

Artículo de Revisión

Realidad versus teoría: elementos traza, su implicación en la prevención y/o tratamiento de las heridas

Reality versus theory: trace elements, their involvement in the prevention and / or treatment of the wounds

Carrera Castro, C.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

La cicatrización es un proceso, metódico, dinámico de acontecimientos biológicos, establecidos en un tiempo concreto con la finalidad de reparar la herida, determinados nutrientes intervienen como moduladores en este transcurso.

El propósito de esta revisión literaria es indagar sobre la eficacia de los elementos traza en la prevención o curación de las heridas de diferentes etiologías, a través de la recopilación de investigaciones clínicas recientes sobre la hipótesis a estudio, adquiriendo nuevos conocimientos científico sobre esta tendencia.

La realidad discrepa de la teoría: Teóricamente los elementos traza juegan indirectamente un papel importante en el proceso de cicatrización de las heridas, coexistiendo una interrelación bidireccional entre: "Déficit símil demora de cicatrización", "Suplementación símil potenciación de la cicatrización". La realidad es otra, los estudios clínicos experimentales sobre las intervenciones nutricionales con suplementos orales mixtos con elementos traza en la prevención y cicatrización de las heridas son escasos, con metodología precaria y con algunas polémicas, en ocasiones.

Correspondencia:

DUE Carmen Carrera Castro
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
trisysyccc@hotmail.com

El Zinc ha sido el elemento traza mas investigado, se estudia por igual en heridas crónicas como en agudas. La suplementación oral mixta con elementos traza y el contexto hospitalario han sido los patrones más trabajados.

A modo de Conclusión, se necesitan más estudios con mejor calidad metodológica para poder extraer conclusiones basadas en la evidencia, pero se puede manifestar con cierta seguridad que los elementos traza poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunológicas, cicatrizantes, etc., que sirven como instrumentos terapéuticos en la optimización de la cicatrización de las heridas.

PALABRAS CLAVES

Elementos traza, micronutrientes, herida, suplementación nutricional.

ABSTRACT

The wound healing is a methodical, dynamic process of biological events, established in a concrete time with the purpose of repairing the wound, certain nutrients intervene as modulators in this course.

The intention of this literary review is to investigate on the efficiency of trace elements in the prevention or cure of the wounds of different etiologies, across the summary of clinical recent researches on the hypothesis to study, contributing new scientific knowledge on this tendency.

The reality differs of the theory: Theoretically the trace elements play indirectly an important role in the

process wound healing, coexisting a bidirectional inter-relationship between: " Deficit, is equal to delayed wound healing "; Supplement is equal to optimized wound healing". The reality is different, the clinical experimental studies on the nutritional interventions with oral mixed supplements in trace elements in the prevention and wound healing are scanty, with precarious methodology and with some polemics, in occasions.

The Zinc has been the most investigated trace element, It is studied almost equally in chronic wounds as in acute. The oral mixed suplementación with trace elements and the hospital context they have been the most studied patterns

As a Conclusion, It needs to more studies and with better quality methodological for to be able to extract evidence-based conclusions, but it is safe to say that the trace elements have antioxidant, antiinflammatory, immunological, healing properties, etc., that serve as therapeutic instruments in the optimization of the wounds healing.

KEY WORDS

Trace elements, micronutrients, wound, dietary supplement.

ABREVIATURAS

ET: Elementos Traza. **UPP:** Úlceras por presión.

RDA: Ración diaria recomendada.

SNO: Suplementos Nutricionales Orales.

SCT: Superficie corporal total.

Cu: Cobre. **Fe:** Hierro. **Mn:** Manganeseo.

Se: Selenio. **Zn:** Zinc.

FCE: Fórmulas completas especiales.

INTRODUCCIÓN

Con el paso del tiempo y desde los inicios más primitivos de la humanidad, la alimentación y la nutrición han ido avanzado y modificándose, ocupando un pedazo significativo en nuestra historia¹. Las heridas, al igual que la alimentación, han sido y es, parte importante en el transcurso de la historia, evolucionando en todas sus vertientes²⁻³.

Es bien sabido que el estado nutricional juega un papel esencial en todos los procesos de la vida, es un indicador de salud. La evidencia teórica⁴⁻¹⁴ nos lleva ase-

verar la implicación del estado nutricional en el proceso de prevención y curación de las heridas de diferentes etiologías, al igual que es uno de los factores de riesgo determinantes más importante, a nivel sistémico, relacionado con la cronicidad de las heridas¹⁵, con el desarrollo de UPP⁴ y aumento de la infección^{5,9}.

Determinados micronutrientes (Zinc, Hierro, Vitaminas, etc.) sustentan una buena base teórica de su implicación en el proceso de cicatrización de la herida (Tabla 1), pero a la hora de relacionarlos, los estudios de investigación son insuficientes y no fidedignos por su falta de calidad metodológica y en ocasiones, resultados controvertidos^{4,7,8,10,12,14,16-17}.

Esta revisión surge de la necesidad de conocimientos científicos recientes sobre la repercusión de los elementos traza en la prevención y tratamientos de las heridas. Saber si la teoría existente sobre esta materia se ajusta a la realidad científica para tomarla como guía en las decisiones clínicas, basándonos en la evidencia.

Oligoelementos: Elementos Traza (ET) / Cicatrización

Son micronutrientes inorgánicos esenciales¹⁸⁻²² necesarios en nuestro organismo en pequeñas cantidades, desempeñan un cometido específico a nivel físico-químico; Con una dieta equilibrada es suficiente para su aporte diario, se encuentran en numerosos alimentos (Tabla 1), pero pueden ser suplementados por vía enteral y parenteral si se precisa. Su eliminación, generalmente, se realiza a nivel del tracto gastrointestinal. Poseen funciones estructurales y reguladoras dentro nuestro organismo e intervienen indirectamente como cofactores o parte integrante de las enzimas que modulan la cicatrización (Tabla 1).

Hay que tener en consideración que los primeros nutrientes perjudicados en los estados de malnutrición son los ET y en general los micronutrientes²¹. Se le suele prestar poca atención en la práctica clínica, dando mayor importancia a los macronutrientes, son los grandes desestimados^{13,23}.

Al grupo de los ET esenciales para el ser humano pertenecen los microminerales como el cromo, yodo, cobalto, flúor, molibdeno, cobre, hierro, selenio, zinc y manganeso^{18,21-22}.

En esta revisión nos vamos a centrar en el *Cu, Fe Mn, Se y Zn* por su relevancia y participación en la cicatrización de las heridas (Tabla 1).

Tabla 1. Elementos Traza: Rol en la curación de las heridas, fuentes dietéticas, RDA*, deficiencias y toxicidad^{7,11,13,21-22,24-35}.

