

José Verdú Soriano<sup>1</sup>, Teresa Segovia Gómez<sup>2</sup>, Mariano Bermejo Martínez<sup>3</sup>, Pablo López Casanova<sup>4</sup>, Josefina Arboledas Bellón<sup>5</sup>, José M.<sup>a</sup> Carrasco Herrero<sup>6</sup>, Elodia Dumont Lupiáñez<sup>7</sup>, Francisco de Haro Fernández<sup>8</sup>, Estrella Perdomo Pérez<sup>9</sup>, Justo Rueda López<sup>10</sup>, Núria Serra Perucho<sup>11</sup>, José Luis Higuera Bombin<sup>12</sup> y Tania Sáez Gúzman<sup>13</sup>

1. PhD, MScN, BScN, DUE. Profesor titular de Escuela Universitaria. Universidad de Alicante.
2. ExSupervisora responsable de la Unidad Multidisciplinar de Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.
3. Enfermero. Unidad Multidisciplinar de Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
4. Enfermero Comunitario. Departamento de Salud Alcoi. Alicante.
5. Enfermera. AGS Norte. Jaén.
6. Enfermero. Área Sanitaria de la Serranía de Ronda. Málaga.
7. Enfermera. Área Sanitaria de la Serranía de Ronda. Málaga.
8. Enfermero Gestor de Casos. Hospital G.U. San Cecilio. Granada.
9. Enfermera. Centro de Salud Miller Bajo. Las Palmas de Gran Canaria.
10. Enfermero comunitario del CAP Terrassa Nord. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona.
11. Enfermera del Centro de Angiología y Cirugía Vascular –Angiogrup–. Clínica Sagrada Familia. Barcelona.
12. Cirujano Vascular. Complejo Hospitalario Donostia. Guipuzkoa.
13. Cirujana vascular. Hospital Universitario de Álava. Vitoria.

#### Correspondencia:

José Verdú Soriano  
 Universidad de Alicante. Ap. 99.  
 03080 Alicante  
 Tel.: 96 590 39 19. Fax.: 96 590 39 64  
 Correo electrónico: pepe.verdu@ua.es

## Efecto de un suplemento nutricional específico (Balnimax<sup>®</sup>) en la cicatrización de úlceras de la extremidad inferior de etiología venosa y úlceras por presión

## Effect of a specific nutritional supplement (Balnimax<sup>®</sup>) on lower extremity ulcers of venous etiology and pressure ulcers

### RESUMEN

**Objetivo:** evaluar un suplemento nutricional específico, Balnimax<sup>®</sup> (ácido alfa-lipoico, L-arginina, L-metionina, complejo de vitamina B, vitamina E y selenio) junto con la práctica clínica diaria en la cicatrización de las úlceras por presión y úlceras de etiología venosa.

**Material y método:** se llevó a cabo un estudio multicéntrico, prospectivo, de medidas repetidas en un solo grupo y postautorización en pacientes con úlceras por presión y úlceras de etiología venosa sin signos clínicos de infección local, que fueron tratados durante 8 semanas.

Las medidas se registraron al inicio y en las semanas 2, 4, 6 y 8. Los pacientes recibieron una cápsula oral dos veces al día, con las comidas. La medida de resultado principal fue el porcentaje de reducción en el tamaño de la herida. Además, se estudió la cicatrización completa. El tamaño de la muestra se determinó para comparar los resultados frente a un valor de referencia. Se requería un total de 127 pacientes para detectar una diferencia igual o superior al 15% en la reducción del área. Se asumió como porcentaje de reducción de referencia un 57%. Además, se estimó un 10% de pérdidas en el seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron y finalizaron el estudio 112 pacientes con 133 heridas (un 16,0% tuvieron dos o más lesiones), con una media de edad de 74,2 ± 12,0 (mediana: 77, extremos: 35-94). Un 69,8% eran mujeres, la mayoría pacientes ambulatorios (98,4%). En un 9% se utilizaron moduladores de las proteasas y solo en un 27,2% se aplicó un vendaje compresivo multicapa. Un total de 58 (43,6%) úlceras cicatrizaron durante el periodo del estudio. La evolución del tamaño

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate a specific oral nutritional supplement, Balnimax<sup>®</sup> (alpha-lipoic acid, L-arginine, L-methionine, vitamin B complex, vitamin E and selenium) along with daily clinical practice on the healing of pressure and venous leg ulcers.

