tratamiento farmacológico, con o sin necesidad de ingreso hospitalario y los cambios de empadronamiento que implicaron cambio de Centro de Salud responsable de su asistencia sanitaria, la retirada resultó automática por decisión del investigador principal.

Cualquier caso de abandono fue recogido en el cuaderno de recogida de datos (CRD) correspondiente.

3. Número de sujetos

Parámetros:

- Proporción 1:1 entre los grupos de intervención y control.
- Contraste bilateral para la comparación de 2 medias independientes.
- Potencia estadística: 90%
- Error alfa (tipo I): 95% ($p < 0,05$)
- Error beta (tipo II): 10%
- Desviación estándar: 1,44
- Tamaño del efecto: reducción de 2 puntos en la escala PUSH.
- Tasa de abandono: 15%.

Fórmula aplicada (71,72):

$$n = 2 \left(\frac{(z_{\alpha/2} + Z_{\beta})\sigma}{d} \right)^2$$

Tamaño de muestra calculado: 18 individuos (9 por rama). La pérdida de seguimiento o abandono se ha calculado para reponer el 15% del tamaño muestral, esto supone un total de 21 personas.

La inclusión de sujetos no está vinculada a cuotas por centros participantes.

4. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

1. Dosis, posología y vía de administración

La pauta a seguir para el grupo de intervención se ha establecido en la toma de un suplemento cada 12 horas, en desayuno y cena, durante 21 días. Esto supone la ingesta durante 24 horas de:

Concepto	Valor
Volumen (ml)	500
Valor energético (kcal / KJ)	808 / 3396
Macronutrientes	
Proteínas (g)	44,25
Hidratos de carbono (g)	84,50
Grasas (g)	32,5
Saturadas	9,5
Triglicéridos cadena media (MCT)	4,5
Monosaturadas	12
Polisaturadas	9,5
ω 6	8
ω 3	1,8
Fibra alimentaria (g)	0,2
Minerales	

Hierro (mg)	7,5
Zinc (mg)	5
Cobre (µg)	560
Sodio (mg)	450
Potasio (mg)	725
Calcio (mg)	550
Magnesio (mg)	75
Cloruro (mg)	275
Fósforo (mg)	310
Manganeso (mg)	1,6
Yodo (µg)	53
Cromo (µg)	10,5
Fluoruro (mg)	0,02
Selenio (µg)	20,5
Molibdeno (µg)	50
Vitaminas	
Vitamina A (acetato de retinilo) (µg)	800
Vitamina D (colecalfiferol) (µg)	4,25
Vitamina E (DL-alfatocoferil acetato) (mg)	9
Vitamina B1 (tiamina clorhidrato) (mg)	1,1
Vitamina B2 (riboflavina) (mg)	1,4
Vitamina B3 (niacina) (mg)	16
Vitamina B5 (ácido pantoténico) (mg)	5,8
Vitamina B6 (piridoxina clorhidrato) (mg)	1,4
Vitamina B9 (ácido fólico) (µg)	200
Vitamina B12 (cianocobalamina) (µg)	1
Vitamina C (ácido L-ascórbico) (mg)	80

Vitamina K1 (filoquinomna) (μg)	30
Biotina (D-biotina) (μg)	50
Citrato de colina (mg)	155
Inositol (μg)	155
Tabla 12. Cidades de macronutrientes y micronutrientes ingeridas por los sujetos seleccionados en la intervenci3n. Fuente: elaboraci3n propia.	

5. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACI3N DE LA RESPUESTA

1. Desarrollo del ensayo

Fechas previstas de inicio y finalizaci3n:

El inicio del estudio lo marc3 la fecha del dictamen favorable del CEIC de referencia. La duraci3n total m3xima del per3odo cl3nico es de 12 meses, tras la cual se inici3 la fase de exploraci3n de los datos almacenados para su discusi3n en base a los resultados obtenidos y as3 establecer las conclusiones.

Duraci3n prevista del per3odo de reclutamiento:

Este per3odo tiene una duraci3n m3xima de 6 meses a partir del dictamen favorable del CEIC de referencia y se desarrolla de manera paralela al per3odo cl3nico. La fecha m3xima para la captaci3n de nuevos casos qued3 establecida en el 31 de mayo de 2016. Tras la captaci3n del caso y antes de ser incluido en el estudio, tanto el monitor como el investigador principal

comprobaron el cumplimiento de los criterios de inclusión y la inexistencia de criterios de exclusión en base a la revisión de la historia clínica.

Duración y transcurso del período de seguimiento:

La permanencia en el estudio para cada sujeto se fijado en 3 semanas (21 días). Durante este período se administra a través de la vía oral y cada 12 horas una botella de 250 ml de Nutavant Plus (sabor vainilla, fresa o cappuccino según preferencia del participante), un suplemento nutricional hiperproteico e hipercalórico enriquecido con micronutrientes de interés en el proceso de cicatrización (Zn y vitamina C).

Visita	Actividad	Responsable
0	Reclutamiento Entrega HIP Asignación aleatoria	Investigador principal Investigador colaborador
1	Firma CI Evaluación nutricional Evaluación UPP Obtención muestra sanguínea basal Entrega suplementos (grupo intervención)	Investigador principal Investigador colaborador
2	Evaluación UPP Obtención muestra sanguínea	Investigador colaborador

Tabla 13. Cronograma de las actividades a desarrollar en las visitas. Fuente: elaboración propia.

La obtención de muestras biológicas para cada sujeto se realiza en dos momentos, al inicio, para conocer la situación basal del individuo, y tras el agotamiento de período de 3 semanas para conocer la repercusión de la intervención.

El reclutamiento del sujeto lo realiza la enfermera responsable de la asistencia en el ámbito de la atención primaria o sociosanitaria en base a los criterios de inclusión y exclusión.

El diseño del ECCA comprende dos grupos, uno de intervención y otro de control, cuyos miembros se asignan de manera aleatoria siguiendo el orden señalado en la tabla de números aleatorios.

2. Tratamiento de las muestras biológicas

La obtención de las muestras sanguíneas periféricas son efectuadas por la enfermera responsable de su asistencia en el ámbito de la atención primaria. Los pacientes incluidos pertenecen al Departamento de Salud de Castellón.

Las muestras sanguíneas venosas periféricas son tomadas mediante los tubos de rutina establecidos por los laboratorios de Hematología y Análisis Clínicos teniendo en cuenta las determinaciones necesarias para llevar a cabo la investigación.

Estos son:

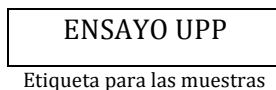
- Laboratorio de Hematología: 1 tubo EDTA-K3 (malva)

- Laboratorio de Análisis Clínicos: 1 tubo seco con gel (tapón amarillo)

La primera extracción sanguínea se efectúa en ayunas de 12 h. en la visita correspondiente al día 1 y la segunda en el día 22.

Los laboratorios encargados de procesar las muestras biológicas pertenecen al Servicio de Hematología y Hemoterapia para obtener la hematimetría, y la bioquímica es procesada en el Servicio de Análisis Clínicos, ambos del Hospital Universitario General de Castellón (HUGCS).

Las muestras en todos los casos son procesadas de manera ordinaria e identificadas mediante la etiqueta «ENSAYO UPP». La conservación y transporte de las muestras biológicas se efectúa siguiendo el circuito tradicional usado para las muestras ordinarias.



3. Aleatorización

Se realiza aleatorización simple (probabilidad de $\frac{1}{2}$ para cada rama) mediante tabla de números aleatorios obtenida con el paquete estadístico SPSS Statistics v.22. En cuanto al enmascaramiento, el ensayo es abierto a lo largo de toda la etapa clínica.

Individuo	Grupo	Individuo	Grupo
1	1 - ct	19	1 - ct
2	1 - ct	20	1 - ct
3	1 - ct	21	1 - ct
4	2 - tt	22	1 - ct
5	2 - tt	23	1 - ct
6	2 - tt	24	2 - tt
7	2 - tt	25	2 - tt
8	2 - tt	26	1 - ct
9	2 - tt	27	2 - tt
10	2 - tt	28	1 - ct
11	1 - ct	29	1 - ct
12	2 - tt	30	1 - ct
13	2 - tt	31	2 - tt
14	1 - ct	32	1 - ct
15	1 - ct	33	2 - tt
16	2 - tt	34	2 - tt
17	1 - ct	35	1 - ct
18	2 - tt	36	2 - tt
1 - ct = grupo control		2 - tt = grupo intervención	
Tabla 14. Resultado de la aleatorización. Fuente: elaboración propia.			

4. Monitorización del ensayo clínico

Para dotar de mayores garantías el ensayo se encuentra monitorizado, y aunque en la intervención no se trate de un medicamento, las funciones y responsabilidades del monitor del ensayo serán las descritas en el RD 223/2004⁸ por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, como transposición de la Directiva 2001/20/CE sobre buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con humanos (73,74).

5. Variables principales

1. Administración de suplemento en el grupo de intervención con fórmula hiperproteica e hipercalórica enriquecida con Vitamina C y zinc (Nutavant Plus) y sin suplementación en el grupo control.
2. Índice PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing).

⁸ Vigente en el momento del dictamen favorable del protocolo de investigación por parte del CEIC de referencia. Actualmente derogado por el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

6. Otras variables en estudio

1. Índice MNA (Mini Nutritional Assessment)
2. Sexo
3. Edad
4. IMC (Índice de Masa Corporal)
5. Niveles bioquímicos y hematimetría:
 - a. Hierro (Fe)
 - b. Índice de saturación de la tansferrina (IST)
 - c. Hematíes
 - d. Hemoglobina (Hb)
 - e. Hematocrito (Hct)
 - f. Plaquetas
 - g. Leucocitos
 - h. Linfocitos
 - i. Glucosa
 - j. Proteínas totales
 - k. Albúmina
 - l. Colesterol total
 - m. Calciferol (vitamina D)
 - n. Zinc (Zn)
 - o. Cobre (Cu)

6. EVENTOS ADVERSOS

1. Definición

Según el Ministerio de Sanidad y Consumo, en su guía «Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos» (75) define éstos últimos como una «lesión relacionada con la asistencia sanitaria, más que con las complicaciones de la enfermedad del paciente. Incluye todos los aspectos de la atención tales como diagnóstico y tratamiento así como los sistemas y equipamientos utilizados». Podemos distinguir dos tipos de eventos adversos:

- Eventos adversos graves: muerte o pérdida de la función
- Eventos adversos leves: prolongación de la estancia

2. Descripción

Los eventos adversos más esperados son de tipo leve de origen, de aceptación y palatabilidad. En los casos moderados previstos pueden padecer deposiciones diarreicas. Aunque éstas reacciones adversas no están descritas por el fabricante por no considerarse medicamento y no disponer de ficha técnica.

3. Registro y notificación de los acontecimientos adversos

Todos los eventos adversos que pueden ocurrir en la fase clínica del ensayo son incorporados en el registro diseñado para tal fin.

Los clasificados con una gravedad leve y moderada son registrados en un primer momento en el CRD y más tarde tabulados en el registro general de eventos adversos del ensayo clínico. Los casos graves deben ser comunicados directamente al monitor y al investigador principal, y registrados también en el CRD del sujeto correspondiente para más tarde ser incorporados en el registro general.

Todos estos datos totales tabulados, junto a una memoria, son entregados al finalizar el ensayo clínico al CEIC que autorizó el protocolo de investigación.

7. ASPECTOS ÉTICOS

1. Consideraciones generales

La investigación se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo de investigación aprobado por el CEIC involucrado, al amparo de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica (76) y con el respeto a las normas deontológicas de la Declaración de Helsinki (anexo VII) en lo referente a la investigación médica con seres humanos, y con las

Recomendaciones de Buena Práctica Clínica (GCP) de 1996 y en la Directiva 91/507/EECC de Normas sobre Buena Práctica Clínica para ensayos con productos médicos en la Comunidad Europea .

El protocolo de investigación que dirige la presente experimentación se sometió al dictamen de conformidad del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario General de Castellón (HUGCS) y aprobado de manera definitiva tras la subsanación de leves errores (anexo I). Este organismo independiente constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios es el encargado de ofrecer garantía pública mediante la evaluación de la seguridad y bienestar de los pacientes y de los aspectos éticos y metodológicos del estudio, otorgando especial importancia a la hoja de información al paciente (HIP) (anexo III) y al formulario de consentimiento informado (CI) (anexo IV).

El investigador principal accede con la firma del protocolo de investigación a seguir las instrucciones y procedimientos descritos en el mismo y por lo tanto cumplirá los principios de Buena Práctica Clínica (BPC) en los cuales se basa.

Asimismo, el desarrollo de la investigación y el tratamiento de la información sensible de todos los participantes encontrará acomodo legal con el contenido y espíritu de la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Consentimiento informado (CI)

Es el investigador colaborador el encargado de detectar los posibles casos susceptibles de ser incluidos en el ensayo clínico y de comprobar que cumple con los criterios de inclusión y que no existe ninguna causa de exclusión. Para que el sujeto otorgue su consentimiento por escrito para participar en el mismo, es informado de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio usando un lenguaje adaptado a las características socioeducativas (anexo IV).

La información que se proporciona contempla los siguientes aspectos:

- Explicación de que el ensayo implica un procedimiento experimental.
- Explicación del objetivo del ensayo.
- Descripción del suplemento nutricional a estudiar y asignación aleatoria.
- Explicación de que puede no recibir el tratamiento a estudiar.
- Descripción de los procedimientos a seguir, incluyendo los invasivos.
- Duración de la participación del sujeto.
- Número aproximado de sujetos que participan en el ensayo.
- Responsabilidades del sujeto.

- Riesgos e incomodidades razonablemente previsibles para el sujeto.
- Descripción de los beneficios para el sujeto y para la sociedad.
- Condiciones de participación: consentimiento expresado según su libre voluntad, derecho a abandonar el ensayo en cualquier momento y derecho a negarse a participar sin perjuicio para la asistencia sanitaria del sujeto.
- Explicación de que la identidad del sujeto es confidencial pero que las historias clínicas y los datos registrados durante el desarrollo del ensayo pueden ser revisadas por el monitor del ensayo, los miembros del CEIC que lo han aprobado y de las autoridades sanitarias, si fuera necesario.
- Identificación de a quién acudir para obtener información respecto a cualquier aspecto del ensayo o los derechos del sujeto.
- Descripción de las circunstancias en las que el investigador principal y/o colaborador puede interrumpir la participación de un sujeto en el ensayo.

La información entregada mediante la hoja de información al paciente (HIP) y el consentimiento informado (CI) se encuentran en el anexo III y IV respectivamente.

3. Declaración de conflicto de intereses

En aras de la transparencia y con el objetivo de alcanzar unas publicaciones científicas con la mayor calidad posible. En este caso y para este estudio experimental el investigador principal y promotor del ensayo clínico hace constar que existe un conflicto de intereses explícito originado por la entrega por parte de la empresa distribuidora en nuestro territorio, Persán Distribuciones Farmacéuticas S. L., del 100% de los productos usados en el grupo de intervención.

8. ASPECTOS LEGALES

El suplemento nutricional usado, *Nutavant Plus*, legalmente tiene la consideración de alimento dietético destinado a uso médico especial, y como tal, se encuentra sujeto a legislación distinta de los medicamentos o productos sanitarios y bajo el control de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), en lugar de la tradicional Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en la actualidad y mientras se redacta ésta Tesis Doctoral, ambos organismo dependientes del Ministerio de Sanidad.