	Zinc (Zn)^{13,27,28,34}	Cobre (Cu)^{13,35}	Selenio (Se)²⁹⁻³¹
ROL	Co-factor enzimático (síntesis colágeno, epitelización, proliferación de fibroblastos, síntesis de proteínas, síntesis ADN y transcripción de ARN, división celular). Estimula la reepitelización. Estimulante de los Neutrófilos. Agente inmunorregulador. Antioxidante. Cicatrización de heridas. Mantiene homeostasis de tejidos epiteliales.	Co-factor enzimático. Angiogénesis. Reticulación del colágeno. Eritropoyesis, Útil para el sistema inmunológico. Inductor F. Crecimiento epitelial. Facilita el metabolismo de hierro (transporte y absorción). Síntesis de la Hemoglobina. Asimilación de la Vitm. C.	Constituyente esencial en numerosas enzimas con Función Antioxidante. Protege de la peroxidación. Mejora el sistema inmunitario (combinación con el Zinc). Se relaciona con la vitamina E para su acción antioxidante.
FUENTES DIETÉTICA	La carne de vacuno y cerdo, hígado de pato, huevos y pescados y mariscos (especialmente ostras). Leche, pana integral, nueces, legumbres y verduras de hoja verdes, etc.	Los vegetales verdes, el pescado, los guisantes, las Lentejas, el hígado, los moluscos y los crustáceos. Cacao y pimienta. Nueces y semillas. Etc.	Alimentos Proteicos (carnes, pescados, vísceras, legumbres, frutos secos y cereales, las verduras (tomate, brécol, cebollas, etc.) y los mariscos. Etc.
*RDA²⁶	12-15 mg / día	1,5-3 mg / día	55-70 mcg/ día.
DÉFICIT	Alteración del Crecimiento y fertilidad. Aumento de susceptibilidad de infecciones por alteración de la inmunidad celular y humoral. Alteración de la cicatrización de las heridas y niveles plasmáticos de proteínas. Alopecia, dermatitis. Anorexia e hipogeusia. Diarreas y ceguera nocturna. Hipogonadismo y enanismo.	Alteración metabolismo del colágeno, elastina y genera leucopenias. Anemia y Alteración de la oxificación. Alteraciones en la pigmentación y estructura del pelo. Alteraciones reproductivas.	Cardiomiopatía endémica. Alteración de la función plaquetaria. Retraso en el crecimiento, macrocitosis y pseudoalbinismo.
EXCESO	Irritación GI [†] , vómitos. Deshidratación. Neutropenia, microcitosis, eritrocitaria e hipocupremia. Baja de las lipoproteínas de alta densidad en el suero. Alteración de las respuestas inmunes. Interfiere en el metabolismo del cobre.	Nauseas y Vómitos de color verde azulado, dolor epigástrico y diarrea. Sabor metálico.	Alteración de las uñas, piel y cabello. Alopecia. Dolor abdominal, nauseas, diarreas. Neuropatía periférica, fatiga e irritabilidad.
	Hierro (Fe)³²⁻³³	Manganeso (Mn)^{13,24}	
ROL	Síntesis del colágeno. Previene la anemia. Mejora la perfusión tisular, favorece una buena oxigenación de los tejidos. Beneficioso para el sistema inmunológico.	Participa en el aprovechamiento de las vitaminas C, B1, y H. Síntesis de colágeno. Antioxidante por superóxido dismutasa. Parece ser necesario en la acción de la vitamina k. Co-factor en metalo-enzimas.	
FUENTES DIETÉTICA	Carnes animales (hígado, riñones, corazón), huevos, soja, germen de trigo, cereales fortificados, pan. Frutas y verduras (espinacas, habichuelas, perejil). Habichuelas. Marisco (berberechos, mejillones), etc.	El pan integral, las hortalizas, la carne, la leche y sus derivados, los crustáceos y los frutos secos. Granos enteros, legumbres y cereales. Té y café. etc.	
*RDA²⁶	10 mg / día	2-5 mg /día	
DÉFICIT	Anemia. Alteración del sistema inmune. Isquemia. Reducción del colágeno.	Retraso del crecimiento, disminución de la capacidad reproductiva. Anomalías óseas y cartilaginosas. Malformaciones congénitas. Reducida tolerancia a la glucosa. Trastorno de pelo y uñas. Dermatitis.	
EXCESO	Hepatomegalia, Diabetes e hipogonadismo. Pigmentación de la piel. Nauseas y estreñimiento.	Alteraciones neurológicas.	

*RDA: Ración diaria recomendada. † GI: Gastrointestinal.

Entre estos ET cabe destacar la importancia del Zn, Cu, Mn y Se como co-factores de enzimas antioxidantes, con capacidad de contrarrestar mecanismos oxidativos²⁴ y al Zn, Cu, Fe y Se como poseedores de efectos beneficiosos sobre el sistema inmunológico (inmuno-nutrientes)²⁵.

Cuando se produce un déficit o un exceso de los valores recomendados²⁶ para el ser humano de oligoelementos esenciales, se genera determinadas alteraciones en la salud, de menor o mayor trascendencia (Tabla 1).

Suplementos Nutricionales Orales (SNO)

Los suplementos o complementos nutricionales orales³⁶, son fórmulas nutritivas de diferentes texturas y composición, formadas por nutrientes específico (uno o varios) orientados a complementar la dieta alimenticia diaria, son fórmulas incompletas destinadas a cubrir deficiencias nutricionales específicas.

El déficit de los ET en nuestro organismo se puede suplementar de forma oral cuando existe un aporte o utilización inadecuado de los oligoelementos en el organismo o sus necesidades se vean incrementadas debido a la demanda indirecta de determinadas patologías subyacentes o situaciones clínicas^{4,5,8,14,37-41}.

El tema de la SNO generan debates: algunos autores opinan que no es necesaria la SNO si no existen deficiencias nutricionales, tienen poca efectividad en las UPP^{8,42}, hay quien declara la ausencia de evidencia científica para respaldar la administración de suplementos dietéticos a la hora de prevenir las UPP⁴³, están los que defiende la validez de la SNO mixta con micronutrientes en la mejora del estado nutricional y general^{13,44}, disminución de la infección⁴⁴⁻⁴⁶, aceleración de la cicatrización y reducción del riesgo de UPP^{5,13,47-49}.

Es fundamental monitorizar la administración de los SNO con el fin de evaluar la consecución de los objetivos propuestos⁵⁰, análogamente puede ser útil como instrumentos de estimación para valorar la efectividad de las intervenciones nutricionales.

Trascendencia de las Heridas. Cicatrización

Una herida es una pérdida de solución de continuidad de la piel o mucosa que puede afectar de forma variable a las diferentes estructuras colindantes, causada por agentes de de naturaleza física o química⁵¹.