**Method:** a multicentre, prospective, single-group, repeated measures and post-authorization study was carried out with pressure and venous leg ulcers' patients without signs of local infection, to be treated for up to 8 weeks. Measures were recorded at baseline, 2, 4, 6 and 8 weeks. The patients received a tablet orally twice daily with meals. The primary outcome variable was the percentage of wound size reduction. We also analysed the complete healing. The sample size calculation was determined to compare the results against a reference value. 127 subjects would be required to detect a difference equal to or above 15%. It was assumed that the percentage of wound reduction was 57%. We estimated a loss rate of up to 10%.

**Results:** 112 patients with 133 wounds were included and finished the study (16.0% had 2 or more wounds), with a mean age of 74.2±12.0 (median: 77, extremes: 35-94). 69.8% were women, most of them ambulatory patients (98.4%). In 9% proteases modulators were used and in only 27.2% was applied a multilayer compression therapy. 58 (43.6%) ulcers healed during the study period. The evolution of wound

José Verdú Soriano, Teresa Segovia Gómez, Mariano Bermejo Martínez, Pablo López Casanova, Josefina Arboledas Bellón, José M. Carrasco Herrero, Elodia Dumont Lupiáñez, Francisco de Haro Fernández, Estrella Perdomo Pérez, Justo Rueda López, Núria Serra Perucho, José Luis Higuera Bombin y Tania Sáez Gúzman

Efecto de un suplemento nutricional específico (Balnimax®) en la cicatrización de úlceras de la extremidad inferior de etiología venosa y úlceras por presión

de la herida y su porcentaje de reducción fueron estadísticamente significativos ( $p \leq 0,001$ ), disminuyendo a lo largo del tiempo. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados del estudio y el valor de referencia ( $p \leq 0,001$ ).

**Conclusiones:** a pesar de las posibles limitaciones metodológicas por ser un estudio en un solo grupo, el complemento estudiado parece tener un efecto sobre la cicatrización. Los resultados son mejores que los publicados previamente con otros suplementos nutricionales o frente a la cura en ambiente húmedo por sí sola.

**PALABRAS CLAVE:** suplementos nutricionales, cicatrización, úlceras por presión, úlceras venosas.

size and percentage reduction was, statistically significant ( $p \leq 0.001$ ), decreasing over time period. It was a statistical significant difference ( $p \leq 0.001$ ) between the results and the reference value.

**Conclusions:** Despite the possible methodological flaws due to a single-group study, the supplement studied seems to be an effect over healing. The results are better than previous published with other nutritional supplements or with moist wound healing only.

**KEYWORDS:** nutritional supplements, healing, pressure ulcers, venous ulcers.

## INTRODUCCIÓN

El término “herida” puede representar una amplia variedad de lesiones, desde una incisión laparoscópica hasta una gran cicatriz quirúrgica, de una pequeña úlcera venosa (UV) a una úlcera por presión (UPP), una extensa quemadura o una herida abdominal abierta. Hablamos de úlcera<sup>1</sup> cuando nos encontramos ante una lesión que no cicatriza en el intervalo temporal esperado y donde las cuatro etapas del proceso de cicatrización tisular se hallan alteradas, siendo objetivas: una fase inflamatoria prolongada, efectos en la remodelación de la matriz extracelular, formación de radicales libres e inhibición tanto en la generación de los factores de crecimiento celular como de la migración de los queratinocitos.

El tipo de úlcera y su tamaño van a impactar de manera determinante sobre la cicatrización que, además, estará influida por variables de índole fisiológica. Como se sabe, el proceso de cicatrización es una cascada de procesos fisiológicos, celulares y moleculares<sup>2</sup>. Para este proceso son necesarios nutrientes, pero dada la amplia variabilidad en los tipos de lesiones, se hace complicado generalizar sobre la respuesta metabólica y las necesidades nutricionales en la cicatrización de heridas. La malnutrición calórico-proteica, las deficiencias en nutrientes específicos o circunstancias adversas específicas (deshidratación, infección o hiperglucemia) pueden afectar al proceso normal de cicatrización.

Como ya enunciaron Maklebust y Siegreen en el año 2000<sup>3</sup>, “*El rol de la nutrición en la prevención y el tratamiento de las úlceras es muy bien aceptado teóricamente y clínicamente, pero los datos procedentes de la investigación son, hasta ahora, incompletos y en algunos casos controvertidos*”, quizá por la dificultad que entraña investigar en heridas y, sobre todo, en la relación que existe con los nutrientes.

No obstante, 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 tratamiento. Una ingesta adecuada de calorías, proteínas, líquidos, vitaminas y minerales es esencial para el mantenimiento de la integridad de los tejidos. A colación de esto, en 2011, el Grupo Nacional para el Estudio y Aseoramiento de Úlceras por presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) publicó su XII documento técnico dedicado íntegramente a la nutrición y las heridas crónicas<sup>4</sup>.