Para el desarrollo de la presente investigación clínica se ha tenido en cuenta el Anexo I de la nota técnica de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS): «Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos

clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (versión no. 6, Mayo de 2008)» donde considera el suplemento dietético distinto a un medicamento.

Por otra parte, la normativa estatal que rige el uso de suplementos dietéticos se encuentra en el Real Decreto 1091/2000, de 9 de junio, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales (63).

En el ámbito comunitario, la ordenación jurídica del suplemento dietético está definida en el Reglamento (UE) 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de junio de 2013 relativo a los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad, los alimentos para usos médicos especiales y los sustitutivos de la dieta completa para el control de peso (64).

1. Condiciones de archivo de los datos

Los datos personales y clínicos obtenidos en el desarrollo del ensayo son incorporados en un primer momento en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (anexo II). Por tanto, el investigador colaborador, el que atiende al paciente en su centro sanitario y por ello también obligado a guardar secreto profesional, es el responsable de la custodia de este documento. Posteriormente, los datos son tabulados en la base de datos del ensayo custodiada por el investigador principal.

El investigador principal se responsabiliza de conservar los códigos de identificación de los sujetos durante al menos 15 años después de haber concluido o interrumpido el ensayo.

2. Confidencialidad

Todos los profesionales implicados en el ensayo clínico, mediante la firma de aceptación para su participación se comprometen a guardar secreto profesional, a no revelar datos sensibles y a custodiar la documentación relacionada con el ensayo clínico con el fin de mantener en todo momento la confidencialidad de las identidades de los sujetos participantes en el mismo.

Asimismo, el desarrollo de la investigación y el tratamiento de la información personal de todos los participantes está sujeta al cumplimiento del contenido y espíritu de la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal (77).

9. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

1. Responsabilidades de los participantes en el ensayo clínico

En el estudio propuesto se pueden discriminar diferentes funciones necesarias para el desarrollo correcto, las cuales suponen la asunción de distintas responsabilidades.

- 1) **Promotor**, que también asume la responsabilidad de **investigador principal**, se encarga del desarrollo del ensayo clínico siendo el responsable de su inicio, cancelación, interrupción, clausura, gestión y financiación. Así como de la dirección práctica del ensayo y evaluación de la respuesta de la intervención.

- 2) **Monitor del ensayo**, es nombrado por el promotor, y participa de manera libre y altruista mediante la firma de la correspondiente aceptación. Se encarga de verificar que:
 - Los derechos y bienestar de los sujetos están protegidos.
 - Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
 - La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con la normativa vigente.

- 3) **Investigador colaborador**, es el profesional sanitario que ha aceptado libremente y de manera altruista participar en el desarrollo del ensayo clínico tras el ofrecimiento por parte del investigador principal.
Se encarga de la inclusión de pacientes en el ensayo clínico, de entregar y explicar la hoja de información al

paciente (HIP) y de obtener su consentimiento informado (CI).

Durante la fase clínica del ensayo, realiza la extracción de las muestras biológicas y administra los SNO a los individuos asignados al grupo de intervención, cumpliendo estrictamente y en todo momento con el protocolo de investigación, y en comunicación constante con el investigador principal.

- 4) **Sujetos del ensayo clínico**, aceptan de manera voluntaria y altruista su inclusión y participación en el ensayo clínico mediante la firma del consentimiento informado (CI).

El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

10. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

1. Análisis descriptivo

Se usan estadísticos de medida de tendencia central y de dispersión. Tales como, frecuencias absolutas y porcentajes para cada grupo, media (\bar{x}), mediana, moda, rangos máximo y mínimo y desviación típica (SD).

2. Análisis inferencial

Para comprobar la distribución y la aplicabilidad del test estadístico necesario se aplica en primer lugar la prueba paramétrica de normalidad.

Superado este aspecto, se realiza un contraste de hipótesis mediante la T-Student para muestras independientes por grupos para las variables cuantitativas.

En caso de rechazar la distribución normal de la población de estudio se realiza el Test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste para poder aplicar estadísticos no paramétricos como el Test U de Mann-Whitney para llevar a cabo el contraste de hipótesis.

En todas las pruebas estadísticas propuestas el grado de significación exigido es el convencional ($p \leq 0,05$ bilateral).

3. Análisis principal de eficacia

El objetivo general de este estudio es determinar la eficacia del uso de un suplemento dietético hiperproteico, hipercalórico y enriquecido con vitamina C y zinc entre otros micronutrientes, en el tratamiento coadyuvante de las úlceras por presión en estadio II, III y IV.

Por este motivo, la variable que monitoriza el tamaño del lecho de la UPP, la escala PUSH (anexo V), es la variable principal que nos va a permitir establecer la eficacia de la estrategia de la suplementación nutricional coadyuvante con las características de la fórmula citadas anteriormente.

Resultados

4

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.

Mahatma Gandhi

Resultados

Las variables obtenidas en la etapa de recogida de datos clínicos se pueden agrupar en 6 grandes componentes implicados en el bienestar del paciente y el proceso de cicatrización, de modo que las 25 variables se pueden aglutinar de la siguiente manera:

Agrupación	Variables
Estado nutricional	IMC, MNA, albúmina sérica, glucemia y colesterol total.
Úlceras por presión	Área (ancho x largo), índice PUSH, categorías y zona anatómica.
Demografía del sujeto	Edad, sexo y nivel asistencial.
Micronutrientes	Zinc, cobre, ceruloplasmina y vitamina D.
Oxigenación	Hierro libre, hematíes, hemoglobina, ferritina, índice de saturación de la transferrina y plaquetas.
Inmunología	Linfocitos, leucocitos y monocitos.

Tabla 15. Variables empleadas para la recogida de datos. Fuente: elaboración propia.

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

- Características demográficas:

N	Válido	21
	Perdidos	0
Media		81,4762
Mediana		87,0000
Moda		92,00
DE		12,69496
Rango		38,00
Mínimo		57,00
Máximo		95,00

Tabla 16. Estadísticos descriptivos para la edad de la muestra. Fuente: elaboración propia.

El total de la muestra lo componen 21 sujetos con una media de edad de 81 años, y moda de 92 (57-95 años). El 66,7% corresponde a mujeres y el 33,3% restante a hombres (tabla 17).

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mujer	14	66,7	66,7	66,7
Hombre	7	33,3	33,3	100,0
Total	21	100,0	100,0	

Tabla 17. Distribución por sexo. Fuente: elaboración propia.

El origen de los participantes pertenece en el 100% de los casos al nivel asistencial sociosanitario (tabla 18). Fueron cuatro centros residenciales geriátricos los que finalmente captaron los casos que constituyen la muestra de análisis, todos ellos del área de influencia del Departamento de Salud de Castellón de la Conselleria de Sanitat.

Centros	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Azahar	2	9,5	9,5	9,5
Savia	12	57,1	57,1	66,7
Oasis	1	4,8	4,8	71,4
Benicàssim	6	28,6	28,6	100,0
Total	21	100,0	100,0	

Tabla 18. Distribución por centro de captación de los casos. Fuente: elaboración propia.

- **Características nutricionales:**

Estado general:

		Basal		Post-intervención	
		Media	DE	Media	DE
Grupo	CT	22,03	4,53	22,34	4,44
	TT	21,22	1,89	21,23	1,89

Tabla 19. Índice de Masa Corporal (o de Quetelet). Fuente: elaboración propia.

Los ítems obtenidos que están relacionados con el estado general nutricional se pueden observar en la tabla 19. En primer lugar, y como índice clásico por su facilidad y rapidez se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC), o también conocido con el apellido de su ideólogo, el belga Adolphe Quetelet. Se calculó para los dos tiempos clínicos, basal, antes del inicio de la intervención con suplementación nutricional *Nutavant Plus*, y al finalizar el período de 21 días correspondiente al tratamiento pautado. Para esta variable, las medias de los dos grupos se mantuvieron prácticamente iguales, con un ligero incremento en los dos grupos, control (CT) y tratamiento (TT) pasados los 21 días. El índice de Quetelet antes del inicio de la intervención se situó en 22,03 (\pm 4,53 DE) para el grupo control y 21,22 (\pm 1,89 DE) para el grupo de tratamiento y 22,23 (\pm 4,44 DE) (CT), y 21,23 (\pm 1,89 DE) (TT) en el tiempo de post-intervención. Estos datos nos permiten situar a los sujetos de la muestra en normonutrición.

El test MNA que clasifica a los individuos según el riesgo para la malnutrición o la malnutrición establecida, tuvo como resultado para el grupo control un MNA con media 16,5 (malnutrición establecida) y de 12,14 (riesgo de malnutrición) para el grupo intervención, ambos resultados patológicos.

Según la frecuencia de éstos resultados (tabla 20), se observa que ningún participante tiene un resultado normal, 13 se sitúan en riesgo y 5 están en situación de malnutrición (para esta variable hubo 3 pérdidas).

La explicación para justificar la media patológica en ambos grupos reside en los bajos valores obtenidos en los casos de malnutrición establecida.

MNA		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3,50	2	9,5	11,1	11,1
	8,00	2	9,5	11,1	22,2
	11,50	1	4,8	5,6	27,8
	12,00	1	4,8	5,6	33,3
	13,00	1	4,8	5,6	38,9
	13,50	2	9,5	11,1	50,0
	14,50	2	9,5	11,1	61,1
	16,50	1	4,8	5,6	66,7
	17,00	1	4,8	5,6	72,2
	17,50	1	4,8	5,6	77,8
	19,50	1	4,8	5,6	83,3
	20,00	2	9,5	11,1	94,4
	23,00	1	4,8	5,6	100,0
	Total	18	85,7	100,0	
Perdidos	Sistema	3	14,3		

Total	21	100,0		
-------	----	-------	--	--

Tabla 20. Frecuencia de la puntuación MNA de los sujetos. Fuente: elaboración propia.

N	Válido	18
	Perdidos	3
Moda		3,50 ^a
Rango		19,50
Mínimo		3,50
Máximo		23,00
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.		

Tabla 21. Descriptivos de las puntuaciones del test MNA. Fuente: elaboración propia.

Siguiendo con la definición del estado nutricional de la muestra, en la variable albúmina sérica observada en los dos tiempos del grupo control se obtiene el mismo resultado (3,5 g/dl) lo que sitúa a los sujetos en una desnutrición leve. Sin embargo, en el grupo de tratamiento la albúmina sérica disminuye levemente tras la intervención aunque no llega a modificar su clasificación que siguen siguiendo desnutrición leve también para este grupo (tabla 22).

		Basal		Post-intervención	
		Media	DE	Media	DE
Grupo	CT	3,50	0,27	3,50	0,32
	TT	3,29	0,42	3,12	0,23

Tabla 22. Albúmina sérica. Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, las proteínas totales como variable también indicativa del estado nutricional del paciente han tenido los resultados que se muestran en la tabla 23. El rango que fija el laboratorio que ha procesado las muestras sitúa la normalidad en los valores que se encuentran entre 6,60 – 8,00 g/dl. El resultado bajo en los casos control y tratamiento son compatibles con una desnutrición calórico-proteica y si se comparan los resultados en el grupo de intervención se observa un leve incremento una vez finalizado el tratamiento de suplementación.

		Basal		Post-intervención	
		Media	DE	Media	DE
Grupo	CT	6,41	0,52	6,17	0,46
	TT	5,92	0,50	5,98	0,67

Tabla 23. Proteínas totales. Fuente: elaboración propia.

El colesterol, de importancia para las membranas celulares, y por ende, para la formación de nuevos tejidos también ha sido estimado a través de la variable colesterol total (tabla 24). El rango para valorar los datos está fijado en la horquilla 140 – 240 mg/dl. De esta manera, los datos recogidos del grupo tratamiento son inferiores, aunque se aprecia un incremento después de la suplementación.

Resultados

		Basal		Post-intervención	
		Media	DE	Media	DE
Grupo	CT	156,71	46,49	148,00	43,95
	TT	121,70	47,90	126,83	35,28

Tabla 24. Colesterol total. Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, la glucemia también se ha tenido en cuenta en el análisis. En todos los casos se observan valores no patológicos (rango 70 – 111 mg/dl).

		Basal		Post-intervención	
		Media	DE	Media	DE
Grupo	CT	104,00	36,61	100,14	43,42
	TT	92,90	20,58	83,71	7,67

Tabla 25. Niveles de glucemia. Fuente: elaboración propia.

Micronutrientes:

Además del estado general, también se ha querido determinar el estado y efecto de los micronutrientes, de esta manera, se han analizado los niveles de zinc, cobre, ceruloplasmina y vitamina D.

El análisis de los estadísticos descriptivos relativos al zinc cuyo rango es 70 – 127 $\mu\text{g/dl}$ permite conocer que sus niveles en la etapa basal parten de puntos distintos según el grupo. Para el control, el resultado se encuentra dentro de los valores normales, incluso su valor mínimo (71,20 $\mu\text{g/dl}$). En cambio, la media de los niveles de los sujetos incluidos en el grupo de

tratamiento parte de un valor inferior al rango de normalidad (61,30 $\mu\text{g/dl}$). Estos valores cuentan con DE y varianza similares en el grupo control, pero diferentes en el tratado. En cuanto a la media en el segundo tiempo comparado con el primero, se observa un descenso en los niveles de zincemia y un descenso de los valores máximo y mínimo del grupo control y un incremento para los mismos en el grupo tratamiento.

Grupo	Basal				
	Media	DE	Máximo	Mínimo	Varianza
CT	80,09	11,31	102,30	71,20	127,85
TT	61,30	10,32	72,80	36,10	106,54
	Post-intervención				
CT	87,30	4,96	92,80	80,90	24,57
TT	59,80	16,82	80,80	42,50	283,06

Tabla 26. Niveles de zinc. Fuente: elaboración propia.

Para los niveles de cobre el rango ofrecido de normalidad del laboratorio es de 70 – 150 $\mu\text{g/dl}$. Las medias de los dos grupos en los dos tiempos se encuentran dentro del rango. Cabe destacar el incremento en el grupo de tratamiento y el descenso en el grupo control.

Grupo	Basal				
	Media	DE	Máximo	Mínimo	Varianza
CT	93,66	25,84	129	65,40	667,70
TT	74,05	24,48	115,10	29,70	599,50
	Post-intervención				
CT	77,01	17,77	96,20	56,20	315,61
TT	76,18	28,48	93,00	26,20	811,09

TABLA 27. Niveles de cobre. Fuente: elaboración propia.

Oxigenación

En esta agrupación de variables encontramos todas aquellas que están relacionadas con la oxigenación y perfusión tisular. Éstas son: hierro libre, ferritina, hematocrito, hemoglobina y hematíes. En la tabla 28 se especifican los límites inferior y superior con los que trabaja el laboratorio que ha procesado las muestras sanguíneas.

Variable	Límite inferior	Límite superior	Unidades
Fe	50	150	µg/dl
Ferritina	20,0	200,0	ng/ml
Hematocrito	37,0	52,0	%
Hemoglobina	12,0	18,0	g/dl
Hematíes	4,20	6,10	10 ⁶ /µL

Tabla 28. Rangos dados por el laboratorio. Fuente: elaboración propia.

En función de estos márgenes, los resultados obtenidos en la fase basal y post-intervención los encontramos en la tabla 29.

En primer lugar, se observa un descenso de los niveles de hierro después del tratamiento en los dos grupos, aunque más acusado en el grupo TT, el cual partía ya de niveles inferiores. Por otra parte, la ferritina se ha mantenido en límites de normalidad y estable en el grupo CT. En el caso del grupo TT se aprecia un incremento tras la suplementación, aunque con una gran variabilidad intersujeto. Las variables hematocrito, hemoglobina y hematíes registran un comportamiento similar. Éstas parten, en la situación basal para los dos grupos, de valores por debajo del límite inferior y pasados los 21 días de período clínico se obtienen valores menores que los de partida.