Se pueden clasificar⁵¹⁻⁵² en función de su forma, profundidad, mecanismo productor, etc., pero según el

tiempo de evolución están las heridas agudas, de cicatrización ordenada y previsible con cierre por primera intención y las crónicas con una cicatrización tórpida y enlentecida, con aproximación de los bordes por segunda intención.

La cicatrización⁵¹ es un proceso, por lo habitual, ordenado, dinámico de acontecimientos biológicos establecidos en un tiempo determinado, en pro de la reparación de la herida, compuesta por cuatro etapas distintas, dependientes e interrelacionadas unas de las otras (hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación), además cada fase está modulada por diferentes nutrientes¹⁵. En ocasiones las fases de la cicatrización se prolongan e incluso fracasan, esto va a estar ligado a la complejidad de la herida³⁷.

La cicatrización va depender de muchos factores internos y externos, es la suma compleja entre la naturaleza del paciente (factores físicos, psicosociales, etc.), la herida (localización, tamaño, duración, etc.), la terapéutica aplicada por los profesionales sanitarios y las habilidades, actitudes y conocimientos del equipo interdisciplinario³⁷.

Entre los factores sistémicos y locales que alteran el proceso biológico de la cicatrización⁵³⁻⁵⁴ nos encontramos, entre otros, con el estado nutricional (déficit de macronutrientes y micronutrientes) oxigenación / perfusión sanguínea e infección, los cuales están íntimamente vinculados con la disposición orgánica de los ET.

Un estudio publicado en el 2010 habla de una evaluación a nivel mundial de 400 millones de personas con heridas de diferentes naturaleza, de las cuales 20 millones son crónicas⁵⁵. A nivel Europeo se ha publicado un estudio piloto⁵⁶ sobre la prevalencia de las UPP en Bélgica, Italia, Portugal, Reino Unido y Suecia ofreciendo como resultado un promedio del 18,1%. En España⁵⁷, el tercer estudio nacional de prevalencia de UPP, publicado en el 2011, reportaron datos de 1596 pacientes con UPP, máxime mayores de 65 años hospitalizados.

Las heridas complejas y/o crónicas, en general, tienen una gran incidencia⁵⁵⁻⁵⁷, suponen una gran carga económica para los diferentes sistemas sanitarios de salud^{8,37,55,58-59}, además a nivel nacional es un problema importante de salud pública, un riesgo para la seguridad del paciente^{57,60} y una elevada carga de trabajo para el personal sanitario, por todo esto debemos generar estrategias que prevengan la aparición de heridas o mitiguen las consecuencias directas

e indirectas que generan las heridas, en general, y aun mas las crónicas.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura existente para adquirir la documentación necesaria sobre la materia a estudio. Se prosiguió con una búsqueda selectiva bibliográfica en las bases de datos biomédicas (PubMed, Cochrane Plus, Cochrane Wounds Grups, IBECS, BioMed Central, Teside, MedinePus SciElo, Clinical Trials) y búsquedas con el motor "Google Académico", además de revistas de nutrición y heridas, protocolos, Manuales, Guías de la práctica clínica, Libros etc., con los distintos descriptores: "Elementos traza, micronutrientes, herida, suplementación nutricional" (incluidos en la base MeSH). Tras una lectura reflexiva se clasifica la información notable, seleccionando los estudios clínicos que se ajustan a los fundamentos de la hipótesis de trabajo.

Los criterios de selección son artículos originales en idioma inglés o español, que sean de libre difusión o su resumen acopie datos sustanciales que evalúen la efectividad de los ET (Cu, Fe Mn, Se y Zn) sobre la prevención o tratamiento de las heridas de tejido blando, de diferentes etiologías, mediante las intervenciones de suplementación nutricional oral por boca o la observación de la relación de los parámetro bioquímicos orgánicos de oligoelementos. Sin límite de edad, ambos sexo, en humanos, independientemente de la patología de base primaria y en el contexto de atención sanitaria. Periodo de búsqueda desde 2007 hasta 2011.

RESULTADOS

Déficit de elementos traza (ET) Vs Cicatrización. (Tabla 2 y 3)

En el 2008 dos investigaciones analizaron los déficits de ET, Khorasani G et al.⁶⁰ relacionaban los niveles plasmático bajos de zinc y cobre en 37 pacientes con diferentes grados de quemaduras térmicas (16 pacientes con menos del 20% SCT y 21 con el 20%-40% de su SCT) y 20 pacientes en el grupo de control, en un estudio de Caso-Control, donde se recogían los datos bioquímicos de los niveles plasmático de Zn y Cu durante 14 días; basándose en el rol teórico de estos oligoelementos en la curación de la heridas, concluyeron exaltando la importancia de la suplementación de estos ET de forma rutinaria tras quemaduras, debido a que estos pacientes sufren pérdidas importantes de ET.

Otro estudio Piloto (observacional Transversal)⁶¹ con una muestra de 8 pacientes obesos o con sobrepeso y úlceras venosas vieron que 6 pacientes presentaban niveles bajos de al menos uno de los nutrientes a estudio (Zinc, albúmina, Vitamina C y A), no hubo correlación entre niveles séricos de zinc, albumina y gravedad de la herida.

Zago LB⁶² y colaboradores publicaron en el 2011 un estudio prospectivo doble ciego con 50 adultos, de los cuales 43 fueron los estudiados con información completa, programados para cirugía gastroenterológica, reportando que los pacientes con niveles bajos en Zinc y vitamina A en el preoperatorio generan más complicaciones postoperatorias (dehiscencias de anastomosis, heridas infectadas, etc.) siendo marcadores previosores de riesgo quirúrgico; El seguimiento del estudio fue desde las 24 h previas a la cirugía hasta el alta hospitalaria.

Suplementación Nutricional Oral (SON) con ET Vs Prevención y/o Cicatrización. (Tabla 2 y 3)

La SNO mixta con nutrientes, entre ellos el Zinc y Vitamina C, fue temática de estudio para tres trabajos de investigación^{48,49,63} publicados entre 2008-2009, con diferentes tipos de metodología de estudio, muestras de población y naturaleza de las heridas, todos los estudios concluyen en los beneficios de la SNO mixta sobre las cicatrización de las heridas, generando un aceleración en la curación.