Hasta la fecha, las preguntas sobre relaciones entre el estado nutricional y el desarrollo o progresión de una úlcera tienen respuesta en diversos estudios, la mayoría de ellos centrados en relaciones entre malnutrición y UPP<sup>5,6</sup>, encontrándose una clara relación entre la malnutrición calórico-proteica y el desarrollo de una úlcera por presión. También se relaciona el estado nutricional con otro tipo de heridas como, por ejem-

plo, la obesidad y una mayor probabilidad de dehiscencia de heridas quirúrgicas<sup>7-9</sup>. O la carencia de algún nutriente específico y algunas de las úlceras de extremidad inferior<sup>10,11</sup>.

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. A pesar de que muchos de ellos parecen apuntar el beneficio de algunos nutrientes o intervenciones nutricionales, la mayoría de los estudios tienen limitaciones metodológicas (errores en el diseño, tamaño muestral, etc.)<sup>12</sup>. No obstante, en los últimos años están comenzando a aparecer estudios que nos ofrecen pruebas a favor de los aportes aumentados de calorías y proteínas<sup>13</sup>, incluso algún nutriente específico como la arginina, vitaminas y minerales<sup>14-16</sup>.

Es conocido que los procesos que se dan en la fase inflamatoria de la cicatrización, como son la retirada o desbridamiento del tejido necrótico como el control de la carga bacteriana, además de la propia etiología de la úlcera (periodos de isquemia-reperfusión, presión mantenida en los tejidos, etc.), dan lugar a grandes cantidades de radicales libres (moléculas inestables y muy reactivas que pueden dañar el tejido sano)<sup>15,17</sup>. En esta situación, las sustancias antioxidantes pueden neutralizar y eliminar los radicales libres de modo que se vuelven inofensivos para la regeneración tisular. Nutrientes con capacidad antioxidante son: las vitaminas A, C y E, el selenio y el ácido alfa-lipoico. Este último ha despertado interés en los últimos años en el tratamiento de heridas, sobre todo úlceras neuropáticas.

El ácido alfa-lipoico (ALA) fue aislado por Reed y cols.<sup>18</sup>. Se le conocían hasta ahora dos funciones principales: en primer lugar, su acción propia como antioxidante y regenerador de otros antioxidantes endógenos como la vitamina C, vitamina E, glutatión y coenzima Q10<sup>19,20</sup> y en segundo lugar su acción como coenzima del metabolismo celular. Una reciente revisión le otorga otras diferentes funciones<sup>19</sup>: como inductor de las vías de señalización celular, como mimético de la insulina, como agente hipotriglicéridémico<sup>21</sup>, como vasodilatador/antihipertensivo, antiinflamatorio, quelante de metales y como un adyuvante para la función neurocognitiva. Todas estas propiedades, unidas a la ya conocida como antioxidante, le otorgan un panorama prometedor en el campo de las úlceras, pues muchos de estos elementos se dan en el proceso de cicatrización.

La mayor parte de la investigación del uso de ALA en úlceras se ha llevado a cabo en úlceras de pie diabético, tanto en modelos animales como en estudios clínicos. Alleva y cols., en 2005, iniciaron una serie de estudios con pacientes que presentaban úlceras y que iban a ser tratados con oxígeno hiperbárico (OHB). El primer ensayo clínico doble ciego<sup>22</sup> mostró una mejor evolución de los pacientes que eran tratados con OHB y ALA que aquellos que solo recibieron tratamiento con

OHB. Así, el ALA se indicó que inhibía el daño oxidativo inducido por la exposición a altos niveles de oxígeno, reciclaba los antioxidantes endógenos, ejercía un efecto modulador sobre el proceso inflamatorio inhibiendo la expresión de interleucina (IL)-6 y, finalmente, mejoraba el proceso de cicatrización. Posteriormente, en el año 2008 se llevó a cabo otro estudio<sup>23</sup> para seguir indagando los efectos del ALA en los pacientes que eran tratados con OHB, en este caso para investigar los genes responsables de la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis. Los autores observaron que el ALA modula el estado inflamatorio de la herida a través de la regulación de los niveles de proteasas/inhibidores de las proteasas. Se inhibía la expresión de MMP9 junto con un aumento de MMP2, junto con la disminución de la IL-6, IL-1beta e IL-8, además de un incremento del factor de crecimiento PDGF-BB.