Variable	Grupo	Basal				
		Media	DE	Máximo	Mínimo	Varianza
Fe	CT	57,86	36,69	107,00	20,00	1346,48
	TT	44,00	25,83	93,00	14,00	667,11
Ferritina	CT	410,14	277,93	951,00	36,00	77244,48
	TT	170,40	172,92	457,00	51,00	29901,80
Hematocrito (Htco)	CT	34,33	3,73	41,30	29,80	13,89
	TT	30,41	3,41	35,50	25,20	11,65
Hemoglobina (Hb)	CT	11,27	1,02	13,40	10,20	1,04
	TT	9,97	0,91	11,60	8,40	0,83
Hematíes	CT	3,99	0,52	4,45	3,14	0,27
	TT	3,52	0,62	4,46	2,66	0,38
Post-intervención						
Fe	CT	54,43	34,83	118,00	17,00	1212,95
	TT	35,25	29,16	78,00	13,00	850,25

Resultados

Ferritina	CT	407,29	256,65	867,00	44,00	65870,24
	TT	289,75	195,80	474,00	52,00	38338,92
Hematocrito (Htco)	CT	33,93	3,59	39,60	29,00	12,85
	TT	29,40	2,25	31,70	26,30	5,06
Hemoglobina (Hb)	CT	11,00	1,19	13,00	9,70	1,43
	TT	9,77	0,75	10,70	8,80	0,56
Hematíes	CT	3,89	0,50	4,31	3,05	0,25
	TT	3,32	0,28	3,75	2,94	0,08

Tabla 29. Resultados de la hematimetría. Fuente: elaboración propia.

Inmunidad

En este apartado se agrupan los valores de las variables: leucocitos, linfocitos y monocitos, y sus rangos los encontramos en la tabla 30.

Variable	Límite inferior	Límite superior	Unidades
Leucocitos	4,80	10,80	$10^3/\mu\text{L}$
Linfocitos	0,90	5,20	$10^3/\mu\text{L}$
Monocitos	0,16	1,00	$10^3/\mu\text{L}$

Tabla 30. Rangos dados por el laboratorio. Fuente: elaboración propia.

Todos los valores obtenidos y plasmados en la tabla 31 están dentro de la normalidad, y no se aprecia ningún cambio reseñable.

Variable	Grupo	Basal				
		Media	DE	Máximo	Mínimo	Varianza
Leucocitos	CT	8,82	2,07	12,50	6,30	4,28
	TT	7,10	2,39	10,20	3,40	5,72
Linfocitos	CT	2,37	0,98	4,09	1,50	0,96
	TT	1,99	0,99	3,96	0,79	0,98
Monocitos	CT	0,48	0,07	0,61	0,41	0,00
	TT	0,42	0,17	0,80	0,18	0,03
Post-intervención						
Leucocitos	CT	8,79	2,67	13,61	5,16	7,14
	TT	8,70	2,79	12,21	4,47	7,81
Linfocitos	CT	2,37	1,02	4,04	1,50	1,03
	TT	2,13	0,97	3,76	0,86	0,95
Monocitos	CT	0,48	0,09	0,59	0,32	0,01
	TT	0,47	0,16	0,75	0,26	0,02

Tabla 31. Recuento leucocitario.

- **Características de las úlceras por presión:**

Categorías de las UPP:

La distribución de las categorías de las UPP incluidas en los distintos grupos es la que se puede apreciar en la figura 19. Lo más significativo es la desaparición de las lesiones de categoría IV y el menor porcentaje de las UPP de categoría III en el grupo TT, en comparación con las del grupo CT.

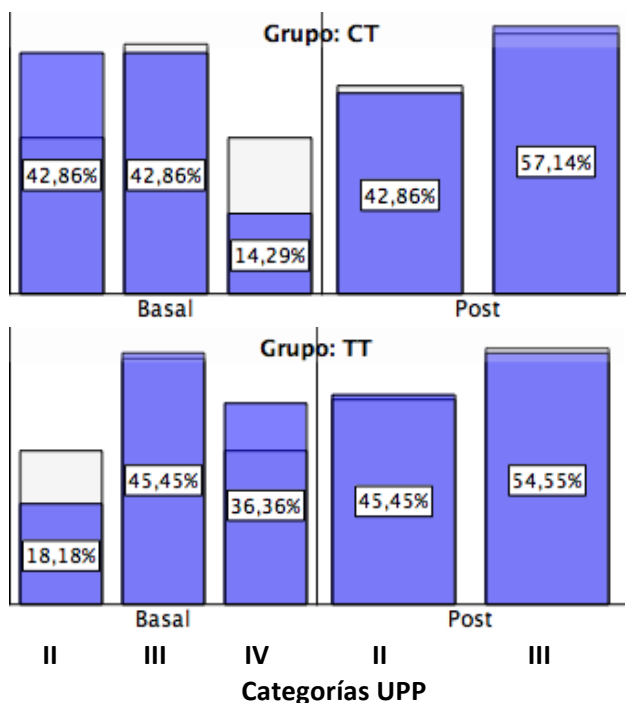


Figura 19. Categorías de UPP en los grupos. Fuente: elaboración propia.

Localización anatómica de las UPP:

Como se puede ver la figura 20, el mayor porcentaje de lesiones se encuentra en la región sacra (38,89% de los casos totales), seguidas por las de talón (22,23%), trocánter y glúteo (ambas zonas con el 11,11%).

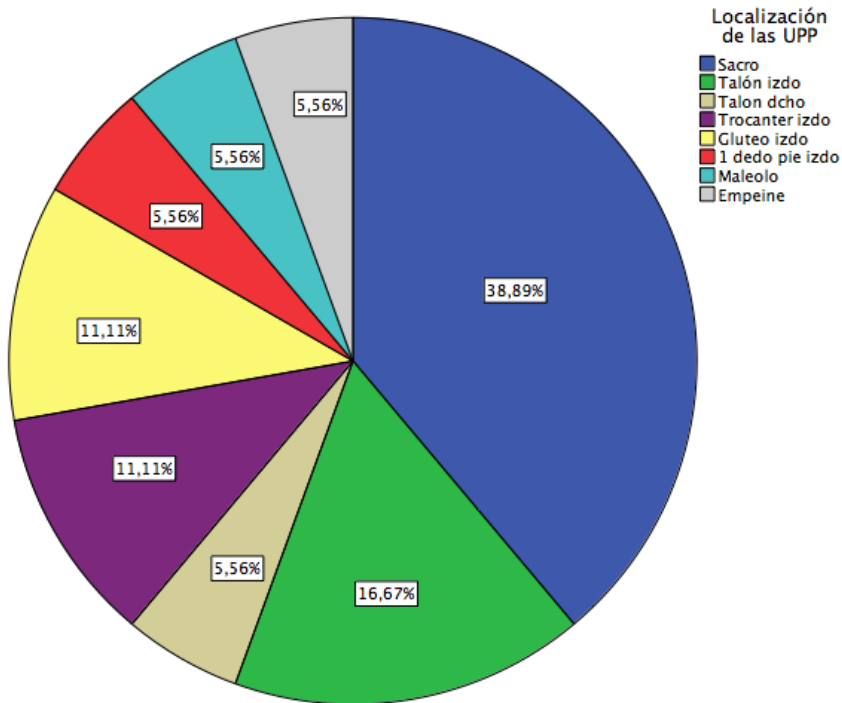


Figura 20. Localización de las UPP. Fuente: elaboración propia.

Escala PUSH de las UPP:

La escala PUSH aplicada en la monitorización de las úlceras aporta los resultados resumidos en la tabla 31. Esta escala, de lectura inversa, indica una mejor situación de la herida cuanto menor es el resultado, siendo 3 el menor resultado y 17 el máximo que se corresponde con la peor situación. La media de este resultado en el escenario de partida se sitúa en 10 puntos para el grupo control y 8,55 para el de tratamiento. Tras la intervención los resultados han mejorado hasta llegar a 8,43 (grupo control) y 6,09 puntos (grupo tratamiento). Si observamos el rango máximo, se aprecia un descenso de hasta 3

Resultados

puntos en el caso del grupo de intervención, y 2 puntos en el control.

Grupo	Basal				
	Media	DE	Máximo	Mínimo	Varianza
CT	10	3,70	16	5	13,67
TT	8,55	3,05	13	4	9,27
Post-intervención					
CT	8,43	3,95	14	3	15,62
TT	6,09	2,59	10	3	6,69

Tabla 32. Resultados de la escala PUSH. Fuente: elaboración propia.

2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Con el propósito de contestar a los objetivos fijados para el ensayo clínico, se ha realizado un contraste de hipótesis mediante el test estadístico *t-student*. Por las características del diseño del estudio el contraste es bilateral (de dos colas) para medidas independientes. Para poder aplicarlo previamente se debe comprobar que se cumplen las siguientes condiciones:

- Las variables usadas en el contraste de hipótesis deben distribuirse de manera normal. Este procedimiento en nuestro caso se realiza mediante la prueba Shapiro-Wilk, de aplicación en muestras con tamaños inferiores a 50 sujetos. En caso de no cumplirse el criterio de normalidad se aplica el test no paramétrico de U de Mann-Withney, aunque debido a la robustez de la prueba *t-student*, se podría seguir aplicando.
- Principio de homocedasticidad que asume las varianzas de las muestras como iguales, condición verificada mediante el test de Levene. En caso de no cumplirse, contamos con la alternativa no paramétrica U de Mann-Withney.
- Y por supuesto, las medidas deben proceder de sujetos distintos para asegurar que son independientes entre sí. Si esto no fuera así, la alternativa es la *t-student* para muestras relacionadas.

Resultados

El caso que nos ocupa trata de discernir si la suplementación nutricional tiene efectos sobre la reducción de las úlceras por presión, para ello, se han seleccionado las variables que miden el tamaño de éstas lesiones y la escala para la monitorización del proceso fisiológico de la cicatrización.

Variable	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
dif_tamaño	,290	18	,000	,815	18	,003
dif_PUSH	,243	18	,006	,786	18	,001
a. Corrección de significación de Lilliefors						
Tabla 33. Pruebas de normalidad para las variables diferencia de tamaño y diferencia de PUSH. Fuente: elaboración propia.						

El resultado del p-valor del contraste que realiza la prueba de Shapiro-Wilk es significativo (tabla 32), debido a que es menor que el valor de α . Esto nos obliga a rechazar la H_0 de este contraste y a considerar que las variables analizadas siguen una distribución asimétrica. Como ya se ha mencionado, la prueba *t-student* es robusta y soporta el análisis aún no siguiendo la normalidad. A continuación se obtiene el resultado de la prueba *t* para muestras independientes (tabla 33).

Prueba de contraste t para muestras independientes:

	Prueba de Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bil)	Diferencia de medias	Diferencia error est.	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Diferencia de tamaño									
varianzas iguales	1,015	,329	-,740	16	,470	-,28169	,38058	-1,08848	,52510
varianzas desiguales			-,685	9,898	,509	-,28169	,41112	-1,19901	,63563
Diferencia PUSH									
varianzas iguales	1,240	,282	,836	16	,416	,88312	1,05681	-1,35721	3,12345
varianzas desiguales			,982	14,636	,342	,88312	,89915	-1,03754	2,80377

Tabla 34. Prueba de muestras independientes. Fuente: elaboración propia.

Asumida la homocedasticidad, el p-valor de dos colas de la prueba *t-student* para muestras independientes es mayor a $\alpha = 0,05$, por lo que no es estadísticamente significativo y no podemos rechazar nuestra hipótesis nula que asume igualdad de medias entre el grupo control y grupo de tratamiento.

Por este motivo, en ningún caso se puede rechazar la hipótesis de igualdad o nula y se puede concluir que los pacientes que recibieron suplementación nutricional hiperproteica e hipercalórica con vitamina C y zinc no presentan una mejora en

Resultados

la cicatrización de manera estadísticamente significativa comparado con los que no recibieron ninguna suplementación.

Los resultados de las pruebas paramétricas U de Mann-Whitney realizada, posteriormente, con las mismas variables que las pruebas t anteriores aportan el mismo resultado (tabla 35 y 36), los cuales no difieren de la prueba paramétrica, y concluyen conservar la H_0 .

Prueba no paramétrica para la variable diferencia de tamaño de las lesiones entre los grupos control y tratamiento:

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de dif_tamaño es la misma entre las categorías de Grupo.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,536 ₁	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

₁Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Tabla 35. Prueba U de Mann-Whitney para la diferencia de tamaño.

Fuente: elaboración propia.

Prueba no paramétrica para la variable diferencia de resultado PUSH de las lesiones entre los grupos control y tratamiento:

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de dif_PUSH es la misma entre las categorías de Grupo.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,659 ₁	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

₁Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Tabla 36. Prueba U de Mann-Whitney para la diferencia de PUSH.

Fuente: elaboración propia.

3. MEDIDAS DE ASOCIACIÓN

Correlación bivariada

Resulta también interesante conocer si existe alguna tendencia entre las variables, y si la hay, en qué sentido se dirige. Por ello se ha estimado oportuno realizar un análisis de correlación lineal simple a través del coeficiente de correlación de Pearson y su recta de regresión mediante el cálculo del coeficiente de determinación (R^2).

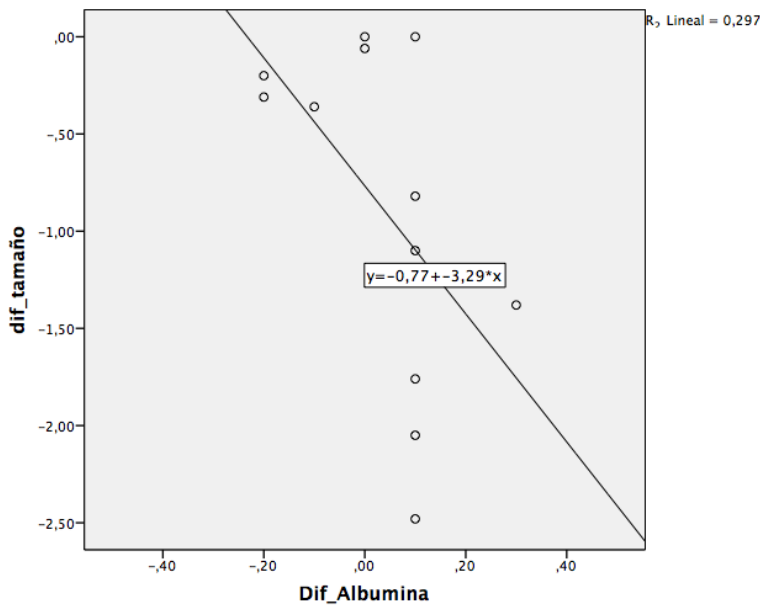


Figura 21. Dispersión de puntos entre tamaño y albúmina.
Fuente: elaboración propia.

El coeficiente de correlación que se obtiene del análisis del tamaño de la lesión respecto al incremento de los valores de albúmina sérica es $r = -0,545$ (figura 21). Esto significa la

existencia de una relación inversa con fuerza moderada, aunque el p-valor obtenido en el contraste ha quedado muy próximo a la significación estadística (p-valor = 0,067 > α = 0,05).