En el VIII Simposio Nacional de úlceras por presión y heridas crónicas celebrado en Santiago de Compostela en el 2010, Padró C⁶⁴ y Verdú J et al.⁶⁵ presentaron ponencias sobre la implicación de la complementación oral conjunta con determinados nutrientes⁶⁶ con propiedades antiinflamatorios, antioxidantes, cicatrizantes, etc. entre ellos estaba el selenio, en la cicatrización de las heridas de diferentes naturaleza en pacientes heterogéneos; Padrós C⁶⁴ expuso un estudio que estaba realizando a priori, con 24 diabéticos con úlceras plantares neuropáticas, pendiente de incorporar más pacientes, clasificándolos en dos grupos (investigación y control) con un seguimiento de 180 días y Verdú J et al⁶⁵ con 90 pacientes con 150 heridas de diferentes etiologías (58,85% úlceras venosas, 20,19% UPP de II-III y el 16,35% especificadas como "otras", 6,73% dehiscencia quirúrgicas y los restantes 2,88% ulceras neuropáticas) no infectadas, con un estudio multicéntrico, nacional, observacional prospectivo y un

Tabla 2. Análisis de Estudios Clínicos Actuales. Evidencia Científica de las heridas. Estudios 2007-2011.

Autores Años	Población y Estudios	Tipo de Intervención	Evidencias Científicas
Khorasani G et al⁶⁰ 2008	Estudio Casos-Control 37 Adultos. Quemaduras Térmicas, (20%-40% SCT*) 20 Adultos. Grupo control.	Zn, Cu Déficit	Los niveles de Zn y Cu fueron menores en los pacientes quemados en comparación con el grupo control. No se localizó diferencia entre el área de superficie quemada y los niveles de Zn y Cu entre los grupos.
Tobón J et al⁶¹ 2008	Observacional Transversal Estudio Piloto 8 Adultos con Sobrepeso u Obesidad con Úlceras venosas.	Zn + Vitamina C y A Albúmina Déficit	Seis de los pacientes presentaban niveles séricos bajos de algunos de estos nutrientes. No hubo correlación entre los niveles séricos de Zn, la albúmina y gravedad de las heridas.
Heyman H et al.⁴⁸ 2008	No Aleatorio, abierto, sin grupo de placebo Multicéntrico 245 Ancianos con UPP [†] (II-IV).Residencias.	Zn + Proteína, Arginina, Vitamina C y E SON[‡]	Se produjo una reducción a la mitad en el área de la superficie (53%) de la UPP [†] en estos pacientes ancianos.
Barbosa E et al.⁶³ 2009	Prospectivo, Aleatorio, doble ciego con placebo controlado. Piloto 32 Niños Quemados.	Zn + Vitamina C y E SNO[‡]	El tiempo de cicatrización de las heridas fueron menor en el grupo suplementado y se produce una mejora la protección antioxidante contra el estrés oxidativo.
Cereda E et al.⁴⁹ 2009	Ensayo Controlado Aleatorio (ECA) Multicéntrico 28 Ancianos con UPP [†] (II-IV)	Zn + Proteína, Arginina, Vitamina C SNO[‡]	La tasa de curación de UPP [†] se apresia cuando se administra SNO [‡]
Padrós C.⁶⁴ 2010	Estudio N/e[§] 24 Diabéticos neuropáticos con úlceras plantares.	Se + Otros Nutrientes⁶⁶ SNO[‡]	Al suplementar con esta fórmula se origina un incremento de la cicatrización de las heridas (favorece el tejido de granulación). Disminuye el tiempo de curacion de las úlceras plantares.
Verdú J.⁶⁵ 2010	Multicéntrico, Observacional, Prospectivo 90 pacientes, 150 Lesiones (úlceras Venosas, UPP II-III, dehiscencia quirúrgicas, ulcers neuropáticas y otras heridas), no infectadas.	Se + Otros Nutrientes⁶⁶ SNO[‡]	Se merman el área de las heridas no infectadas y acelera la cicatrización.
Gómez MB et al⁶⁸ 2010	Prospectivo Aleatorio 82 adultos con neoplasia del tracto digestivo Bajo (colorrectal)	Mn, Zn, Cu, Fe, Se + Otros Nutrientes^{68,70} FCE[¶]	El grupo de DNS ^{**} presentaron mayores incidencias de infecciones en la herida quirúrgica, un 36%. En las dehiscencias de sutura de pared abdominal (8%) y de anastomosis (12%) el grupo de DNS ^{**} fue mayor (Con poca diferencia significativa)
Giladi AM et al⁶⁷ 2011	Cohorte Retrospectivo 4294 pacientes con trauma críticos.	Se + Vitamina C, alfa-tocoferol SNO[‡]	La SON [‡] atenúan las complicaciones de la pared abdominal y las infecciones en la heridas quirúrgicas
Zago LB et al⁶² 2011	Prospectivo doble Ciego 50 adultos con Cirugía programada de Gastroenterológica.	Zn + Vitamina A Déficit	Bajos niveles de Zn y Vitamina A están presentes en pacientes con infamación y son marcadores previsores del riesgo quirúrgico. Bajos niveles de Zn preoperatorios dan más complicaciones postoperatorias (heridas infectadas, dehiscencias de anastomosis, fistulas, etc.)
Gómez MB et al⁶⁹ 2011	Prospectivo Aleatorio 50 adultos con Cirugía programada oncológica de Neoplasia del tracto digestivo Superior.	Mn, Zn, Cu, Fe, Se + Otros nutrientes⁷⁰ FCE[¶]	Los DS ^{††} no presentaron infección de la herida quirúrgica. No se produjo dehiscencias de la pared abdominal en ningún paciente; En las dehiscencias de sutura de las anastomosis no se obtuvo diferencias estadísticas significativas entre ningún grupo.

*SCT: Superficie Corporal Total. † UPP: Úlceras por presión. ‡ SNO: Suplementación Nutricional Oral. § N/e: No especifica el tipo de estudio. ¶ FCE: Fórmulas orales completas Especiales (Con Sustancias inmunomoduladoras). **DNS: Desnutridos no suplementados. ††DS: Desnutridos suplementados.

Tabla 3. Contexto Clínico, tipos, cantidad de nutrientes, duración de la suplementación oral y tiempo de seguimiento del estudio.