La evaluación del estado nutricional y la aplicación de medidas desde el punto de vista nutricional para mejorar el proceso de cicatrización siempre ha sido el gran olvidado del manejo integral de las úlceras. 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 ALA. También sería preceptivo llevar a cabo estudios clínicos para evaluar la utilidad de este tipo de dietas en la cicatrización de diferentes tipos de úlceras, siendo este el objetivo del presente estudio: medir los beneficios que puede conllevar el uso de un complemento alimenticio específico, Balmimax®, complemento a base de ácido ALA, L-arginina, L-metionina, complejo vitamínico B, vitamina E y selenio, junto con el tratamiento local habitual, en términos de cambios en el área de la lesión, como medida de resultado primaria, y en términos de cicatrización completa, en pacientes con úlceras de la extremidad inferior de etiología venosa y úlceras por presión.

## ➤ MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, en un solo grupo, de medidas repetidas y postautorización.

El periodo de reclutamiento se llevó a cabo entre enero de 2010 y enero de 2011.

Cada paciente fue informado sobre el estudio mediante hoja de información al paciente y, tras su aprobación y firma de la hoja de consentimiento informado, fue incluido y tratado durante un periodo máximo de 8 semanas, cicatrización de su lesión o hasta abandono del estudio (paciente dado de alta en el servicio donde se incluyó en el estudio, paciente trasladado a otro servicio, paciente o la lesión empeoraron y podía ser debido al tratamiento a estudio y finalmente por fallecimiento durante el estudio).

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: pacientes con UPP en estadio II o III y pacientes con UV. Se podían incluir como máximo dos lesiones por paciente. Como criterios de exclusión se establecieron los siguientes: pacientes con úlceras arteriales, úlceras de pie diabético, pacientes con fármacos que pudieran dificultar la cicatrización (corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos, fármacos vasopresores, anticoagulantes y antiagregantes), pacientes con heridas con signos de infección local (en este caso en concreto, el paciente podría ser incluido en el estudio tras transcurrir 10 días de la resolución de los signos de infección local. Si durante el transcurso del estudio la herida se infectara, no se excluiría al paciente del tratamiento

con Balmimax®), pacientes sometidos a terapia de vacío e intolerancia a alguno de los componentes de Balmimax®.

Los pacientes recibieron 1 comprimido por vía oral de Balmimax® (BAMA-GEVE S.L., Barcelona, España) dos veces al día con las principales comidas (1 comprimido contiene 300 mg de ALA, 124 mg de L-arginina, 50 mg de L-metionina, 5 mg de vitamina E, 3 mg de vitamina B5, 0,7 mg de vitamina B1, 0,8 mg de vitamina B2, 1 mg de vitamina B6 y 25 µg de selenio y aporta 1,98 kcal) y además se les aplicó el tratamiento local recomendado para el tipo de herida, según la práctica habitual. Los pacientes fueron evaluados durante un tiempo máximo de 8 semanas y como periodos de recogida de datos se estableció: inicio, 2, 4, 6 y 8 semanas. La recogida de datos se realizó mediante un cuaderno de recogida de datos elaborado *ad-hoc* y que contenía todos los datos necesarios para el análisis. Los profesionales sanitarios que registraban los datos en el cuestionario fueron entrenados para tal fin. En cada visita se registraban las medidas terapéuticas instauradas así como la superficie de lesión, largo y ancho mediante regla milimetrada. Además se realizó un seguimiento fotográfico de la lesión al inicio y a las 4 y 8 semanas.

El estudio se llevó a cabo conforme a la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Departamento de Elche-Hospital General.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, y dado que no había estudios con el producto en investigación, se partió de los datos del ensayo clínico de Cereda y cols., 2009<sup>24</sup>, que utilizaron la medida de la superficie de las UPP en un periodo de 12 semanas con un preparado nutricional (Cubitan) y donde a las 8 semanas obtuvieron una reducción de la superficie del 57% para el grupo experimental. Así, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,1, en un contraste bilateral, se precisarían 127 sujetos para detectar una diferencia igual o superior al 15%. Se asumió que la proporción en el grupo de referencia era del 57%. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

Como variable de eficacia primaria (punto final-primario) se consideró la reducción absoluta, medida como la diferencia entre la superficie inicial y final, y la reducción relativa, medida como porcentaje de la superficie inicial que se había reducido en cada lesión, según la siguiente fórmula:  $[(\text{superficie inicial cm}^2 - \text{superficie final cm}^2) / \text{superficie inicial cm}^2] \times 100$ .

Teniendo en cuenta los objetivos del estudio y las características de las variables a analizar se llevaron a cabo los siguientes análisis estadísticos: análisis descriptivo de cada una de las variables a estudio: variables demográficas, variables relacionadas con las lesiones (tipo, antigüedad, dimensiones), número de lesiones cicatrizadas durante el seguimiento, evolución de la cicatrización (porcentaje de superficie cicatrizada). Para las variables cualitativas se calculó la frecuencia y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, en función del tipo de variable. Análisis inferencial: se realizó un contraste contra la proporción teórica utilizada en el cálculo del tamaño muestral mediante la prueba *t* de Student para una muestra, así como el cálculo de los intervalos de confianza. Se llevó a cabo un análisis de la varianza de medidas repetidas para testar la evolución temporal de las variables a estudio. Se llevaron a cabo análisis comparativos entre tipos de lesiones y se representaron gráficamente.