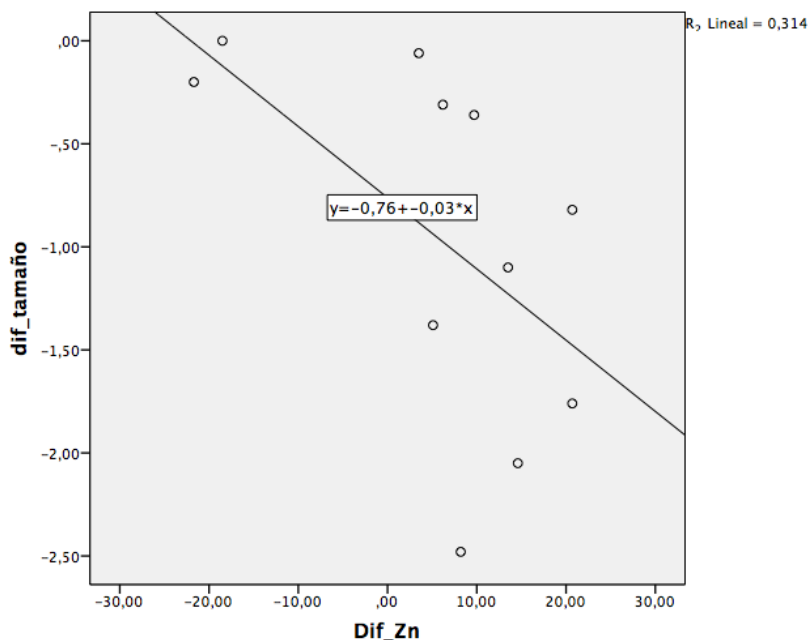


Figura 22. Dispersión de puntos entre tamaño y zinc. Fuente: elaboración propia.

El coeficiente de correlación que se obtiene del análisis del tamaño de la lesión respecto al incremento de los niveles sanguíneos de Zn es $r = -0,56$ (figura 22). Esto significa la existencia de una relación inversa con fuerza moderada, aunque el p-valor obtenido en el contraste ha quedado muy próximo a la significación estadística (p-valor = 0,073 > α = 0,05).

Para las variables del resultado de test MNA, así como niveles de Cu y proteínas totales relacionadas con el tamaño de la UPP y

el resultado PUSH no ha resultado estadísticamente significativa su correlación.

Regresión lineal simple

Para intentar explicar la posible relación entre la variable dependiente «tamaño de las UPP» y la independiente «niveles de Zn» se ha usado el modelo matemático presentado a continuación que nos aproxima a la relación de dependencia entre estas dos variables, explicando el comportamiento de nuestra principal variable cuantitativa de interés, el tamaño (Y) como función otra variable cuantitativa, los niveles de Zn (X_1).

		Diferencia tamaño	Diferencia Zn
Correlación de Pearson	Diferencia tamaño	1,000	-,560
	Diferencia Zn	-,560	1,000
Sig. (unilateral)	Diferencia tamaño	.	,037
	Diferencia Zn	,037	.
Tabla 37. Correlaciones entre diferencia de tamaño y Zn.			
Fuente: elaboración propia.			

La tabla 37 que ofrece el modelo de regresión simple nos aporta el resultado de una relación inversa mediante el coeficiente de correlación de Pearson ($r=-0,56$) y su valor de probabilidad asociado menor de 0,05, por lo que resulta estadísticamente significativo.

Resultados

Modelo	R	R ²	R ² ajustado	Durbin-Watson	
1	0,560 ^a	,314	,237	2,129	
Estadísticas de cambios					
	Cambio cuadrado de R	Cambio de F	df1	df2	Sig. cambio en F
	,314	4,112	1	9	,073
a. Predictores: (Constante), Dif_Zn					
b. Variable dependiente: dif_tamaño					
Tabla 38. Resumen del modelo^b. Fuente: elaboración propia.					

En la tabla 38, se destaca el coeficiente de determinación (r^2), el cual explica en un 31% (fuerza media) la variabilidad del tamaño de las UPP por los cambios producidos en la variable que representa los niveles de Zn. Además del estadístico de Durbi-Watson (cercano a 2) que indica el cumplimiento de la condición de independencia en los residuos.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error estándar	Beta		
(Constant)	-,762	,247		-3,087	,013
Dif_Zn	-,035	,017	-,560	-2,028	,073
a. Variable dependiente: dif_tamaño					
Tabla 39. Coeficientes^a. Fuente: elaboración propia.					

Por último, en la tabla que resume los coeficientes (tabla 39) se encuentran los valores B_0 (-0,762) y B_1 (-0,35) necesarios para trazar la recta de regresión (figura 23). En el caso del valor B_1 la

probabilidad asociada no es estadísticamente significativa.

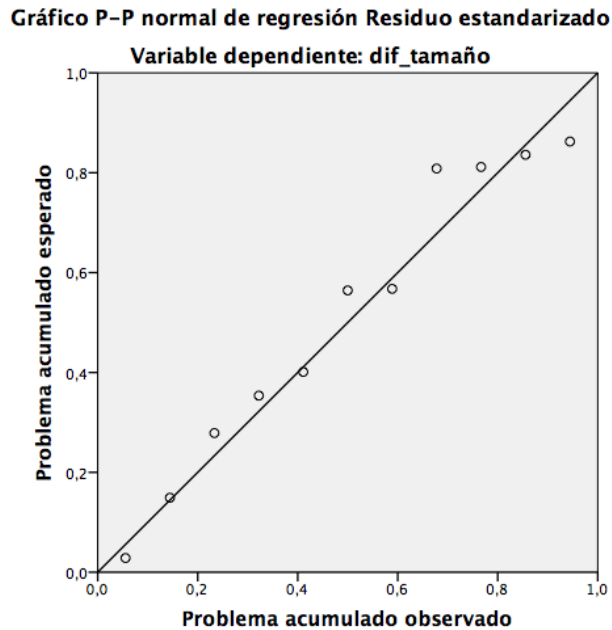


Figura 23. Recta de regresión. Fuente: elaboración propia.

El análisis de regresión lineal ha mostrado la existencia de una relación entre los niveles de zinc y la disminución del tamaño de las lesiones.

4. ANÁLISIS FACTORIAL

Análisis de componentes principales

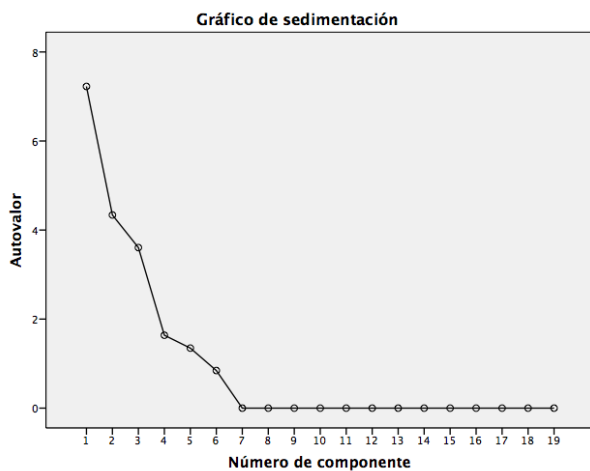
Ante el gran número de potenciales correlaciones debido a la cantidad de variables, se ha optado también por realizar un análisis factorial, mediante una técnica que permita reducir la dimensionalidad del conjunto de datos. El análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis*, PCA) basado en la comparación de varianzas nos ayuda a entender mejor el fenómeno agrupando en componentes las variables correlacionadas. El PCA es una técnica multivariante que consigue reducir el conjunto de variables a una serie menor de componentes, de manera que el primer componente principal (PC1) recoge la mayor parte de la variación que hay en el conjunto de datos, y los siguientes componentes (PCx) contienen menor explicación de la variabilidad de los datos mediante el porcentaje de varianza. De esta forma, se puede sintetizar los datos y relacionarlos entre sí, sin hacer ninguna hipótesis previa sobre lo que significa cada factor.

Variable	Inicial	Extracción
Fe	1,000	,124
Ferritina	1,000	,469
Hematíes	1,000	,777
Hemoglobina	1,000	,937
Hematocrito	1,000	,896
Plaquetas	1,000	,452
Leucocitos	1,000	,407
Linfocitos	1,000	,139
Monocitos	1,000	,509
Glucosa	1,000	,834
Proteínas tot.	1,000	,906
Albúmina	1,000	,744
Colesterol tot.	1,000	,357
Vit. D	1,000	,131
Zn	1,000	,636
Cu	1,000	,805
Ceruloplasmina	1,000	,906
IMC	1,000	,778
MNA	1,000	,758
Método de extracción: análisis de componentes principales.		
TABLA 40. Comunalidades. Fuente: elaboración propia.		

En la tabla 40 se observa el porcentaje (extracción) que aporta cada variable al modelo.

Resultados

PCx	Autovalores iniciales			Sumas de extracción de cargas al cuadrado		
	Total	% de varianza	% acumulado	Total	% de varianza	% acumulado
1	7,226	38,029	38,029	7,226	38,029	38,029
2	4,338	22,834	60,863	4,338	22,834	60,863
3	3,606	18,979	79,841			
4	1,638	8,620	88,462			
5	1,348	7,094	95,556			
6	,844	4,444	100,000			
7	6,897E-16	3,630E-15	100,000			
8	5,293E-16	2,786E-15	100,000			
9	3,446E-16	1,814E-15	100,000			
10	2,042E-16	1,075E-15	100,000			
11	1,435E-16	7,554E-16	100,000			
12	2,078E-17	1,094E-16	100,000			
13	-6,854E-17	-3,607E-16	100,000			
14	-1,267E-16	-6,670E-16	100,000			
15	-2,543E-16	-1,338E-15	100,000			
16	-4,471E-16	-2,353E-15	100,000			
17	-5,040E-16	-2,653E-15	100,000			
18	-6,675E-16	-3,513E-15	100,000			
19	-1,485E-15	-7,814E-15	100,000			



Método de extracción: análisis de componentes principales.

Tabla 41. Varianza total explicada. Fuente: elaboración propia.

Figura 24. Gráfico de sedimentación. Fuente: elaboración propia.

La tabla 41 nos sirve para seleccionar la cantidad de factores que tendrá el modelo finalmente. En este caso se ha forzado que solamente se agrupen entorno a 2, los cuales recogen hasta el 60,86% de la varianza explicada. En el gráfico de sedimentación (figura 24) se ve de manera más clara como sólo se han

seleccionado aquellos factores dentro de los cuales el autovalor ≥ 1 , y que expliquen mayor porcentaje de varianza (factor 1 y 2).

	Componente	
	1	2
Fe	-,116	,332
Ferritina	,133	-,672
Hematíes	,386	,792
Hemoglobina	-,023	,968
Hematocrito	,231	,918
Plaquetas	,671	,043
Leucocitos	-,615	,168
Linfocitos	-,372	,033
Monocitos	-,592	-,397
Glucosa	-,830	,381
Proteínas tot.	,903	-,302
Albúmina	,856	,105
Colesterol tot.	,569	,181
Vit. D	-,334	,137
Zn	,566	,562
Cu	,893	,088
Ceruloplasmina	,946	,105
IMC	-,847	,245
MNA	-,520	,698
Método de extracción: análisis de componentes principales.		
a. 2 componentes extraídos.		
Tabla 42. Matriz de componente^a.		
Fuente: elaboración propia.		

Finalmente, en la tabla 42 el modelo agrupa todas las variables en 2 componentes (PC1 Y PC2). Para dotar de significado a éstos

componentes, tan solo se incluyen las variables cuyo valor $\geq 0,6$ siguiendo el criterio Kaiser-Meyer-Olkin (KMO).

PCx	Variabes
1	Plaquetas, proteínas totales, albúmina, Cu y ceruloplasmina.
2	Hematíes, hemoglobina, hematocrito y MNA.

Tabla 43. Interpretación de los componentes. Fuente: elaboración propia.

De esta manera, a partir de la tabla 43 se puede interpretar los componentes en función de las variables que incorporan:

PC1: contiene 5 variables y corresponde conceptualmente al factor estado nutricional el cual explica el 38% de la varianza total.

PC2: contiene 4 variables que se pueden englobar en un factor de oxigenación y perfusión tisular, que explica 22,8% de la varianza.

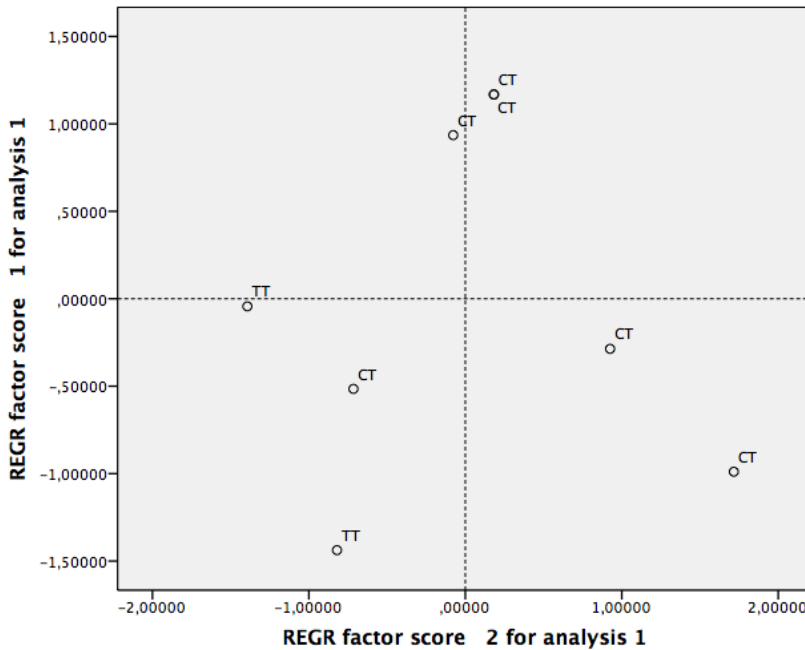


Figura 25. Representación en dos dimensiones de PC1 y PC2. Fuente: elaboración propia.

En resumen, el análisis de componentes principales nos permite descubrir y priorizar las variables, teniendo en cuenta la magnitud de la varianza explicada del modelo.

La identificación de estos componentes nos permite discriminar que el factor estado nutricional explica mayor variación de los datos, que el factor de oxigenación y perfusión tisular.

Resultados

Discusión

5



*El modo de dar una vez
en el clavo es dar cien
veces en la herradura.*

Miguel de Unamuno

La investigación aquí presentada trata de aportar más evidencia sobre la utilidad de la suplementación hipercalórica e hiperproteica con una fórmula enriquecida con zinc y vitamina C entre otros micronutrientes, como tratamiento coadyuvante en las úlceras por presión con solución de continuidad.

En resumen, en el ensayo clínico desarrollado se han obtenidos los siguientes resultados en una muestra compuesta por 21 pacientes con mayoría de mujeres, todos ellos reclutadas en el ámbito sociosanitario. El estado nutricional fue analizado a través del IMC, el MNA, la albúmina sérica y las proteínas totales. La albúmina reveló una desnutrición leve en ambos grupos, la puntuación del test MNA en el grupo control indicó un estado de malnutrición y en el de tratamiento un riesgo de caer en esta situación. En el caso de los valores de proteínas totales, éstos son compatibles con una desnutrición calórico-proteica en ambos grupos. Cabe destacar, que el resultado del índice de Quetelet estuvo dentro de la normalidad y no se correlacionó con las variables anteriores.

También se analizaron los resultados de micronutrientes como el Zn y el Cu. La determinación de los niveles plasmáticos de Zn descubrió una hipocincemia sólo en el grupo de intervención, y los relativos al Cu estuvieron dentro de la normalidad.