Autores	Tipo Estudio	Contexto Clínico	Déficit ET/SNO*	Seguimiento / Duración
Khorasani G.⁶⁰	Observacional, Casos-Control	HOSPITALARIO QUEMADOS IRÁN	1.Grupo Caso [†] Zn= 46,4 ± 21,4mg / dl, 43,1 ± 20 mg / dl, 36,9 ± 21,1 mg / dl; Cu= 73,8 ± 12,1 mg / dl, 73,5 ± 11,3 mg / dl, 72,3 ± 10,2mg/ dl, 2.Grupo Caso [†] Zn=49,8 ± 22,1 mg / dl, 43 ± 23,9mg / dl, 38 ± 22,4mg / dl; Cu= 71,8 ± 6,3mg / dl, 71,8 ± 6,1mg/ dl, 69,5 ± 5,6 mg / dl.	14 días (desde la admisión)
Tobón J.⁶¹	Observacional, Transversal. Piloto.	SOBREPESO/ OBESOS EEUU	Zn= N/e [‡]	N/e [‡]
Zago LB.⁶²	Prospectivo Doble Ciego	HOSPITALARIO QUIRÚRGICO ARGENTINA	Zn= <70 µg/dl Deficiencia severa Zn=70-80µg/dl Deficiencia marginal	24h. antes de la cirugía hasta el alta Hospitalaria
Heyman H.⁴⁸	No aleatorio, Abierto, sin Grupo de Placebo.	MULTICÉNTRICO RESIDENCIAS LARGA ESTANCIA. LUXEMBURGO Y BÉLGICA	Zn=21mg/día Proteína= 46g/día Arginina=6,9g/día Vitamina C= 575mg/día Vitamina E=87mg/día	9 semanas de SNO
Barbosa E.⁶³	Prospectivo, Aleatorio, doble ciego con placebo controlado. Piloto	HOSPITALARIO QUEMADOS BRASIL	Zn= 2,0 veces la cantidad recomendada. Vitamina C= 1,5 veces [§] Vitamina E= 1,35 veces [§]	7 días adm. de suplementos, a partir del 2º día de ingreso.
Cereda E.⁴⁹	Ensayo Controlado Aleatorio (ECA)	MULTICÉNTRICO RESIDENCIAS LARGA ESTANCIA. ITALIA	Zn=18mg/día Proteína=30g/día Arginina=6g/día Vitamina C= 500mg/día	12 Semanas
Padrós C.⁶⁴	N/e [‡]	HOSPITALARIO DIABÉTICOS ESPAÑA	Se=N/e [‡] cada 12h. Otros Nutriente ⁶⁶	180 días
Verdú J.⁶⁵	Observacional, Prospectivo.	MULTICÉNTRICO QUIRÚRGICOS, DIABÉTICOS, OTROS. HOSPITALARIO ESPAÑA	Se= N/e [‡] Otros Nutriente ⁶⁶	8 semanas
Gómez MB.⁶⁸	Prospectivo Aleatorio	HOSPITALARIO QUIRÚRGICO ESPAÑA	Formula inmunomoduladoras: Mn=1,4mg/día, Zn= 10mg/día, Cu=1,2mg/día Fe=8mg/día, Se=31,2mcg7día Otros Nutrientes ^{68,70}	Desde 10 antes intervención (adm. Fórmula nutricional). Julio de 2006- Julio de 2010
Giladi AM.⁶⁷	Observacional Cohorte Retrospectivo	HOSPITALARIO QUIRÚRGICO EEUU	Se= 200 mcg/día/ 7días Vitamina C=1000mg/8h/ 7días Alf-tocoferol= 1000 UI/8h/ 7días	Cohorte retrospectivo: 1 Oct/ 2005-30 Sep./2006 Cohorte Comparación: 1 Oct./2004-30 Sep./2005
Gómez MB.⁶⁹	Prospectivo Aleatorio	HOSPITALARIO QUIRÚRGICO ESPAÑA	Formula inmunomoduladoras: Mn=1,4mg/día, Zn= 10mg/día, Cu=1,2mg/día, Fe=8mg/día, Se=31,2mcg7día Otros Nutrientes ^{68,70}	Desde 10 antes intervención (adm. Fórmula nutricional). Julio de 2006 - Marzo de 2009

***Déficit de ET o SNO:** Valores de referencia de déficit y composición y cantidad de nutrientes en la Suplementación nutricional Oral.
[†]: Promedio de niveles de Zn y Cu los días 3, 7,14 tras admisión. [‡] **N/e:** No se especifica el dato. [§]: El nivel de consumo superior.

seguimiento de 8 semanas, expusieron en el simposio que este complemento nutritivo, mejora la cicatrización de las heridas (reduce el área y el tiempo de curación, acelera el proceso, estimula el tejido de granulación).

Giladi AM et al.⁶⁷ elaboraron una publicación reciente en el 2011 con un estudio amplio de 4294 pacientes con trauma grave (2272 pacientes suplementados, en comparación a los 2.022 pacientes no suplementados con un seguimiento respectivamente de más de un años en cada grupo), de cohorte retrospectivo, evaluaron la importancia de la SNO mixta con Selenio, alcanzando resultados favorables (reducción en la infección de la herida quirúrgica y complicaciones de la pared abdominal).

Gómez MB et al.⁶⁸⁻⁶⁹ confeccionaron dos artículos prospectivos aleatorios con símil línea de investigación en pacientes con neoplasia del tracto digestivo Bajo⁶⁸ (publicado 2010) y Superior⁶⁹ (publicado 2011), donde descubrían los beneficios de una fórmula completa oral especial con sustancias inmunomoduladoras⁷⁰, como el Mn, Zn, Cu, Se y Fe, entre otros nutrientes. Los pacientes con neoplasia colorrectales complementados tenían menos complicaciones de dehiscencias de anastomosis y suturas de la pared abdominal, aunque estadísticamente los datos eran poco significativo, y menor incidencias de infecciones de las heridas quirúrgicas, un 14,3%. En el estudio con pacientes con neoplasia del tracto digestivo superior, destacar que los pacientes complementados no tuvieron ninguna infección de la herida quirúrgica.

Ensayos Clínicos de Intervención, Pendientes de Publicación de Resultados

-De Prevención

En Israel se completo en el 2008 un ensayo clínico⁷¹ en fase 4, aleatorio, de asignación paralelo y doble ciego, cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia de la administración oral de Zinc para la prevención de la mucositis oral en 40 pacientes adultos con altas dosis de quimioterapia con apoyo de células madres. Los investigadores apoyan su hipótesis en la asociación existente entre déficit de zinc y retraso en la cicatrización y alteración de la inmunidad, así que la suplementación podría ser beneficiosa en la prevención.

En Teherán, en la Universidad de ciencias médicas, se encuentra un estudio en Fase 1 y 2 de ensayos clínicos aleatorio⁷², doble ciego, paralelo, donde se están reclutando a pacientes adultos (estimación actual de

76 pacientes) que reciben quimioterapia a altas dosis con trasplantes de células madre hematopoyéticas para investigar el efecto del selenio vía oral en la prevención de la mucositis oral de estos pacientes, con una media de seguimiento de 3 semanas. La fecha estimada de finalización del estudio es en diciembre del 2012. Respaldan la hipótesis de estudio en las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que posee el selenio.

- De Tratamiento

En agosto del 2011 finalizó un Ensayo Clínico Aleatorio⁷³ con 30 pacientes adultos con lesiones por quemaduras, en fase 1, paralelo y abierto en EEUU; Están investigando sobre la hipótesis de la eficacia de la SNO con vitaminas (B₁, C) y minerales (Selenio y Zinc) en el proceso de recuperación de pacientes adultos con quemaduras durante un periodo de seguimiento de 14 día.