## ➤ RESULTADOS

### Descripción de la muestra. Características basales

Se incluyeron 112 pacientes (133 heridas) con una media de edad de  $74,15 \pm 12$  años (extremos = 35-94, mediana = 77 años). Respecto a la distribución según sexo: 78 eran mujeres (69,8%). Según el lugar de

José Verdú Soriano, Teresa Segovia Gómez, Mariano Bermejo Martínez, Pablo López Casanova, Josefina Arboledas Bellón, José M. Carrasco Herrero, Elodia Dumont Lupiáñez, Francisco de Haro Fernández, Estrella Perdomo Pérez, Justo Rueda López, Núria Serra Peruchó, José Luis Higuera Bombin y Tania Sáez Gúzman

Efecto de un suplemento nutricional específico (Balnimax®) en la cicatrización de úlceras de la extremidad inferior de etiología venosa y úlceras por presión

atención: un 98,4% eran pacientes ambulatorios y solo un 4,4% vivía solo. Todos los pacientes incluidos finalizaron el estudio.

De los 112 pacientes, 90 (77,4%) presentaban UV (103 lesiones) y 22 (22,6%) UPP en estadio II-III (30 lesiones). Un 16% de los pacientes presentaban dos lesiones, que se distribuían en su mayoría en el grupo de pacientes con UPP en estadio II-III (26,7% de pacientes con dos lesiones) frente al grupo de UV (12,6% de pacientes con dos lesiones). Un 52% de las lesiones eran recurrentes (64 lesiones) y de estas un 87,5% eran UV (56 lesiones) y un 12,5% eran UPP en estadio II-III (8 lesiones).

Respecto a la antigüedad de las lesiones, en promedio tenían 45,4 ± 89,6 meses (extremos = 0,1-486,7, mediana = 12,2 meses). Un 26,3% de las lesiones tenían una antigüedad inferior o igual a 6 meses, un 39,8% de las lesiones tenían una antigüedad superior a 6 meses, y hubo un 33,8% de lesiones que no especificaron su antigüedad.

En la mayoría de casos, junto con el complemento alimenticio a estudio, se utilizaron apósitos de cura en ambiente húmedo (94,3%). En un 9% de las lesiones se utilizó, además de productos de cura en ambiente húmedo, promotores de la cicatrización, principalmente, colágeno o moduladores de las proteasas. De los pacientes con UV, solo un 27,2% (28 lesiones) utilizaron sistemas de vendaje multicapa.

### Evolución de las lesiones

Al inicio del estudio las heridas presentaban, en promedio, una superficie de 21,05 ± 28,77 cm<sup>2</sup> (extremos = 0,15-225 cm<sup>2</sup>, mediana = 11,66 cm<sup>2</sup>), siendo de 19,04 ± 25,25 cm<sup>2</sup> (extremos = 0,15-110 cm<sup>2</sup>, mediana = 9 cm<sup>2</sup>) para las UPP y de 21,63 ± 29,81 cm<sup>2</sup> (extremos = 0,45-225 cm<sup>2</sup>, mediana = 12 cm<sup>2</sup>) para las UV. Al final del estudio, la superficie era de 4,23 ± 9,88 cm<sup>2</sup> (extremos = 0-77 cm<sup>2</sup>, mediana = 0,33 cm<sup>2</sup>) para el total de lesiones, de 3,51 ± 14,20 cm<sup>2</sup> (extremos = 0-77 cm<sup>2</sup>, mediana = 0,01 cm<sup>2</sup>) para las UPP y de 4,44 ± 8,28 cm<sup>2</sup> (extremos = 0-48 cm<sup>2</sup>, mediana = 0,86 cm<sup>2</sup>) para las UV. La evolución de la superficie por etiología queda representada en la figura 1. El análisis de la varianza de medidas repetidas indica que hay diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la superficie ( $p \leq 0,001$ ), pero no hay diferencias en las curvas por etiología.

Las diferencias entre la superficie inicial y final suponen una reducción porcentual del 83,68% ± 25,13% (extremos = 0-100, mediana = 95,70%) para todas las heridas, del 88,51% ± 23,05% (extremos = 0-100, mediana = 99,58%) para las UPP y del 82,26% ± 25,64% (extremos = 0-100, mediana = 93,86%) para las UV. Comparado contra el valor de referencia, que se expresó en el apartado de material y método (57%), supone una diferencia de 26,68 puntos (IC 95% = 22,36-31,01) teniendo en cuenta todas las heridas, una diferencia de 31,51 (IC 95% = 22,36-31,01) para las UPP y de 25,26 (IC 95% = 20,23-30,30) para las UV. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas (prueba *t* de Student,  $p \leq 0,001$ ).