Las variables relacionadas con el estado de oxigenación y perfusión tisular (Fe, ferritina, hematocrito, hemoglobina y hematíes), de las cuales, cabe destacar que los niveles de ambos

grupos tras la intervención descendieron a niveles inferiores a los de partida, y las variables ferritina, hematocrito, hemoglobina y hematíes se comportan de manera similar incrementándose en el grupo de tratamiento después de la suplementación.

En cuanto a las categorías de las UPP, el resultado más destacable en ambos grupos es la desaparición de la categoría IV y la reducción en porcentaje de las UPP III en el grupo de intervención.

El contraste de hipótesis principal se realizó mediante las puntuaciones de la escala PUSH, y aunque el resultado no fue estadísticamente significativo, se consiguió una mayor reducción en el grupo tratamiento.

Las medidas de asociación mostraron una relación inversa (cercana a la significación estadística) de fuerza moderada entre reducción de tamaño de la lesión e incremento de la albúmina sérica. La correlación entre tamaño de la lesión y niveles plasmáticos de Zn reveló una relación inversa de fuerza moderada (también con p-valor cercano a la significación estadística). El modelo de regresión simple muestra, de manera estadísticamente significativa, la relación inversa entre la reducción del tamaño de la herida con los niveles de Zn.

Por último, un análisis factorial de componentes principales identificó que el factor que se corresponde conceptualmente

con el estado nutricional explica mayor parte de la variabilidad de los datos obtenidos.

1. CÁLCULO DEL TAMAÑO Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

El número de sujetos incluidos en el estudio ha sido finalmente 21, distribuidos de manera aleatoria en dos grupos independientes, 3 más de los necesarios como resultado de reclutar un 15% de la muestra calculada en previsión de las posibles pérdidas. Según la fórmula aplicada, el número necesario era 18 individuos distribuidos en los dos grupos. Esta cifra está fuertemente condicionada por el tamaño del efecto elegido, la reducción de 2 puntos en la escala PUSH. Se ha obtenido el efecto esperado por el investigador ya que la media de reducción de las UPP (diferencia del resultado PUSH entre el periodo basal y post-intervención) ha sido de 2,46 puntos (grupo TT) y 1,57 puntos (grupo CT), siendo la media de reducción de ambos grupos de 2,01 puntos.

No cabe decir que una mayor muestra hubiese contribuido a una potencia estadística mayor del estudio y tal vez, el contraste de la *t-student* hubiese sido distinto, o no. En el resultado del tamaño muestral no sólo influye la cifra que nos da la fórmula, en él intervienen factores exógenos de índole social y económicos que condicionan las posibilidades para el reclutamiento, y se obtiene del equilibrio entre lo excelente y lo posible. Desafortunadamente, este trabajo se ha desarrollado en

una etapa de contracción de la macroeconomía que ha determinado la colaboración necesaria con un laboratorio que proporcionara el producto de la intervención. Esta elección, asumida por el investigador principal, y que puede suponer un conflicto de interés, a su vez, pretendía limitar un sesgo socioeconómico y evitar que los participantes incluidos en el grupo de intervención asumieran el coste de la prescripción del tratamiento (c/12 horas durante 21 días).

Todos los pacientes incluidos en ambos grupos provienen del ámbito sociosanitario, tal vez por este motivo, la media de edad se sitúa en 81 años, con una relación hombre/mujer en la muestra a razón de 2/1 (18). Esta circunstancia refleja perfectamente la situación del problema que tratamos, ya que es común en la literatura asociar las UPP con las personas mayores, y/o con situaciones de dependencia (18).

2. ESTADO NUTRICIONAL

En cuanto al estado nutricional, el IMC obtenido en los dos grupos fue muy similar y dentro de la normalidad, aunque según el test MNA, el grupo control se encuentra en malnutrición establecida y el grupo de intervención en riesgo de padecer malnutrición. En la literatura publicada, la malnutrición se encuentra vinculada al paciente geriátrico tanto en el contexto hospitalario como ambulatorio (78). En un estudio desarrollado en el ámbito de la atención primaria se detectó que el 14% presentaban malnutrición y un 46% estaban en riesgo

de padecerla, sobre todo en estados de dependencia (79). En otro ensayo, de Collins *et al.* (80) con 50 pacientes de edades avanzadas, el 34% estaban moderadamente desnutridos y el 8% lo estaban gravemente.

La relación entre el IMC y el desarrollo de las UPP ha sido observado por distintos investigadores. En el trabajo de Desvenes *et al.* (81), aparte del peso, también se determinó el índice de Quetelet para monitorizar el efecto de la suplementación y su relación con la cicatrización de las lesiones. Sin embargo, en esta investigación el tamaño de las heridas disminuyó sin cambios significativos del peso, y con IMC para la mayoría de los grupos dentro del rango normal.

Por ello, y causa de la relación encontrada frecuentemente en la práctica clínica entre estado nutricional y UPP se aconseja realizar evaluaciones para detectar e implementar si fuera necesario medidas para el manejo nutricional adecuado a las UPP (82-84), y para este cometido se aconseja la escala MNA por ser la única herramienta de evaluación de cribado validada para adultos mayores en la atendidos en la comunidad (84). Es más, en el último estudio sobre este aspecto publicado en el año 2010 por Lizaka *et al.* (83) la malnutrición se asoció fuertemente y de manera independiente con el desarrollo de UPP en atención domiciliaria. Este estudio también determinó que la evaluación del estado nutricional sirvió como factor preventivo para el desarrollo de las UPP en el entorno domiciliario (83,84).

En la revisión publicada en 2001 por Thomas *et al.* (85) ya se afirmaba de manera categórica que existe correlación entre los parámetros nutricionales y el desarrollo y cicatrización de las úlceras por presión cronificadas, lo que llevó a la propuesta de mejorar el estado nutricional para prevenir o tratar las UPP. Pero, a pesar de ello, aún no se ha establecido una relación causal directa entre mal estado nutricional y desarrollo de UPP.

Respecto a los marcadores bioquímicos utilizados como complemento para el diagnóstico de las malnutrición, en este estudio se han usado la albúmina sérica, las proteínas totales y el colesterol total. En este aspecto, encontramos estudios que también han usado estas variables relacionadas con el riesgo de padecer UPP, con un resultado de los niveles sanguíneos significativamente menor (79,86). Es necesario señalar que los niveles de albúmina sérica ya suelen ser menores en los ancianos, y éste menor nivel puede no estar relacionado con una ingesta inadecuada sino por un aumento de las necesidades proteicas determinado por un uso menos eficaz de los aminoácidos y una tasa ligeramente superior de descomposición de proteínas por unidad de masa corporal (86).

La malnutrición o desnutrición en el anciano hospitalizado, ambulatorio o residente en centros geriátricos está poco estudiada, pero se sabe que existe una elevada prevalencia de riesgo de desnutrición en la población mayor de 65 años, asociada a un incremento de la morbimortalidad que ocasiona

ingresos frecuentes y períodos de hospitalización más prolongados (79).

En el presente estudio se obtuvieron valores por debajo del rango inferior de albúmina sérica en ambos grupos correspondiente a una desnutrición calórico-proteica que no se logró revertir tras la suplementación. La relación entre el bajo nivel de albúmina y la mala cicatrización está bien documentada (87), y existe correlación positiva entre niveles bajos y la gravedad de la UPP. De hecho, la baja concentración de albúmina sérica es un buen marcador bioquímico para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar UPP, pero tiene como inconveniente su poca sensibilidad a los cambios a corto plazo debido a su larga vida media (14-20 días), lo que significa que pueden ser necesarias hasta 3 semanas para detectar analíticamente los cambios producidos por la intervención nutricional (81,86). En el trabajo de Thomas (85) encontramos resultados muy parecidos a los nuestros. La suplementación realizada también en el ámbito comunitario no provocó una ganancia de peso de gran magnitud ($\bar{x} = 1,5$ kg en 13 semanas de seguimiento) ni diferencias significativas en los niveles de prealbúmina y albúmina. Es más, el IMC, pliegue tricípital y la circunferencia de brazo disminuyeron al finalizar el período de seguimiento, aunque es cierto que en el grupo suplementado esta disminución estuvo amortiguada.

Por otra parte, las concentraciones deficientes de albúmina en pacientes afectados de UPP también se encuentran asociadas con

los aumentos de morbimortalidad, incluso varios estudios indican que los bajos niveles de colesterol también predicen la mortalidad en estos pacientes (86).

Las variables relacionadas con el factor de oxigenación también se han asociado al estado nutricional y al desarrollo de las UPP.

Los valores de Fe, hematocrito, hemoglobina y hematíes se encontraron por debajo del rango normal, a excepción del Fe en el grupo control que estaba muy cercano al límite inferior. Datos similares se obtuvieron en la investigación desarrollada por Raffoul *et al.* (88), en el cual, los pacientes con UPP presentan hipoalbuminemia y anemia. En este estudio se pudo correlacionar de manera significativa los valores de albúmina, hemoglobina y hierro con el IMC e ingreso prolongado en pacientes con UPP con bajo consumo de energía, comparado con pacientes sin UPP.

En nuestro estudio, las variables obtenidas por debajo de los límites inferiores de normalidad, además de la ferritina son las agrupadas de manera significativa en el componente 2 resultante del análisis de componentes principales. Y tan solo se ha podido determinar la relación inversa con fuerza moderada entre el tamaño de la lesión y la albuminemia (p -valor = 0,06).

3. SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL

La intervención que se ha realizado en esta investigación ha consistido en la administración oral de un suplemento

hipercalórico e hiperproteico cada 12 horas durante 21 días. Esto supone que los individuos asignados al grupo de tratamiento consumieron al día 500 ml de líquido, con un valor energético de 808 kcal, y respecto a los macronutrientes, realizaron una ingesta de 44,5 g de proteína, 84,5 g de hidratos de carbono y 32,5 g de grasas (8 g de ω -6 y 1,8 g de ω -3).

Las recomendaciones que encontramos en las guías del NPUAP/EPUAP/PPPIA (45,84) determinan la necesidad de aportar de 1,25 a 1,5 g/kg/día de proteínas para adultos que padecen heridas o están en riesgo de padecerlas. En los casos con UPP de categorías III ó IV, o múltiples heridas pueden necesitar de 1,5 a 2 g/kg/día, con la advertencia de monitorizar la función renal y el estado nutricional en aquellos con dosis de 2 g/kg/día. El cálculo de estas cantidades para nuestros pacientes supone la administración de entre 105 – 140 g/kg/día, con su incremento también en volumen ingerido que sería de 1150 – 1590 ml/día; a nuestro entender y por el poder saciante, resulta muy elevado cuando se trata de suplementación de la dieta, y no dieta sustitutiva. Por tanto, las cantidades se situaron para 500 ml/día en 0,63 g/kg/día de proteína.

Una revisión sistemática llevada a cabo por Cawood y Stratton entre otros (89) determinó el efecto de los suplementos nutricionales orales hiperproteicos en los resultados clínicos, en un período medio de estudio de 12 semanas. Publicada en 2012, es la primera que se centra exclusivamente en este tipo de

fórmulas, aunque no en pacientes con UPP de manera exclusiva, sino que esta adversidad era una complicación más en el contexto de la atención sanitaria, tanto hospitalaria como en la comunidad. Una de las principales conclusiones fue que se redujo en un 19% una serie de complicaciones entre las que figuran las relacionadas con la cicatrización de heridas quirúrgicas, las úlceras por presión y las tasas de infección. Pero sí se observó, que éstas requieren un adecuado suministro de aminoácidos como la glutamina que actúa como una fuente importante de energía. Sobre la base de los resultados obtenidos, se pudo establecer que el uso de suplementos con $\bar{x} = 440$ kcal, $\bar{x} = 29$ g de proteína para una $\bar{x} =$ de 88 días, se asocian con mejoras resultados.

Otro aspecto a considerar es el efecto saciante de los suplementos, en concreto, de los suplementos hiperproteicos, pero el resultado de los revisiones sistemáticas (89,90) coincide con el poco efecto supresor del apetito. En nuestro caso, no se ha reportado ninguna alteración del patrón de alimentación a causa del consumo de los suplementos durante la etapa clínica.

Desde la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) se ha establecido el requisito diario de energía en una persona sana de 30 a 35 kcal/kg de peso corporal, dependiendo de la actividad física. Por otra parte, la NPUAP recomienda que las personas con bajo peso o que estén perdiendo peso por múltiples comorbilidades habituales y con heridas coexistentes (UPP, o de otra etiología, postoperatorio, lesiones

traumáticas...), la ingesta debe ser aumentada de 35 a 40 kcal/kg/día (20,30,43,84). Y aunque estas recomendaciones no estén basadas en evidencia científica, y a falta de estudios sobre las necesidades energéticas para la cicatrización de heridas, las pautas sugieren ajustar la ingesta de energía a la edad, el tamaño de la herida, cambios de peso, bajo peso y obesidad (39,43,45,91).

Respecto a la ingesta hídrica, las recomendaciones actuales son de 30 ml/kg/día o de 1,5 ml por caloría consumida, atendiendo también a la ingesta proteica, las pérdidas de fluidos por drenaje de heridas, temperatura elevada, diaforesis, vómitos y diarrea que pueden aumentar los requerimientos de líquidos (45,84). En cambio, no existen recomendaciones para la ingesta de carbohidratos en etapas de cicatrización de UPP, tal vez porque no se ha asociado con mejores tasas de cicatrización como ocurre con la ingesta de proteínas (45).

Tal vez, la suplementación de los micronutrientes sea la que más variabilidad encuentre en la literatura científica. En nuestro caso, el aporte de minerales que se ofreció al grupo de tratamiento fue de 7,5 mg de Fe, 5 mg de Zn y 560 µg de Cu. Y de vitaminas, 800 µg de vitamina A, 4,5 µg de vitamina D, 9 mg de vitamina E y 80 mg de vitamina C. Todos estos niveles, fueron tenidos en cuenta para no superar los UL.

En el metaanálisis publicado en 2005 por Stratton *et al.* (30,90) se encuentran múltiples estudios con suplementos de fórmulas

orales con una variedad en la densidad de 250 a 500 kcal/día y en los períodos de seguimiento que van de 2 a 4 semanas en pacientes con una media de edad >75 años. La conclusión a la que se llega en este metaanálisis es que el apoyo nutricional enteral que utiliza alimentos hiperproteicos puede reducir significativamente el desarrollo de UPP en grupos de alto riesgo y evita la formación de hasta un 25% de los casos, teniendo en cuenta que todos los ensayos analizados tenían muestras de tamaño pequeño. Incluso en pacientes normonutridos, el consumo de proteínas adicionales, arginina, vitaminas C, A y E y del complejo B, zinc y selenio pueden usarse como apoyo nutricional en la reparación de tejidos pudiendo prevenir o revertir la progresión de las UPP.