En Irán durante el mes de abril del 2009 se llevó a cabo la finalización primaria de recogida de datos para un Ensayo Clínico Aleatorio⁷⁴, de asignación paralelo, doble ciego, en fase 2, con 14 pacientes con úlceras bucales recurrentes por estomatitis con más de 10 años de recidivas, cuyo objetivo de estudio es evaluar la eficacia de los SNO con Zinc (formato cápsulas, Sulfato de Zinc) en la tasa de curación de estas úlceras de la mucosa oral durante un periodo de 5 meses. Los autores basa el ensayo en la potencia de catalización del zinc en la cicatrización, al igual que sus deficiencias retardan la cicatrización.

DISCUSIÓN

Los estudios analizados en esta revisión literaria son escasos y dificultan la evaluación de la evidencia científica sobre la hipótesis a estudio, por la multiplicidad de las poblaciones, diferentes diseños metodológicos y escasos número de pacientes, seguimientos a corto plazo, distintas dosis y composición de SNO mixta, contextos clínicos desiguales, etc.,(Tabla 2 y 3) además, a todo esto le añadimos la complejidad que supone estudiar los efectos moduladores de los nutrientes en las heridas de pacientes con variables patologías clínicas⁸.

Lo expuesto anteriormente, no discrepa de lo que se ha ido realizando en años anteriores^{4,7,8,10,12,14,16-17,75,76}, seguimos rigiéndonos por una terapéutica de conocimientos tradicionales y empíricos en vez de tomar acciones científicas, basada en una fuerte evidencia, con afianzada base metodológico y sin conflictos de intereses⁷⁷.

Los estudios en estos últimos 5 años se han orientado a la investigación de la SNO mixta con diversas dosis y nutrientes, entre ellos los ET (Tabla 3.), esto dificulta un análisis concluyente de la estimación individual de cada ET y su rol la prevención y/o tratamiento.

Cuando se estudia la administración oral exclusiva de un oligoelemento y su participación en las heridas las conclusiones no son tan favorables, artículos menos recientes, afirman que la suplementación del sulfato de zinc para tratar las úlceras venosas o arteriales en las piernas no parece ayudar⁷⁵; Langer G et al⁷⁶ y Luis D et al⁷⁸ publicaron un estudio donde no pudieron llegar a unas conclusiones consistentes sobre la relación de Zinc oral y beneficios significativos en el tratamiento de las UPP.

Actualmente existe una línea abierta de investigaciones con Ensayos Clínicos en diferentes fases de sus objetivos, evaluando la eficacia de la administración de zinc y/o Selenio oral en mucositis oral, estomatitis oral y pacientes con quemaduras⁷¹⁻⁷⁴, están pendientes de publicación de resultados, pero parecen estudios prometedores.

Aunque los artículos de Gómez MB⁶⁸⁻⁶⁹ con FCE no se ajusta a la los criterios de selección de la hipótesis de estudio por ser una fórmula completa comercializada⁷⁰ y no un suplemento³⁶, he querido añadirlos porque poseen una amplia gama de ET, tratando así de ampliar y enriquecer la información sobre los efectos de los oligoelementos a estudio en esta revisión.

En las investigaciones de Verú J⁶⁵ y Padrós C⁶⁴ el nutriente principal de su estudio no es el Selenio, sino el ácido Alfa-Lipoico, ambos, son parte integrante de un complemento alimenticio⁶⁶, donde su ficha técnica no especifica la proporción de nutrientes que componen la mezcla, Tabla 3.

Los estudios elaborados sobre déficit de ET⁶⁰⁻⁶² son limitados y con muestras reducidas de diversos pacientes, aunque reflejan la relación de bajos niveles ET (Zn, Se) Versus infección de herida quirúrgica, dehiscencia de anastomosis, cicatrización etc., no son concluyentes. Debemos de tener cautela a la hora de interpretar los niveles séricos de los ET, porque pueden darse niveles bajos en un trauma o respuesta inflamatoria y no ser una carencia clínica⁷⁹, también es difícil conocer la causa real de las deficiencias durante los procesos inflamatorios⁶².

La implicación teórica²⁵ que ejercita los ET como el Zn, Se, Cu y Fe como inmuno-nutrientes quedan plas-

mado en los trabajos actuales de Zago LB⁶², Giladi AM⁶⁷, Gómez MB⁶⁸⁻⁶⁹ y colaboradores, al igual que en publicaciones anteriores.⁴⁴⁻⁴⁵

Como antioxidantes²⁴ tenemos al Zn, Cu, Mn y Se, los cuales juegan un papel sustancial en condiciones de estrés oxidativo, como le sucede a pacientes quemados, críticos, etc. No obstante, existen muchos artículos que respaldan las intervenciones nutricionales por vía enteral y parenteral⁸⁰⁻⁸¹ con antioxidantes, pero solo se ha localizado un estudio reciente⁶³ donde la administración vía oral con Zn, vitamina C y E mejoran la acción protectora del estrés oxidativo en niños con quemaduras.

La mayoría de los estudios analizados resaltan los beneficios de la SNO mixta con ET en la mejora de la cicatrización de las heridas de diferente naturaleza e independientemente del estado clínico del paciente y mayoritariamente en el contexto de Atención especializada Hospitalaria (Tabla 2 y 3).

Los artículos apuntan prácticamente por igual en la investigación de intervenciones nutricionales tanto en heridas crónicas como agudas, difiriendo de lo que se ha plasmado en otros documentos⁸². Cabe destacar que el ET más estudiado y con mayor repercusión en el tratamiento de las heridas es el Zn.

CONCLUSIÓN

La realidad discrepa de la teoría: Teóricamente los elementos traza juegan indirectamente un papel importante en el proceso de cicatrización de la heridas, de tal manera que existe una interrelación bidireccional entre: "Déficit símil demora de cicatrización", "Suplementación símil potenciación de la cicatrización"; La realidad es otra, los estudios experimentales sobre las intervenciones nutricionales con suplementos orales con elementos traza en la prevención y/o tratamientos de las heridas son escasos, con metodología precaria y en ocasiones debatidos.