La evolución de la cicatrización, mediante el porcentaje de reducción de la herida y por etiología, se representa en la figura 2. El contraste multivariado del modelo de medidas repetidas indica que hay diferencias estadísticamente significativas para los cambios en cada momento del tiempo ( $p \leq 0,001$ ) y para las curvas por etiología ( $p = 0,008$ ).

Además, durante las 8 semanas cicatrizaron una total de 58 heridas (43,6%). La evolución de las heridas que cicatrizaron se presenta en la tabla 1.

Ningún paciente presentó efectos adversos relacionados con el complemento nutricional. Las figuras 3 y 4 muestran la evolución fotográfica de dos lesiones incluidas en el estudio.

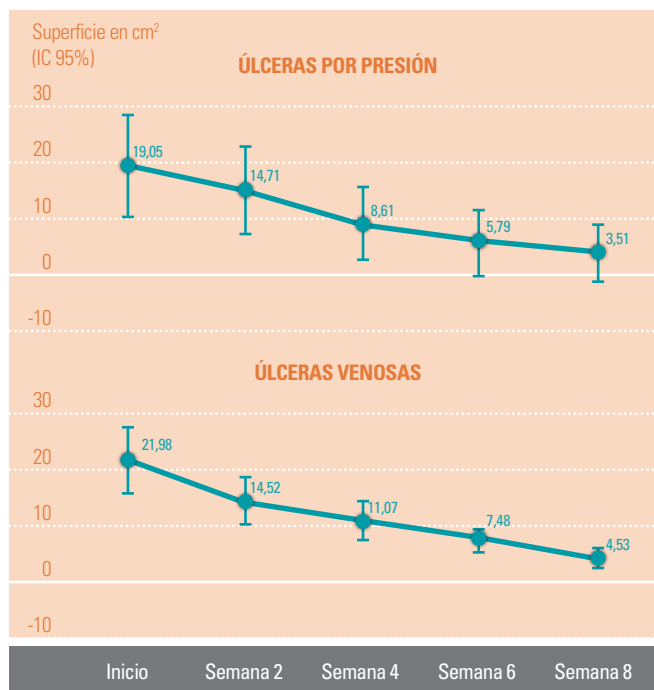


Figura 1. Evolución de la superficie de las lesiones por etiología.

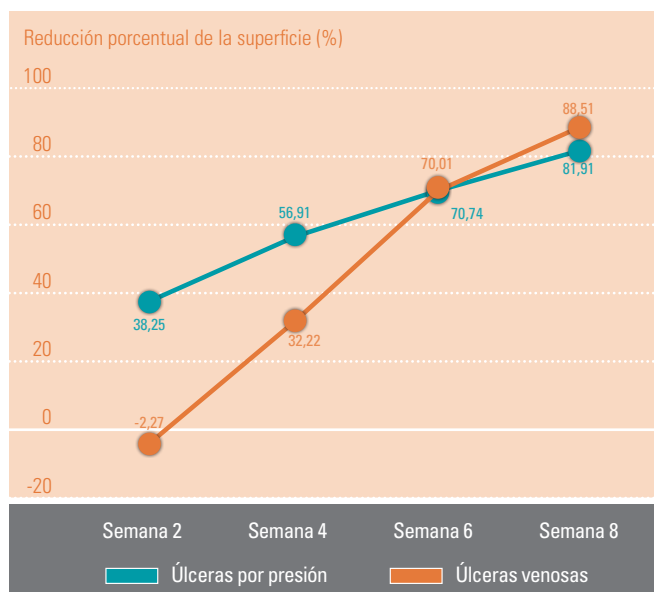


Figura 2. Evolución de la cicatrización mediante la reducción porcentual de la superficie de la herida. Análisis de la varianza de medidas repetidas.

Tabla 1. Heridas cicatrizadas por etiología y semana de tratamiento

	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8
UPP	1/30 (3,3%)	3/30 (10,0%)	6/30 (20,0%)	15/30 (50,0%)
UV	0/103 (0%)	5/103 (5,0%)	18/103 (17,5%)	43/103 (41,7%)
Total	1/133 (0,75%)	8/133 (6,0%)	24/133 (18,0%)	58/133 (43,6%)

UPP: úlceras por presión; UV: úlceras venosas.