Por tanto, ha quedado acreditada, y este es un ejemplo con una consistencia considerable, que el apoyo nutricional mediante fórmulas orales es útil en la prevención primaria (92), y la duda que aún persiste es, si esta utilidad también se observa en la prevención secundaria. Acerca del tratamiento de las UPP desde el punto nutricional, las guías elaboradas (93) por el *American College of Physicians*, a partir de una revisión sistemática y patrocinadas por la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud de los EE.UU. recomiendan con una evidencia de baja calidad que se usen los suplementos de proteínas o aminoácidos en pacientes con UPP para reducir el tamaño de la herida, y asume, que esta débil recomendación se basa en evidencia insuficiente y que no se puede especificar la

dosis o la forma óptima de suplementación para las proteínas. Generalmente, los estudios que tratan de dar luz en este asunto se encuentren sesgados y sus conclusiones no se puedan generalizar porque se incluyen pacientes con deficiencias nutricionales. Además, y por si no fuera poco tratar de esclarecer si la suplementación es beneficiosa, también es necesario conocer qué elemento es más beneficioso, o perjudicial, y aquí radica la mayor discusión actualmente. La revisión sistemática efectuada por Smith (21) en el seno del *American College of Physicians* aborda la suplementación con proteínas, y con elementos específicos cuyo papel en el proceso fisiológico de la cicatrización es conocido. En este caso se trató de aislar el efecto de la vitamina C y el zinc, y aunque hubo variación en la composición de las formulaciones, no se aclara si algún tipo específico de suplementación hiperproteico es superior a otros.

En esta línea, en el trabajo de Goode *et al.* (94) se asoció la depleción de vitamina C con la aparición de UPP en pacientes geriátricos en el contexto de una fractura de cadera con ingestas menores de 40 mg/día. Por lo tanto, un déficit de vitamina C tendría probablemente un efecto adverso sobre la recuperación de tejidos después de un período de isquemia. De hecho, en 1974 ya se experimentó con pacientes con UPP a los que se administró suplementos de vitamina C con un resultado de mejoría para la cicatrización.

Los niveles plasmáticos de los únicos minerales que se han podido determinar en nuestra investigación son los relativos al Zn con valores en el grupo de tratamiento inferiores al rango de normalidad, y muy cercano al límite inferior en el grupo de control, y al Cu con resultados dentro de la normalidad pero también cercanos al límite inferior en ambos casos.

En el análisis de correlación bivariada entre los niveles de Zn y la reducción de tamaño de las UPP se ha obtenido una relación inversa de fuerza moderada sin llegar a la significación estadística, aunque el p-valor (0,07) fue muy cercano al valor de α (0,05). Debido a la importancia de éste elemento traza, se estimó oportuno ampliar el análisis y realizar un análisis de regresión simple para las mismas variables, cuyo resultado sí permite concluir la existencia de una relación entre los niveles de zinc y la disminución del tamaño de las lesiones, explicada por el modelo en el 31% (fuerza media) de la variabilidad de esta reducción.

Los elementos, entre otros, de interés y clásicamente suplementados para el tratamiento de UPP sobre los que existe mayor discusión acerca de su dosificación óptima, así como su utilidad verdadera para avanzar en el proceso de cicatrización son el Zn, Cu, vitamina C y arginina. Desafortunadamente en la fórmula administrada en el ensayo que aquí se describe, este último aminoácido no estaba incorporado y por lo tanto, los pacientes incluidos no se han podido beneficiar de sus efectos potenciales. Pero son muchos los ensayos clínicos que tratan de

demostrar la eficacia como tratamiento coadyuvante de los macro y micronutrientes en las UPP, o en heridas crónicas de etiología distinta. En un ECCA realizado por Cereda *et al.* (84), una muestra de 56 individuos dividida en un grupo control y otro que recibió un suplemento oral de 500 kcal con 34 g. de proteínas, 500 mg de vitamina C, 18 mg de Zn. se monitorizó la cicatrización, igual que el nuestro, con la escala PUSH donde el resultado fue estadísticamente significativo tras un periodo de seguimiento de 12 semanas. En el ensayo clínico multicéntrico de envergadura internacional de van Anholt *et al.* (84,95) el suplemento consistió en una fórmula hipercalórica de 200 ml, 20 g de proteínas, 3 g de arginina, 250 mg de vitamina C y 9 mg de Zn. durante 8 semanas, 3 veces al día. El resultado que se obtuvo fue la reducción de la escala PUSH en el grupo de tratamiento consecuencia de una reducción significativa del tamaño de la UPP. Desneves *et al.* (84,89) también observó comparando tres grupos de 16 individuos cada uno, que después del consumo de suplementos hipercalóricos e hiperproteicos enriquecidos con vitamina C 500 mg, zinc 30 mg y con 9 g de arginina comparado con otros hipercalóricos hiperproteicos sin micronutrientes, las puntuaciones PUSH se redujeron de manera estadísticamente significativa en el grupo con el preparado enriquecido.

Lee y cols. (89) han demostrado en un ensayo clínico el aumento de la tasa de cicatrización de UPP de categorías II, III y

IV con una fórmula enriquecida en hidrolizado de proteínas procedentes del colágeno.

En otro ensayo clínico (2010) (78) se suplementó a 26 pacientes mayores de 65 años residentes en centros geriátricos con desnutrición durante 8 semanas mediante una fórmula hiperproteica, el cual demostró mejorar significativamente la puntuación en la escala PUSH de las UPP reduciendo en 3,3 puntos, lo que se traduce en una mejoría del 40,6% respecto a la situación basal. Además, se encontró una mejora significativa de los niveles plasmáticos de algunos valores bioquímicos como , proteínas totales, colesterol total, transferrina, prealbúmina y albúmina. De esta manera, los ítems relacionados con el estado nutricional podrían estar relacionados con el estado de la UPP, y eso nos hace sospechar el resultado del componente 1 de nuestro estudio a partir del análisis de componentes principales donde agrupa las variables proteínas totales, albúmina, IMC y MNA entre otras.

Los resultados de las puntuaciones PUSH de nuestro estudio a las que se realizó un contraste de hipótesis (tanto paramétrico como no paramétrico) fueron no significativas pero se obtuvo una reducción media de 2,46 puntos en el grupo de tratamiento frente a 1,46 puntos de reducción en el grupo control.

Sin embargo, la última revisión Cochrane de 2014 (84,96) evalúa la distintas formulaciones de suplementos nutricionales hiperproteicos, con Zn y con ácido ascórbico y llega a la

conclusión que no hay evidencia lo suficientemente clara de la reducción en el desarrollo de las UPP tratadas con los 14 suplementos diferentes. Además, pone de relieve un alto riesgo de sesgo de los estudios y aunque se afirma que la conclusión citada no debe interpretarse como la ausencia de efectos clínicos, si debe entenderse que no se puede generalizar debido a la baja calidad de los estudios. En la revisión sistemática sobre el soporte nutricional en las UPP de De Luis (89), se llega a una conclusión similar, y en el 2007 cuando fue publicada ya decía que la suplementación nutricional con independencia de los micronutrientes empleados produce una disminución del riesgo de desarrollar úlceras por presión en pacientes de riesgo (prevención primaria). Sin embargo, los estudios de prevención secundaria por su heterogeneidad no permiten obtener unas conclusiones claras, aunque parece que los suplementos enriquecidos con arginina, zinc y vitamina C podrían acelerar la cicatrización de estas úlceras, conclusión reafirmada también por Schols (97). Carrera C. (98) hablando sobre la calidad metodológica cuando se estudia la administración oral exclusiva de un oligoelemento afirma en 2013 que los estudios experimentales sobre las intervenciones nutricionales con suplementos orales con elementos traza (Zn, Cu, Mn y Se) en la prevención y/o tratamiento de las heridas son escasos, con metodología precaria y en ocasiones debatidos. Las dosis recomendadas de suplementos de zinc para los pacientes con UPP no son consistentes en la literatura (86). En 2004 apareció un artículo de Mechanick, J. (18) en la revista *American Journal*

of Surgery que trataba los aspectos prácticos sobre nutrición en el tratamiento de las heridas donde se aconseja entre 50 – 100 mg/día de Zn.

En la última revisión de Kogan et al. (99) sobre el papel del zinc en la cicatrización publicada en abril del presente año (durante la redacción de la tesis), aún está en entredicho qué métodos son los óptimos, así como los verdaderos beneficios de la suplementación, si bien se reafirma el consenso sobre los efectos perjudiciales de la deficiencia.

Sin embargo, en 2013 Bauer *et al.* (100) en un ensayo prospectivo abierto evaluó en 24 pacientes (\bar{x} = 67,8 años) con heridas crónicas (UPP, UV y quirúrgicas) durante 4 semanas un suplemento oral enriquecido con arginina, vitamina C y Zn en comparación con un suplemento estándar y obtuvo que éste último es más eficaz en la cicatrización de heridas que un suplemento enriquecido.

Aparentemente, las deficiencias metodológicas denunciadas anteriormente han sido superadas en el estudio Oligo-element Score Trial (84) que incluyó 200 participantes con un diseño doble ciego, aleatorizado (1:1) y controlado con suplementación hipercalórica, hiperproteica enriquecida con arginina y zinc. La conclusión a la que se llega después de 8 semanas es la reducción del 20% del área de las UPP. Y la aportación de Heyman (97) de gran valor, incluyó a 245 pacientes (\bar{x} = 82,2 años) con UPP de grado II-IV que recibieron un suplemento

hierproteico, hipercalórica y enriquecido con arginina, vitamina C y zinc (200 de ml, 46 g de proteína, 6,9 g de arginina, 575 mg de vitamina C, 87 mg de vitamina E y 21 mg de zinc) diariamente durante 9 semanas, junto a su dieta habitual y cuidados estándar de la herida. Al finalizar la fase de tratamiento, el área media de la UPP disminuyó significativamente con una reducción del 53% ($p < 0,0001$).

Otros estudios tienen en cuenta el nivel plasmático previo de micronutrientes para determinar la utilidad de la suplementación en pacientes deficientes. En esta línea, el estudio de De Rojas *et al.* (84) encontró concentraciones plasmáticas bajas de vitamina A y E, selenio y zinc en ancianos con úlceras crónicas y sólo los que tenían niveles anormalmente bajos de zinc podrían beneficiarse de un aporte con grandes dosis (200 – 440 mg/día) donde la cicatrización completa se logró en todos los casos. Aunque estas dosis, como se ha comentado anteriormente puede ocasionar desequilibrios de los niveles de Cu y anemia al superar la dosis de 40 mg/día.

Respecto a la vitamina D, Kalava *et al.* (98,101), con un estudio de casos y controles de una muestra amplia de 1790 ancianos de atención primaria y un seguimiento de casi 10 años (2001-10), concluye que la vitamina D no es un factor de riesgo independiente de las UPP y no se asocia su deficiencia con en desarrollo de las UPP, pero si destacó que puede ser un marcador de enfermedades comórbidas. Theilla *et al.* (98) diferenció los efectos de la suplementación de vitamina D y

estableció que no es un factor de riesgo asociado a la aparición de nuevas UPP, a diferencia de la suplementación con vitaminas A, C, y E que tienen una influencia sobre la prevención primaria.

Sin embargo, Bashutski *et al.* (98) con una muestra de 40 pacientes con periodontitis crónicas en un ensayo clínico longitudinal para determinar la eficacia de la vitamina D en la cicatrización postquirúrgica de estos pacientes, concluyó que la biodisponibilidad de esta vitamina puede ser un componente importante en el proceso de cicatrización en este tipo de intervenciones quirúrgicas y su deficiencia puede marcar negativamente el curso de los resultados del tratamiento.

Por último, el papel de la vitamina E permanece en duda, y evidencia actual parece ir encaminada a considerar la deficiencia de vitamina E no desempeña un papel activo en la cicatrización de heridas (85,91,102).

Respecto a la tolerabilidad, durante la investigación ningún paciente presentó eventos adversos relacionados con la suplementación de minerales y/o vitaminas, circunstancia coherente con los estudios publicados hasta la fecha.

Entre las limitaciones que encontramos en la investigación que aquí presentamos, podemos destacar que el suplemento administrado carecía de arginina, lo que ha privado a los participantes de sus posibles efectos beneficiosos. Por otra parte, y a la vista de los resultados del contraste, cabe preguntarse si un mayor tamaño muestral y una mayor

Discusión

duración del período de suplementación hubiera permitido la obtención de mayores diferencias entre los resultados de los dos grupos y como consecuencia la aparición de significación estadística.

Conclusiones

6

La vida es el arte de sacar conclusiones suficientes a partir de datos insuficientes.

Samuel Butler

A partir de los resultados obtenidos hemos establecido las siguientes conclusiones:

- 1) No se puede afirmar que la suplementación hipercalórica e hiperproteica enriquecida con vitamina C y zinc, entre otros elementos, sirva como tratamiento coadyuvante en la asistencia de úlceras por presión de categoría II, III y IV.
- 2) Nuestros datos sugieren la relación inversa entre niveles plasmáticos de zinc y la reducción del tamaño de las UPP.
- 3) Las variables relativas al estado de oxigenación y perfusión tisular ejercen importante influencia en el proceso de cicatrización de las UPP.
- 4) A la vista de nuestros resultados parece aconsejable incrementar la duración del período de suplementación para obtener mayor magnitud en la respuesta y poder alcanzar la significación estadística.
- 5) Se ha observado diferencias entre las distintas herramientas para valorar el estado nutricional, pero de acuerdo con lo previamente publicado se ha encontrado asociación entre situaciones de desnutrición y padecimiento de UPP.

Conclusiones

- 6) Son necesarios más estudios para determinar las dosis óptimas en prevención primaria de la suplementación hipercalórica e hiperproteica con micronutrientes relacionados con la cicatrización.

Bibliografía

7



- (1) Jiménez CE. Curación avanzada de heridas. *Revista Colombiana de Cirugía* 2008;23(3):146-155.
- (2) García Fernández F, López Casanova P, Pancorbo Hidalgo P, Verdú Soriano J. Anecdotario histórico de las heridas crónicas. Personajes ilustres que las han padecido. *Rev ROL Enf* 2009;32(1):60-63.
- (3) Vargas A, López M, Lillo C, Vargas MJ. El papiro de Edwin Smith y su trascendencia médica y odontológica. *Revista médica de Chile* 2012;140(10):1357-1362.
- (4) Verdú Soriano J, Segovia Gómez T, Bermejo Martínez M, López Casanova P, Arboledas Bellón J, Carrasco Herrero JM^a, et al. Efecto de un suplemento nutricional específico (Balnimax®) en la cicatrización de úlceras de la extremidad inferior de etiología venosa y úlceras por presión. *Gerokomos* 2016;27(1):27-32.
- (5) García-Fernández F, Soldevilla-Ágreda J, Pancorbo-Hidalgo P, Verdú Soriano J, López- Casanova P, Rodríguez-Palma M. Clasificación-categorización de las lesiones relacionadas con la dependencia. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP no II. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. 2014.
- (6) Chamorro Quiros J, Ceros Fernandez E, Garcia Fernandez FP. Úlceras por presión. Revisión. *Nutricion Clinica en Medicina* 2008;II(2):65-84.
- (7) National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevención y Tratamiento de las úlceras por presión: Guía de consulta rápida. Emily Haesler (Ed.). Cambridge Media: Perth, Australia 2014.
- (8) Guía para la prevención y manejo de las UPP y heridas crónicas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015.
- (9) Avilés Martínez M, Sánchez Lorente MM. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras por presión o riesgo de padecerlas. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012.
- (10) García Fernández F, Soldevilla Agreda J, Verdú J, Pancorbo Hidalgo P. A new theoretical model for the developmen of pressure ulcers and other dependence-related lesions. *Journal of Nursing Scholarship* 2014;46(1):28-38.