A modo de Conclusión, se necesitan más estudios con mejor calidad metodológica para poder extraer conclusiones basadas en la evidencia, existen muchos interrogantes en este tema, pero se puede manifestar con cierta seguridad que los Elementos traza poseen propiedades antioxidantes, inmunológicas, cicatrizantes, etc., que sirven como instrumentos terapéuticos en la optimización de la cicatrización de las heridas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flandrin JL, Montanari M. Historia de la alimentación. 2ª ed. Gijón: Trea DL; 2004.
2. Martínez F, Soldevilla JJ. El cuidado de las heridas: evolución histórica. (1ª parte) Gerokomos/Helcos.1999;10(4):188-92.
3. Martínez F, Soldevilla JJ. El cuidado de las heridas: evolución histórica. (2ª parte) Gerokomos/Helcos. 2000;11(1):38-46.
4. Crowe T, Brockbank C. Nutrition Therapy in the Prevention and Treatment of Pressure Ulcers. Wound Prac Res.2009;17(2):90-9.
5. Stechmiller JK. Understanding the Role of Nutrition and Wound Healing. Nutr Clin Pract. 2010;25(1):61-8.
6. Kavalukas SL, Barbul A. Nutrition and Wound Healing: An Update. Plast Reconstr Surg. 2011;127(1):38-43.
7. Collins C. Nutrition and Wound Care. Clinical Nutrition Highlights. 2006; 21(3):2-7.
8. Doley J. Nutrition management of pressure ulcers. Nutr Clin Pract. 2010; 25:50-60.
9. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. Curr Opin Clin Nutr Metab Care.2008; 11:281-8.
10. Maklebust J, Sieggreen M. Pressure ulcers: Guidelines for Prevention and Management.3rd ed. Pennsylvania: Springhouse Corp; 2001.
11. Todorovic V. Food and Wounds: Nutritional Factors in Wound Formation and Healing. Clin Nutr Update.2003;8(2):6-9.
12. Shepherd AA. Nutrition for optimum wound healing. Nurs Stand. 2003;18(6):55-8.
13. Demling RH. Nutrition, Anabolism, and the wound Healing Process: An Overview. ePlasty. 2009; 9:9.
14. Seró E, Pérez A, Navarro O, Jové, Evidencia Científica de los suplementos nutricionales en la prevención y curación de las úlceras por presión. Revisión de la literatura existente. En: Heridas y Globalización VII simposio nacional de úlceras por presión y heridas crónicas, 1er Congreso Latinoamericano sobre Úlceras y Heridas del 12-14 nov. Tarragona (España): GNEAUPP; 2008. p. 231.
15. Marinelo Roura J. Abordaje integral de la cicatrización de las heridas crónicas e importancia de la nutrición. En: Nuevas estrategias para mejorar y acelerar la cicatrización: balnimax VIII simposio nacional de úlceras por presión y heridas crónicas, 10-12 nov. Santiago de Compostela (España): GNEAUPP; 2010.p 2-3.
16. National Pressure Ulcer Advisory Panel and European Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: clinical practice guideline. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009.
17. Verdú J, Perdomo E. Nutrición y Heridas crónicas. En: Heridas y Globalización VII simposio nacional de úlceras por presión y heridas crónicas, 1er Congreso Latinoamericano sobre Úlceras y Heridas del 12-14 nov. Tarragona (España): GNEAUPP; 2008. p. 90.
18. De Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT. Vitaminas y oligoelementos en nutrición artificial. En: Celaya Perez S, ed. Tratado de nutrición (Tomo 1). Madrid: Aula Medica 1998; 261-77.
19. Shenkin A. The key role of micronutrients. Clin Nutr.2006; 25(1):1-13.
20. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. JPEN J Parenter Enteral Nutr.2009;33(5):548-62.
21. Alonso A. Micronutrientes, minerales y agua. En: Calvo SC, Gómez C, Planas M, Editor. Manual de nutrición artificial domiciliaria. Madrid: UNED;2008.p.43-61.
22. Hallberg L, Sandström B, Aggett, PJ. Iron, Zinc and Other Trace Elements. In: Garrow JS, James WPT(eds.). Human Nutrition and Dietetics (9th Edition). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993: 174-207.
23. Ortiz C, Gómez-Tello V, Serón C. Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. Nutr. Hosp. [revista en la Internet]. [citado 2012 Mayo 29]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000500004&lng=es
24. Barbosa KBF, Bressan J, Zulet MA, Martínez JA. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. Anales Sis San Navarra. 2008; 31(3): 259-80.
25. Schloerb PR. Immune-enhancing diets: Products, components, and their rationales. JPEN.2001; 25: 3-7.
26. National Research Council, Subcommittee on the 10th Edition of the RDAs, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences. Recommended Dietary Allowances. 10th ed.Washington, DC: National Academy Press; 1989.
27. Prasad AS. Zinc: an overview. Nutrition.1995;11:93-99.
28. Fernandez-Madrid F, Prasad AS, Oberleas D. Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen, and noncollagenous protein of the connective tissue. J Lab Clin Med.1973;82:951-61.
29. Kiremidjan-Shumacher L, Roy M, Wishe HL et al. Selenium and immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and production of interleukin 1 and interleukin2. Proc Soc Exp Biol Med.1990;193:136-42.
30. Hampel G, Watanabe K, Weksler BB et al. Selenium deficiency inhibits prostacyclin release and enhances production of platelet activating factor by human endotelial cells. Biochim Biophys Acta.1989;1006:151-8.
31. Asociación nacional de elementos traza (ANET) [sede web].Madrid: ANET; 2012 [citado 25 mayo 2012]. Boletín de oligoelementos [aprox 3 pantallas]. Disponible en: <http://anetes.es/boletines/boletin-6-2011.pdf>
32. Beaumont C, Simon M, Fauchet R et al. Serum ferritin as a possible marker of the hemochromatosis allele. N Engl J Med.1979; 301:169-74.
33. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A et al. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. ALAN. 2003;53(2):119-32.

34. Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg.* 2005;31:837-47.
35. Tian X, Zhang Z, Wang S, Diao Y, Zhao Z, Lv D. Copper-aurine (CT): a potential organic compound to facilitate infected wound healing. *Med Hypotheses.* 2009;73(6):1048-50.
36. NADYA-SENPE [Sede web]. Madrid: SENPE [Citado 30 de Mayo]. Grupo de trabajo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria- NADYA [aprox 74 pantallas]. Disponible en: https://nadya-senpees.sserver.es/pdf/Guia_NED.pdf
37. European Wound Management Association (EWMA). Documento de Posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización: un enfoque integral. Londres: MEP Ltd, 2008.
38. Dornier B, Posthauer ME, Thomas D, and the 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; 22(5): 212-21.
39. Whitney J, Phillips L, Aslam R, Barbul A, Gottrup D, Gould L et al. Guidelines for the treatment of pressure ulcers. *Wound Rep Reg.*2006; 14(6):663-79.
40. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2008; 300(22): 2647-62.
41. Widish DE. An evidence-based approach for Dietitian prescription of multiple vitamins with minerals. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104:779-86.
42. Thomas DR. Specific nutritional factors in wound healing. *Adv Wound Care.* 1997;10(4):40-3.
43. Ortiz MA, López T, Ortiz A, Lucena R, Farouk M. Úlceras por presión y heridas crónicas: Revisión de las evidencias científicas sobre su prevención. *Span. J. Surg. Res.*2012; 15(1):13-5.
44. Keele AM. Two phase randomised controlled clinical trial of post-operative oral dietary supplements in surgical patients. *Gut.* 1997; 40(3):393-9.
45. Chandra RK. Efecto de los suplementos de vitaminas y oligoelementos sobre la respuesta inmunitaria y las infecciones en los individuos ancianos. *The Lancet.* 1993; 22(4): 197-200.
46. De Luis DA, Aller R, Izaola O. Nutrición artificial perioperatoria. *An Med Interna.*2008; 25 (6): 297-300.
47. Bourdel-Marchanson I. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitain Geriatrique d'Evaluation. *Nutrition.* 2000; 16(1):1-5.
48. 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; 17(11): 476-80.
49. 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. *Am Soc Geriatr.*2009;57(8):1395-402.
50. Stratton RJ, Elia M. A critical, systematic analysis of the use of oral nutritional supplements in the community. *Cinical Nutrition.*1999; 18 (2): 29-84.
51. Teller P, White TK. The physiology of wound healing: Injury through maturation. *Surg Clin North Am.* 2009; 89: 599-610.
52. Lazarus GS, Cooper MS, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol.*1994; 130(4): 489-93.
53. Bellon JM. Biología y cicatrización de las heridas quirúrgicas. Incisión quirúrgica abdominal. En: Parrilla P, Landa JJ, editores. *Cirugía AEC.* 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA; 2010.p. 93-102.
54. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89:219-29.
55. Queen D. The emergence of a clinical specialty in wound care. *International Wound Journal.*2010; 7(1):3-4.
56. Clark M, Bours G, Defloor T (on behalf of the EPUAP Prevalence Working Group). Pressure Ulcer Prevalence Monitoring Project. Summary report on the prevalence of pressure ulcers. EPUAP Review. 2002; 4(2).Disponible en: http://www.epuap.org/review4_2/page8.html
57. Soldevilla JJ, Torra JE, Verdú J, López P.3.er 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.
58. Bennett G, Dealey C, Posnett J. The cost of pressure ulcers in the UK. *Age Ageing.* 2004; 33:230-35.
59. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid, 2006.
60. Khorasani G, Hosseinimehr SJ, Kaghazi Z. The alteration of plasma's zinc and copper levels in patients with burn injuries and the relationship to the time after burn injuries. *Singapore Med J.* 2008; 49 (8): 627-30.
61. 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.
62. Zago LB, Danguise E, González CA, Río ME, Callegari M. Niveles de vitamina A y zinc en pacientes de cirugía gastroenterológica: Relación con la inflamación y la aparición de complicaciones post-operatorias. *Nutr. Hosp.* 2011; 26(6):1462-8.
63. Barbosa E, Faintuch J, Machado Moreira EA, et al. Supplementation of Vitamin E, Vitamin C, and Zinc Attenuates Oxidative Stress in Burned Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Burn Care Res.*2009; 30(5):859-66.
64. Padrós C. Acción de un complemento alimenticio a base de ácido α -Lipoico en el tratamiento de las úlceras neuropáticas. En: Nuevas estrategias para mejorar y acelerar la cicatrización: balnimax VIII simposio nacional de úlceras por presión y heridas crónicas, 10-12 nov. Santiago de Compostela (España): GNEAUPP; 2010.p 10-11.

65. Verdú J. Evidencias científicas sobre la actividad el ácido alfa-Lipoico y presentación de nuevos estudios. En: Nuevas estrategias para mejorar y acelerar la cicatrización: balnimax VIII simposio nacional de úlceras por presión y heridas crónicas, 10-12 nov. Santiago de Compostela (España): GNEAUPP; 2010.p 4-5.
66. BAMA-GEVE [sede web].Barcelona: Bamageve [citado 08 Jun 2012]. Product [aprox 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.bamageve.es/docs/Folleto%20Balnimax.pdf>
67. Giladi AM, Dossett LA, Fleming SB, Abumrad NN, Cotton BA. High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients. *Injury*.2011;42(1):78-82.
68. Gómez MB, García-Talavera NV, Sánchez C, Zomeño AI, Nicolás M, Gómez MJ, et al.Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal. *Nutr Hosp*.2010; 25(5):797-805.
69. Gómez MB, García Talavera NV, Monedero T, Sánchez C, Zomeño AI, Nicolás M. et al. Evaluación de la terapia nutricional perioperatoria en pacientes con neoplasia del tracto gastrointestinal superior. *Nutr. Hosp*. 2011; 26(5):1073-80.
70. Nestle Health Science [sede web].Switzerland: Nestle Health Science [citado 05 Jun 2012]. Product [aprox 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.impactinformation.com/products/oralimpact/nutritional.htm>
71. ClinicalTrials [Base de datos en internet].Bethesda: U.S.National Library of Medicine; 2002. [actualizada 02 Octubre 2008; acceso 13 de Junio 2012]. Clincltrials.gov [aprox 4 pantallas]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449592?>
72. ClinicalTrials [Base de datos en internet].Bethesda: U.S.National Library of Medicine; 2002. [actualizada 31 mayo 2012; acceso 13 de Junio 2012]. Clincltrials.gov [aprox 4 pantallas]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01432873>
73. ClinicalTrials [Base de datos en internet].Bethesda: U.S.National Library of Medicine; 2002. [actualizada 07 septiembre 2011; acceso 13 de Junio 2012]. Clincltrials.gov [aprox 5 pantallas]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879723>
74. ClinicalTrials [Base de datos en internet].Bethesda: U.S.National Library of Medicine; 2002. [actualizada 27 septiembre 2010; acceso 13 de Junio 2012]. Clincltrials.gov [aprox 5 pantallas]. Disponible en <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01210014>
75. Wilkinson EAJ, Hawke CC. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art. No.: CD001273. DOI: 10.1002/14651858.CD001273.
76. Langer G, Knerr A, Kuss O, Behrens J, Schlömer GJ. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003216. DOI: 10.1002/14651858.CD003216.
77. Doval Hernán C. ¿Es fiable lo que leemos en las revistas médicas?: Resultados diferentes según el patrocinio de los ensayos clínicos. *Rev argent. cardiol*. 2007; 75(6): 498-502.
78. Luis D. de, Aller R. Revisión sistemática del soporte nutricional en las úlceras por presión. *An. Med. Interna*. 2007; 24(7):335-38.
79. Patel GK. The role of nutrition in the management of lower extremity wounds. *J Low Wxtrem Wounds*. 2005;4:12-22.
80. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations.*Am J Clin Nutr*.2007; 85(5): 1293-300.
81. Berger MM. Antioxidant micronutrients in major trauma and Burns: Evidence and Practice. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(5):438-49.
82. Verú J, Perdomo. Nutrición y Heridas Crónicas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº12. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramientos en Úlceras por presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2011.