José Verdú Soriano, Teresa Segovia Gómez, Mariano Bermejo Martínez, Pablo López Casanova, Josefina Arboledas Bellón, José M. Carrasco Herrero, Elodía Dumont Lupiáñez, Francisco de Haro Fernández, Estrella Perdomo Pérez, Justo Rueda López, Núria Serra Perucho, José Luis Higuera Bombin y Tania Sáez Gúzman  
 Efecto de un suplemento nutricional específico (Balmimax®) en la cicatrización de úlceras de la extremidad inferior de etiología venosa y úlceras por presión



**Figura 3.** Evolución de una úlcera por presión incluida en el estudio. Cortesía de Francisco de Haro.



**Figura 4.** Evolución de una úlcera de etiología venosa incluida en el estudio. Cortesía de Teresa Segovia.

## DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado, hasta hace poco, se ha dado poca importancia a los aspectos nutricionales en el tratamiento de los pacientes con heridas. Si nos detenemos a pensar en ello, además, hay diferencias en el tipo de heridas a las que se presta atención desde la nutrición, principalmente a las UPP y heridas quirúrgicas, y muy poco, por ejemplo, a las úlceras de la extremidad inferior.

En este estudio, la mayor parte de la muestra estaba formada por pacientes con UV en los que se han obtenido muy buenos resultados con la pauta clínica habitual además del complemento alimenticio, resultados muy semejantes a los obtenidos en las UPP. Todo esto teniendo en cuenta que muy pocos pacientes tenían pautado un tratamiento compresivo adecuado para el caso de las UV.

Comparando estos resultados con otros estudios llevados a cabo en la misma zona geográfica y semejantes en metodología pero sin suplementos nutricionales<sup>25,26</sup>, los resultados obtenidos en cicatrización, tanto relativa como absoluta, son mejores. Cuando revisamos los estudios llevados a cabo con suplementos nutricionales, también, en general, se obtienen mejores resultados en cicatrización<sup>16,24</sup>. Quizá la única limitación en este sentido sea que todos los estudios revisados y llevados a cabo con complementos nutricionales se han realizado con pacientes portadores de UPP. Otro aspecto a resaltar es que en este estudio no se tuvo en cuenta el estado nutricional de los pacientes reclutados; no obstante, recientemente se llevó a cabo un estudio con pacientes no malnutridos<sup>27</sup> y los resultados también son semejantes en cuanto a reducción de la superficie de la lesión.

En el caso de los pacientes con UV, la bibliografía sobre estos y los aspectos nutricionales es escasa. Diferentes estudios<sup>28,29</sup> refieren

que las deficiencias de vitamina A y zinc son comunes en este tipo de pacientes, así como niveles bajos de vitamina C y albúmina. También que hasta hace poco solo se tenía en cuenta la malnutrición por defecto y, cada vez más, se empieza a prestar atención a la malnutrición por exceso, la obesidad. Así, se observa que una proporción importante de pacientes con UV son identificados como en sobrepeso u obesidad pero que, a pesar de esta situación, siguen manteniendo niveles bajos de los nutrientes mencionados antes. Legendre y cols.<sup>30</sup> también pusieron de manifiesto que los pacientes con UV tienen deficiencias de proteínas en mayor proporción que la población general con características similares y, además, que este hecho se asocia con un peor pronóstico de cicatrización.

El interés de este estudio se centra en las propiedades antioxidantes de los principios activos de Balmimax®, poco estudiado hasta la fecha en los pacientes con heridas. De modo preliminar y hasta que podamos tener datos más concluyentes de estudios más robustos, metodológicamente, los resultados parecen indicar que los pacientes incluidos en el estudio se han visto beneficiados de los efectos de este preparado, puesto que la gran mayoría han tenido una reducción importante del tamaño de sus heridas y en el 43,6% de ellas se produjo la cicatrización completa.

## CONCLUSIÓN

A pesar de las posibles limitaciones metodológicas de un diseño de estudio en un solo grupo, el suplemento nutricional estudiado parece tener un efecto beneficioso sobre la cicatrización de las heridas crónicas. Los resultados obtenidos son mejores que el valor de referencia establecido *a priori*, a partir de los estudios previos publicados con suplementos nutricionales para un periodo de tiempo semejante. Se hace necesario seguir investigando con diseños experimentales para confirmar los resultados.

### Conflicto de intereses

Este estudio se llevó a cabo gracias a un contrato entre la Fundación Sergio Juan Jordán, la Universidad de Alicante y Laboratorios BAMA-GEVE. Ninguna de las instituciones ni los autores se vieron influidos por BAMA-GEVE a la hora del diseño, ejecución y finalmente la redacción del artículo.