Bibliografía

- (11) Coleman S. Patient risk factors for pressure ulcer development: Systematic review. *Int J Nurs Stud* 07 .2013;50(7):974; 974-1003; 1003.
- (12) Qaseem A, Mir TP, Starkey M, Denberg TD, . Risk Assessment and Prevention of Pressure Ulcers: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians Risk Assessment and Prevention of Pressure Ulcers. *Annals of Internal Medicine* 2015 March 3;162(5):359-369.
- (13) Rubio Martínez PL. El estado nutricional como factor de riesgo en el desarrollo de las úlceras por presión en personas mayores atendidas en la comunidad [Tesis Doctoral]. 2016.
- (14) Zulkowski K, Albrecht D. Cómo afectan la nutrición y la edad a la cicatrización de heridas. *Nursing* 2004;22(4):52.
- (15) Verdú Soriano J. Epidemiología, prevención y tratamiento de las úlceras por presión [Tesis Doctoral]. 2006.
- (16) Sullivan N. Preventing In-Facility Pressure Ulcers as a Patient Safety Strategy A Systematic Review. *Ann Intern Med* 03 .2013;158(5_part_2):410; 410.
- (17) Vanderwee K, Clark M, Dealey C, Gunningberg L, Defloor T. Pressure ulcer prevalence in Europe: a pilot study. *J Eval Clin Pract* 2007 Apr;13(2):227-235.
- (18) Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Torra i Bou J, Verdú Soriano J, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4.º Estudio Nacional de Prevalencia. *Gerokomos* 2014;25(4):162-170.
- (19) Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou J, Verdú Soriano J, López Casanova P. 3.º Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras por Presión en España, 2009: Epidemiología y variables definitorias de las lesiones y pacientes. *Gerokomos* 2011;22(2):77-90.
- (20) Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition* 2010 9;26(9):862-866.
- (21) Smith MEB. Pressure Ulcer Treatment Strategies A Systematic Comparative Effectiveness Review. *Ann Intern Med* 07 .2013;159(1):39; 39.

- (22) Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou J, Posnett J, Verdú Soriano J, San Miguel L, Mayan Santos JM. Una aproximación al impacto del coste económico del tratamiento de las úlceras por presión en España. *Gerokomos* 2007;18(4):43-52.
- (23) Lacasa Arregui C. Suplementos nutricionales. Clasificación. Indicaciones. Contraindicaciones. Valoración de la respuesta. Efectos secundarios. *Medicine* 2004;9(19):1204-1214.
- (24) European Pressure Ulcer Advisory Panel. Recomendaciones nutricionales para el tratamiento y prevención de la úlcera por presión. EPUAP 2004.
- (25) European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: Quick Reference Guide. Washington DC. National Pressure Ulcer Advisory Panel 2009.
- (26) García Gabarra A. Ingesta de nutrientes: conceptos y recomendaciones internacionales (I parte). *Nutrición Hospitalaria* 2006;21(3):291-299.
- (27) García Gabarra A. Ingesta de nutrientes: conceptos y recomendaciones internacionales (II parte). *Nutrición Hospitalaria* 2006;21(4):437-447.
- (28) Hansen JT, Lambert DR. I - Introducción. In: Hansen JT, Lambert DR, editors. *Netter. Anatomía Clínica* Barcelona: Elsevier España; 2006. p. 1-64.
- (29) Bielsa Marsol I. Proceso de cicatrización de las heridas. *Piel Formación continuada en dermatología* 2006;21(4):207-212.
- (30) Stechmiller JK. Understanding the Role of Nutrition and Wound Healing. *Nutrition in Clinical Practice* 2010 February 01;25(1):61-68.
- (31) Ramirez Hernandez GA. Fisiología de la cicatrización cutánea. *Revista Facultad de Salud* 2010;2(2):69-78.
- (32) Traversa B, Sussman G. The role of growth factors, cytokines and proteases in wound management. *Primary Intention: The Australian Journal of Wound Management* 2001;9(4):161-167.

Bibliografía

- (33) Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med* 1999 09/02; 2016/11;341(10):738-746.
- (34) Teller P, White TK. Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. *Surgical Clinics* 2009;89(3):599-610.
- (35) Lucha Fernandez V, Muñoz Mañez B, Fornes Pujalte M. La cicatrización de las heridas. *Enfermería Dermatológica* 2008;3:8-15.
- (36) Lizarbe Iracheta M. El colágeno, ¿un cemento biológico que mantiene la arquitectura y plasticidad tisular? *Horizontes culturales: las fronteras de la ciencia*: 2000 2001:119-137.
- (37) Megías Pacheco M, Molist García P, Pombal Diego MA. Atlas de histología vegetal y animal. Matriz extracelular. Universidad de Vigo. https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/2-matriz_extracelular.php.
- (38) Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *The American Journal of Surgery* 1998 8;176(2, Supplement 1):39S-47S.
- (39) Verdú J, Perdomo E. Nutrición y Heridas Crónicas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP no 12. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. 2011.
- (40) Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol* 2010 0;28(4):432-439.
- (41) Scholl D, Langkamp-Henken B. Nutrient recommendations for wound healing. *J Intraven Nurs* 2001 Mar-Apr;24(2):124-132.
- (42) Ascorbic acid and pressure sores. *Br Med J* 1971 Jun 12;2(5762):604-605.
- (43) Doley J. Nutrition Management of Pressure Ulcers. *Nutrition in Clinical Practice* 2010 February 01;25(1):50-60.
- (44) Dorner B, Posthauer ME, Thomas D, National Pressure Ulcer Advisory Panel. The role of nutrition in pressure ulcer prevention and treatment: National Pressure Ulcer Advisory Panel white paper. *Adv Skin Wound Care* 2009 May;22(5):212-221.

- (45) Cox J, Zigouras S. Nutritional considerations in patients with pressure ulcers. Addressing four essential elements can help you meet these patients' nutritional needs. *Wound Care Advisor* 2016;5(2):24-30.
- (46) Gómez Candela, C., Sastre Gallego, A., de Cos Blanco, A.I., Soria Valle, P. Capítulo I. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. *Soporte nutricional en el paciente oncológico* 2004:13-17.
- (47) Russell L. The importance of patients' nutritional status in wound healing. *Br J Nurs* 2001 Mar;10(6 Suppl):S42, S44-9.
- (48) Thomas DR. Specific nutritional factors in wound healing. *Adv Wound Care* 1997 Jul-Aug;10(4):40-43.
- (49) Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. SOLAR Ultraviolet Radiation AND Vitamin D. *Am J Public Health* 2007 10/01; 2017/03;97(10):1746-1754.
- (50) Havlik RJ. Vitamin E and wound healing. Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. *Plast Reconstr Surg* 1997 Dec;100(7):1901-1902.
- (51) Restrepo-Medrano JC, Verdú J. Medida de la cicatrización en úlceras por presión: ¿Con qué contamos? *Gerokomos* 2011;22(1):35-42.
- (52) González-Consuegra RV, Verdú Soriano J. Calidad de vida y cicatrización en pacientes con úlceras de etiología venosa: Validación del Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire, versión española (CCVUQ-e) y del Pressure Ulcer Scale for Healing, versión española (PUSH-e). Resultados preliminares. *Gerokomos* 2011;22(3):131-136.
- (53) Kagan SH. Florence Nightingale's Notes on Nursing and the Determinants of Health. *Cancer Nurs* 2014 Nov-Dec;37(6):478.
- (54) Izaola O, Cabezas G, Rojo S, Cuellar L, Terroba M, Aller R. Mini Nutritional Assessment (MNA) como método de evaluación nutricional en pacientes hospitalizados. *Anales de Medicina Interna* 2005;22(7):313-316.
- (55) Cuervo M, Ansorena D, Garcia A, Astiasaran I, Martinez JA. Food consumption analysis in spanish elderly based upon the mini nutritional assessment test. *Ann Nutr Metab* 2008;52(4):299-307.

Bibliografía

(56) Milà Villarroel R, Formiga F, Duran Alert P, Abellana Sangrà R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. *Medicina Clínica* 2012;139(11):502-508.

(57) de Luis,D. Lopez Mongil,R. Gonzalez Sagrado,M.Lopez Trigo,JA.Mora,PF.Castrodeza Sanz,J. Nutritional status in a multicenter study among institutionalized patients in Spain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(3):259-265.

(58) Celaya S. The prevalence of hospital malnutrition in Spanish elderly patients. *Medicine* 2011;2:24-206.

(59) Pérez Durillo FT, Ruiz López M^aD, Bouzas PR, Martín-Lagos A. Estado nutricional en ancianos con fractura de cadera. *Nutrición Hospitalaria* 2010;25(4):676-681.

(60) Herrero-Lozano R. Valoración del estado nutricional en Atención Primaria. *SEMERGEN* 2004;30(10)498-505 .

(61) Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Nutrición en el anciano. Guía de buena práctica clínica en geriatría. 2013.

(62) Unión Europea. DIRECTIVA 1999/21/CE DE LA COMISIÓN de 25 de marzo de 1999 sobre alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, 7 de abril de 1999, núm. 91, pp. 29-36.

(63) España. Real Decreto 1091/2000, de 9 de junio, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales. *Boletín Oficial del Estado*, 10 de junio de 2000, núm. 139, p. 20732-20736.

(64) Unión Europea. Reglamento (UE) no 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de junio de 2013 relativo a los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad, los alimentos para usos médicos especiales y los sustitutivos de la dieta completa para el control de peso y por el que se derogan la Directiva 92/52/CEE del Consejo, las Directivas 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE y 2006/141/CE de la Comisión, la Directiva 2009/39/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y los Reglamentos (CE) no 41/2009 y (CE) no 953/2009 de la Comisión. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 29 de junio de 2013, núm. 181, pp 35-56.

(65) Gómez Candela, C., Sastre Gallego, A., de Cos Blanco, A.I., Soria Valle, P. Capítulo X. Alimentación básica adaptada y suplementos dietéticos. Soporte nutricional en el paciente oncológico 2004:138-139.

(66) España. Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación. Boletín Oficial del Estado, 24 de septiembre de 2010, núm. 233, p. 81483-81500.

(67) Peso Echarri P, Gonzalez Bermudez CA, Vasallo Morillas MI, Santaella Pascual M, Ros Berruezo G, Frontela Saseta C, et al. alfa-Lactoalbúmina como ingrediente de fórmulas infantiles. Archivos Latinoamericanos de Nutricion 2012;62(1):6-14.

(68) Driscoll MS, Kwon EM, Skupsky H, Kwon S, Grant-Kels JM. Nutrition and the deleterious side effects of nutritional supplements. Clin Dermatol 2010 0;28(4):371-379.

(69) Declaración de Río de Janeiro sobre la Prevención de las Úlceras por Presión como Derecho Universal (octubre 2011). Sociedad Iberoamericana de Úlceras y Heridas (SILAUHE) 2011.

(70) Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud Pública de México 2004;46(6):559-584.

(71) Camacho Sandoval J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. Acta Médica Costarricense 2008;50(1):20-21.

(72) Araya Alpizar C, Galindo Villardon MP. Tamaño de la muestra en investigación clínica. Medicina Clínica 2009 6/6;133(1):26-30.

(73) España. Real Decreto 223/2004, de 6 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, de 7 de febrero de 2005, núm. 33.

(74) Unión Europea. DIRECTIVA 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados

Bibliografía

miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de las Comunicades Europeas, 4 de abril de 2001, núm. 121, pp. 34.

(75) Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos.

(76) España. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Boletín Oficial del Estado, de 4 de julio de 2007, núm. 159, p. 28826-28848.

(77) España. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de catáter personal. Boletín Oficial del Estado, de 14 de diciembre de 1999, núm. 298, p. 43088-43099.

(78) Ordóñez J, Antonio Veira, J. A. De, Pou Soler C, Navarro Calero J, Rubio Navarro J, Marcos Olivares S, et al. Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencias geriátricas. *Nutrición Hospitalaria* 2010;25(4):549-554.

(79) Sancho À, Albiol R, Mach N. Relación entre el estado nutricional y el riesgo de presentar úlceras por presión en pacientes incluidos en el programa de atención domiciliaria. *Atención Primaria* 2012 10;44(10):586-594.

(80) Collins CE, Kershaw J, Brockington S. Effect of nutritional supplements on wound healing in home-nursed elderly: A randomized trial. *Nutrition* 2005 2;21(2):147-155.

(81) Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: A randomised controlled trial. *Clinical Nutrition* 2005 12;24(6):979-987.

(82) Shahin ES, Meijers JM, Schols JM, Tannen A, Halfens RJ, Dassen T. The relationship between malnutrition parameters and pressure ulcers in hospitals and nursing homes. *Nutrition* 2010 Sep;26(9):886-889.

(83) Iizaka S, Okuwa M, Sugama J, Sanada H. The impact of malnutrition and nutrition-related factors on the development and severity of pressure ulcers in older patients receiving home care. *Clinical Nutrition* 2010 2;29(1):47-53.

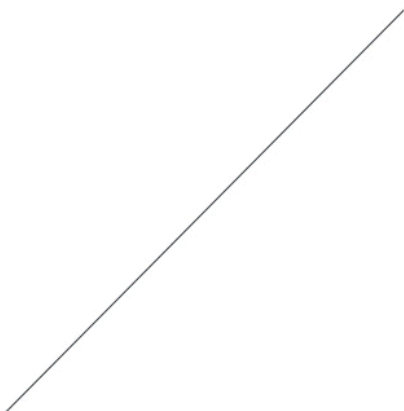
- (84) Posthauer ME, Banks M, Dorner B, Schols JMGA. The Role of Nutrition for Pressure Ulcer Management: National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel, and Pan Pacific Pressure Injury Alliance White Paper. *Adv Skin Wound Care* 2015;28(4).
- (85) Thomas DR. Improving outcome of pressure ulcers with nutritional interventions: a review of the evidence. *Nutrition* 2001 2;17(2):121-125.
- (86) Gilmore SA, Robinson G, Posthauer ME, Raymond J. Clinical Indicators Associated with Unintentional Weight loss and Pressure Ulcers in Elderly Residents of Nursing Facilities. *J Am Diet Assoc* 1995 9;95(9):984-992.
- (87) Blass SC, Goost H, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Kabir K, Burger C, et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: A PRCT. *Clinical Nutrition* 2012 8;31(4):469-475.
- (88) Raffoul W, Far MS, Cayeux M, Berger MM. Nutritional status and food intake in nine patients with chronic low-limb ulcers and pressure ulcers: importance of oral supplements. *Nutrition* 2006 1;22(1):82-88.
- (89) de Luis D, Aller R. Systematic review of nutritional support in pressure ulcer. *An Med Interna* 2007 Jul;24(7):342-345.
- (90) Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2005 Aug;4(3):422-450.
- (91) Crowe T BC. Nutrition therapy in the prevention and treatment of pressure ulcers. *Wound Practice and Research* 2009;17(2):90-99.
- (92) Houwing RH, Rozendaal M, Wouters-Wesseling W, Beulens JW, Buskens E, Haalboom JR. A randomised, double-blind assessment of the effect of nutritional supplementation on the prevention of pressure ulcers in hip-fracture patients. *Clin Nutr* 2003 Aug;22(4):401-405.
- (93) Qaseem A, Humphrey LL, Forciea MA, Starkey M, Denberg TD, ., Treatment of Pressure Ulcers: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians Treatment of Pressure Ulcers. *Annals of Internal Medicine* 2015 March 3;162(5):370-379.