### Agradecimientos

Nos gustaría dar las gracias a todos los pacientes y profesionales que han contribuido a la realización de este trabajo, de manera desinteresada. Sin ellos no sería posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CONUEI. Conferencia Nacional de Consenso Sobre Úlceras de la Extremidad Inferior. Documento de Consenso. Madrid: Edikamed; 2009.
2. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341:738-46.
3. Maklebust JA, Sieggreen M. Pressure Ulcers. Guidelines for prevention and management. Pennsylvania: Springhouse Corporation; 2000.
4. Documento técnico GNEAUPP n.º XII. Nutrición y Heridas Crónicas. Abril, 2011. Disponible en: [http://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/59\\_pdf1.pdf](http://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/59_pdf1.pdf)
5. Pinchcofsky-Devin GD, Kaminski MV Jr. Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34:435-40.
6. Thomas DR. The role of nutrition in prevention and healing of pressure ulcers. *Clin Geriatr Med*. 1997;13:497-511.
7. Hunt TK, Ehrlich HP, Garcia JA, Dunphy JE. Effect of vitamin A on reversing the inhibitory effect of cortisone on healing of open wounds in animals and man. *Ann Surg*. 1969;170:633-41.
8. Zaloga GP. Nutrition in Critical Care. St Louis: Mosby; 1994.
9. Armstrong M. Obesity as an intrinsic factor affecting wound healing. *J Wound Care*. 1998;7(5):220-1.
10. Rojas AI, Phillips TJ. Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamin A, and E, carotenes and zinc. *Dermatol Surg*. 1999;25:601-4.
11. Lewis B. Nutrition and wound healing. En: McCulloch JM, Kloth LC, Feeder JA, eds. Wound healing: alternatives in management. 3.ª ed. Cap. 2. Philadelphia PA: Davis Company; 2002. p. 35-67.
12. Collins C. Nutrition and wound care. *Clin Nutr Highlights*. 2006;2:2-7.
13. 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;4:422-50.
14. 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. *Clin Nutr*. 2005;24:979-87.
15. Curran JN, Winter DC, Bouchier-Hayes D. Biological fate and clinical implications of arginine metabolism in tissue healing. *Wound Rep Reg*. 2006;14:376-86.
16. Heyman H, Van De Looverbosch DEJ, Meijer EP, Schols JMGA. Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care. *J Wound Care*. 2008;17(11):476-80.
17. Todorovic V. Food and wounds: nutritional factors in wound formation and healing. *Clin Nutr Update*. 2003;8(2):6-9.
18. Redd LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS Jr. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951;114(2952):93-4.
19. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:1149-60.
20. Drugs.com. Alpha-Lipoic Acid. [visitado el 29/11/2011]. Disponible en: <http://www.drugs.com/npp/alpha-lipoic-acid.html>
21. Butler JA, Hagen TM, Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion. *Arch Biochem Biophys*. 2009;485:63-71.
22. Alleve R, Nasole E, Di Donato F, Larrick J.  $\alpha$ -Lipoic acid supplementation inhibits oxidative damage, accelerating chronic wound healing in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333:404-10.
23. Alleve R, Tomasetti M, Sartini D, Emanuelli M, Nasole E, Di Donato F, et al.  $\alpha$ -Lipoic acid modulates extracellular matrix and angiogenesis gene expression in non-healing wounds treated with hyperbaric oxygen therapy. *Mol Med*. 2008;14(3-4):175-83.
24. Cereda E, Gini A, Pedrolli C, Vanotti A. Disease-Specific, versus standard, Nutritional support for the Treatment of Pressure Ulcers in Institutionalized Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009 ;57(8):1395-402.
25. Verdú J, Nolasco A, López P, Torra JE. Estudio "Auriga-04". Aplicación y utilidad de los resultados de la investigación con la gama de apósitos Allevyn en Atención Primaria. *Rev Enf Rol*. 2006;29(4):283-9.
26. Verdú J. Apósitos hidrocolulares en heridas crónicas de diversa etiología. *Rev Enf Rol*. 2003;26(5):15-20.
27. van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition*. 2010;26:867-72.
28. Heinen MM, van Achterberg T, op Reimer WS, van de Kerkhof PCM, de Laat E. Venous leg ulcer patients: a review of the literature on lifestyle and pain-related interventions. *J Clin Nurs*. 2004;13:355-66.
29. Tobón J, Whitney JD, Jarrett M. Nutritional status and wound severity of overweight and obese patients with venous leg ulcers: a pilot study. *J Vasc Nurs*. 2008;26(2):43-52.
30. Legendre C, Debure C, Meaume S, Lok C, Golmard JL, Senet P. Impact of protein deficiency on venous ulcer healing. *J Vasc Surg*. 2008;48(3):688-93.