Bibliografía

- (94) Goode HF, Burns E, Walker BE. Vitamin C depletion and pressure sores in elderly patients with femoral neck fracture. *BMJ* 1992 Oct 17;305(6859):925-927.
- (95) van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinkova E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition* 2010 Sep;26(9):867-872.
- (96) Langer G, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 12;6:CD003216.
- (97) Heyman H, Van De Looverbosch DE, Meijer EP, Schols JM. Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care residents. *J Wound Care* 2008 Nov;17(11):476-8, 480.
- (98) Carrera Castro C. Realidad versus teoría: elementos traza, su implicación en la prevención y/o tratamiento de las heridas. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria* 2013;33(1):61-72.
- (99) Samuel Kogan, Aditya Sood, Mark S. Granick. Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds* 2017;29(4):102-106.
- (100) Bauer JD, Isenring E, Waterhouse M. The effectiveness of a specialised oral nutrition supplement on outcomes in patients with chronic wounds: a pragmatic randomised study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013;26(5):452-458.
- (101) Kalava UR, Cha SS, Takahashi PY. Association between vitamin D and pressure ulcers in older ambulatory adults: results of a matched case-control study. *Clin Interv Aging* 2011;6:213-219.
- (102) Gray M. Does oral supplementation with vitamins A or E promote healing of chronic wounds? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2003 Nov;30(6):290-294.

Anexos

8



Anexo I – Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)



INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Georgina Queral Capdevila, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ tras la evaluación de la respuesta realizada por Cristian Veses Donet a un primer dictamen favorable condicionado emitido en reunión del día 02 de diciembre de 2015, acta 10/2015, del Proyecto de investigación de Tesis Doctoral "Ensayo Clínico aleatorizado y controlado sobre la eficacia de la suplementación hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y cinc en la cicatrización de úlceras por presión en estadio III-IV".

Servicio: CS Fernando El Católico/ Residencia Azahar del Mediterráneo
Investigador Principal: Cristian Veses Donet

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

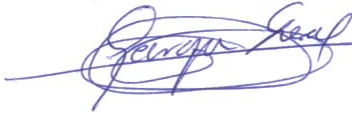
Presidenta	D^a Amparo Barreda Aznar Farmacéutica Atención Primaria
Vicepresidente	D. Emilio Ibáñez Benages Farmacéutico Hospitalario
Secretaria	D^a Georgina Queral Capdevila Miembro ajeno a la profesión sanitaria.Licenciada en Derecho
Vocales	D^a Beatriz Sánchez-Peral Sánchez Miembro en calidad de Directora Médica. Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. D. Juan Vicente Esplugues Mota Farmacólogo Clínico D. Raimundo García Boyero Facultativo especialista Hematología D^a Amparo Ferrandiz Selles Jefe de Servicio UCI D^a Pilar Mon Carro Diplomada en Enfermería D. Guillermo Mena Pinilla Facultativo Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

D. Antonio Palau Canos
Facultativo Especialista Medicina Digestiva
D^a Maria Esther Roselló Sastre
Facultativo Especialista Anatomía Patológica
D. Mario Ferrer Vázquez
Facultativo Especialista Pediatría
D^a Neus Rodríguez Bacardit
Facultativo Especialista Medicina Familiar y Comunitaria
D^a José Alejandro Díaz Gutiérrez
Miembro lego
D. Ismael García Costa
Facultativo Especialista Traumatología
D^a Berta Claramonte Clausell
Facultativo Especialista Neurología
D. José Vicente Castelló Carrascosa
Facultativo Especialista Alergología
D. Carlos J. Soriano Navarro
Facultativo Especialista Cardiología

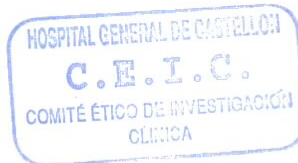
Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 10 de febrero de 2016.



Fdo. Georgina Queral Capdevila
Secretaria



Anexo II – Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

v. 1.0 (6/06/15)

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO SOBRE LA EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN HIPERPROTEICA E HIPERCALÓRICA ENRIQUECIDA CON VITAMINA C Y CINC EN LA CICATRIZACIÓN DE ÚLCERAS POR PRESIÓN EN ESTADIO II-IV.



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Departamento de Farmacología

CÓDIGO CRD:

VALENCIA, 2015

- **Director:**

Dr. Benjamín Sarrià Chust
Profesor Titular Departamento de Farmacología.
Universitat de València.
e-mail: benjamin.sarria@uv.es

- **Codirector:**

Dr. Francisco J. Morales Olivas.
Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología.
Universitat de València.
e-mail: francisco.morales@uv.es

- **Investigador principal:**

D. Cristian Veses Donet.
Diplomado en Enfermería. Doctorando Programa Biomedicina.
Departamento de Farmacología. Universitat de València.
e-mail: crisvedo@alumni.uv.es
telf.: xxx xx xx xx

1. Datos de identificación:

Código aleatorio		Centro		Sexo	
Fecha inclusión		SIP		Edad	

2. Valoración UPP:

VISITA	1ª		2ª	
Medidas preventivas (SEMP o AGHO)	SÍ		SÍ	
	NO		NO	
Estadio	II		II	
	III		III	
	IV		IV	
Tamaño	Ancho:		Ancho:	
	Largo:		Largo:	
Índice PUSH				
Zona anatómica				
Cura local				

SEMP: superficies especiales de manejo de la presión
 AGHO: ácidos grasos hiperoxigenados

RELLENAR POR INV. PRINCIPAL

ESCALA PUSH:

Fecha:							Valor
Longitud x anchura (cm)	0	1	2	3	4	5	
	0	< 0,3	0,3 – 0,6	0,7 – 1	1,1 – 2	2,1 - 3	
	6	7	8	9	10		
	3,1 - 4,0	4,1 – 8,0	8,1 - 12	12,1 - 24	> 24		
Cantidad de exudado	0	1	2	3			
	Ninguno	Ligero	Moderado	Abundante			
Tipo de tejido	0	1	2	3	4		
	Cerrado	Tejido epetelial	Tejido de granulación	Esfacelos	Tejido necrótico		
						Puntuación total:	

3. Datos antropométricos:

VISITA	1 ^a	2 ^a
Peso		
Talla		
IMC		

4. Valoración nutricional:

VISITA		1 ^a	2 ^a
HEMATIMETRIA	Hierro (Fe)		
	Índice saturación transferrina (IST)		
	Hematíes		
	Hemoglobina (Hb)		

	Hematocrito (Hto)		
	Plaquetas		
	Leucocitos		
	Linfocitos		
BIOQUÍMICA	Glucosa		
	Proteínas totales		
	Albúmina		
	Colesterol total		
	Calciferol (vit. D)		
	Zinc (Zn)		
	Cobre (Cu)		
Índice MNA (cribaje y evaluación adjunto)			

5. Reacciones adversas:

6. Observaciones:

Anexo III – Hoja de información al paciente (HIP)

v.3.0 (12/12/15)

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre la eficacia de la suplementación hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y zinc en la cicatrización de úlceras por presión en estadio II-IV.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: D. Cristian Veses Donet

CENTRO:

Su enfermero/a le ha propuesto participar en un estudio que estamos realizando para analizar cómo de útiles son los suplementos dietético como complemento en el tratamiento de las heridas de larga evolución como la que Ud. padece (úlceras por presión). Lea con calma la información que a continuación le proporcionamos y que le permitirá decidir si quiere o no participar. No es necesario que dé una respuesta en este momento, puede llevarse esta información y valorarla con calma. Debe saber que su participación es voluntaria y no tendrá ninguna influencia en su tratamiento habitual.

Los suplementos nutricionales son productos alimentarios para usos médicos especiales, aprobados por las autoridades españolas con anterioridad a la realización de esta investigación.

¿Por qué se realiza este estudio?

Las úlceras por presión son un tipo de heridas crónicas. Es decir, heridas cuya evolución es superior a 6 semanas desde su aparición y su tratamiento suele ser local mediante curas donde se aplican apósitos. Los profesionales han descrito la posibilidad de tener en cuenta otros aspectos como la nutrición para fomentar la cicatrización de las úlceras por presión, aportando micronutrientes (aminoácidos, vitaminas y minerales) mediante suplementos en forma de batidos pero según el estado del conocimiento

actual es necesario seguir realizando estudios para conocer con exactitud la eficacia de esta intervención.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

El presente estudio tiene como objetivo principal comprobar si la administración por vía oral de suplementos nutricionales (hipercalóricos e hiperproteicos) en forma de batidos, junto a las curas que se realizan habitualmente, son capaces de favorecer la cicatrización de las úlceras por presión en estados avanzados.

¿Cómo se va a realizar el estudio?

En él participarán pacientes atendidos en distintos Centros de Salud del área de influencia del Hospital Universitario General de Castellón. Un enfermero/a le visitará en dos ocasiones.

En la primera visita el enfermero/a le realizará una evaluación nutricional, una valoración del estado de la herida y le practicará una extracción sanguínea (para un análisis de sangre común).

En la segunda visita, le volverá a realizar una valoración de la herida y una última extracción sanguínea para comparar con los resultados de la primera. Sólo si resulta seleccionado, determinado por el azar, deberá tomar un suplemento nutricional (concretamente, Nutavant Plus de fresa, vainilla o capuchino, a elegir según las preferencias) dos veces al día durante 21 días cada 12 horas (desayuno y cena).

¿Qué beneficios puedo obtener por participar en este estudio?

Con este estudio se pretende contrastar una información que a día de hoy no tenemos. Es decir, si merece la pena tomar suplementos nutricionales como apoyo para la cura de úlceras por presión de grado avanzado para conseguir una cicatrización en menor tiempo. Si esta hipótesis se demostrara y usted hubiera sido asignado al grupo que toma los suplementos nutricionales, podría tener un beneficio por este efecto positivo. En cualquier caso, a día de hoy, no podemos asegurarle que usted vaya a recibir este beneficio por su

participación en el estudio. Pero es importante que sepa que con su participación en el mismo, con independencia del tratamiento que reciba, puede contribuir a un avance científico que sirva para mejorar la calidad de vida de las personas con su misma lesión.

¿Qué riesgos y/o molestias puedo sufrir por participar en el estudio?

Las molestias que se pueden derivar por la participación en este estudio son las propias de una extracción sanguínea para un análisis común realizado en dos ocasiones y de apetencia en la toma de los batidos bebidos y de sus sabores.

¿Qué datos se van a recoger?

Se recogerán datos personales (número de historia clínica, edad, sexo, talla, y peso), así como datos sobre su lesión (estadio, tamaño, cantidad de exudado y apósitos aplicados), y datos de laboratorio (hematológicos y bioquímicos). Estos registros se harán en dos ocasiones, el primero el día que se marque como inicio y el segundo, pasados 21 días desde el inicio.

En las dos visitas (una al inicio y otra al final) se le tallará, pesará, y se le practicará una extracción de sangre venosa. Además, en la primera visita se le pasará un cuestionario para conocer su estado nutricional.

¿Cómo se tratarán mis datos y cómo se preservará la confidencialidad?

Todos sus datos se tratarán confidencialmente por personas relacionadas con el investigador y obligadas por el deber de secreto profesional. También podría tener acceso las autoridades sanitarias y los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) que supervisa el estudio, si así lo solicitan. Estos controles se realizan para garantizar que se han respetado los derechos de los pacientes.

No se utilizará su nombre ni apellidos ni iniciales para guardar junto con la información registrada y en su lugar se utilizará un código. El responsable del registro es D. Cristian Veses Donet, investigador principal del estudio.

Los datos que se obtengan serán analizados conjuntamente con los de los demás pacientes sin dar a conocer su identidad, que será tratada de forma confidencial y cumpliendo la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente y la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, la cual le da derecho a acceder a los datos que de usted se guarden, a rectificarlos, a cancelarlos y a oponerse a su uso, sin tener que dar ninguna explicación.

¿Me puedo retirar del estudio?

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Usted podrá retirarse en cualquier momento si lo desea, sin tener que dar explicaciones y sin que por ello se produzca perjuicio alguno en la relación con su equipo de salud ni en los cuidados que se le deban administrar.

Al mismo tiempo, el equipo de investigadores puede decidir interrumpir el estudio en cualquier momento si así fuese necesario o si lo exigieran las autoridades sanitarias.

¿Quién supervisa el estudio?

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón, que es el organismo de evaluar la seguridad de los pacientes y los aspectos éticos y metodológicos de este estudio, ha aprobado el estudio, así como la presente hoja de información y el formulario de consentimiento informado.

Anexo IV – Consentimiento informado (CI)

v.2.0 (21/09/15)

Ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre la eficacia de la suplementación hiperproteica e hipercalórica enriquecida con vitamina C y zinc en la cicatrización de úlceras por presión en estadio II-IV.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, (*nombre y apellidos*)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Fecha:

Firma del Investigador Colaborador:

Anexo V – Escala Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH)

Pressure Ulcer Scale for Healing PUSH Tool 3.0							
Length X Width (in cm ²)	0 0	1 < 0.3	2 0.3-0.6	3 0.7-1.0	4 1.1-2.0	5 2.1-3.0	Sub-score
		6 3.1-4.0	7 4.1-8.0	8 8.1-12.0	9 12.1-24.0	10 > 24.0	
Exudate Amount	0 None	1 Light	2 Moderate	3 Heavy			Sub-score
Tissue Type	0 closed	1 Epithelial Tissue	2 Granulation Tissue	3 Slough	4 Necrotic Tissue		Sub-score
							Total Score

Tissue type definitions:
 0 – Closed, if wound completely covered with epithelium (new skin).
 1 – Epithelial tissue: for superficial ulcers, new pink or shiny tissue growing from edges or as islands on ulcer surface
 2 – Granulation tissue: pink or beefy red tissue with a shiny, moist granular appearance
 3 – Slough: yellow or white tissue that adheres to ulcer in strings or thick clumps or is mucinous
 4 – Necrotic tissue (eschar): black, brown or tan tissue that adheres firmly to wound bed or under edges and may be firmer or softer than surrounding skin

Adapted from www.npuap.org, © National Pressure Ulcer Advisory Panel

Anexo VI – Escala Mini Nutritional Assessment (MNA)



Evaluación del estado nutricional Mini Nutritional Assessment MNA™

Nombre:	Apellidos:	Sexo:	Fecha:
Edad:	Peso en kg:	Talla en cm:	Altura talón-rodilla:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje		
A	Ha perdido el apetito? Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0 = anorexia grave 1 = anorexia moderada 2 = sin anorexia	<input type="checkbox"/>
B	Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>
C	Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>
D	Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>
E	Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia o depresión moderada 2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F	Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla) ² en kg/m ²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12 puntos o más normal, no es necesario continuar la evaluación		
11 puntos o meno posible malnutrición – continuar la evaluación		

Evaluación		
G	El paciente vive independiente en su domicilio? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
H	Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
I	Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>

Ref.: Vellas B, Willes H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Sava A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001;56A: MB36-37.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

J	Cuántas comidas completas toma al día? (Equivalentes a dos platos y postre) 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	<input type="checkbox"/>
K	Consumen el paciente • productos lácteos al menos una vez al día? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • carne, pescado o aves, diariamente? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0,0 = 0 o 1 sies 0,5 = 2 sies 1,0 = 3 sies	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L	Consumen frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
M	Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0,0 = menos de 3 vasos 0,5 = de 3 a 5 vasos 1,0 = más de 5 vasos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N	Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	<input type="checkbox"/>
O	Se considera el paciente que está bien nutrido? (problemas nutricionales) 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	<input type="checkbox"/>
P	En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0,0 = peor 0,5 = no lo sabe 1,0 = igual 2,0 = mejor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q	Circunferencia braquial (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R	Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>

Evaluación (máx. 16 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cribaje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación global (máx. 30 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Evaluación del estado nutricional	
De 17 a 23,5 puntos riesgo de malnutrición	<input type="checkbox"/>
Menos de 17 puntos malnutrición	<input type="checkbox"/>

Anexo VII – Declaración de Helsinki

Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio
2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsible para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a

participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.